I595004

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I595004 B**

(45)公告日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：105114562 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/745 (2006.01)* *C12N15/62 (2006.01)*
A61K38/36 (2006.01) *A61P7/04 (2006.01)*

(30)優先權：2010/11/03 美國 61/456,298

(71)申請人：介控生化科技公司 (美國) CATALYST BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：馬迪森 愛德恩L MADISON, EDWIN L. (US)；丹諾斯 克利斯多福 THANOS, CHRISTOPHER (US)；布勞斯 葛蘭特 艾爾斯沃斯 BLOUSE, GRANT ELLSWORTH (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 2007/149406A2 WO 2009/137254A2

Rohlena J et al., "Residues Phe342-Asn346 of Activated Coagulation Factor IX Contribute to the Interaction with Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein", The Journal of Biological Chemistry, vol.278, no.11, p.9394-9401, 2003/03/14

審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：46 項 圖式數：2 共 797 頁

(54)名稱

經修飾之第九因子多胜肽及其用途

MODIFIED FACTOR IX POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供經修飾之第九因子(FIX)多胜肽及其用途。此等經修飾之 FIX 多胜肽包括 FIXa 及其他形式之 FIX。在所提供之經修飾之 FIX 多胜肽中有活性已改變，典型地為促凝血活性已改變，包括促凝血活性增加之經修飾之 FIX 多胜肽。因此，此等經修飾之多胜肽為治療劑。

Modified Factor IX (FIX) polypeptides and uses thereof are provided. Such modified FIX polypeptides include FIXa and other forms of FIX. Among the modified FIX polypeptides provided are those that have altered activities, typically altered procoagulant activity, including increased procoagulant activities. Hence, such modified polypeptides are therapeutics.

指定代表圖：

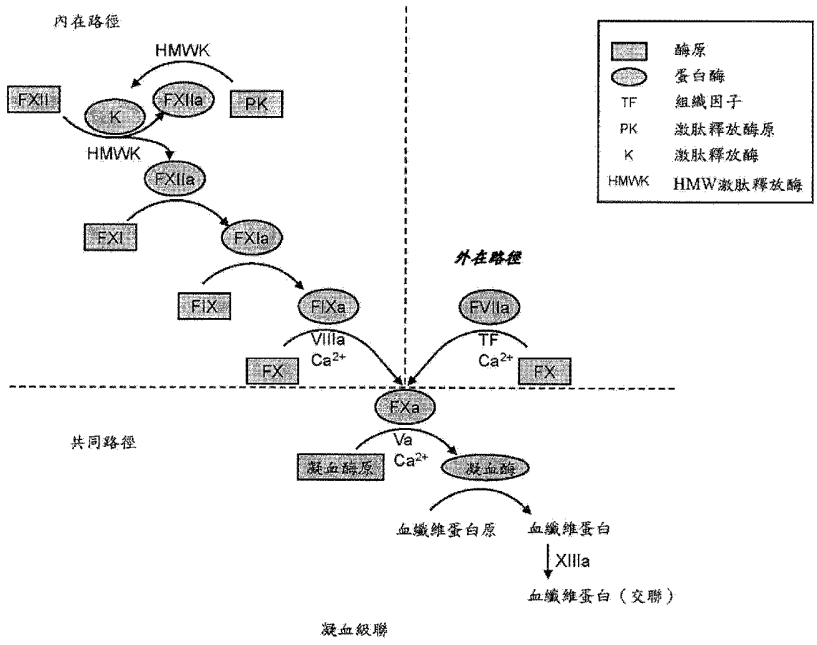

內在路徑
HMWK
FXII
K
FXIIa
PK
HMWK
FXIIa
FXI
FXIa
FIX
FIXa
VIIIa
Ca2+
FX
外在路徑
FVIIa
TF
Ca2+
FX
FXa
共同路徑
Va
Ca2+
凝血酶原
凝血酶
血纖維蛋白原
血纖維蛋白
XIIIa
血纖維蛋白（交聯）
凝血級聯
酶原
蛋白酶
TF 組織因子
PK 激肽釋放酶原
K 激肽釋放酶
HMWK HMW激肽釋放酶

圖1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

經修飾之第九因子多胜肽及其用途

MODIFIED FACTOR IX POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

【技術領域】

本發明提供經修飾之 FIX 多胜肽。該等 FIX 多胜肽經修飾而展現相較於未經修飾之 FIX 多胜肽得到改良之性質，諸如增加之凝血活性。亦提供編碼此等多胜肽之核酸分子及使用該等經修飾之 FIX 多胜肽之方法。

【相關申請案】

本申請案主張 2010 年 11 月 3 日申請之屬於 Edwin Mdison、Christopher Thanos 及 Grant Ellsworth Blouse 之題為「MODIFIED FACTOR IX POLYPEPTIDES AND USES THEREOF」的美國臨時申請案第 61/456,298 號之優先權的權益。以上提及之申請案各自的主題以完全引用的方式併入本文中。

【先前技術】

重組產生之第九因子（FIX）多胜肽已被核准用於治療血友病（hemophilia），尤其 B 型血友病。展現適用於治療溶血栓性疾病之抗凝血活性之 FIX 多胜肽亦在治療上受到關注。因此，與其他凝血因子類似，FIX 為用於促凝血及抗凝血療法之重要治療劑。

有效傳遞諸如 FIX 之治療蛋白質來達成臨床使用對醫藥科學而言為一個重要挑戰。一旦處於血流中，此等蛋白質即藉由涉及代謝以及清除之不同生理過程使用正常蛋白質消除路徑，諸如腎中之（腎小球）過濾或血液

中之蛋白水解在短時間內自循環中不斷消除。一旦處於管腔胃腸道中，此等蛋白質即由管腔蛋白酶不斷消化。後者可為一種影響在靜脈內注射中用作治療劑之蛋白質之半衰期的限制性過程。另外，血液中之抑制劑可特異性抑制治療蛋白質之活性。舉例而言，抗凝血酶（antithrombin）（AT-III）、肝素及 AT-III/肝素複合物可抑制 FIX 之凝血活性。

需要具有改良之性質的更有效之 FIX 變異體，該等性質包括改良之藥物動力學及藥力學性質、增加之催化活性、及/或增加之對抑制劑之抗性。因此，在本文之目標中，一個目標在於提供經設計而具有改良之治療性質的經修飾之 FIX 多胜肽。

【發明內容】

提供經修飾之 FIX 多胜肽。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所提供之經修飾之 FIX 多胜肽具有改良之促凝血治療性質。舉例而言，在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中有展現以下性質之多胜肽：增加之凝血活性、增加之催化活性、增加之對 AT-III、肝素及/或 AT-III/肝素複合物之抗性、及/或改良之藥物動力學性質，諸如 i）減小之清除率、ii）改變之（例如增加或減小之）分佈體積、iii）提高之活體內回收率、iv）提高之活體內總蛋白質暴露量（亦即 AUC）、v）增加之血清半衰期（α 期、β 期及/或 γ 期）、及/或 vi）增加之平均共振時間（MRT）。在一些實例中，改良之藥物動力學性質為糖基化增加及/或與低密度脂蛋白受體相關蛋白質（LRP）之結合減少的結果。亦提供編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸及使用該等經修飾之 FIX 多胜肽諸如治療出血病症之方法。

在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中有在未經修飾之 FIX 多胜肽中含

有兩個胺基酸置換的多胜肽，其中第一胺基酸置換在對應於選自以下中之位置的位置處：具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽中的 53、61、64、85、103、104、105、106、108、155、158、159、167、169、172、179、202、203、204、205、228、239、241、243、247、249、251、257、259、260、262、265、284、293、312、314、315、316、317、318、319、321、333、338、343、346、345、392、394、400、403、410、412 及 413，且第二胺基酸置換在對應於選自以下中之位置的位置處：具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽中的 5、53、61、64、85、155、158、159、167、239、260、284、293、312、318、333、338、346、400、403、410、412 及 413。

在一些實例中，第一或第二胺基酸置換為用選自以下中之胺基酸殘基置換：丙胺酸（Ala，A）；精胺酸（Arg，R）；天冬醯胺酸（Asn，N）；天冬胺酸（Asp，D）；半胱胺酸（Cys，C）；麩胺酸（Glu，E）；麩醯胺酸（Gln，Q）；甘胺酸（Gly，G）；組胺酸（His，H）；異白胺酸（Ile，I）；白胺酸（Leu，L）；離胺酸（Lys，K）；甲硫胺酸（Met，M）；苯丙胺酸（Phe，F）；脯胺酸（Pro，P）；絲胺酸（Ser，S）；蘇胺酸（Thr，T）；色胺酸（Trp，W）；酪胺酸（Tyr，Y）；及纈胺酸（Val，V），其限制條件為置換胺基酸不與其所置換之胺基酸相同。在特定實例中，第一胺基酸置換為用選自以下中之胺基酸殘基置換：丙胺酸；天冬醯胺酸；天冬胺酸；麩胺酸；麩醯胺酸；組胺酸；異白胺酸；白胺酸；離胺酸；甲硫胺酸；苯丙胺酸；絲胺酸；蘇胺酸；酪胺酸；及纈胺酸。舉例而言，例示性胺基酸置換包括 S53A、S61A、D64A、D64N、D85N、A103N、D104N、N105S、K106S、K106N、V108S、Y155F、Y155H、Y155Q、S158A、S158D、S158E、T159A、N167D、N167Q、

T169A、T172A、T179A、V202M、V202Y、D203M、D203Y、A204M、A204Y、K228N、E239A、E239N、E239S、E239R、E239K、T241N、H243S、K247N、N249S、I251S、H257F、H257E、H257F、H257Y、H257S、Y259S、N260S、A262S、K265T、Y284N、K293E、K293A、R312Q、R312A、R312Y、R312L、F314N、H315S、K316S、K316N、K316A、K316E、K316S、K316M、G317N、R318A、R318E、R318Y、R318N、S319N、A320S、L321S、K321N、R333A、R333E、R333S、R338A、R338E、R338L、T343R、T343E、T343Q、F344I、Y345A、Y345T、N346D、N346Y、K392N、K394S、K400A、K400E、R403A、R403E、E410Q、E410N、E410D、E410S、E410A、T412A、T412V 或 K413N。其他例示性胺基酸置換為保守性胺基酸置換。

在一些情況下，第二胺基酸置換為用選自以下中之胺基酸殘基置換：丙胺酸；精胺酸；天冬醯胺酸；天冬胺酸；麩胺酸；麩醯胺酸；組胺酸；白胺酸；離胺酸；苯丙胺酸；絲胺酸；蘇胺酸；酪胺酸；或纈胺酸。舉例而言，例示性胺基酸置換包括 K5A、S53A、S61A、D64A、D64N、D85N、Y155F、Y155H、Y155Q、S158A、S158D、S158E、T159A、N167D、N167Q、E239A、E239N、E239S、E239R、E239K、N260S、Y284N、K293E、K293A、R312Q、R312A、R312Y、R312L、R318A、R318E、R318Y、R318N、R333A、R333E、R333S、R338A、R338E、R338L、N346D、N346Y、K400A、K400E、R403A、R403E、E410Q、E410N、E410D、E410S、E410A、T412A、T412V 或 K413N。其他例示性胺基酸置換為保守性胺基酸置換。

在特定實例中，第一胺基酸置換在對應於選自 155、247、249、318、338、403 及 410 中之位置的位置處，諸如 Y155F、K247N、N249S、R318Y、R338E、

R403E 及 E410N。在其他實例中，第二胺基酸置換在對應於選自 155、247、249、318、338、403 及 410 中之位置的位置處，諸如 Y155F、K247N、N249S、R318Y、R338E、R403E 及 E410N。

在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中有含有選自對應於以下之胺基酸置換中之胺基酸置換的多胜肽：K400E/R403E、R318E/R403E、R318Y/E410N、K228N/R318Y、Y155F/K228N、Y155F/I251S、Y155F/N346D、Y155F/N260S、R338E/T343R、E410N/T412A、E410N/T412V、R318Y/R338E、D85N/K228N、D85N/I251S、K400A/R403A、R338A/R403A、R338E/R403E、K293A/R403A、K293E/R403E、R318A/R403A、R338E/E410N、K228N/E410N、K228N/R338E、K228N/R338A 及 R403E/E410N。

在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有一或多個其他胺基酸置換，諸如一或多個在選自以下中之位置處的胺基酸置換：具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽的 53、61、64、85、103、104、105、106、108、155、158、159、167、169、172、179、202、203、204、205、228、239、241、243、247、249、251、257、259、260、262、265、284、293、312、314、315、316、317、318、319、321、333、338、343、346、345、392、394、400、403、410、412 及 413。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可含有選自以下中之另一胺基酸置換：Y5A、S53A、S61A、D64A、D64N、D85N、A103N、D104N、N105S、K106S、K106N、V108S、Y155F、Y155H、Y155Q、S158A、S158D、S158E、T159A、N167D、N167Q、T169A、T172A、T179A、V202M、V202Y、D203M、D203Y、A204M、A204Y、K228N、E239A、E239N、E239S、E239R、E239K、T241N、H243S、K247N、N249S、I251S、H257F、H257E、H257F、

H257Y、H257S、Y259S、N260S、A262S、K265T、Y284N、K293E、K293A、R312Q、R312A、R312Y、R312L、F314N、H315S、K316S、K316N、K316A、K316E、K316S、K316M、G317N、R318A、R318E、R318Y、R318N、S319N、A320S、L321S、K321N、R333A、R333E、R333S、R338A、R338E、R338L、T343R、T343E、T343Q、F344I、Y345A、Y345T、N346D、N346Y、K392N、K394S、K400A、K400E、R403A、R403E、E410Q、E410N、E410D、E410S、E410A、T412A、T412V 及 K413N、或保守性胺基酸置換。

在一些實例中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽含有選自對應於以下之胺基酸置換中之胺基酸置換：R318Y/R338E/R403E、D203N/F205T/R318Y、R318Y/R338E/E410N、K228N/R318Y/E410N、R318Y/R403E/E410N、R318Y/R338E/R403E/E410N、D203N/F205T/R318Y/E410N、A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N、K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N、I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/R318Y/E410N/R338E、I251S/R318Y/E410N/R338E、D104N/K106S/I251S/R318Y/E410N/R338E、A103N/N105S/Y155F、D104N/K106S/Y155F、Y155F/K247N/N249S、A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N、

D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N、

Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N、

Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N、K247N/N249S/R318Y/R338E/E240N、

Y155F/R318Y/R338E/E410N、Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N、

D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S、

D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S、D104N/K106S/Y155F/K228N、

Y155F/K228N/K247N/N249S、R318Y/R338E/R403E/E410S、

R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V、R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A、

R318Y/R338E/R403E/T412A、R318Y/R338E/E410S、R318Y/R338E/T412A、

R318Y/R338E/E410N/T412V、D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N、

N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N、

Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N、Y155F/N260S/N346D、

K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N、D104N/K106S/Y155F/N260S、

Y155F/K247N/N249S/N260S、D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S、

D104N/K106S/Y155F/K228N、D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S、

D85N/D203N/F205T、D85N/D104N/K106S/I251S、K293A/R338A/R403A、

K293E/R338E/R403E、R338E/R403E/E410N、D203N/F205T/K228N、D203N/F205T/E410N、D203N/F205T/R338E、D203N/F205T/R338A、D203N/F205T/R338E/R403E、K228N/R338E/R403E、K247N/N249S/N260S、D104N/K106S/N260S、K228N/K247N/N249S/D104N/K106S、A103N/N105S/K228N、D104N/K106S/K228N、A103N/N105S/I251S、D104N/K106S/I251S、A103N/N105S/K247N/N249S、D104N/K106S/K247N/N249S、K228N/K247N/N249S、D104N/K106S/K228N/K247N/N249S、K247N/N249S/N260S、D104N/K106S/N260S、Y259F/K265T/Y345T 及 D104N/K106S/K247N/N249S/N260S。

本文亦提供在未經修飾之 FIX 多胜肽中含有修飾的經修飾之 FIX 多胜肽，其中該修飾係選自對應於以下胺基酸置換之修飾中：具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽中的 S61A、D64A、Y155F、N157D、S158A、S158D、S158E、N167D、N167Q、T169A、T172A、D203M、D203Y、A204M、A204Y、E239S、E239R、E239K、H257F、H257E、R312Y、R312L、K316M、R318E、R318Y、T343R、T343E、F344I、N346Y、K400E、E410D、E410S、E410A、T412A 及 T412V。在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有該等胺基酸置換中之兩者或兩者以上。

在特定情況下，經修飾之 FIX 多胜肽含有突變 Y155F。舉例而言，提供含有 Y155F 及在選自對應於以下之位置中之胺基酸位置處的修飾之經修飾之 FIX 多胜肽：具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽的 247、249、338、403 及 410。在一實例中，經修飾之 FIX 含有 Y155F/K247N/N249S。在

其他情況下，經修飾之 FIX 多胜肽含有突變 R318Y。舉例而言，提供含有 R318Y 及在選自對應於具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽的 338、403 及 410 之位置之胺基酸位置處的修飾（諸如 R338E、R403E 或 E410N）之經修飾之 FIX 多胜肽。

在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有一或多個在選自對應於以下之位置中之胺基酸位置處的其他修飾：具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽的 5、53、61、64、85、103、104、105、106、108、148、155、157、158、159、167、169、172、179、202、202、203、204、205、228、239、241、243、247、249、251、257、259、260、262、265、284、293、312、314、315、316、317、318、319、320、321、333、338、343、345、346、392、394、400、403、410、412 及 413。例示性修飾係選自對應於以下胺基酸置換之修飾中：K5A、S53A、S61A、D64A、D64N、D85N、A103N、D104N、N105S、N105T、K106N、K106N、K106T、V108S、V108T、T148A、Y155F、Y155H、N157D、N157Q、S158A、S158D、S158E、T159A、N167D、N167Q、T169A、T172A、T179A、V202M、V202Y、D203M、D203Y、D203N、A204M、A204Y、F205S、F205T、K228N、E239N、T241N、E239S、E239A、E239R、E239K、H243S、H243T、K247N、N249S、N249T、I251S、$$I215T、H257F、H257Y、H257E、H257S、N260S、A262S、A262T、Y284N、K293E、K293A、R312Q、R312A、R312Y、R312L、F314N、H315S、K316S、K316T、K316M、G317N、R318E、R318Y、R318N、R318A、S319N、A320S、L321N、L321S、L321T、R333A、R333E、R338A、R338E、T343R、T343E、T343Q、F344I、Y345A、Y345T、N346D、N346T、K392N、K394S、K394T、K400A、K400E、R403A、

R403E、E410Q、E410S、E410N、E410A、E410D、T412V、T412A 及 K413N。

因此，本文提供含有選自對應於以下胺基酸置換之修飾中之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽：K400E/R403E、R318E/R403E、R318Y/E410N、R318Y/R338E/R403E、D203N/F205T/R318Y、K228N/R318Y、R318Y/R338E/E410N、K228N/R318Y/E410N、R318Y/R403E/E410N、R318Y/R338E/R403E/E410N、D203N/F205T/R318Y/E410N、A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N、K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N、I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/R318Y/E410N/R338E、I251S/R318Y/E410N/R338E、D104N/K106S/I251S/R318Y/E410N/R338E、A103N/N105S/Y155F、D104N/K106S/Y155F、Y155F/K228N、Y155F/I251S、Y155F/K247N/N249S、A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N、Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N、Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N、

Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N、K247N/N249S/R318Y/R338E/E240N、Y155F/R318Y/R338E/E410N、Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N、D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S、D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S、D104N/K106S/Y155F/K228N、Y155F/K228N/K247N/N249S、R318Y/R338E/R403E/E410S、R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V、R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A、R318Y/R338E/R403E/T412A、R318Y/R338E/E410S、R318Y/R338E/T412A、R318Y/R338E/E410N/T412V、D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N、N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N、Y155F/N346D、Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N、Y155F/N260S、Y155F/N260S/N346D、K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N、R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N、D104N/K106S/Y155F/N260S、Y155F/K247N/N249S/N260S、R338E/T343R 及 D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S、D104N/K106S/Y155F/K228N、D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S、T343R/Y345T、E410N/T412A、R410N/T412V 及 R318Y/R338E。在特定實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有對應於胺基酸置換 R318Y/R338E/R403E/E410N 或 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N 之修飾。

在一些情況下，未經修飾之 FIX 多胜肽含有 SEQ ID NO:2、3、20 或 325 中之任一者所示之胺基酸序列，或為其物種變異體、或與具有 SEQ ID NO:

2、3、20 或 325 中之任一者之 FIX 具有至少 60%序列一致性的變異體，或為包含 SEQ ID NO:2、3、20 或 325 中之任一者所示之胺基酸序列的 FIX 多胜肽之活性片段。舉例而言，物種變異體可具有 SEQ ID NO:4-18 中之任一者所示之胺基酸序列。在其他實例中，與具有 SEQ ID NO: 2、3、20 或 325 中之任一者之 FIX 具有至少 60%序列一致性的變異體具有 SEQ ID NO: 75-272 中之任一者所示之胺基酸序列。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽為未經修飾之 FIX 多胜肽之活性片段;且經修飾之 FIX 多胜肽含有該(等)修飾。

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之任何經修飾之 FIX 多胜肽皆可含有一或多個引入及/或消除一或多個糖基化位點之修飾。在一些實例中，糖基化位點係選自 N-糖基化、O-糖基化及 S-糖基化位點中。在一實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，引入一或多個 N-糖基化位點。在一些實例中，在對應於選自以下中之位置之胺基酸位置處引入 N-糖基化位點：SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之 Y1、S3、G4、K5、L6、E7、F9、V10、Q11、G12、L14、E15、R16、M19、E20、K22、S24、F25、E26、E27、A28、R29、E30、V31、F32、E33、T35、E36、R37、T39、E40、F41、W42、K43、Q44、Y45、V46、D47、G48、D49、Q50、E52、S53、N54、L57、N58、G59、S61、K63、D65、I66、N67、S68、Y69、E70、W72、P74、F77、G79、K80、N81、E83、L84、D85、V86、T87、N89、190、K91、N92、R94、K100、N101、S102、A103、D104、N105、K106、V108、S110、E113、G114、R116、E119、N120、Q121、K122、S123、E125、P126、V128、P129、F130、R134、V135、S136、S138、Q139、T140、S141、K142、A146、E147、A148、V149、F150、

P151、D152、V153、D154、Y155、V156、S158、T159、E160、A161、E162、T163、I164、L165、D166、I168、T169、Q170、S171、T172、Q173、S174、F175、N176、D177、F178、T179、R180、G183、E185、D186、K188、P189、K201、V202、D203、E213、E224、T225、G226、K228、E239、E240、T241、H243、K247、N249、I251、R252、I253、P255、H257、N258、N260、A261、A262、I263、N264、K265、A266、D276、E277、P278、V280、N282、S283、Y284、D292、K293、E294、N297、I298、K301、F302、G303、S304、Y306、R312、F314、H315、K316、G317、R318、S319、L321、V322、Y325、R327、P329、L330、D332、R333、A334、T335、L337、R338、K341、F342、T343、Y345、N346、H354、E355、G357、R358、Q362、E372、E374、G375、E388、M391、K392、G393、K394、R403、N406、K409、E410、K411 及 K413。

引入糖基化之例示性修飾包括選自對應於以下胺基酸置換之修飾中之修飾：Y1N、Y1N + S3T、S3N + K5S/T、G4T、G4N + L6S/T、K5N + E7T、L6N + E8T、E7N + F9T、F9N +Q11S/T、V10N+G12S/T、Q11N + N13T、G12N + L14S/T、L14N + R16T、E15T、E15N + E17T、R16N +C18S/T、M19N + E21T、E20N + K22T、K22N、S24N + E26T、F25N + E27T、E26N + A28T、E27N + R29T、A28N + E30T、R29N+V31S/T、E30N + F32T、V31N + E33T、F32N + N34T、E33N、T35N + R37S/T、E36T、E36N、R37N、T39N + F41S/T、E40N + W42T、F41N + K43S/T、W42N +Q44S/T、K43N + Y45T、Q44N+V46S/T、Y45N + D47T、V46N +G48S/T、D47N + D49S/T、G48N +Q50S/T、D49N +C51S/T、Q50N + E52S/T、E52N + N54T、S53N + P55S/T、C56S/T、L57N+G59S/T、G59N + S61T、G60S/T、S61N + K63S/T、K63N + D65S/T、D65N + N67S/T、I66N +

S68S/T、Y69S/T、Y69N +C71S/T、S68N + E70S/T、E70N+W72S/T、W72N + P74S/T、P74N+G76S/T、F75N、G76N + E78T、E78N + K80T、F77T、F77N+G79S/T、G79N + N81S/T、K80N+C82S/T、E83S/T、E83N + D85S/T、L84N+V86S/T、D85N、V86A、V86N +C88S/T、T87N + N89S/T、I90N + N92S/T、K91S/T、I90N + N92S/T、K91N+G93S/T、R94S/T、R94N + E96S/T、K100N、A103S/T、S102N + D104S/T、A103N + N105S/T、D104N + K106S/T、V107S/T、K106N+V108S/T、V108N+V110S/T、S111N、E113N+Y115S/T、G114N + R116S/T、R116N+A118S/T、E119N +Q121S/T、K122S/T、Q121N + S123S/T、K122N+C124S/T S123N + E125S/T、E125N+A125S/T、P126N+V128S/T、A127N + P129T、V128N + F130S/T、P129N + P131S/T、F130N+C132S/T、R134N、V135N+V137S/T、S136N、S138N、V137N + Q139T、Q139N、T140N + L142S/T、S141N + L143S/T、K142N、A146N+A148S/T、E147N+V149S/T、T148N+ F150S/T、V149N + P151S/T、F150N + D152S/T、P151N+V153S/T、D152N + D154S/T、V153N+Y155S/T、D154N+V156S/T、Y155N + N157S/T、V156N、S158N + E160S/T、T159N+A161S/T、E160N + E162S/T、A161N、E162N +I164S/T、T163N + L165S/T、I164N + D166S/T、L165N + N167S/T、D166N + I168S/T、I168N+Q170S/T、T169N、Q170N、S171N +Q173S/T、T172N、Q173N + F175S/T、S174N + N176S/T、F175N + D177S/T、F178S/T、D177N、D177E、F178N + R180S/T、T179N+V181S/T、R180N+V182S/T、G183 + E185S/T、G184N + D186T、E185N+A187S/T、D186N + K188S/T、A187N + P189T、K188N+G190S/T、P189N +Q181S/T、G200N + V202T、K201N + D203S/T、K201T、V202N+A204S/T、D203N + F205S/T、E213N +W215S/T、K214T、

V223T、E224N+G226S/T、T225N+V227S/T、G226N + K228S/T、V227N + I229T、K228N、H236N + I238T、I238N + E240T、E239N、E240N + E242S/T、E242N、T241N + H243S/T、H243N + E245S/T、K247N + N249S/T、V250N + R252T、I251S/T、I251N + I253S/T、R252N + I254S/T、I253N + P255S/T、P255N + H257S/T、H257N+Y259S/T、N260S/T、A262S/T、A261N + I263S/T、A262N + N264S/T、I263N + K265S/T、K265N + N267S/T、A266N + H268S/T、D276N + P278S/T、P278N+V280S/T、E277N + L279S/T、V280N + N282S/T、Y284S/T、S283N+V285S/T、Y284N、D292N + K294S/T、K293N+Y295S/T、E294N、F299S/T、I298N + L300S/T、K301N+G303S/T、F302N、G303N +G305S/T、S304N+Y306S/T、Y306N +S308S/T、R312N + F314S/T、V313N + H315T、F314N + K316S/T、H315N +G317S/T、K316N + R138S/T、G317N、R318N+A320S/T、S319N + L321S/T、A320N + V322T、L321N + L323S/T、V322N+Q324S/T、Y325N + R327S/T、R327N + P329S/T、P329N+V331S/T、L330N + D332S/T、D332N+A334S/T、R333N、A334N+C336S/T、T335N + L337S/T、L337N、R338N、S339N + K341T、T340N + F342T、K341N、F342N + I344S/T、T343N+Y345S/T、Y345N + N347S/T、M348S/T、G352N + H354T、F353N、F353N + E355T、H354N +G356S/T、H354V、H354I、E355T、E355N+G357S/T、G356N + R358T、G357N + D359S/T、R358N、Q362N + D364S/T、V370N、T371V、T371I、E372T、E372N + E374S/T、E374N、G375N、W385N + E387T、G386N + E388T、E388N+A390S/T、A390N + K392T、M391N+G393S/T、K392N + K394S/T、K392V、G393T、G393N+Y395S/T、K394N+G396S/T、R403N+V405S/T、I408S/T、K409N + K411S/T、E410N、K411N + K413S/T 及 K413N。在一些實例中，引

入 1、2、3、4、5、6、7、8 個或 8 個以上糖基化位點。

本文亦提供相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，含有一或多個消除一或多個 N-糖基化位點之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽。舉例而言，可消除在對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之 N157 或 N167 的胺基酸位置處之 N-糖基化位點。消除 N-糖基化位點之例示性修飾包括選自對應於胺基酸置換 N157D、N157Q、N167D 及 N167Q 之修飾中之修飾。在其他實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，FIX 多胜肽含有一或多個消除一或多個 O-糖基化位點之修飾。舉例而言，可消除之 O-糖基化位點包括在對應於選自 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之 S53、S61、T159 及 T169 中的位置之胺基酸位置處之 O-糖基化位點。消除 N-糖基化位點之例示性修飾包括選自對應於胺基酸置換 S53A、S61A、T159A 及 T169A 之修飾中之修飾。

亦提供相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，含有一或多個引入及/或消除一或多個硫酸化位點之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽。在一實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有消除對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之位置 Y155 的胺基酸位置處之硫酸化位點的修飾。例示性此等修飾為對應於胺基酸置換 Y155H、Y155F 及 Y155Q 之修飾。

提供相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，含有一或多個引入及/或消除一或多個磷酸化位點之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽。在一實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有消除對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之位置 S158 的胺基酸位置處之磷酸化位點之修飾。例示性此等修飾為對應於胺基酸置換 S158A、S158D 及 S158E 之修飾。亦提供相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，含有一或多個引入及/或消除一或多個 β-羥基化位點之修飾之 FIX 多胜肽。在

一種情況下，經修飾之 FIX 多胜肽含有消除對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之位置 D64 的胺基酸位置處之 β-羥基化位點之修飾。例示性此等修飾為對應於胺基酸置換 D64N 及 D64A 之修飾。

本文提供之任何經修飾之 FIX 多胜肽皆可含有此項技術中已知之任何其他突變，諸如一或多個選自以下胺基酸置換中之修飾：Y1A、Y1C、Y1D、Y1E、Y1G、Y1H、Y1K、Y1N、Y1P、Y1Q、Y1R、Y1S、Y1T、S3T、K5A、K5I、K5L、K5F、K5E、L6A、L6C、L6D、L6E、L6G、L6H、L6K、L6N、L6P、L6Q、L6R、L6S、L6T、L6M、F9A、F9C、F9D、F9E、F9G、F9H、F9K、F9N、F9P、F9Q、F9R、F9S、F9T、F9I、F9M、F9W、V10A、V10C、V10D、V10E、V10G、V10H、V10K、V10N、V10P、V10Q、V10R、V10S、V10T、V10F、V10I、V10K、V10M、V10W、V10Y、Q11E、Q11D、Q11A、Q11C、Q11G、Q11P、G12D、G12E、G12G、G12H、G12K、G12N、G12P、G12Q、G12R、G12S、G12T、N13A、N13C、N13G、N13H、N13P、N13T、L14A、L14C、L14D、L14E、L14G、L14H、L14K、L14N、L14P、L14Q、L14R、L14S、L14T、L14F、L14I、L14M、L14V、L14W、L14Y、E15D、E15H、E15P、R16E、R16A、R16C、R16G、R16P、R16T、E17A、E17C、E17G、E17P、E17T、C18D、C18E、C18G、C18H、C18K、C18N、C18P、C18Q、C18R、C18S、C18T、M19A、M19C、M19D、M19E、M19G、M19H、M19K、M19N、M19P、M19Q、M19R、M19S、M19T、M19F、M19I、M19M、M19V、M19W、M19Y、E20A、E20C、E20G、E20P、E20T、E21A、E21C、E21G、E21P、K22H、K22P、K22T、S24H、S24P、F25A、F25C、F25D、F25E、F25G、F25H、F25K、F25N、F25P、F25Q、F25R、F25S、F25T、F25I、F25M、F25W、F25Y、E26A、E26C、

E26G、E26P、E27A、E27C、E27G、E27H、E27P、E27S、E27T、A28C、A28D、A28E、A28G、A28H、A28K、A28N、A28P、A28Q、A28R、A28S、A28T、R29A、R29C、R29G、R29P、R29F、E30D、E30H、E30P、V31A、V31C、V31D、V31E、V31G、V31H、V31K、V31N、V31P、V31Q、V31R、V31S、V31T、V31F、V31I、V31W、V31Y、F32A、F32C、F32D、F32E、F32G、F32H、F32K、F32N、F32P、F32Q、F32R、F32S、F32T、E33H、E33N、E33P、E33Q、E33S、E33T、N34E、N34D、N34F、N34I、N34L、T35D、T35E、T35A、T35C、T35G、T35P、F41A、F41C、F41D、F41E、F41G、F41H、F41K、F41N、F41P、F41Q、F41R、F41S、F41T、F41M、F41W、F41Y、W42A、W42C、W42D、W42E、W42G、W42H、W42K、W42N、W42P、W42Q、W42R、W42S、W42T、K43A、K43C、K43G、K43P、Q44P、Q44T、Q44、Y45A、Y45C、Y45D、Y45E、Y45G、Y45H、Y45K、Y45N、Y45P、Y45Q、Y45R、Y45S、Y45T、V46A、V46C、V46D、V46E、V46G、V46H、V46K、V46N、V46P、V46Q、V46R、V46S、V46T、V46F、V46I、V46M、V46W、V46Y、D47A、D47C、D47G、D47H、D47P、D47T、G48D、G48E、G48P、G48T、D49H、D49P、D49Q、D49T、Q50A、Q50C、Q50D、Q50G、Q50H、Q50P、Q50T、C51D、C51E、C51G、C51H、C51K、C51N、C51P、C51Q、C51R、C51S、C51T、E52P、E52T、S53A、S53C、S53G、S53H、S53P、S53T、N54H、N54P、N54T、L57A、L57C、L57D、L57E、L57G、L57H、L57K、L57N、L57P、L57Q、L57R、L57S、L57T、L57F、L57I、L57M、L57W、L57Y、G60C、G60D、G60H、G60P、G60T、C62D、C62H、C62P、K63T、D65H、D65T、I66A、I66C、I66D、I66E、I66G、I66H、I66K、I66N、I66P、I66Q、I66R、I66S、I66T、I66M、I66W、

I66Y、Y69A、Y69C、Y69D、Y69E、Y69G、Y69H、Y69K、Y69N、Y69P、Y69Q、Y69R、Y69S、Y69T、C71H、C71P、W72A、W72C、W72D、W72E、W72G、W72H、W72K、W72N、W72P、W72Q、W72R、W72S、W72T、W72I、W72Y、F75A、F75C、F75D、F75E、F75G、F75H、F75K、F75N、F75P、F75Q、F75R、F75S、F75T、F77A、F77C、F77D、F77E、F77G、F77H、F77K、F77N、F77P、F77Q、F77R、F77S、F77T、L84A、L84C、L84D、L84E、L84G、L84H、L84K、L84N、L84P、L84Q、L84R、L84S、L84T、L84M、L84W、L84Y、V86I、V86L、V86M、V86F、V86W、V86Y、V86A、V86C、V86D、V86E、V86G、V86H、V86K、V86N、V86P、V86Q、V86R、V86S、V86T、I90A、I90C、I90D、I90E、I90G、I90H、I90K、I90N、I90P、I90Q、I90R、I90S、I90T、I90M、I90W、K91A、K91C、K91G、K91P、N92A、N92C、N92G、N92P、N92T、G93D、G93E、G93H、G93K、G93N、G93P、G93Q、G93R、G93S、G93T、R94A、R94C、R94G、R94P、C95D、C95E、C95G、C95H、C95K、C95N、C95P、C95Q、C95R、C95S、C95T、E96P、E96T、Q97A、Q97C、Q97G、Q97P、F98A、F98C、F98D、F98E、F98G、F98H、F98K、F98N、F98P、F98Q、F98R、F98S、F98T、F98M、F98W、F98Y、K100A、K100C、K100G、K100P、N101H、N101T、A103D、A103E、A103H、A103K、A103N、A103P、A103Q、A103R、A103S、A103T、D104T、K106H、K106P、K106T、V107A、V107C、V107D、V107E、V107G、V107H、V107K、V107N、V107P、V107Q、V107R、V107S、V107T、V108A、V108C、V108D、V108E、V108G、V108H、V108K、V108N、V108P、V108Q、V108R、V108S、V108T、V108F、V108M、V108W、V108Y、S110A、S110C、S110G、S110P、C111D、C111E、C111H、C111K、

C111N、C111P、C111Q、C111R、C111S、C111T、T112A、T112C、T112G、T112P、E113D、E113H、E113P、G114D、G114E、G114H、G114K、G114N、G114P、G114Q、G114R、G114S、G114T、Y115A、Y115C、Y115D、Y115E、Y115G、Y115H、Y115K、Y115N、Y115P、Y115Q、Y115R、Y115S、Y115T、Y115M、Y115W、R116P、R116T、L117A、L117C、L117D、L117E、L117G、L117H、L117K、L117N、L117P、L117Q、L117R、L117S、L117T、A118D、A118E、A118H、A118K、A118N、A118P、A118Q、A118R、A118S、A118T、N120D、N120H、N120P、Q121T、S123H、S123T、V128A、V128C、V128D、V128E、V128G、V128H、V128K、V128N、V128P、V128Q、V128R、V128S、V128T、F130A、F130C、F130D、F130E、F130G、F130H、F130K、F130N、F130P、F130Q、F130R、F130S、F130T、V135A、V135C、V135D、V135E、V135G、V135H、V135K、V135N、V135P、V135Q、V135R、V135S、V135T、V135W、V135Y、V137A、V137C、V137D、V137E、V137G、V137H、V137K、V137N、V137P、V137Q、V137R、V137S、V137T、V137M、V137W、V137Y、S138H、S138T、T140D、T140H、S141T、K142H、K142P、L143A、L143C、L143D、L143E、L143G、L143H、L143K、L143N、L143P、L143Q、L143R、L143S、L143T、L143F、L143I、L143M、L143V、L143W、L143Y、R145H、R145P、R145T、A146P、A146T、T148H、T148P、V149A、V149C、V149D、V149E、V149G、V149H、V149K、V149N、V149P、V149Q、V149R、V149S、V149T、V149F、V149I、V149M、V149W、V149Y、F150A、F150C、F150D、F150E、F150G、F150H、F150K、F150N、F150P、F150Q、F150R、F150S、F150T、F150M、F150W、F150Y、D152A、D152C、D152G、D152P、D152S、

D152T、V153A、V153C、V153D、V153E、V153G、V153H、V153K、V153N、V153P、V153Q、V153R、V153S、V153T、V153F、V153I、V153M、V153W、V153Y、D154A、D154C、D154G、D154P、D154Q、D154S、Y155A、Y155C、Y155D、Y155E、Y155G、Y155H、Y155K、Y155N、Y155P、Y155Q、Y155R、Y155S、Y155T、Y155M、Y155V、Y155W、V156A、V156C、V156D、V156E、V156G、V156H、V156K、V156N、V156P、V156Q、V156R、V156S、V156T、V156I、V156M、V156W、V156Y、N157A、N157C、N157G、N157H、N157P、N157Q、N157T、S158H、S158P、S158T、T159A、T159C、T159G、T159P、E160A、E160C、E160G、E160P、A161C、A161D、A161E、A161H、A161K、A161N、A161P、A161Q、A161R、A161S、A161T、E162P、E162T、T163A、T163C、T163G、T163P、I164A、I164C、I164D、I164E、I164G、I164H、I164K、I164N、I164P、I164Q、I164R、I164S、I164T、L165A、L165C、L165D、L165E、L165G、L165H、L165K、L165N、L165P、L165Q、L165R、L165S、L165T、L165M、L165W、L165Y、I168A、I168C、I168D、I168E、I168G、I168H、I168K、I168N、I168P、I168Q、I168R、I168S、I168T、F175A、F175C、F175D、F175E、F175G、F175H、F175K、F175N、F175P、F175Q、F175R、F175S、F175T、F178A、F178C、F178D、F178E、F178G、F178H、F178K、F178N、F178P、F178Q、F178R、F178S、F178T、F178M、F178W、F178Y、T179A、T179C、T179G、T179P、R180A、R180C、R180D、R180G、R180H、R180P、V181A、V181C、V181D、V181E、V181G、V181H、V181K、V181N、V181P、V181Q、V181R、V181S、V181T、V181F、V181I、V181M、V181W、V181Y、V182A、V182C、V182D、V182E、V182G、V182H、V182K、V182N、V182P、V182Q、

V182R、V182S、V182T、V182F、V182I、V182M、V182W、V182Y、G183D、G183E、G183H、G183K、G183N、G183P、G183Q、G183S、G183T、G184D、G184E、G184H、G184K、G184N、G184P、G184Q、G184R、G184S、G184T、E185A、E185C、E185G、E185H、E185P、E185T、D186A、D186C、D186G、D186H、D186P、D186T、A187C、A187D、A187E、A187G、A187H、A187K、A187N、A187P、A187Q、A187R、A187S、A187T、K188A、K188C、K188G、K188H、K188P、K188T、G190D、G190E、G190H、G190K、G190N、G190P、G190Q、G190R、G190S、G190T、F192A、F192C、F192D、F192E、F192G、F192H、F192K、F192N、F192P、F192Q、F192R、F192S、F192T、F192W、F192Y、W194A、W194C、W194D、W194E、W194G、W194H、W194K、W194N、W194P、W194Q、W194R、W194S、W194T、Q195H、Q195P、Q195T、V196A、V196C、V196D、V196E、V196G、V196H、V196K、V196N、V196P、V196Q、V196R、V196S、V196T、V196F、V196I、V196M、V196W、V196Y、V197A、V197C、V197D、V197E、V197G、V197H、V197K、V197N、V197P、V197Q、V197R、V197S、V197T、V197F、V197I、V197M、V197W、V197Y、L198A、L198C、L198D、L198E、L198G、L198H、L198K、L198N、L198P、L198Q、L198R、L198S、L198T、L198I、L198Y、N199A、N199C、N199G、N199H、N199P、N199S、N199T、G200P、G200T、K201A、K201C、K201D、K201E、K201G、K201H、K201N、K201P、K201Q、K201S、K201T、V202A、V202C、V202D、V202E、V202G、V202H、V202K、V202N、V202P、V202Q、V202R、V202S、V202T、V202F、V202I、V202M、V202W、V202Y、D203A、D203C、D203G、D203P、D203T、A204C、A204D、A204E、A204G、A204H、A204K、

A204N、A204P、A204Q、A204R、A204S、A204T、F205A、F205C、F205D、F205E、F205G、F205H、F205K、F205N、F205P、F205Q、F205R、F205S、F205T、F205M、F205V、F205W、F205Y、G207H、G207P、G208C、G208D、G208E、G208H、G208K、G208N、G208P、G208Q、G208R、G208S、G208T、S209A、S209C、S209G、S209P、I210A、I210C、I210D、I210E、I210G、I210H、I210K、I210N、I210P、I210Q、I210R、I210S、I210T、I210F、I210W、I210Y、V211A、V211C、V211D、V211E、V211G、V211H、V211K、V211N、V211P、V211Q、V211R、V211S、V211T、V211F、V211I、V211M、V211W、N212A、N212C、N212G、N212P、E213H、E213P、E213S、E213T、K214T、W215A、W215C、W215D、W215E、W215G、W215H、W215K、W215N、W215P、W215Q、W215R、W215S、W215T、I216A、I216C、I216D、I216E、I216G、I216H、I216K、I216N、I216P、I216Q、I216R、I216S、I216T、V217A、V217C、V217D、V217E、V217G、V217H、V217K、V217N、V217P、V217Q、V217R、V217S、V217T、V217I、V217Y、A219H、A219P、A219T、V223A、V223C、V223D、V223E、V223G、V223H、V223K、V223N、V223P、V223Q、V223R、V223S、V223T、V223M、V223W、V223Y、G226P、V227A、V227C、V227D、V227E、V227G、V227H、V227K、V227N、V227P、V227Q、V227R、V227S、V227T、V227F、V227I、V227M、V227W、V227Y、K228A、K228C、K228G、K228H、K228P、I229A、I229C、I229D、I229E、I229G、I229H、I229K、I229N、I229P、I229Q、I229R、I229S、I229T、I229M、I229W、I229Y、T230A、T230C、T230G、T230P、V231A、V231C、V231D、V231E、V231G、V231H、V231K、V231N、V231P、V231Q、V231R、V231S、V231T、V232A、V232C、V232D、V232E、V232G、

V232H、V232K、V232N、V232P、V232Q、V232R、V232S、V232T、V232F、V232I、V232M、V232W、V232Y、A233C、A233D、A233E、A233G、A233H、A233K、A233N、A233P、A233Q、A233R、A233S、A233T、A233V、G234D、G234E、G234H、G234K、G234N、G234P、G234Q、G234R、G234S、G234T、E235H、E235N、E235P、E235Q、E235S、E235T、H236A、H236C、H236G、H236P、N237A、N237C、N237G、N237P、N237T、I238A、I238C、I238D、I238E、I238G、I238H、I238K、I238N、I238P、I238Q、I238R、I238S、I238T、E239A、E239C、E239G、E239P、E240H、E240T、V250A、V250C、V250D、V250E、V250G、V250H、V250K、V250N、V250P、V250Q、V250R、V250S、V250T、V250M、V250W、V250Y、I251A、I251C、I251D、I251E、I251G、I251H、I251K、I251N、I251P、I251Q、I251R、I251S、I251T、I253A、I253C、I253D、I253E、I253G、I253H、I253K、I253N、I253P、I253Q、I253R、I253S、I253T、I253M、I253W、I253Y、I254A、I254C、I254D、I254E、I254G、I254H、I254K、I254N、I254P、I254Q、I254R、I254S、I254T、P255H、H256P、H256T、H257A、H257C、H257G、H257P、N258P、N258T、Y259A、Y259C、Y259D、Y259E、Y259G、Y259H、Y259K、Y259N、Y259P、Y259Q、Y259R、Y259S、Y259T、Y259M、Y259W、Y259F、N260A、N260C、N260G、N260P、A261D、A261E、A261H、A261K、A261N、A261P、A261Q、A261R、A261S、A261T、A262C、A262D、A262E、A262G、A262H、A262K、A262N、A262P、A262Q、A262R、A262S、A262T、I263A、I263C、I263D、I263E、I263G、I263H、I263K、I263N、I263P、I263Q、I263R、I263S、I263T、I263M、I263V、I263W、I263Y、N264A、N264C、N264D、N264G、N264H、N264P、K265A、K265C、K265G、

K265H、K265P、K265T、Y266A、Y266C、Y266D、Y266E、Y266G、Y266H、Y266K、Y266N、Y266P、Y266Q、Y266R、Y266S、Y266T、Y266M、Y266W、N267A、N267C、N267G、N267H、N267P、N267T、H268P、D269A、D269C、D269E、D269G、D269H、D269N、D269P、D269Q、D269S、D269T、I270A、I270C、I270D、I270E、I270G、I270H、I270K、I270N、I270P、I270Q、I270R、I270S、I270T、I270M、I270W、A271C、A271D、A271E、A271G、A271H、A271K、A271N、A271P、A271Q、A271R、A271S、A271T、L272A、L272C、L272D、L272E、L272G、L272H、L272K、L272N、L272P、L272Q、L272R、L272S、L272T、L272F、L273A、L273C、L273D、L273E、L273G、L273H、L273K、L273N、L273P、L273Q、L273R、L273S、L273T、L273F、L273I、L273M、L273V、L273W、L273Y、E274A、E274C、E274G、E274P、E274T、L275A、L275C、L275D、L275E、L275G、L275H、L275K、L275N、L275P、L275Q、L275R、L275S、L275T、L275W、L275Y、D276P、D276S、D276T、E277A、E277C、E277G、E277P、E277V、E277N、E277D、E277E、E277Q、E277H、E277I、E277L、E277M、E277F、E277S、E277T、E277W、E277Y、P278T、L279A、L279C、L279D、L279E、L279G、L279H、L279K、L279N、L279P、L279Q、L279R、L279S、L279T、L279I、L279Y、V280A、V280C、V280D、V280E、V280G、V280H、V280K、V280N、V280P、V280Q、V280R、V280S、V280T、V280F、V280I、V280W、V280Y、L281A、L281C、L281D、L281E、L281G、L281H、L281K、L281N、L281P、L281Q、L281R、L281S、L281T、L281F、L281I、L281V、L281W、L281Y、S283A、S283C、S283G、S283P、Y284A、Y284C、Y284D、Y284E、Y284G、Y284H、Y284K、Y284N、

Y284P、Y284Q、Y284R、Y284S、Y284T、Y284M、V285A、V285C、V285D、V285E、V285G、V285H、V285K、V285N、V285P、V285Q、V285R、V285S、V285T、V285M、V285W、V285Y、T286A、T286C、T286G、T286P、I288A、I288C、I288D、I288E、I288G、I288H、I288K、I288N、I288P、I288Q、I288R、I288S、I288T、C289D、C289H、C289P、I290A、I290C、I290D、I290E、I290G、I290H、I290K、I290N、I290P、I290Q、I290R、I290S、I290T、I290Y、A291D、A291E、A291H、A291K、A291N、A291P、A291Q、A291R、A291S、A291T、D292A、D292C、D292G、D292P、D292T、K293H、K293P、K293T、Y295A、Y295C、Y295D、Y295E、Y295G、Y295H、Y295K、Y295N、Y295P、Y295Q、Y295R、Y295S、Y295T、Y295W、T296A、T296C、T296G、T296P、N297A、N297C、N297G、N297P、I298A、I298C、I298D、I298E、I298G、I298H、I298K、I298N、I298P、I298Q、I298R、I298S、I298T、F299A、F299C、F299D、F299E、F299G、F299H、F299K、F299N、F299P、F299Q、F299R、F299S、F299T、L300A、L300C、L300D、L300E、L300G、L300H、L300K、L300N、L300P、L300Q、L300R、L300S、L300T、L300F、L300I、L300M、L300V、L300W、L300Y、K301A、K301C、K301G、K301P、K301T、F302A、F302C、F302D、F302E、F302G、F302H、F302K、F302N、F302P、F302Q、F302R、F302S、F302T、G303H、G303P、G303T、S304A、S304C、S304G、S304P、S304T、G305D、G305E、G305H、G305N、G305P、G305Q、G305S、G305T、Y306A、Y306C、Y306D、Y306E、Y306G、Y306H、Y306K、Y306N、Y306P、Y306Q、Y306R、Y306S、Y306T、V307A、V307C、V307D、V307E、V307G、V307H、V307K、V307N、V307P、V307Q、V307R、V307S、V307T、S308P、S308T、

W310A、W310C、W310D、W310E、W310G、W310H、W310K、W310N、W310P、W310Q、W310R、W310S、W310T、G311H、V313A、V313C、V313D、V313E、V313G、V313H、V313K、V313N、V313P、V313Q、V313R、V313S、V313T、F314A、F314C、F314D、F314E、F314G、F314H、F314K、F314N、F314P、F314Q、F314R、F314S、F314T、F314M、F314W、F314Y、H315A、H315C、H315G、H315P、K316A、K316C、K316G、K316P、G317C、G317D、G317E、G317H、G317K、G317N、G317P、G317Q、G317R、G317S、G317T、R318A、R318C、R318G、R318P、S319D、S319H、S319N、S319P、S319Q、A320C、A320D、A320E、A320G、A320H、A320K、A320N、A320P、A320Q、A320R、A320S、A320T、L321A、L321C、L321D、L321E、L321G、L321H、L321K、L321N、L321P、L321Q、L321R、L321S、L321T、V322A、V322C、V322D、V322E、V322G、V322H、V322K、V322N、V322P、V322Q、V322R、V322S、V322T、V322W、V322Y、L323A、L323C、L323D、L323E、L323G、L323H、L323K、L323N、L323P、L323Q、L323R、L323S、L323T、L323F、L323I、L323M、L323V、L323W、L323Y、Q324A、Q324C、Q324G、Q324P、Y325A、Y325C、Y325D、Y325E、Y325G、Y325H、Y325K、Y325N、Y325P、Y325Q、Y325R、Y325S、Y325T、Y325W、L326A、L326C、L326D、L326E、L326G、L326H、L326K、L326N、L326P、L326Q、L326R、L326S、L326T、L326F、L326I、L326M、L326V、L326W、L326Y、R327A、R327C、R327G、R327H、R327P、V328A、V328C、V328D、V328E、V328G、V328H、V328K、V328N、V328P、V328Q、V328R、V328S、V328T、V328F、V328I、V328M、V328W、V328Y、L330A、L330C、L330D、L330E、L330G、L330H、L330K、

L330N、L330P、L330Q、L330R、L330S、L330T、L330F、L330I、L330V、L330W、L330Y、V331A、V331C、V331D、V331E、V331G、V331H、V331K、V331N、V331P、V331Q、V331R、V331S、V331T、V331F、V331I、V331M、V331W、V331Y、D332A、D332C、D332G、D332P、R333A、R333C、R333D、R333E、R333G、R333H、R333N、R333P、R333Q、R333R、R333S、R333T、A334C、A334D、A334E、A334G、A334H、A334K、A334N、A334P、A334Q、A334R、A334S、A334T、T335A、T335C、T335G、T335P、C336D、C336E、C336H、C336K、C336N、C336P、C336Q、C336R、C336S、C336T、L337A、L337C、L337D、L337E、L337G、L337H、L337K、L337N、L337P、L337Q、L337R、L337S、L337T、R338A、R338E、R338V、R338T、R338C、R338G、R338P、R338I、R338F、R338W、R338S、S339P、S339T、K341A、K341C、K341G、K341P、F342A、F342C、F342D、F342E、F342G、F342H、F342K、F342N、F342P、F342Q、F342R、F342S、F342T、F342M、F342W、T343A、T343C、T343G、T343P、I344A、I344C、I344D、I344E、I344G、I344H、I344K、I344N、I344P、I344Q、I344R、I344S、I344T、Y345F、Y345A、Y345C、Y345D、Y345E、Y345G、Y345H、Y345K、Y345N、Y345P、Y345Q、Y345R、Y345S、Y345T、Y345M、Y345W、N346A、N346C、N346G、N346P、N347H、N347P、M348A、M348C、M348D、M348E、M348G、M348H、M348K、M348N、M348P、M348Q、M348R、M348S、M348T、F349A、F349C、F349D、F349E、F349G、F349H、F349K、F349N、F349P、F349Q、F349R、F349S、F349T、F349I、F349M、F349W、F349Y、C350D、C350H、C350P、C350T、A351E、A351H、A351N、A351P、A351Q、A351R、A351S、A351T、G352A、G352C、G352P、F353A、

F353C、F353D、F353E、F353G、F353H、F353K、F353N、F353P、F353Q、F353R、F353S、F353T、F353I、F353M、F353W、H354A、H354C、H354G、H354P、E355A、E355C、E355D、E355G、E355H、E355K、E355N、E355P、E355Q、E355S、E355T、G356D、G356E、G356H、G356K、G356N、G356P、G356Q、G356R、G356S、G356T、G357D、G357E、G357H、G357K、G357N、G357P、G357Q、G357R、G357S、G357T、R358D、R358E、R358H、R358K、R358N、R358P、R358Q、R358R、R358S、R358T、D359A、D359C、D359G、D359P、D359Q、D359S、D359T、S360A、S360C、S360G、S360P、C361D、C361E、C361H、C361K、C361N、C361P、C361Q、C361R、C361S、C361T、V370A、V370C、V370D、V370E、V370G、V370H、V370K、V370N、V370P、V370Q、V370R、V370S、V370T、V370W、V370Y、V373A、V373C、V373D、V373E、V373G、V373H、V373K、V373N、V373P、V373Q、V373R、V373S、V373T、V373F、V373I、V373M、V373W、E374A、E374C、E374G、E374P、G375H、S377A、S377C、S377G、S377P、F378A、F378C、F378D、F378E、F378G、F378H、F378K、F378N、F378P、F378Q、F378R、F378S、F378T、F378W、L379A、L379C、L379D、L379E、L379G、L379H、L379K、L379N、L379P、L379Q、L379R、L379S、L379T、L379I、L379M、L379W、L379Y、T380A、T380C、T380G、T380P、G381D、G381E、G381H、G381K、G381N、G381P、G381Q、G381R、G381S、G381T、I382A、I382C、I382D、I382E、I382G、I382H、I382K、I382N、I382P、I382Q、I382R、I382S、I382T、I382M、I382W、I382Y、I383A、I383C、I383D、I383E、I383G、I383H、I383K、I383N、I383P、I383Q、I383R、I383S、I383T、I383V、S384A、S384C、S384G、S384P、W385A、

W385C、W385D、W385E、W385G、W385H、W385K、W385N、W385P、W385Q、W385R、W385S、W385T、W385M、E387A、E387C、E387G、E387H、E387P、E387T、E388H、E388N、E388G、E388P、E388Q、E388T、A390C、A390D、A390E、A390G、A390H、A390K、A390N、A390P、A390Q、A390R、A390S、M391A、M391C、M391D、M391E、M391G、M391H、M391K、M391N、M391P、M391Q、M391R、M391S、M391T、M391F、M391I、M391W、M391Y、K392A、K392C、K392G、K392P、G393C、G393D、G393E、G393H、G393K、G393N、G393P、G393Q、G393R、G393S、G393T、Y395A、Y395C、Y395D、Y395E、Y395G、Y395H、Y395K、Y395N、Y395P、Y395Q、Y395R、Y395S、Y395T、Y398A、Y398C、Y398D、Y398E、Y398G、Y398H、Y398K、Y398N、Y398P、Y398Q、Y398R、Y398S、Y398T、K400H、V401A、V401C、V401D、V401E、V401G、V401H、V401K、V401N、V401P、V401Q、V401R、V401S、V401T、V401F、V401I、V401M、V401W、V401Y、S402A、S402C、S402G、S402P、R403A、R403C、R403G、R403P、R403T、Y404A、Y404C、Y404D、Y404E、Y404G、Y404H、Y404K、Y404N、Y404P、Y404Q、Y404R、Y404S、Y404T、V405A、V405C、V405D、V405E、V405G、V405H、V405K、V405N、V405P、V405Q、V405R、V405S、V405T、V405W、V405Y、N406F、N406H、N406I、N406L、N406P、N406W、N406Y、W407D、W407E、W407F、W407H、W407I、W407K、W407N、W407P、W407Q、W407R、W407S、W407T、W407Y、I408D、I408E、I408H、I408K、I408N、I408P、I408Q、I408R、I408S、I408T、K409F、K409H、K409I、K409P、K409T、K409V、K409W、K409Y、E410H、K411A、K411C、K411G、K411I、K411P、K411T、K411V、K411W、K411Y、K413T、

Y1I、S3Q、S3H、S3N、G4Q、G4H、G4N、K5N、K5Q、L6I、L6V、E7Q、E7H、E7N、E8Q、E8H、E8N、F9V、E15Q、E15N、R16H、R16Q、E17Q、E17H、E17N、E20Q、E20H、E20N、E21Q、E21H、E21N、K22N、K22Q、S24Q、S24N、F25V、E26Q、E26H、E26N、E27Q、E27N、R29H、R29Q、E30Q、E30N、F32I、F32V、T35Q、T35H、T35N、E36Q、E36H、E36N、R37H、R37Q、T38Q、T38H、T38N、T39Q、T39H、T39N、E40Q、E40H、E40N、F41I、F41V、K43N、K43Q、Y45I、D47N、D47Q、G48Q、G48H、G48N、D49N、E52Q、E52H、E52N、S53Q、S53N、P55A、P55S、L57V、N58Q、N58S、G59Q、G59H、G59N、G60Q、G60N、S61Q、S61H、S61N、K63N、K63Q、D64N、D64Q、D65N、D65Q、S68Q、S68H、S68N、Y69I、E70Q、E70H、E70N、P74A、P74S、F75I、F75V、G76Q、G76H、G76N、F77I、F77V、E78Q、E78H、E78N、G79Q、G79H、G79N、K80N、K80Q、E83Q、E83H、E83N、L84I、L84V、D85N、D85Q、T87Q、T87H、T87N、K91N、K91Q、N92Q、N92S、R94H、R94Q、E96Q、E96H、E96N、F98I、F98V、K100N、K100Q、S102Q、S102H、S102N、D104N、D104Q、K106N、K106Q、S110Q、S110H、S110N、T112Q、T112H、T112N、E113Q、E113N、Y115I、R116H、R116Q、L117I、L117V、E119Q、E119H、E119N、K122N、K122Q、S123Q、S123N、E125Q、E125H、E125N、P126A、P126S、A127Q、A127H、A127N、P129A、P129S、P131A、P131S、G133Q、G133H、G133N、R134H、R134Q、S136Q、S136H、S136N、S138Q、S138N、T140Q、T140N、S141Q、S141H、S141N、K142N、K142Q、T144Q、T144H、T144N、R145Q、A146Q、A146H、A146N、E147Q、E147H、E147N、T148Q、T148N、P151A、P151S、D152N、

D152Q、D154N、Y155I、S158Q、S158N、T159Q、T159H、T159N、E160Q、E160H、E160N、E162Q、E162H、E162N、T163Q、T163H、T163N、L165I、L165V、D166N、D166Q、T169Q、T169H、T169N、S171Q、S171H、S171N、T172Q、T172H、T172N、S174Q、S174H、S174N、F175I、F175V、D177N、D177Q、F178I、F178V、T179Q、T179H、T179N、R180Q、E185Q、E185N、D186N、D186Q、K188N、K188Q、P189A、P189S、F192I、F192V、F192IH、P193A、P193S、W194I、L198V、N199Q、G200Q、G200H、G200N、D203N、D203Q、F205I、G207Q、G207N、S209Q、S209H、S209N、E213Q、E213N、K214N、K214Q、T218Q、T218H、T218N、A219Q、A219N、A220Q、A220H、A220N、E224Q、E224H、E224N、T225Q、T225H、T225N、G226Q、G226H、G226N、K228N、K228Q、T230Q、T230H、T230N、E239Q、E239H、E239N、E240Q、E240N、T241Q、T241H、T241N、E242Q、E242H、E242N、T244Q、T244H、T244N、E245Q、E245H、E245N、K247N、K247Q、R248H、R248Q、R252H、R252Q、P255A、P255S、Y259I、K265N、K265Q、Y266I、L272I、L272V、E274Q、E274H、E274N、L275I、L275V、D276N、D276Q、E277Q、E277H、E277N、P278A、P278S、L279V、S283Q、S283H、S283N、Y284I、T286Q、T286H、T286N、P287A、P287S、D292N、D292Q、K293N、K293Q、E294Q、E294H、E294N、Y295I、T296Q、T296H、T296N、F299I、F299V、K301N、K301Q、F302I、F302V、G303Q、G303N、S304Q、S304H、S304N、Y306I、S308Q、S308H、S308N、G309Q、G309H、G309N、G311Q、G311N、R312H、R312Q、F314I、F314V、K316N、K316Q、R318H、R318Q、L321I、L321V、Y325I、R327Q、P329A、P329S、D332N、D332Q、T335Q、T335H、

T335N、L337I、L337V、R338H、R338Q、S339Q、S339H、S339N、T340Q、T340H、T340N、K341N、K341Q、F342I、F342V、T343Q、T343H、T343N、Y345I、M348I、M348V、F349V、G352Q、G352H、G352N、F353V、D359N、S360Q、S360H、S360N、G363Q、G363H、G363N、D364N、D364Q、S365Q、S365H、S365N、G366Q、G366H、G366N、G367Q、G367H、G367N、P368A、P368S、T371Q、T371H、T371N、E372Q、E372H、E372N、E374Q、E374H、E374N、G375Q、G375N、T376Q、T376H、T376N、S377Q、S377H、S377N、F378I、F378V、L379V、T380Q、T380H、T380N、S384Q、S384H、S384N、G386Q、G386H、G386N、E387Q、E387N、M391V、K392N、K392Q、K394N、K394Q、Y395I、G396Q、G396H、G396N、I397Q、I397H、I397N、Y398I、T399Q、T399H、T399N、K400N、K400Q、S402Q、S402H、S402N、R403H、R403Q、Y404I、K409N、K409Q、E410Q、E410N、K411N、K411Q、T412Q、T412H、T412N、K413N、K413Q、L414I、L414V、T415Q、T415H、T415N、R252A、H268A、K293A、K400A、R403A、R403E 及 K411A。

在一些情況下，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽展現對於抗凝血酶 III、肝素及/或 AT-III/肝素複合物之抗性增加。舉例而言，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現對於抗凝血酶 III 及/或肝素之抗性增加至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。在其他情況下，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽展現催化活性增加。此可在 FVIIIa 存在或不存在下顯現。舉

例而言，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上催化活性。

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽另外可展現改良之藥物動力學性質，諸如相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，減小之清除率（例如未經修飾之 FIX 多胜肽之清除率的至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%）、改變之分佈體積（例如減小了未經修飾之 FIX 多胜肽之分佈體積的至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%，或增加了未經修飾之 FIX 多胜肽之分佈體積的至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上）、增加之活體內回收率（例如增加了未經修飾之 FIX 多胜肽之活體內回收率的至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上）、增加之經修飾之 FIX 多胜肽的總體活體內暴露（例如增加了未經修飾之 FIX 多胜肽的總體活體內暴露之至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上）、增加之血清半衰期（例如增加了未經修飾之 FIX 多胜肽的血清半衰期之至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上）、及/或增加之平均共振時間（MRT）（例如增加了未經修飾之 FIX 多胜肽之活體內 MRT 的至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上）。在改良之藥物動力學性質增加血清半衰期之一些情況下，血清半衰期為 α 、 β 或 γ 期。

在一些情況下，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽展現增加之促凝血活性，諸如比未經修飾之 FIX 多胜肽之促凝血活性增加至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

在一些實例中，未經修飾之 FIX 多胜肽具有 SEQ ID NO:3 所示之胺基酸序列。因此，本文提供具有 SEQ ID NO: 75-272 中之任一者所示之胺基酸序列的經修飾之 FIX 多胜肽。在其他實例中，未經修飾之 FIX 多胜肽為 SEQ ID NO:3 所示之多胜肽的變異體，諸如與 SEQ ID NO: 3 所示且不包括該（等）修飾之多胜肽具有 40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之對偶基因或物種變異體。

在一些情況下，所提供之經修飾之 FIX 多胜肽為人類多胜肽。在其他情況下，其為非人類多胜肽。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽為成熟多胜肽。亦提供單鏈及雙鏈 FIX 多胜肽及活性或活化 FIX 多胜肽。在一些實例中，活化係藉由第九 a 因子（FIXa）或組織因子/第七 a 因子（Factor VIIa）複合物進行蛋白水解分解而實現。

在一些實例中，所提供之經修飾之 FIX 多胜肽僅有一級序列經修飾。在其他實例中，含有化學修飾或轉譯後修飾（例如經修飾之 FIX 多胜肽被糖基化、羧基化、羥基化、硫酸化、磷酸化、白蛋白化或與聚乙二醇（PEG）部分結合）。亦提供嵌合及融合 FIX 多胜肽。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個或 10 個以上修飾，或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50 或 60 個或 60 個以上修飾，只要多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之至少一種 FIX 活性（例如第八 a 因子（Factor VIIIa）結合、第十因子（Factor X）結合、磷脂結合、及/或凝血活性）即可。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可保留未經修飾之 FIX 多胜肽之活性的至少約或 1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。在一些實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所保留之活性增加。在其他實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所保留之活性減小。活性可在試管內、活體外或活體內量測。

本文提供含有編碼任何所提供之經修飾之 FIX 多胜肽的核苷酸序列之核酸分子。亦提供含有核酸分子之載體。載體可為例如原核載體、病毒載

體（例如腺病毒（adenovirus）、腺相關病毒、反轉錄病毒（retrovirus）、疱疹病毒（herpes virus）、慢病毒（lentivirus）、痘病毒（poxvirus）或細胞巨大病毒（cytomegalovirus））或真核載體（例如哺乳動物載體）。亦提供含有此等載體之細胞。細胞可為例如真核細胞，諸如哺乳動物細胞（例如幼小倉鼠腎細胞（BHK-21）或 293 細胞或 CHO 細胞）。典型地，細胞表現經修飾之 FIX 多胜肽。因此，亦提供由任何本文提供之細胞產生的經修飾之 FIX 多胜肽。

提供在醫藥學上可接受之媒劑中含有治療有效濃度或量的本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的醫藥組成物。在一些實例中，醫藥組成物經調配以用於局部(local)、全身或局部(topical)投藥，諸如經口、經鼻、經肺、經頰、經皮、皮下、十二指腸內、經腸、非經腸、靜脈內或肌肉內投藥。在其他實例中，其經調配以用於控制釋放或單劑量投藥。

提供藉由投予所提供之醫藥組成物來治療個體之方法，其中該個體患有可藉由投予 FIX 或促凝血劑來治療之疾病或病狀。在一些情況下，該疾病或病狀係藉由投予活性 FIX（FIXa）或未活化之 FIX 來治療。在一些實例中，用該醫藥組成物治療會改善或減輕與該疾病或病狀相關之症狀。亦提供含有監測個體與可藉由投予 FIX 或促凝血劑來治療之疾病或病狀相關之症狀的變化之步驟的方法。

欲使用該等方法治療之疾病或病狀可選自凝血病症、血液學病症、出血性病症、血友病及出血病症中。在一些實例中，血友病為 B 型血友病。該等方法亦可涉及投予一或多種其他凝血因子（諸如血漿純化或重組凝血因子）、促凝血劑（諸如維生素 K、維生素 K 衍生物及蛋白質 C 抑制劑）、

血漿、血小板、紅血球或皮質類固醇。

亦提供含有包裝材料及容納於該包裝材料內的含有所提供之經修飾之 FIX 多胜肽的醫藥組成物之製品。經修飾之 FIX 多胜肽可有效治療可藉由投予 FIX 或促凝血劑來治療之疾病，且包裝材料包括指示經修飾之 FIX 多胜肽用於治療可藉由投予 FIX 或促凝血劑來治療之疾病的標籤。

亦提供含有任何本文提供之醫藥組成物、用於投予該組成物之裝置及視情況選用之投藥說明書的套組。

【圖式簡單說明】

圖 1 展示凝血級聯。該圖顯示獨立產生 FXa 之內在凝血路徑及外在凝血路徑以及該等路徑交會成共同路徑而產生凝血酶及血纖維蛋白以形成凝塊。此等路徑互連。該圖展示活化級聯中涉及之分子之順序，其中酶原係藉由分解一或多個胜肽鍵而轉化成活化蛋白酶。活化蛋白酶接著充當級聯中之下一酶原分子之活化蛋白酶，最終導致凝塊形成。

圖 2 展示基於細胞之凝血模型（參見例如 Hoffman 等人, (2001) *Thromb Haemost* 85:958-965）。該圖將凝血事件展示為分成三個時期，其中凝血之起始係藉由 TF 攜帶細胞上之 TF/FVIIa 複合物將 FX 活化成 FXa 來實現，從而導致在由 FXa/FVa 活化之後產生少量凝血酶。擴增在凝血酶結合且活化血小板時發生，且起始足量適當的凝血因子之活化以形成 FVIIIa/FIXa 及 FVa/FXa 複合物。凝血之傳播發生在損傷部位處之大量活化血小板的表面上，從而導致猛然產生數量多得足以自血纖維蛋白原產生足夠血纖維蛋白以在損傷部位處形成凝塊的凝血酶。

【實施方式】

綱要

A.定義

B.止血概述

1.血小板黏著及聚集

2.凝血級聯

a.起始

b.擴增

c.傳播

3.凝血之調控

C.第九因子（FIX）概述

1. FIX 結構

2. FIX 轉譯後修飾

3. FIX 活化

4. FIX 功能

5.作為生物醫藥之 FIX

D.經修飾之 FIX 多胜肽

1.改變之糖基化

a.糖基化之優點

b.糖基化改變之例示性經修飾之 FIX 多胜肽

i.引入非天然糖基化位點

ii.消除天然糖基化位點

2.增加之對 AT-III 及肝素之抗性

a. AT-III

b.肝素

c.對 AT-III 及肝素之抗性增加的例示性 FIX 多胜肽

3.增加催化活性之突變

4.減少 LRP 結合之突變

5.改變轉譯後修飾之其他突變

6.組合修飾

a.增加活性之修飾

b.增加對磷脂之親和力或減少與膠原蛋白(collagen)之結合的修飾

c.增加對抑制劑之抗性的其他修飾

d.改變糖基化之其他修飾

e.增加對蛋白酶之抗性之修飾

f.降低免疫原性之修飾

g.結合物及融合蛋白

h.例示性組合修飾

E. FIX 多胜肽之產生

1.載體及細胞

2.表現系統

a.原核表現

b.酵母

c.昆蟲及昆蟲細胞

d.哺乳動物細胞

e.植物

2.純化

3.融合蛋白

4.多胜肽修飾

5.核苷酸序列

F.評估經修飾之 FIX 多胜肽活性

1.試管內分析

a.糖基化

b.其他轉譯後修飾

c.蛋白水解活性

d.凝血活性

e.與其他蛋白質及分子結合及/或由其他蛋白質及分子抑制

e.磷脂親和力

2.非人類動物模型

3.臨床分析

G.調配及投藥

1.調配

a.劑量

b.劑型

2.經修飾之 FIX 多胜肽之投藥

3.編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸的投藥（基因療法）

H.治療性用途

血友病

a. B 型血友病

b. A 型血友病

J.組合療法

K.製品及套組

L.實施例

A.定義

除非另外定義，否則本文中使用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬技術者通常理解之含義相同的含義。除非另外指示，否則在本文之整個揭示內容中提及之所有專利、專利申請案、公開申請案及公開案、Genbank 序列、資料庫、網站及其他公開材料皆以全文引用的方式併入本文中。若本文中有術語存在複數個定義，則以此章節之定義為準。當提及 URL 或其他如此的識別符或位址時，應瞭解此等識別符可變化且網際網路上之特定資訊可變來變去，但等效資訊可藉由搜尋網際網路來得知。其提及證明此資訊之可用性及公開傳播。

如本文所用，凝血路徑或凝血級聯係指導致形成不溶性血纖維蛋白（fibrin）凝塊之一系列活化事件。在凝血級聯或路徑中，絲胺酸蛋白酶之非活性蛋白質（亦稱為酶原）藉由分解一或多個胜肽鍵而轉化成活性蛋白酶，其接著充當級聯中之下一酶原分子之活化蛋白酶。在級聯之最終蛋白水解步驟中，血纖維蛋白原（fibrinogen）由凝血酶蛋白水解分解成血纖維蛋白，其接著在損傷部位處交聯以形成凝塊。

如本文所用，「止血（hemostasis）」係指阻止器官或身體部分中之出血

或血流。術語止血可涵蓋在血管損傷之後阻止失血至隨後在組織修復之後血液凝塊溶解的整個凝血過程。

如本文所用，「凝結（clotting）」或「凝血（coagulation）」係指形成不溶性血纖維蛋白凝塊、或血液之凝血因子在凝血級聯中相互作用，最終導致形成不溶性血纖維蛋白凝塊之過程。

如本文所用，「蛋白酶（protease）」為可催化共價胜肽鍵水解之酶。此等名稱包括酶原形式及其活化單鏈、雙鏈及多鏈形式。為明確起見，提及蛋白酶係指所有形式。視蛋白酶之活性位點之催化活性及分解目標受質之胜肽鍵之機制而定，蛋白酶包括例如絲胺酸蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、天冬胺酸蛋白酶、蘇胺酸及金屬蛋白酶。

如本文所用，絲胺酸蛋白酶或絲胺酸內胜肽酶係指一類特徵在於在酶之活性位點中存在絲胺酸殘基之胜肽酶。絲胺酸蛋白酶參與體內之多種功能，包括凝血及發炎，以及充當原核生物及真核生物中之消化酶。由絲胺酸蛋白酶分解之機制係基於絲胺酸親核攻擊靶向胜肽鍵。與天冬胺酸鹽或金屬締合之半胱胺酸、蘇胺酸或水分子亦可起此作用。絲胺酸、組胺酸及天冬胺酸鹽之經排列的側鏈形成為大多數絲胺酸蛋白酶所共有之催化三聯體。絲胺酸蛋白酶之活性位點成形為多胜肽受質結合所處之間隙。

如本文所用，「第九因子（factor IX）」或 FIX 多胜肽係指任何第九因子多胜肽，包括（但不限於）重組產生之多胜肽、合成產生之多胜肽及自細胞或組織（包括（但不限於）肝及血液）提取或分離之第九因子多胜肽。可與第九因子互換使用之替代性名稱包括第 9 因子（Factor 9）、克里斯特馬斯因子（Christmas factor）、血漿凝血激酶組分（plasma thromboplastin

component，PTC）、第九凝血因子及第九血清因子。第九因子之縮寫包括 FIX 及 F9。第九因子包括來自不同物種，包括（但不限於）人類及非人類來源之動物之相關多胜肽。人類第九因子（hFIX）包括第九因子、對偶基因變異同功異構物（諸如具有 T148A 突變之對偶基因變異體）、來自核酸之合成分子、自人類組織及細胞分離之蛋白質及其經修飾的形式。例示性未經修飾之成熟人類第九因子多胜肽包括（但不限於）未經修飾及野生型天然第九因子多胜肽（諸如含有 SEQ ID NO:3 所示之序列之多胜肽）及包括前胜肽及/或信號胜肽之未經修飾及野生型前驅第九因子多胜肽（諸如具有 SEQ ID NO:2 所示之序列之前驅 FIX 多胜肽）。熟習此項技術者將認識到當相較於作為含有信號胜肽及前胜肽序列之第九因子多胜肽的前驅 FIX 多胜肽 SEQ ID NO:2 時，成熟第九因子多胜肽（SEQ ID NO:3）之參考位置相差 46 個胺基酸殘基。因此，SEQ ID NO:3 之第一胺基酸殘基「對應於」SEQ ID NO:2 之第四十七位（第 47 位）胺基酸殘基。

術語「第九因子」亦涵蓋第九因子多胜肽之活化形式，稱為第九 a 因子（factor IXa）（FIXa），其含有由殘基 132C 與 289C（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）之間的雙硫鍵連接之 FIX 輕鏈（對應於 SEQ ID NO:2 之胺基酸 47-191 及 SEQ ID NO:3 之胺基酸 1-145）及 FIX 重鏈（對應於 SEQ ID NO:2 之胺基酸 227-461 及 SEQ ID NO:3 之胺基酸 181-415）。FIXa 係藉由在胺基酸殘基 R145 及 R180 之後進行蛋白水解分解而自成熟 FIX 多胜肽（例如 SEQ ID NO:3 所示之 FIX 多胜肽）產生。蛋白水解分解可例如藉由活化第十一因子（FXIa）或組織因子/活化第七因子（TF/FVIIa）複合物進行。本文提供之 FIX 多胜肽可另外諸如藉由化學修飾或轉譯後修飾來修飾。此等修

飾包括（但不限於）糖基化、聚乙二醇化、白蛋白化、法尼基化（farnysylation）、羧基化、羥基化、磷酸化、及此項技術中已知之其他多胜肽修飾。

第九因子包括來自任何物種，包括人類及非人類物種之第九因子。非人類來源之 FIX 多胜肽包括（但不限於）鼠類、犬類、貓類、野兔類、禽類、牛類、羊類、豬類、馬類、魚類、蛙類及其他靈長類動物第九因子多胜肽。非人類來源之例示性 FIX 多胜肽包括例如黑猩猩（黑猩猩（*Pan troglodytes*），SEQ ID NO:4）、恆河猴（rhesus macaque）（恆河獼猴（*Macaca mulatta*），SEQ ID NO:5）、小鼠（小家鼠（*Mus musculus*），SEQ ID NO:6）、大鼠（褐家鼠（*Rattus norvegicus*），SEQ ID NO:7）、天竺鼠（Guinea pig）（天竺鼠（*Cavia porcellus*），SEQ ID NO:8）、豬（野豬（*Sus scrofa*），SEQ ID NO:9）、狗（家犬（*Canis familiaris*），SEQ ID NO:10）、貓（家貓（*Felis catus*），SEQ ID NO:11）、兔（穴兔（*Oryctolagus cuniculus*），SEQ ID NO:12）、雞（雞（*Gallus gallus*），SEQ ID NO:13）、母牛（歐洲牛（*Bos Taurus*），SEQ ID NO:14）、綿羊（綿羊（*Ovis aries*），SEQ ID NO:15）、蛙（熱帶爪蟾（*Xenopus tropicalis*），SEQ ID NO:16）、斑馬魚（zebrafish）（斑馬魚（*Danio rerio*），SEQ ID NO:17）、日本尖鼻魨（Japanese pufferfish）（虎河魨（*Takifugu rubripes*），SEQ ID NO:18）。

提及 FIX 多胜肽亦包括前驅多胜肽及呈單鏈或雙鏈形式、截短形式之具有活性之成熟 FIX 多胜肽，且包括對偶基因變異體及物種變異體、由剪接變異體編碼之變異體、及其他變異體，包括與 SEQ ID NO:2 所示之前驅多胜肽或其成熟形式（SEQ ID NO:3）具有至少 40%、45%、50%、55%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 99%以上序

列一致性之多胜肽。包括經修飾之 FIX 多胜肽，諸如具有 SEQ ID NO:75-272 $$之經修飾之 FIX 多胜肽及其變異體。亦包括保留 FIX 之至少一種活性，諸如 FIX 多胜肽之 FVIIIa 結合、第十因子結合、磷脂結合及/或凝血活性之多胜肽。就保留活性而言，活性相較於野生型 FIX 可改變，諸如減小或增加，只要所保留之活性之程度足以產生可偵測效應即可。FIX 多胜肽包括（但不限於）組織特異性同功異構物及其對偶基因變異體、藉由轉譯核酸而製備之合成分子、藉由化學合成，諸如包括經由重組方法連接較短多胜肽之合成而產生之蛋白質、自人類及非人類組織及細胞分離之蛋白質、嵌合 FIX 多胜肽及其經修飾形式。FIX 多胜肽亦包括 FIX 的具有足夠保留全長成熟多胜肽之至少一種活性（需要時在活化後）之長度或包括適於保留該至少一種活性之區域的片段或部分。FIX 多胜肽亦包括含有化學或轉譯後修飾之多胜肽及不含有化學或轉譯後修飾之多胜肽。此等修飾包括（但不限於）聚乙二醇化、白蛋白化、糖基化、法尼基化、羧基化、羥基化、磷酸化、及此項技術中已知之其他多胜肽修飾。

如本文所用，對應殘基係指存在於經比對基因座處之殘基。相關或變異多胜肽藉由熟習此項技術者已知之任何方法比對。此等方法典型地使匹配最大化，且包括諸如使用手動比對及藉由使用眾多可用比對程式（例如 BLASTP）之方法及熟習此項技術者已知之其他方法。藉由比對多胜肽序列，熟習此項技術者可使用保守及相同胺基酸殘基作為嚮導來鑑別對應殘基。舉例而言，藉由比對第九因子多胜肽之序列，熟習此項技術者可使用保守及相同胺基酸殘基作為嚮導來鑑別對應殘基。舉例而言，SEQ ID NO:3（成熟第九因子）之胺基酸位置 1 中之酪胺酸（Y1）對應於 SEQ ID NO:2

之胺基酸位置 47 中之酪胺酸（Y47）。在其他情況下，可鑑別對應區域。舉例而言，Gla 域對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 Y1 至 V46 且對應於 SEQ ID NO:2 之胺基酸位置 Y47 至 V92。熟習此項技術者亦可採用保守胺基酸殘基作為嚮導來找出人類與非人類序列之間及之中的對應胺基酸殘基。舉例而言，SEQ ID NO:3（人類）之胺基酸殘基 Q11 及 P74 對應於 SEQ ID NO:14（牛類）之 R11 及 Q74。對應位置亦可基於結構比對，例如藉由使用電腦模擬之蛋白質結構比對。在其他情況下，可鑑別對應區域。

如本文所用，「前區（proregion）」、「前胜肽（propeptide）」或「前序列（pro sequence）」係指可分解而產生成熟蛋白質之區域或區段。此可包括藉由掩蔽催化機構且從而阻止催化中間物形成（亦即藉由在空間上遮蔽受質結合位點）而起抑制蛋白水解活性之作用的區段。前區為位於成熟生物活性多胜肽之胺基端處之胺基酸序列且可為僅少許胺基酸或可為多域結構。

如本文所用，「成熟第九因子（mature factor IX）」係指缺乏信號序列及前胜肽序列之 FIX 多胜肽。典型地，信號序列靶向蛋白質以經由內質網（ER）-高基氏體（golgi）路徑分泌且在轉譯期間在插入 ER 中之後經分解。前胜肽序列典型地在蛋白質之轉譯後修飾中起作用且在蛋白質自細胞分泌之前經分解。因此，成熟 FIX 多胜肽典型地為分泌蛋白質。在一實例中，成熟人類 FIX 多胜肽如 SEQ ID NO:3 所示。SEQ ID NO:3 所示之胺基酸序列不同於 SEQ ID NO:2 所示之前驅多胜肽之胺基酸序列，因為 SEQ ID NO:3 缺乏對應於 SEQ ID NO:2 之胺基酸殘基 1-28 之信號序列，且亦缺乏對應於 SEQ ID NO:2 之胺基酸殘基 29-46 之前胜肽序列。提及成熟 FIX 多胜肽涵蓋單鏈酶原形式及雙鏈形式。因此，提及成熟 FIX 多胜肽亦係指含有經雙硫鍵聯接

之重鏈及輕鏈之雙鏈形式（無對應於 SEQ ID NO:2 之胺基酸 192-226 之活化胜肽）。

如本文所用，就 FIX 而言之「野生型（wild-type）」或「天然（native）」係指存在於自然界中之生物體，包括人類及其他動物中之由天然或天然產生之 FIX 基因編碼的 FIX 多胜肽，包括對偶基因變異體。提及未提及物種之野生型第九因子意欲涵蓋任何物種之野生型第九因子。包括在野生型 FIX 多胜肽中的有經編碼之前驅多胜肽、其片段及其經加工形式，諸如缺乏信號胜肽之成熟形式以及其任何經轉譯前或轉譯後加工或修飾的形式。亦包括在天然 FIX 多胜肽中的為經轉譯後修飾，包括（但不限於）藉由糖基化、羧基化及羥基化而修飾之多胜肽。天然 FIX 多胜肽亦包括單鏈及雙鏈形式。舉例而言，人類表現天然 FIX。例示性野生型人類 FIX 之胺基酸序列如 SEQ ID NO:2 及 3 及其對偶基因變異體所示。其他動物產生天然 FIX，包括（但不限於）黑猩猩（黑猩猩（*Pan troglodytes*），SEQ ID NO:4）、恆河猴（恆河獼猴，SEQ ID NO:5）、小鼠（小家鼠，SEQ ID NO:6）、大鼠（褐家鼠，SEQ ID NO:7）、天竺鼠（天竺鼠（*Cavia porcellus*），SEQ ID NO:8）、豬（野豬，SEQ ID NO:9）、狗（家犬，SEQ ID NO:10）、貓（家貓，SEQ ID NO:11）、兔（穴兔，SEQ ID NO:12）、雞（雞（*Gallus gallus*），SEQ ID NO:13）、母牛（歐洲牛，SEQ ID NO:14）、綿羊（綿羊（*Ovis aries*），SEQ ID NO:15）、蛙（熱帶爪蟾，SEQ ID NO:16）、斑馬魚（斑馬魚（*Danio rerio*），SEQ ID NO:17）、日本尖鼻魨（虎河魨，SEQ ID NO:18）。

如本文所用，物種變異體係指不同物種，包括不同哺乳動物物種，諸如小鼠及人類中之多胜肽變異體。

如本文所用，對偶基因變異體係指同一物種之成員中之蛋白質變異。

如本文所用，剪接變異體係指藉由差異性加工會產生一種以上 mRNA 之基因組 DNA 的初級轉錄物所產生之變異體。

如本文所用，酶原係指可藉由蛋白水解分解（包括成熟分解，諸如活化分解）及/或與其他蛋白質及/或輔因子形成複合物而活化之蛋白酶。酶原為蛋白水解酶之非活性前驅體。此等前驅體通常較大，但不一定大於活性形式。關於絲胺酸蛋白酶，酶原藉由特異性分解（包括催化及自催化分解）或藉由結合會產生活性酶之活化輔因子而轉化成活性酶。舉例而言，酶原通常以單鏈形式存在。酶原通常為非活性的且可藉由在一或多個蛋白水解位點處進行催化或自催化分解以產生多鏈，諸如雙鏈多胜肽而轉化成成熟活性多胜肽。因此，酶原為一種可藉由活化劑之作用而轉化成蛋白水解酶之酶促非活性蛋白質。分解可藉由自活化而實現。許多凝血蛋白質為酶原；其為非活性的，但在繼血管損傷之後啟動凝血系統後被分解並活化。就 FIX 而言，FIX 多胜肽以酶原形式存在於血漿中直至由蛋白酶，諸如活化 FXI（FXIa）或 FVIIa（與 TF 締合）分解而產生 FIX 之雙鏈形式（FIXa）。

如本文所用，活化序列係指酶原中之作為為活化分解或成熟分解以形成活性蛋白酶所需之位點的胺基酸序列。活化序列之分解可以自催化方式或藉由活化搭配物而被催化。

如本文所用，活化分解為一類成熟分解，其誘導為顯現完全酶促活性所需之構形變化。此為例如絲胺酸蛋白酶之一種經典活化路徑，其中分解會產生新 N 端，其與蛋白酶之保守區，諸如胰凝乳蛋白酶（chymotrypsin）中之 Asp194 相互作用以誘導為活性所需之構形變化。活化可導致產生蛋白

酶之多鏈形式。在一些情況下，蛋白酶之單鏈形式可展現蛋白水解活性。

如本文所用，「活化第九因子（activated Factor IX）」或「FIXa」係指 FIXa 多胜肽之任何雙鏈形式。雙鏈形式典型地由蛋白水解分解產生，但可由合成產生。因此，活化第九因子包括具有較低凝血活性之酶原樣雙鏈形式、在與 FVIIIa 及 FX 結合後產生之完全活化形式、及以完全活化雙鏈形式存在或經歷變成完全活化形式之構形變化之突變形式。舉例而言，單鏈形式之 FIX 多胜肽（參見例如 SEQ ID NO:3）在成熟 FIX 多胜肽之胺基酸殘基 R145 及 R180 之後經蛋白水解分解。分解產物，即經雙硫鍵（在具有 SEQ ID NO:3 之 FIX 中之胺基酸殘基 132C 與 289C 之間）固持在一起之 FIX 重鏈及 FIX 輕鏈形成雙鏈活化 FIX 酶。蛋白水解分解可例如藉由活化第十一因子（FXIa）及與 TF 複合之活化第七因子（FVIIa）進行。

如本文所用，FIX 多胜肽之「性質（property）」係指物理或結構性質，諸如三維結構、pI、半衰期、構形及其他此等物理特性。

如本文所用，FIX 多胜肽之「活性（activity）」係指由第九因子多胜肽展現之任何活性。此等活性可在試管內及/或活體內測試且包括（但不限於）凝血活性；促凝血活性；諸如實現第十因子（FX）活化之蛋白水解或催化活性；抗原性（與抗-FIX 抗體結合或與多胜肽競爭結合抗-FIX 抗體之能力）；結合第八 a 因子或第十因子之能力；及/或結合磷脂之能力。活性可使用公認分析，例如藉由在試管內或活體內量測凝血而在試管內或活體內評估。此等分析之結果指示多胜肽展現可與活體內多胜肽活性相關之活性，其中活體內活性可稱為生物活性。測定 FIX 之經修飾形式之功能性或活性的分析為熟習此項技術者所知。評估 FIX 多胜肽之活性的例示性分析包括

評估凝血活性之促凝血激酶時間(PT)分析或活化部分凝血激酶時間(aPTT)分析、或使用合成受質評估催化或蛋白水解活性之顯色分析。

如本文所用，「展現至少一種活性（exhibits at least one activity）」或「保留至少一種活性（retains at least one activity）」係指相較於相同形式之未經修飾之 FIX 多胜肽且在相同條件下由經修飾之 FIX 多胜肽展現之活性。舉例而言，呈雙鏈形式之經修飾之 FIX 多胜肽與呈雙鏈形式之未經修飾之 FIX 多胜肽在相同實驗條件下進行比較，其中兩種多胜肽之間的唯一差異為所研究之修飾。在另一實例中，呈單鏈形式之經修飾之 FIX 多胜肽與呈單鏈形式之未經修飾之 FIX 多胜肽在相同實驗條件下進行比較，其中兩種多胜肽之間的唯一差異為所研究之修飾。典型地，保留或展現相同形式之未經修飾之 FIX 多胜肽的至少一種活性之經修飾之 FIX 多胜肽保留足夠量之活性以便在活體內投予時，經修飾之 FIX 多胜肽在治療上可有效作為促凝血治療劑。一般而言，對於保留作為促凝血劑之治療功效的經修飾之 FIX 多胜肽，所保留之活性之量為相同形式之顯示作為促凝血劑之治療功效的未經修飾之 FIX 多胜肽之活性的 0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上或約 0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。必要時，為維持作為促凝血劑之治療功效所需之活性的量可憑經驗確定。典型地，保留 0.5%至 20%、0.5%至 10%、0.5%至 5%之活性足以保留

作為促凝血劑之活體內治療功效。

應瞭解，由經修飾之 FIX 多胜肽展現或保留之活性可為任何活性，包括（但不限於）凝血活性；促凝血活性；諸如實現第十因子（FX）活化之蛋白水解或催化活性；抗原性（與抗-FIX 抗體結合或與多胜肽競爭結合抗-FIX 抗體之能力）；結合第八 a 因子或第十因子之能力；及/或結合磷脂之能力。在一些情況下，經修飾之 FIX 多胜肽可保留相較於未經修飾之 FIX 多胜肽增加之活性。在一些情況下，經修飾之 FIX 多胜肽可保留相較於未經修飾之 FIX 多胜肽減小之活性。經修飾之 FIX 多胜肽之活性可為未經修飾之多胜肽之活性的任何百分比量（其中兩種多胜肽呈相同形式），包括（但不限於）相較於不含有所論述修飾之多胜肽，1%活性、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上活性。舉例而言，相較於呈相同形式之未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現增加或減小之活性。舉例而言，其可保留未經修飾之 FIX 多胜肽之活性的至少約或 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或至少 99%。在其他具體實例中，活性變化為比未經修飾之 FIX 大至少約 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、300 倍、400 倍、500 倍、600 倍、700 倍、800 倍、900 倍、1000 倍或 1000 倍以上。欲保留之特定程度隨多胜肽之預定用途而變且可憑經驗確定。活性可例如使用試管內或活體內分析，諸如本文所述之分析來量測。

如本文所用，「凝血活性（coagulation activity）」或「凝血活性（coagulant activity）」或「促凝血活性（pro-coagulant activity）」係指多胜肽實現凝血之能力。評估凝血活性之分析為熟習此項技術者所知，且包括凝血酶原時間（PT）分析或活化部分凝血激酶時間（aPTT）分析。

如本文所用，就 FIX 而言之「催化活性（catalytic activity）」或「蛋白水解活性（proteolytic activity）」係指 FIX 蛋白質催化受質蛋白水解分解之能力，且可互換使用。評估此等活性之分析在此項技術中為已知的。舉例而言，FIX 之蛋白水解活性可使用顯色受質，諸如 Mes-D-CHD-Gly-Arg-AMC 量測，其中受質之分解係根據吸光度監測且受質水解速率藉由線性回歸確定。

如本文所用，域（典型地為具有 3 個或 3 個以上，通常為 5 個或 7 個或 7 個以上胺基酸之序列）係指分子，諸如蛋白質或編碼核酸之在結構上及/或功能上不同於該分子之其他部分且可鑑別的部分。舉例而言，域包括多胜肽鏈之可形成蛋白質內由一或多個結構基元構成之獨立摺疊結構及/或根據功能活性，諸如蛋白水解活性加以識別的彼等部分。蛋白質可具有一個域或一個以上不同域。舉例而言，域可根據其中與相關家族成員之序列的同源性，諸如與界定蛋白酶域或 gla 域之基元之同源性而鑑別、確定或區分。在另一實例中，域可根據其功能，諸如根據蛋白水解活性、或與生物分子相互作用之能力，諸如 DNA 結合、配體結合及二聚化加以區分。域可獨立展現生物功能或活性，以致於獨立或與另一分子融合之域可表現活性，諸如蛋白水解活性或配體結合。域可為線性胺基酸序列或非線性胺基酸序列。許多多胜肽含有複數個域。此等域為已知的，且可由熟習此項技

術者鑑別。為在本文中例示，提供定義，但應瞭解，根據名稱識別特定域完全屬於此項技術之技能。必要時，可採用適當軟體來鑑別域。

如本文所用，蛋白酶域為蛋白酶之催化活性部分。提及蛋白酶之蛋白酶域包括任何此等蛋白質之單鏈、雙鏈及多鏈形式。蛋白質之蛋白酶域含有彼蛋白質之為其蛋白水解活性所需之所有必要性質，諸如催化中心。關於 FIX，蛋白酶域與胰凝乳蛋白酶/胰蛋白酶家族蛋白酶域共有同源性及結構特徵，包括催化三聯體。舉例而言，在 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽中，蛋白酶域對應於胺基酸位置 181 至 412。

如本文所用，γ-羧基麩胺酸（Gla）域係指蛋白質，例如維生素 K 依賴性蛋白質的含有藉由維生素 K 依賴性羧基化而形成 Gla 之麩胺酸殘基（通常為大多數但並非所有麩胺酸殘基）轉譯後修飾的部分。Gla 域負責高親和力結合鈣離子及結合帶負電荷之磷脂。典型地，Gla 域起始於維生素 K 依賴性蛋白質之成熟形式之 N 末端處且以保守芳族殘基終止。在成熟 FIX 多胜肽中，Gla 域對應於 SEQ ID NO:3 所示之例示性多胜肽之胺基酸位置 1 至 46。Gla 域為熟知的且可鑑別其在特定多胜肽中之基因座。各種維生素 K 依賴性蛋白質之 Gla 域共有序列、結構及功能同源性，包括 N 端疏水性殘基聚集成疏水補丁（hydrophobic patch），其介導與細胞表面膜上帶負電荷之磷脂的相互作用。例示性其他含 Gla 之多胜肽包括（但不限於）FVII、FX、凝血酶原、蛋白質 C、蛋白質 S、骨鈣化素（osteocalcin）、基質 Gla 蛋白質、生長停滯特異性蛋白質 6（Gas6）及蛋白質 Z。

如本文所用，表皮生長因子（EGF）域（EGF-1 或 EGF-2）係指蛋白質之與表皮生長因子（EGF）序列之含 30 至 40 個胺基酸的特定部分共有序列

同源性之部分。EGF 域包括已顯示（在 EGF 中）與雙硫鍵有關之六個半胱胺酸殘基。EGF 域之主結構為雙股 β 片，繼之以 C 端短雙股片之環。FIX 含有兩個 EGF 域：EGF-1 及 EGF-2。此等域分別對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽的胺基酸位置 47-83 及 84-125。

如本文所用，「未經修飾之多胜肽（unmodified polypeptide）」或「未經修飾之 FIX（unmodified FIX）」及其語法變化形式係指經選用於如本文提供之修飾的起始多胜肽。起始多胜肽可為多胜肽之天然產生之野生型形式。此外，起始多胜肽可經改變或突變，以使其不同於天然野生型同功異構物但在本文中仍然稱為與在本文中產生之隨後經修飾之多胜肽有關的起始未經修飾之多胜肽。因此，此項技術中已知之已經修飾而相較於未經修飾之參考蛋白質，在特定活性或性質上有所要之增加或減小的現存蛋白質可經選擇並用作起始未經修飾之多胜肽。舉例而言，已藉由一或多個單一胺基酸變化而自天然形式修飾且所要性質有增加或減少，諸如改變糖基化之一或多個胺基酸殘基之變化的蛋白質可為在本文中稱為未經修飾之用於進一步修飾相同或不同性質的目標蛋白質。此項技術中已知之例示性經修飾之 FIX 多胜肽包括描述於例如以下中之任何 FIX 多胜肽：Schuettrumpf 等人, (2005) *Blood* 105(6):2316-23；Melton 等人, (2001) *Blood Coagul. Fibrinolysis* 12(4):237-43；Cheung 等人, (1992) *J. Biol. Chem.* 267:20529-20531；Cheung 等人, (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:11068-11073；Hopfner 等人, (1997) *EMBO J.* 16:6626-6635；Sichler 等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278:4121-4126；Begbie 等人, (2005) *Thromb. Haemost.* 94(6):1138-47；Chang, J.等人, (1998) *J. Biol. Chem.* 273(20):12089-94；Yang, L.等人, (2002) *J. Biol. Chem.* 277(52):50756-60；

Yang, L.等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278(27):25032-8；美國專利第 5969040 號；第 5621039 號；第 6423826 號；第 7125841 號；第 6017882 號；第 6531298 號；美國專利公開案第 20030211094 號；第 20070254840 號；第 20080188414 號；第 2008000422 號；第 20080050772 號；第 20080146494 號；第 20080050772 號；第 20080187955 號；第 20040254106 號；第 20050147618 號；第 20080280818 號；第 20080102115 號；第 20080167219 號及第 20080214461 號；及國際專利公開案第 WO2007112005 號；第 WO2007135182 號；第 WO2008082613 號；第 WO2008119815 號；第 WO2008119815 號；第 WO2007149406 號；第 WO2007112005 號及第 WO2004101740 號。

如本文所用，「經修飾之第九因子多胜肽（modified factor IX polypeptides）」及「經修飾之第九因子（modified factor IX）」係指相較於未經修飾之第九因子多胜肽，具有一或多個胺基酸差異之 FIX 多胜肽。一或多個胺基酸差異可為胺基酸突變，諸如一或多個胺基酸置換（取代）、插入或缺失，或可為整個域之插入或缺失，及其任何組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽在一級序列中具有一或多個修飾。舉例而言，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50 個或 50 個以上胺基酸差異。涵蓋任何修飾，只要所得多胜肽展現至少一種與天然 FIX 多胜肽相關之 FIX 活性，諸如催化活性、蛋白水解活性、結合 FVIIIa 之能力或結合磷脂之能力即可。

如本文所用，「抗凝血酶 III（antithrombin III）」或「AT-III」為一種絲胺酸蛋白酶抑制劑（serpin）。AT-III 以含有 464 個胺基酸殘基之前驅蛋白質（SEQ

ID NO:21）形式合成，該前驅蛋白質在分泌期間經分解而釋放含 432 個胺基酸之成熟抗凝血酶（SEQ ID NO:22）。

如本文所用，「肝素（heparin）」係指一組具有抗凝血性質之異質直鏈高度硫酸化葡糖胺聚糖。肝素可結合 AT-III 而形成 AT-III/肝素複合物。

如本文所用，「增加之對 AT-III 及/或肝素之抗性」係指相較於參考多胜肽（諸如未經修飾之 FIX 多胜肽），多胜肽（諸如經修飾之 FIX 多胜肽）對單獨 AT-III、單獨肝素及/或 AT-III/肝素複合物之抑制效應之敏感性的任何量之減小。增加之對 AT-III、肝素、及/或 AT-III/肝素複合物之抗性可藉由評估經修飾之 FIX 多胜肽與 AT-III、肝素、及/或 AT-III 複合物之結合來分析。增加之抗性亦可藉由量測在 AT-III、肝素、或 AT-III/肝素複合物存在下 FIX 多胜肽之催化或凝血活性之抑制加以分析。測定多胜肽與抑制劑之結合或抑制劑對多胜肽之酶促活性之抑制的分析在此項技術中為已知的。對於共價抑制劑，諸如 AT-III 或 AT-III/肝素複合物，可量測抑制之二級速率常數。對於非共價抑制劑，諸如肝素，可量測 K_i。此外，諸如在 BIAcore 生物感測器儀器上進行之表面電漿共振亦可用於使用一或多種確定條件量測 FIX 多胜肽與 AT-III、肝素、及/或 AT-III/肝素複合物之結合。然而，對於共價抑制劑，諸如 AT-III 或 AT-III/肝素複合物，僅締合速率可使用 BIAcore 量測；對於非共價抑制劑，諸如肝素，可量測締合速率與解離速率兩者。測定例如 AT-III/肝素對 FIX 凝血活性之抑制效應的分析亦在此項技術中為已知的。舉例而言，可量測經修飾之 FIX 多胜肽在存在或不存在 AT-III/肝素下分解其受質 FX 之能力，且測定 AT-III/肝素抑制反應之程度。此可與未經修飾之 FIX 多胜肽在存在或不存在 AT-III 下分解其受質 FX 之能力進行比

較。或者，抑制 FIX 多胜肽之二級速率常數可經量測並與抑制未經修飾之 FIX 多胜肽的二級速率常數進行比較。當比較抑制之二級速率常數時，對抑制之抗性增加意謂抑制之二級速率常數減小。相較於未經修飾之多胜肽，展現對 AT-III 及/或肝素之抗性增加的經修飾之多胜肽展現分別對 AT-III、肝素及/或 AT-III/肝素複合物之效應之抗性增加 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

如本文所用，輔因子係指可結合其他特定蛋白質或分子而形成活性複合物之蛋白質或分子。在一些實例中，與輔因子結合為最佳蛋白水解活性所需。舉例而言，FVIIIa 為 FIXa 之輔因子。FVIIIa 與 FIXa 結合會誘導構形變化，其使 FIXa 對其受質 FX 之蛋白水解活性增加。

如本文所用，糖基化位點係指碳水化合物部分可與之連接之多胜肽中的胺基位置。典型地，糖基化蛋白質含有一或多個適於連接碳水化合物部分之胺基酸殘基，諸如天冬醯胺酸或絲胺酸。

如本文所用，天然糖基化位點係指在野生型多胜肽中碳水化合物部分所連接之胺基酸位置。在 FIX 中存在六個天然糖基化位點；兩個 N-糖基化位點在 N157 及 N167 處，且六個 O-糖基化位點在 S53、S61、T159、T169、T172 及 T179 處，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽中之胺基酸位置。

如本文所用，非天然糖基化位點係指在經修飾之多胜肽中碳水化合物部分所連接之不存在於野生型多胜肽中的胺基酸位置。非天然糖基化位點

可藉由胺基酸置換而引入 FIX 多胜肽中。O-糖基化位點可例如藉由用絲胺酸或蘇胺酸對天然殘基進行胺基酸置換來產生。N-糖基化位點可例如藉由產生基元 Asn-Xaa-Ser/Thr/Cys 來產生，其中 Xaa 不為脯胺酸。藉由胺基酸修飾產生此共同序列可涉及例如用天冬醯胺酸對天然胺基酸殘基進行之單一胺基酸置換、用絲胺酸、蘇胺酸或半胱胺酸對天然胺基酸殘基進行之單一胺基酸置換、或涉及用天冬醯胺酸對天然殘基進行第一胺基酸置換及用絲胺酸、蘇胺酸或半胱胺酸對天然殘基進行第二胺基酸置換的雙重胺基酸置換。

如本文所用，「增加之糖基化程度」及其任何語法變化形式係指相較於參考多胜肽或蛋白質，連接於多胜肽之碳水化合物之量增加。碳水化合物可為 N-連接、O-連接、C-連接或經任何其他鍵連接。相較於未經修飾之多胜肽之糖基化程度，糖基化程度可增加至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。測定多胜肽之糖基化程度（亦即碳水化合物之量）之分析在此項技術中為已知的。舉例而言，碳水化合物含量或糖基化程度可藉由高 pH 值陰離子交換層析法、螢光團輔助碳水化合物電泳（FACE）、連續外切醣苷酶消化、質譜、NMR、凝膠電泳或本文所述或此項技術中已知之任何其他方法加以評估。

如本文所用，「生物活性（biological activity）」係指在活體內投予化合物、組成物或其他混合物後產生之活體內化合物活性或生理反應。因此，生物活性涵蓋此等化合物、組成物及混合物之治療效應及醫藥活性。可觀測經設計以測試或使用此等活性之試管內系統中的生物活性。因此，出於本文

之目的，FIX 多胜肽之生物活性涵蓋凝血活性。

如本文所用，藥物動力學性質係指與藥物或藥劑，諸如 FIX 多胜肽在體內之作用相關的性質且特定言之係指藥物由身體吸收、分佈、代謝及消除之速率。藥物動力學可用各種參數評估。此等參數包括（但不限於）清除率、分佈體積、活體內回收率、經修飾之 FIX 多胜肽的總體活體內暴露、血清半衰期及平均共振時間（MRT）。多胜肽之藥物動力學性質可使用此項技術中熟知之方法，諸如向人類或動物模型投予多胜肽且評估在各種時間點時體內 FIX 之量加以評估。使用此項技術中熟知及本文所述之計算來評估各種參數，諸如清除率、分佈體積、活體內回收率、經修飾之 FIX 多胜肽的總體活體內暴露、血清半衰期及平均共振時間（MRT）。

如本文所用，「改良之藥物動力學性質」係指相較於例如未經修飾之 FIX 多胜肽，諸如經修飾之 FIX 多胜肽之多胜肽的藥物動力學性質之合乎需要之變化。變化可為增加或減小。

如本文所用，清除係指在投藥之後，諸如多胜肽之藥劑自個體之身體去除。可使用此項技術中熟知之方法，諸如實施例 6 中所述之方法評估清除。舉例而言，可進行向小鼠投予 FIX 多胜肽之分析，且藉由量測各種時間點時血漿中之 FIX 之量且根據劑量/$AUC_{0\text{-無窮}}$計算清除率來評估多胜肽自身體之清除。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之清除率改良係指相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之清除率減小。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之清除率可減小至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%或 99%。

如本文所用，平均共振時間（MRT）係指在投藥之後 FIX 多胜肽存在於體內之時間量。可使用此項技術中熟知之方法，諸如實施例 6 中所述之方法評估 MRT。舉例而言，可進行向小鼠投予 FIX 多胜肽之分析，且藉由量測在各種時間點時血漿中之 FIX 之量且根據 $AUMC_{0\text{-末尾}}/AUC_{0\text{-末尾}}$ 計算 MRT 來評估多胜肽之 MRT，其中 $AUC_{0\text{-末尾}}$ 為曲線下總面積且 $AUMC_{0\text{-末尾}}$ 為一階矩-時間曲線下總面積。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之 MRT 改良係指相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之 MRT 增加。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之 MRT 可增加至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

如本文所用，活體內回收率係指在投藥之後的一段時期之後可在循環中偵測之 FIX 多胜肽相對於所投予之 FIX 多胜肽之總量的百分比。可使用此項技術中熟知之方法，諸如實施例 6 中所述之方法評估活體內回收率。舉例而言，可進行向小鼠投予 FIX 多胜肽之分析，且藉由量測在 C_{max} 下血漿中之 FIX 之量且將其與所投予之 FIX 之量比較來評估多胜肽之活體內回收率。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之活體內回收率改良係指相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之活體內回收率增加。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之活體內回收率可增加至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

如本文所用，血漿半衰期（$t_{1/2}$）係指 FIX 多胜肽之消除半衰期或在投藥之後 FIX 多胜肽之血漿濃度已達到其初始或最大濃度之一半時的時間。提及血漿半衰期包括在 α 期、β 期及/或 γ 期期間之血漿半衰期。可使用此項技術中熟知之方法，諸如實施例 6 中所述之方法評估血漿半衰期。舉例而言，可進行向小鼠投予 FIX 多胜肽之分析，且藉由量測在各種時間點時血漿中之 FIX 之量來評估多胜肽之血漿半衰期。$T_{1/2\beta}$ 例如根據-ln2 除以在血漿 FIX 濃度-時間曲線之對數線性曲線之末期期間的負斜率計算。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之血漿半衰期改良係指相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之血漿半衰期增加。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之血漿半衰期可增加至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

如本文所用，活體內暴露係指在投藥之後循環中之 FIX 多胜肽以所投予之 FIX 多胜肽之血漿濃度-時間曲線下面積或 AUC 表示的量。可使用此項技術中熟知之方法，諸如實施例 6 中所述之方法評估活體內暴露。舉例而言，可進行向小鼠投予 FIX 多胜肽之分析，且藉由量測在各種時間點時血漿中之 FIX 之量（亦即 AUC）且將其與所投予之 FIX 之量進行比較來評估多胜肽之活體內回收率。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之活體內暴露改良係指相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX

多胜肽之活體內暴露增加。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之活體內暴露可增加至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

如本文所用，分佈體積係指在投藥之後 FIX 多胜肽在血漿與身體之剩餘部分之間的分佈。其係定義為多胜肽之量需均一分佈以產生多胜肽在血漿中之觀測濃度時的體積。可使用此項技術中熟知之方法，諸如實施例 6 中所述之方法評估分佈體積。舉例而言，可在向小鼠投予 FIX 多胜肽，且測定在各種時間點時血漿中之 FIX 之濃度的分析中評估作為穩態分佈體積之 V_{ss}（根據 MRT × Cl 計算）及作為基於終末消除常數（β）之分佈體積之 V_z（根據 $Cl/(\ln 2/T_{½\beta})$計算）。視蛋白質之清除機制及安全性概況而定，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之分佈體積改良可指經修飾之 FIX 多胜肽之分佈體積增加或減小。舉例而言，在多胜肽分佈在多個區室中之情況下，經修飾之 FIX 多胜肽之分佈體積減小可導致相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，相關區室中之藥物暴露量及活性顯著增加（例如血管區室對比血管外區室）。在其他情況下，舉例而言，當藥物安全性受 C_{max} 限制時，再分佈入其他區室中（例如與內皮細胞之表面結合）可導致相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，相關區室內之終末半衰期及/或作用持續時間延長及安全性概況優越。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之分佈體積可減小至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%或99%。在其他實例中，經修飾之FIX多胜肽之分佈體積增加了未經修飾之FIX多胜肽之分佈體積的至少或約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或500%以上。

如本文所用，術語「評估（assess）」及其語法變化形式意欲包括在獲得多胜肽之活性之絕對值以及獲得指示活性程度之指數、比率、百分比、目視值或其他值的意義上進行定量及定性測定。評估可為直接或間接評估。舉例而言，偵測多胜肽對受質之分解可藉由直接量測產物來達成，或可藉由測定經分解受質之所得活性間接量測。

如本文所用，「胰凝乳蛋白酶編號（chymotrypsin numbering）」係指具有SEQ ID NO:19之成熟牛胰凝乳蛋白酶多胜肽之胺基酸編號。可使另一蛋白酶之蛋白酶域，諸如第九因子之蛋白酶域與胰凝乳蛋白酶比對。在該種情況下，給予第九因子之對應於胰凝乳蛋白酶之胺基酸的胺基酸胰凝乳蛋白酶胺基酸之編號。對應位置可藉由熟習此項技術者使用手動比對進行此比對或藉由使用眾多可用比對程式（例如BLASTP）加以確定。對應位置亦可基於結構比對，例如藉由使用電腦模擬之蛋白質結構比對來達成。敍述多胜肽之胺基酸對應於所揭示之序列中之胺基酸係指在使用標準比對演算法，諸如GAP演算法使該多胜肽與所揭示之序列比對以使一致性或同源性（其中比對保守胺基酸）最大後鑑別之胺基酸。SEQ ID NO:3所示之FIX多胜肽之胺基酸位置181至415的對應胰凝乳蛋白酶編號提供於表1中。與SEQ ID NO:3所示之序列有關的胺基酸位置用普通字體表示，在彼等位置處

之胺基酸殘基用粗體表示，且對應胰凝乳蛋白酶編號用斜體表示。舉例而言，在比對成熟第九因子（SEQ ID NO:3）與成熟胰凝乳蛋白酶（SEQ ID NO:19）後，給予在第九因子中之胺基酸位置 181 處之纈胺酸（V）胰凝乳蛋白酶編號 V16。後續胺基酸相應加以編號。在一實例中，在成熟第九因子（SEQ ID NO:3）之胺基酸位置 213 處之麩胺酸（E）對應於基於胰凝乳蛋白酶編號之胺基酸位置 E49。當殘基存在於蛋白酶中但不存在於胰凝乳蛋白酶中時，給予胺基酸殘基字母符號。舉例而言，根據胰凝乳蛋白酶編號得到之 A95a 及 A95b 分別對應於根據關於成熟第九因子序列（SEQ ID NO:3）之編號得到之 A261 及 A262。

表 1：第九因子之胰凝乳蛋白酶編號

181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195
V	**V**	**G**	**G**	**E**	**D**	**A**	**K**	**P**	**G**	**Q**	**F**	**P**	**W**	**Q**
16	*17*	*18*	*19*	*20*	*21*	*22*	*23*	*24*	*25*	*26*	*27*	*28*	*29*	*30*
196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210
V	**V**	**L**	**N**	**G**	**K**	**V**	**D**	**A**	**F**	**C**	**G**	**G**	**S**	**I**
31	*32*	*33*	*34*	*35*	*37*	*38*	*39*	*40*	*41*	*42*	*43*	*44*	*45*	*46*
211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225
V	**N**	**E**	**K**	**W**	**I**	**V**	**T**	**A**	**A**	**H**	**C**	**V**	**E**	**T**
47	*48*	*49*	*50*	*51*	*52*	*53*	*54*	*55*	*56*	*57*	*58*	*59*	*60*	*60A*
226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240
G	**V**	**K**	**I**	**T**	**V**	**V**	**A**	**G**	**E**	**H**	**N**	**I**	**E**	**E**
61	*62*	*63*	*64*	*65*	*66*	*67*	*68*	*69*	*70*	*71*	*72*	*73*	*74*	*75*
241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255
T	**E**	**H**	**T**	**E**	**Q**	**K**	**R**	**N**	**V**	**I**	**R**	**I**	**I**	**P**
76	*77*	*78*	*79*	*80*	*81*	*82*	*83*	*84*	*85*	*86*	*87*	*88*	*89*	*90*
256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270
H	**H**	**N**	**Y**	**N**	**A**	**A**	**I**	**N**	**K**	**Y**	**N**	**H**	**D**	**I**
91	*92*	*93*	*94*	*95*	*95A*	*95B*	*96*	*97*	*98*	*99*	*100*	*101*	*102*	*103*
271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285

A	L	L	E	L	D	E	P	L	V	L	N	S	Y	V
104	*105*	*106*	*107*	*108*	*109*	*110*	*111*	*112*	*113*	*114*	*115*	*116*	*117*	*118*
286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300
T	**P**	**I**	**C**	**I**	**A**	**D**	**K**	**E**	**Y**	**T**	**N**	**I**	**F**	**L**
119	*120*	*121*	*122*	*123*	*124*	*125*	*126*	*127*	*128*	*129*	*129A*	*129B*	*130*	*131*
301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315
K	**F**	**G**	**S**	**G**	**Y**	**V**	**S**	**G**	**W**	**G**	**R**	**V**	**F**	**H**
132	*133*	*134*	*135*	*136*	*137*	*138*	*139*	*140*	*141*	*142*	*143*	*144*	*145*	*147*
316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330
K	**G**	**R**	**S**	**A**	**L**	**V**	**L**	**Q**	**Y**	**L**	**R**	**V**	**P**	**L**
148	*149*	*150*	*151*	*152*	*153*	*154*	*155*	*156*	*157*	*158*	*159*	*160*	*161*	*162*
331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345
V	**D**	**R**	**A**	**T**	**C**	**L**	**R**	**S**	**T**	**K**	**F**	**T**	**I**	**Y**
163	*164*	*165*	*166*	*167*	*168*	*169*	*170*	*171*	*172*	*173*	*174*	*175*	*176*	*177*
346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360
N	**N**	**M**	**F**	**C**	**A**	**G**	**F**	**H**	**E**	**G**	**G**	**R**	**D**	**S**
178	*179*	*180*	*181*	*182*	*183*	*184*	*184A*	*185*	*186*	*187*	*188*	*188A*	*189*	*190*
361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375
C	**Q**	**G**	**D**	**S**	**G**	**G**	**P**	**H**	**V**	**T**	**E**	**V**	**E**	**G**
191	*192*	*193*	*194*	*195*	*196*	*197*	*198*	*199*	*200*	*201*	*202*	*203*	*204*	*205*
376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390
T	**S**	**F**	**L**	**T**	**G**	**I**	**I**	**S**	**W**	**G**	**E**	**E**	**C**	**A**
206	*207*	*208*	*209*	*210*	*211*	*212*	*213*	*214*	*215*	*216*	*217*	*219*	*220*	*221*
391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405
M	**K**	**G**	**K**	**Y**	**G**	**I**	**Y**	**T**	**K**	**V**	**S**	**R**	**Y**	**V**
221A	*222*	*223*	*224*	*225*	*226*	*227*	*228*	*229*	*230*	*231*	*232*	*233*	*234*	*235*
406	407	408	409	410	411	412	413	414	415					
N	**W**	**I**	**K**	**E**	**K**	**T**	**K**	**L**	**T**					
236	*237*	*328*	*239*	*240*	*241*	*242*	*243*	*244*	*245*					

如本文所用，核酸包括 DNA、RNA 及其類似物（包括胜肽核酸（PNA））及其混合物。核酸可為單股或雙股。當提及視情況諸如經可偵測標籤，諸如螢光或放射性標籤標記之探針或引子時，涵蓋單股分子。此等分子之長度典型地使其目標對於探測或引導文庫而言具有統計獨特性或低複本數

（典型地小於 5，通常小於 3）。一般而言，探針或引子含有與相關基因互補或一致之序列的至少 14、16 或 30 個鄰接核苷酸。探針及引子之長度可為 10、20、30、50、100 個或 100 個以上核酸。

如本文所用，胜肽係指長度為 2 至 40 個胺基酸之多胜肽。

如本文所用，存在於本文提供之各種胺基酸序列中之胺基酸係根據其已知三字母或一字母縮寫詞（表 2）加以標識。存在於各種核酸片段中之核苷酸用此項技術中常規使用之標準單字母符號表示。

如本文所用，「胺基酸（amino acid）」為一種含有胺基及羧酸基團之有機化合物。多胜肽含有兩個或兩個以上胺基酸。出於本文之目的，胺基酸包括二十種天然產生之胺基酸、非天然胺基酸及胺基酸類似物（亦即 α-碳具有側鏈之胺基酸）。

與 *J. Biol. Chem.*, 243:3557-3559 (1968)中描述且 37 C.F.R. §§ 1.821-1.822 採用之標準多胜肽命名法一致，胺基酸殘基之縮寫展示於表 2A 中：

表 2A-對應表

符號		
1 字母	3 字母	胺基酸
Y	Tyr	酪胺酸
G	Gly	甘胺酸
F	Phe	苯丙胺酸
M	Met	甲硫胺酸
A	Ala	丙胺酸
S	Ser	絲胺酸
I	Ile	異白胺酸
L	Leu	白胺酸
T	Thr	蘇胺酸
V	Val	纈胺酸
P	Pro	脯胺酸
K	Lys	離胺酸

符號		
1 字母	3 字母	胺基酸
H	His	組胺酸
Q	Gln	麩醯胺酸
E	Glu	麩胺酸
Z	Glx	Glu 及/或 Gln
W	Trp	色胺酸
R	Arg	精胺酸
D	Asp	天冬胺酸
N	Asn	天冬醯胺酸
B	Asx	Asn 及/或 Asp
C	Cys	半胱胺酸
X	Xaa	未知或其他

應注意，本文中用式子表示之所有胺基酸殘基序列在習知胺基端至羧基端方向上具有左至右定向。此外，片語「胺基酸殘基（amino acid residue）」經廣泛定義而包括對應表（表 2）中所列之胺基酸及經修飾及不常見的胺基酸，諸如 37 C.F.R. §§ 1.821-1.822 中提及且以引用的方式併入本文中之胺基酸。此外，應注意，在胺基酸殘基序列之開始或末尾處之短劃線指示與含有一或多個胺基酸殘基之另一序列、胺基端基團（諸如 NH_2）或羧基端基團（諸如 COOH）之胜肽鍵。

如本文所用，「天然產生之胺基酸（naturally occurring amino acids）」係指存在於多胜肽中之 20 種 L-胺基酸。

如本文所用，「非天然胺基酸（non-natural amino acid）」係指含有胺基及羧酸基團之不為表 2 中所列的天然產生之胺基酸之一的有機化合物。因此，非天然產生之胺基酸包括例如除 20 種天然產生之胺基酸以外之胺基酸或胺基酸類似物且包括（但不限於）胺基酸之 D-立體異構體。例示性非天然胺基酸為熟習此項技術者所知且可包括在經修飾之第九因子多胜肽中。

出於本文之目的，可在任何多胜肽及其域中進行保守性胺基酸取代，其限制條件為所得蛋白質展現 FIX 之活性。保守性胺基酸取代，諸如表 2B 中所示之取代為不消除蛋白水解活性之取代。胺基酸之適合保守性取代為熟習此項技術者所知且可通常在不改變所得分子之生物活性之情況下進行。熟習此項技術者認識到，一般而言，多胜肽之非必需區中之單一胺基酸取代不會實質上改變生物活性(參見例如 Watson 等人, *Molecular Biology of the Gene*, 第 4 版, 1987, The Benjamin/Cummings 出版公司, 第 224 頁)。MTSP 之催化活性片段，尤其單鏈蛋白酶部分亦包括在定義內。例如根據如下表 2B 中所示之取代進行保守性胺基酸取代：

表 2B

原始殘基	保守性取代
Ala (A)	Gly ; Ser ; Abu
Arg (R)	Lys ; orn
Asn (N)	Gln ; His
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Ala ; Pro
His (H)	Asn ; Gln
Ile (I)	Leu ; Val ; Met ; Nle ; Nva
Leu (L)	Ile ; Val ; Met ; Nle ; Nv
Lys (K)	Arg ; Gln ; Glu
Met (M)	Leu ; Tyr ; Ile ; NLe Val
鳥胺酸	Lys ; Arg
Phe (F)	Met ; Leu ; Tyr
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp ; Phe
Val (V)	Ile ; Leu ; Met ; Nle ; Nv

其他取代亦為容許的且可憑經驗或依照已知保守性取代加以確定。

如本文所用，DNA 構築體為一種含有以自然界中未見之方式組合及並置之 DNA 區段的單股或雙股線性或環狀 DNA 分子。DNA 構築體由於人類操作而存在且包括經操作分子之純系及其他複本。

如本文所用，DNA 區段為較大 DNA 分子之具有指定屬性之一部分。舉例而言，編碼指定多胜肽之 DNA 區段為較長 DNA 分子，諸如質體或質體片段之一部分，當自 5'至 3'方向讀取時，其編碼指定多胜肽之胺基酸序列。

如本文所用，術語聚核苷酸（polynucleotide）意謂自 5'至 3'端讀取之單股或雙股去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸鹼基聚合物。聚核苷酸包括 RNA 及 DNA，且可自天然來源分離、在試管內合成、或自天然及合成分子之組合製備。聚核苷酸分子之長度在本文中以核苷酸（縮寫為「nt」）或鹼基對（縮寫為「bp」）為單位給出。當上下文允許時，術語核苷酸（nucleotide）用於單股及雙股分子。當該術語應用於雙股分子時，其用於表示總長度且應理解為等效於術語鹼基對（base pairs）。熟習此項技術者將認識到，雙股聚核苷酸之兩股在長度上可略微不同且其末端可交錯；因此雙股聚核苷酸分子內之所有核苷酸不能配對。此等未配對末端之長度一般將不超過 20 個核苷酸。

如本文所用，「一級序列（primary sequence）」係指多胜肽中之胺基酸殘基之序列。

如本文所用，兩個蛋白質或核酸之間的「類似性（similarity）」係指蛋白質之胺基酸序列或核酸之核苷酸序列之間的關聯性。類似性可基於殘基序列及其中含有之殘基之一致性及/或同源性程度。評估蛋白質或核酸之間的類似性程度之方法為熟習此項技術者所知。舉例而言，在一種評估序列

類似性之方法中，兩個胺基酸或核苷酸序列以產生該等序列之間最大一致性程度之方式比對。「一致性（Identity）」係指胺基酸或核苷酸序列無變化之程度。胺基酸序列及在一定程度上核苷酸序列之比對亦可考慮胺基酸（或核苷酸）中之保守性差異及/或頻繁取代。保守性差異為保持所涉及殘基之物理化學性質之差異。比對可為整體比對（所比較序列在該等序列整個長度上且包括所有殘基之比對）或局部比對（該等序列之包括僅最類似的區域之一部分的比對）。

如本文所用，術語「同源性（homology）」及「一致性」可互換使用，但蛋白質之同源性可包括保守性胺基酸變化。一般而言，為鑑別對應位置，比對胺基酸序列以便獲得最高階匹配（參見例如：Computational Molecular Biology, Lesk, A.M.編, Oxford University Press, New York, 1988；Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W.編, Academic Press, New York, 1993；Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M.及 Griffin, H.G.編, Humana Press, New Jersey, 1994；Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987；及 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M.及 Devereux, J.編, M Stockton Press, New York, 1991；Carillo 等人, (1988) *SIAM J Applied Math* 48:1073）。

如本文所用，「序列一致性（sequence identity）」係指在測試多胜肽或聚核苷酸與參考多胜肽或聚核苷酸之間比較中相同胺基酸（或核苷酸鹼基）之數目。同源多胜肽係指預定數目之相同或同源胺基酸殘基。同源性包括保守性胺基酸取代以及相同殘基。序列一致性可藉由與由各供應者確立之預設空隙罰分一起使用之標準比對演算法程式加以確定。同源核酸分子係

指預定數目之相同或同源核苷酸。同源性包括不改變所編碼胺基酸之取代（亦即「沉默取代（silent substitutions）」）以及相同殘基。實質上同源之核酸分子典型地在中度嚴格性或高度嚴格性下沿整個核酸長度或沿相關全長核酸分子之至少約 70%、80%或 90%雜交。亦涵蓋含有簡併密碼子替代雜交核酸分子中之密碼子的核酸分子。（對於確定蛋白質之同源性，可比對保守性胺基酸以及相同胺基酸；在此情況下，一致性百分比與同源性百分比不同）。任何兩個核酸分子是否具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%「一致（identical）」之核苷酸序列（或任何兩個多胜肽是否具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致之胺基酸序列）可使用已知電腦演算法，諸如「FAST A」程式，使用例如如 Pearson 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 2444 (1988)中之預設參數加以確定（其他程式包括 GCG 程式包（Devereux, J.,等人, *Nucleic Acids Research* 12(I): 387 (1984)）、BLASTP、BLASTN、FASTA（Atschul, S.F.,等人, *J. Molec. Biol.* 215:403 (1990)；Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop 編, Academic Press, San Diego (1994)；及 Carillo 等人, *SIAM J Applied Math* 48: 1073 (1988)））。舉例而言，國家生物技術資訊中心（National Center for Biotechnology Information）資料庫之 BLAST 功能可用於確定一致性。其他可以商業方式或公開方式獲得之程式包括 DNAStar「MegAlign」程式（Madison, WI）及威斯康星大學遺傳學電腦組（UWG）「Gap」程式（Madison WI）。可例如藉由使用 GAP 電腦程式（例如 Needleman 等人, *J. Mol. Biol.* 48: 443 (1970)，如藉由 Smith 及 Waterman（*Adv. Appl. Math.* 2: 482 (1981)）所修正）比較序列資訊來確定蛋白質及/或核酸分子之同源性或一致性百分比。簡言之，GAP 程式確定類似性為所比

對之類似符號（亦即核苷酸或胺基酸）之數目除以兩個序列中之較短序列中之符號總數。GAP 程式之預設參數可包括：（1）一元比較矩陣（含有針對一致性之值 1 及針對非一致性之值 0）及權重比較矩陣（Gribskov 等人, *Nucl. Acids Res.* 14: 6745 (1986)），如由 Schwartz 及 Dayhoff 編, Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, 第 353-358 頁 (1979)所述；（2）針對各空隙之罰分 3.0 及針對各空隙中之各符號之另一罰分 0.10；及（3）針對末端空隙無罰分。

因此，如本文所用，術語「一致性」表示測試多胜肽或聚核苷酸與參考多胜肽或聚核苷酸之間的比較。在一個非限制性實例中，「至少 90%一致」係指相對於參考多胜肽之一致性百分比為 90%至 100%。在 90%或 90%以上程度上之一致性指示以下事實：出於例示目的假定比較長度為 100 個胺基酸之測試聚核苷酸與參考聚核苷酸，測試多胜肽中不超過 10%（亦即 100 個中之 10 個）胺基酸不同於參考多胜肽之胺基酸。可在測試聚核苷酸與參考聚核苷酸之間進行類似比較。此等差異可表示為隨機分佈在整個胺基酸序列長度上之點突變或其可以不同長度集集在一或多個位置直至達到最大可允許值，例如 10/100 胺基酸差異（約 90%一致性）。差異係定義為核酸或胺基酸取代、插入或缺失。在約 85-90%以上之同源性或一致性程度上，結果應不依賴於程式及空隙參數設置；此等高度一致性可易於評估，常不依賴於軟體。

如本文所用，如熟習相關技術者所瞭解，亦應瞭解術語「實質上一致（substantially identical）」或「類似（similar）」隨情形而變化，但熟習此項技術者可對此進行評估。

如本文所用，比對序列係指使用同源性（類似性及/或一致性）來比對核苷酸或胺基酸序列中之對應位置。典型地，比對兩個或兩個以上以 50% 或 50%以上一致性相關之序列。比對序列組係指在對應位置處比對之 2 個或 2 個以上序列且可包括源於 RNA 之比對序列（諸如 EST 及其他 cDNA）與基因組 DNA 序列比對。

如本文所用，「特異性雜交（specifically hybridize）」係指藉由互補鹼基配對使核酸分子（例如寡核苷酸）黏接於目標核酸分子。熟習此項技術者熟悉影響特異性雜交之試管內及活體內參數，諸如特定分子之長度及組成。與試管內雜交特別相關之參數另外包括黏接及洗滌溫度、緩衝液組成及鹽濃度。在高度嚴格性下移除非特異性結合之核酸分子之例示性洗滌條件為 0.1 × SSPE、0.1% SDS、65℃，且在中等嚴格性下為 0.2 × SSPE、0.1% SDS、50℃。等效嚴格性條件在此項技術中為已知的。熟習此項技術者可易於調整此等參數以達成核酸分子與適於特定應用之目標核酸分子特異性雜交。

如本文所用，經分離或經純化之多胜肽或蛋白質或其生物活性部分實質上不含來自該蛋白質所源於之組織細胞的細胞物質或其他污染蛋白質，或當化學合成時實質上不含化學前驅體或其他化學物質。如藉由由熟習此項技術者用來評估此純度之標準分析方法，諸如薄層層析（TLC）、凝膠電泳及高效液相層析（HPLC）所測定，製劑可經測定實質上不含（若其似乎不含時）可易於偵測之雜質，或足夠純淨以致進一步純化將不會可偵測地改變物質之物理及化學性質，諸如蛋白水解及生物活性。純化化合物以產生實質上化學純淨之化合物之方法為熟習此項技術者所知。然而，實質上

化學純淨之化合物可為立體異構體之混合物。在此等情況下，進一步純化可能增加化合物之比活性（specific activity）。

術語實質上不含細胞物質包括蛋白質製劑，其中蛋白質與分離出或重組產生該蛋白質之細胞的細胞組分分離。在一個具體實例中，術語實質上不含細胞物質包括含有小於約 30%（以乾重計）非蛋白酶蛋白質（在本文中亦稱為污染蛋白質）、通常小於約 20%非蛋白酶蛋白質或 10%非蛋白酶蛋白質或小於約 5%非蛋白酶蛋白質之蛋白酶蛋白質製劑。當蛋白酶蛋白質或其活性部分係以重組方式產生時，其亦實質上不含培養基，亦即培養基佔蛋白酶蛋白質製劑之體積的小於、約或等於 20%、10%或 5%。

如本文所用，術語實質上不含化學前驅體或其他化學物質包括蛋白酶蛋白質製劑，其中蛋白質與該蛋白質之合成中涉及之化學前驅體或其他化學物質分離。該術語包括含有小於約 30%（以乾重計）、20%、10%、5%或 5%以下化學前驅體或非蛋白酶化學物質或組分之蛋白酶蛋白質製劑。

如本文所用，藉由使用重組 DNA 方法之重組方法來產生係指使用用於表現由所選殖 DNA 編碼之蛋白質之熟知分子生物學方法。

如本文所用，載體（或質體）係指用於將異源核酸引入細胞中以達成其表現或複製之各別元件。載體典型地保持游離，但可經設計以實現將基因或其部分整合入基因組之染色體中。亦涵蓋作為人工染色體之載體，諸如細菌人工染色體、酵母人工染色體及哺乳動物人工染色體。此等載具（vehicle）之選擇及使用為熟習此項技術者所熟知。

如本文所用，表現係指核酸被轉錄成 mRNA 並轉譯成胜肽、多胜肽或蛋白質之過程。若核酸源於基因組 DNA，則若選擇適當真核宿主細胞或生

物體，則表現可包括加工，諸如 mRNA 之剪接。

如本文所用，表現載體包括能夠表現可操作地與調控序列，諸如啟動子區連接之 DNA 的載體，該等調控序列能夠實現此等 DNA 片段之表現。此等其他區段可包括啟動子及終止子序列，且視情況可包括一或多個複製起點、一或多種可選擇標記、增強子、聚腺苷酸化信號及其類似物。表現載體通常源於質體或病毒 DNA，或可含有兩者之元件。因此，表現載體係指一種在引入適當宿主細胞中後會使得所選殖 DNA 表現之重組 DNA 或 RNA 構築體，諸如質體、噬菌體、重組病毒或其他載體。適當表現載體為熟習此項技術者所熟知且包括可在真核細胞及/或原核細胞中複製之表現載體及保持游離之表現載體或整合入宿主細胞基因組中之表現載體。

如本文所用，載體亦包括「病毒載體（virus vectors）」或「病毒載體（viral vectors）」。病毒載體為經工程改造之病毒，其可操作地連接於外源基因以將外源基因轉移（作為載具或穿梭物（shuttles））入細胞中。

如本文所用，腺病毒係指會引起人類之結膜炎及上呼吸道感染之一組含 DNA 病毒中的任一者。

如本文所用，裸露 DNA（naked DNA）係指可用於疫苗及基因療法之不含組蛋白（histone）之 DNA。裸露 DNA 為在稱為轉型或轉染之基因轉移過程期間自細胞傳遞至細胞的遺傳物質。在轉型或轉染時，由接受者細胞吸收之經純化或裸露 DNA 將給予接受者細胞新穎特性或表型。

如本文所用，可操作地或可操作地連接在涉及 DNA 區段時意謂該等區段經配置以便其出於其預定目的協調地起作用，例如轉錄在啟動子中起始且經過編碼區段進行直至終止子。

如本文所用，調節蛋白質之活性或基因或核酸之表現之藥劑會減小或增加或另外改變蛋白質之活性或以某一方式上調或下調或另外改變細胞中之核酸之表現。

如本文所用，「嵌合蛋白（chimeric protein）」或「融合蛋白（fusion protein）」係指多胜肽可操作地連接於不同多胜肽。本文提供之嵌合或融合蛋白可包括一或多種 FIX 多胜肽或其一部分、及轉錄/轉譯控制信號、信號序列、定位標籤、純化標籤、免疫球蛋白 G 之結構域之一部分及/或靶向劑中之任何一或多者的一或多種其他多胜肽。嵌合 FIX 多胜肽亦包括其多胜肽之內源性結構域或區域與另一多胜肽交換的嵌合 FIX 多胜肽。此等嵌合或融合蛋白包括藉由重組手段以融合蛋白形式產生之嵌合或融合蛋白、藉由化學手段，諸如藉由化學偶合，經由例如偶合於巰基產生之嵌合或融合蛋白、及藉由使至少一種多胜肽（亦即 FIX）或其一部分直接或經由連接子間接連接於另一多胜肽之任何其他方法產生之嵌合或融合蛋白。

如本文所用，可操作地連接在涉及融合蛋白時係指蛋白酶多胜肽與非蛋白酶多胜肽彼此同框（in-frame）融合。非蛋白酶多胜肽可融合於蛋白酶多胜肽之 N 端或 C 端。

如本文所用，靶向劑為提供與細胞表面分子（諸如細胞表面受體）之特異性結合，在一些情況下可內化經結合結合物或其部分之任何部分，諸如蛋白質或其有效部分。靶向劑亦可為促進或有助於例如親和分離或純化結合物；使結合物連接於表面；或偵測結合物或含有結合物之複合物的試劑。

如本文所用，分子之衍生物或類似物係指源於該分子之一部分或該分

子之經修飾形式。

如本文所用，「疾病或病症（disease or disorder）」係指生物體中由病因或病狀，包括（但不限於）感染、後天性病狀、遺傳病狀所致且特徵在於可鑑別症狀之病理性狀況。本文中之相關疾病及病症為涉及凝血之疾病及病症，包括由凝血蛋白質介導之疾病及病症及凝血蛋白質在病因或病變中起作用之疾病及病症。疾病及病症亦包括由不存在某一蛋白質（諸如在血友病中）引起之疾病及病症，且在本文中特別相關的為歸因於缺乏凝血蛋白質之缺陷，不發生凝血之彼等病症。

如本文所用，「促凝血劑（procoagulant）」係指促進凝血之任何物質。

如本文所用，「抗凝血劑（anticoagulant）」係指抑制凝血之任何物質。

如本文所用，「血友病（hemophilia）」係指一種由缺乏凝血因子引起之出血病症。血友病可為例如不存在凝血因子、凝血因子之表現降低或凝血因子之功能降低之結果。最常見類型之血友病為 A 型血友病，其由缺乏第八因子（factor VIII）所致。第二最常見類型之血友病為 B 型血友病，其由缺乏第九因子所致。C 型血友病，亦稱為 FXI 缺乏症，為一種輕度及較不常見的形式之血友病。

如本文所用，「先天性血友病（congenital hemophilia）」係指遺傳血友病類型。先天性血友病由凝血因子基因之突變、缺失、插入或其他修飾所致，其中凝血因子之產生不存在、有減少或為非功能性的。舉例而言，凝血因子基因，諸如第八因子及第九因子之遺傳性突變會導致先天性血友病，分別為 A 型血友病及 B 型血友病。

如本文所用，「後天性血友病（acquired hemophilia）」係指在成人期顯現

之由產生使 FVIII 不活化之自體抗體所致的一類血友病。

如本文所用，「出血病症（bleeding disorder）」係指個體控制出血之能力減小之病狀。出血病症可為遺傳性或後天性的，且可由例如凝血路徑之缺陷或缺乏、血小板活性之缺陷或缺乏、或血管缺陷所致。

如本文所用，「後天性出血病症（acquired bleeding disorder）」係指由因諸如肝病之病狀、維生素 K 缺乏、或香豆定（coumadin）（華法林（warfarin））或其他抗凝血劑療法引起之凝血缺乏症所致的出血病症。

如本文所用，「治療（treating）」患有疾病或病狀之個體意謂向該個體投予本文提供之多胜肽、組成物或其他產物。

如本文所用，治療劑、治療方案、放射防護劑或化學治療劑意謂為熟習此項技術者所知之習知藥物及藥物療法，包括疫苗。放射治療劑在此項技術中為熟知的。

如本文所用，治療意謂病狀、病症或疾病之症狀得以改善或另外經有益改變之任何方式。因此，治療涵蓋防治、療法及/或治癒。治療亦涵蓋本文組成物之任何醫藥學使用。治療亦涵蓋本文提供之經修飾之 FIX 及組成物的任何醫藥學使用。

如本文所用，藉由治療，諸如藉由投予醫藥組成物或其他治療劑改善特定疾病或病症之症狀係指可歸因於投予該組成物或治療劑或與投予該組成物或治療劑相關之症狀的任何減輕，無論永久或暫時、持續或短暫。

如本文所用，預防或防治係指降低顯現疾病或病狀之風險的方法。防治包括降低顯現疾病或病狀之風險及/或防止症狀惡化或疾病進展或降低症狀惡化或疾病進展之風險。

如本文所用，用於治療特定疾病之化合物或組成物之有效量為足以改善或以某一方式減輕與該疾病相關之症狀的量。此量可以單次劑量形式投予或可根據用量具有效性之方案投予。該量可治癒疾病但典型地經投予以改善疾病之症狀。典型地，重複投藥為達成所要症狀改善所需。

如本文所用，「治療有效量（therapeutically effective amount）」或「治療有效劑量（therapeutically effective dose）」係指藥劑、化合物、物質或含有化合物之組成物至少足以產生治療效應。有效量為預防、治癒、改善、遏止或部分遏止疾病或病症之症狀所必需的治療劑之量。

如本文所用，欲治療之「患者」或「個體」包括人類及/或非人類動物，包括哺乳動物。哺乳動物包括靈長類動物，諸如人類、黑猩猩、大猩猩及猴；馴化動物，諸如狗、馬、貓、豬、山羊、母牛；及齧齒動物，諸如小鼠、大鼠、倉鼠及沙鼠。

如本文所用，組合係指兩個項目之間或兩個以上項目之間的任何聯合。聯合可為空間性的或係指出於共同目的使用兩個或兩個以上項目。

如本文所用，組成物係指兩種或兩種以上產物或化合物（例如藥劑、調節劑、調控劑等）之任何混合物。其可為溶液、懸浮液、液體、粉末、糊劑、水性或非水性調配物或其任何組合。

如本文所用，「製品（article of manufacture）」為被製造且銷售之產品。如本申請案整篇所用，該術語意欲涵蓋含於包裝物品中之經修飾之蛋白酶多胜肽及核酸。

如本文所用，流體係指可流動之任何組成物。因此，流體涵蓋呈半固體、糊劑、溶液、水性混合物、凝膠、洗劑、乳膏形式之組成物及其他此

等組成物。

如本文所用，「套組（kit）」係指一種包裝組合，視情況包括用於使用該組合之要素來實施方法之試劑及其他產品及/或組分。舉例而言，提供含有本文提供之經修飾之蛋白酶多胜肽或核酸分子及用於包括（但不限於）投藥、診斷及評估生物活性或性質之目的之另一項目的套組。套組視情況包括使用說明書。

如本文所用，抗體包括由輕鏈、及重鏈之可變區構成之抗體片段，諸如 Fab 片段。

如本文所用，受體係指對特定配體具有親和力之分子。受體可為天然產生之分子或合成分子。在此項技術中，受體亦可稱為抗-配體。

如本文所用，動物包括任何動物，諸如（但不限於）靈長類動物，包括人類、大猩猩及猴；齧齒動物，諸如小鼠及大鼠；家禽，諸如雞；反芻動物，諸如山羊、母牛、鹿、綿羊；羊類；諸如豬及其他動物。非人類動物排除人類作為所涵蓋之動物。本文提供之蛋白酶來自任何來源、動物、植物、原核生物及真菌。

如本文所用，基因療法涉及將異源核酸，諸如 DNA 轉移入患有尋求此療法之病症或病狀之哺乳動物，尤其人類的某些細胞、目標細胞中。諸如 DNA 之核酸諸如直接或於載體或其他傳遞載具中以使諸如 DNA 之異源核酸表現且從而產生經編碼治療產物的方式引入所選目標細胞中。或者，諸如 DNA 之異源核酸可以某一方式介導編碼治療產物之 DNA 之表現，或其可編碼以某一方式直接或間接介導治療產物之表現之產物，諸如胜肽或 RNA。基因療法亦可用於傳遞編碼某一基因產物之核酸，該基因產物會置

換有缺陷的基因或補充由該核酸所引入之哺乳動物或細胞產生之基因產物。所引入之核酸可編碼在哺乳動物宿主中不正常產生或不以治療有效量或不在治療適用時間時產生的治療化合物，諸如蛋白酶或經修飾之蛋白酶。編碼治療產物之異源核酸，諸如 DNA 可在引入罹病宿主之細胞中之前經修飾以增強或另外改變產物或其表現。基因療法亦可涉及傳遞基因表現之抑制劑或抑制物或其他調節劑。

如本文所用，異源核酸為以下核酸：其表現所處之細胞在活體內不正常產生之核酸；或由該細胞產生但在不同基因座處產生或表現有差異之核酸；或介導或編碼藉由影響轉錄、轉譯或其他可調控生物化學過程來改變內源性核酸，諸如 DNA 之表現之介體的核酸。異源核酸通常不為其所引入之細胞之內源性核酸，而是已自另一細胞獲得或合成製備。異源核酸可為內源性的，但為自不同基因座表現或其表現經改變之核酸。一般而言，儘管未必，但此核酸編碼細胞不正常產生或不以與其表現所處之細胞中相同之方式產生的 RNA 及蛋白質。諸如 DNA 之異源核酸亦可稱為外來核酸，諸如 DNA。因此，異源核酸或外來核酸包括不如在基因組中所見之對應核酸分子（諸如 DNA）一般存在在確切方位或位置的核酸分子。其亦可指來自另一生物體或物種（亦即外源性）之核酸分子。

熟習此項技術者將視為或視作核酸表現所處之細胞之異源物或外來物的任何核酸，諸如 DNA 在本文中由異源核酸所涵蓋；異源核酸包括亦被內源性表現之外源性添加的核酸。異源核酸之實例包括（但不限於）編碼可追蹤標記蛋白質，諸如賦予藥物抗性之蛋白質之核酸；編碼治療有效物質，諸如抗癌劑、酶及激素之核酸；及編碼其他類型之蛋白質，諸如抗體之核

酸，諸如 DNA。由異源核酸編碼之抗體可經分泌或表現在已引入有異源核酸之細胞之表面上。

如本文所用，用於基因療法之治療有效產物為由異源核酸（典型地為DNA）編碼之產物，在將該核酸引入宿主中後，會改善或消除遺傳性或後天性疾病之症狀、表現或會治癒疾病之產物得以表現。亦包括生物活性核酸分子，諸如 RNAi 及反義分子。

如本文所用，敍述多胜肽「基本上」由所述胺基酸序列「組成（consists essentially）」意謂僅存在全長多胜肽之所述部分或其片段。多胜肽可視情況且通常將包括來自另一來源之其他胺基酸或可插入另一多胜肽中。

除非上下文另外明確規定，否則如本文所用，單數形式「一（a/an）」及「該（the）」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及包含「一細胞外域（an extracellular domain）」之化合物包括具有一個或複數個細胞外域之化合物。

如本文所用，範圍及量可表示為「約（about）」某一特定值或範圍。約亦包括精確量。因此，「約 5 個鹼基」意謂「約 5 個鹼基」以及「5 個鹼基」。

如本文所用，「視情況（optional）」或「視情況地（optionally）」意謂隨後描述之事件或事項發生或不發生，且該描述包括該事件或事項發生之情況及其不發生之情況。舉例而言，視情況經取代之基團意謂該基團未經取代或經取代。

如本文所用，任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫除非另外指示，否則依照其常見用法、公認縮寫或 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會（IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature）（參見(1972) Biochem.

11:1726)。

B.止血概述

本文提供經修飾之第九因子（FIX）多胜肽，包括經修飾之 FIXa 多胜肽及其催化活性片段。此等 FIX 多胜肽可展現改良之藥物動力學性質，諸如增加之血清半衰期；增加之對抑制劑，諸如抗凝血酶 III（AT-III）、肝素及 AT-III/肝素複合物之抗性；增加之催化活性；或其任何組合。因此，提供凝血活性增加之經修飾之 FIX 多胜肽。因此，此等多胜肽具有多種用途及應用，例如作為調節止血之治療劑。下列論述提供凝血過程及第九因子在此過程中之作用的綜述，隨後為第九因子及其修飾之論述。

止血為阻止由血管結構損傷所致之出血之生理機制。正常止血依賴於細胞組分及可溶性血漿蛋白質，且涉及最終導致形成血液凝塊之一系列信號傳導事件。在血管發生損傷及內皮細胞經破壞之後凝血快速起始。在凝血初期，血小板經活化以在損傷部位處形成止血栓（haemostatic plug）。隨後為第二期止血，其間涉及血漿凝血因子，其在蛋白水解級聯中起作用，從而導致形成血纖維蛋白束，其增強血小板栓。

在血管損傷後，向即刻損傷區域之血流量受限於血管縮窄，從而允許血小板黏著於內皮下結締組織上之新近暴露之原纖維膠原蛋白。此黏著依賴於馮威里因子（von Willebrand factor，vWF），其在損傷後三秒內結合內皮，從而有助於血小板黏著及聚集。經聚集血小板之活化會導致分泌多種因子，包括 ADP、ATP、血栓素（thromboxane）及血清素（serotonin）。黏著分子、血纖維蛋白原、vWF、凝血栓蛋白（thrombospondin）及纖維結合蛋白（fibronectin）亦經釋放。此分泌會促進血小板之額外黏著及聚集、血小板

活化及血管縮窄增加、及血小板表面上充當凝血酶複合物裝配平台之陰離子磷脂暴露。血小板改變形狀，從而導致偽足（pseudopodia）形成，此進一步有助於聚集於其他血小板，從而產生鬆散血小板栓。

胜肽酶之凝結級聯（凝血級聯）同時起始。凝血級聯涉及一系列活化事件，其涉及蛋白水解分解。在該種級聯中，絲胺酸蛋白酶之非活性蛋白質（亦稱為酶原）藉由分解一或多個胜肽鍵轉化成活性蛋白酶，其接著充當級聯中之下一酶原分子之活化蛋白酶，最終藉由血纖維蛋白之交聯導致凝塊形成。舉例而言，級聯產生諸如凝血酶（由分解凝血酶原產生）之活化分子，其進一步活化血小板且亦由分解血纖維蛋白原產生血纖維蛋白。血纖維蛋白接著在血小板栓周圍形成交聯聚合物以穩定凝塊。在修復損傷後，血纖維蛋白經主要組分為血纖維蛋白溶酶原及組織型纖維蛋白溶酶原活化因子（tPA）之血纖維蛋白溶解系統消化。兩種此等蛋白質均併入聚合血纖維蛋白中，在其中其相互作用以產生又對血纖維蛋白起作用以溶解預先形成之凝塊的纖維蛋白溶酶（plasmin）。在凝塊形成期間，凝血因子抑制劑亦在血液中循環以防止在損傷部位以外形成凝塊。

以下描述系統之相互作用、自損傷至凝塊形成及後續血纖維蛋白溶解。

1.血小板黏著及聚集

在正常條件下，血液凝結經主動阻止。血管內皮支持血管擴張，抑制血小板黏著及活化，遏制凝血，增強血纖維蛋白分解且具有消炎特性。血管內皮細胞分泌諸如氧化亞氮（NO）及前列環素（prostacylin）之分子，其抑制血小板聚集且擴張血管。此等分子之釋放會活化可溶性鳥苷酸環化酶（sGC）及 cGMP 依賴性蛋白激酶 I（cGKI）且增加環單磷酸鳥苷（cGMP）

含量，此導致血管壁中之平滑肌鬆弛。此外，內皮細胞表現藉由將自血小板釋放之 ADP 轉化成腺嘌呤核苷酸血小板抑制劑來控制血小板活化及聚集的細胞表面 ADPase，諸如 CD39。內皮亦在血纖維蛋白溶解級聯中之酶的調控中起重要作用。內皮細胞直接促進經由表現血纖維蛋白溶酶原（膜聯蛋白（annexin）II）及尿激酶（urokinase）之受體來產生纖維蛋白溶酶以及分泌組織型纖維蛋白溶酶原活化因子及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化因子，其皆促進凝塊清除。在最終一層促栓塞調控中，內皮細胞藉由產生硫酸乙醯肝素（heparan sulfate）而在抑制凝血級聯方面起積極作用，硫酸乙醯肝素會增加抗凝血酶 III 抑制凝血酶及其他凝血因子之動力學。

然而，在急性血管損傷下，血管收縮劑機制佔優勢且內皮變得具有促栓塞、促凝血及促炎性。此係藉由以下達成：內皮擴張劑：NO 及前列環素減少；及 ADP、血清素及血栓素對血管平滑肌細胞直接作用以引發其收縮（Becker, Heindl 等人. 2000）。導致形成止血血栓之內皮功能之變化的主要引發因素為血液與細胞外基質（ECM）組分之間的內皮細胞障壁喪失（Ruggeri (2002) Nat Med 8:1227-1234）。循環血小板鑑別且區分內皮損害區域且黏著於暴露之下內皮。其與各種血栓生成受質及局部產生或釋放之促效劑的相互作用導致血小板活化。此過程描述為具有兩個階段，1）黏著：初始繫拴（tethering）於表面，及 2）聚集：血小板-血小板凝聚（Savage 等人, (2001) *Curr Opin Hematol* 8:270-276）。

當循環血小板經由與細胞表面上之膠原蛋白結合蛋白相互作用及經由與亦存在於內皮上之 vWF 相互作用而結合暴露的膠原蛋白時，血小板黏著起始。vWF 蛋白質為一種大小可變之多聚結構，由內皮在兩個方向上分泌，

即底外側分泌及分泌入血流中。vWF 亦結合第八因子，此在穩定第八因子及其在循環中之存活方面至關重要。

當 vWF 經由其 A1 域與 GPIb（血小板醣蛋白受體複合物 GPIb-IX-V 之一部分）結合時，達成血小板黏著及隨後活化。vWF 與 GPIb 之間的相互作用由剪切力調控，因此剪應力增加會導致 vWF 對 GPIb 之親和力相應增加。整合素（Integrin）$\alpha 1\beta 2$，對於白血球亦稱為 VLA-2，為血小板上之主要膠原蛋白受體，且經由此受體之嚙合會產生促進血小板活化之細胞內信號。經由 $\alpha 1\beta 2$ 之結合有助於降低親和力膠原蛋白受體 GP VI 之嚙合。此為免疫球蛋白超家族之一部分且為產生用於血小板活化之最強力細胞內信號之受體。血小板活化導致釋放二磷酸腺苷（ADP），其轉化成血栓素 A2。

血小板活化亦導致血小板醣蛋白 IIb-IIIa（GP IIb-IIIa）受體，亦稱為血小板整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 之表面表現。GP IIb-IIIa 受體允許血小板憑藉血纖維蛋白原分子經由此等受體連接血小板而彼此黏著（亦即聚集）。此導致在損傷部位處形成血小板栓以幫助防止進一步失血，同時經破壞之血管組織釋放起始凝血級聯之因子，且在血小板栓周圍形成穩定血纖維蛋白網。

2.凝血級聯

凝血路徑為一種蛋白水解路徑，其中各酶以酶原或非活性形式存在於血漿中。調控酶原之分解以自前驅分子釋放活性形式。路徑充當控制活化過程之一系列正反饋及負反饋迴路，其中最終目的在於產生可接著將可溶性血纖維蛋白原轉化成血纖維蛋白以形成凝塊之凝血酶。凝血因子及其他蛋白質經由內在、外在或共用凝血路徑之一或多者參與凝血。如以下所論述，此等路徑互連，且凝血可能經由基於細胞之活化模型而發生。

凝血酶之產生已在歷史上被分成三個路徑，即提供產生活化第十因子（FXa）之替代途徑之內在（表明路徑之所有組分為血漿內在的）及外在（表明路徑之一或多個組分為血漿外在的）路徑、及導致凝血酶形成之最終共同路徑（圖 1）。此等路徑一起參與互連及相互依賴之過程以實現凝血。建立基於細胞之凝血模型，其說明此等路徑（圖 2）（Hoffman 等人, (2001) Thromb Haemost 85:958-965）。在此模型中，「外在（extrinsic）」及「內在（intrinsic）」路徑在不同細胞表面，分別為組織因子（TF）攜帶細胞及血小板上實現。凝血過程分成不同時期，即起始、擴增及傳播，在該等時期期間，外在及內在路徑在不同階段起作用以便突發產生大量為將足量血纖維蛋白原轉化成血纖維蛋白以達成凝塊形成所需的凝血酶。

a.起始

FVII 視為負責起始凝血級聯之凝血因子，該起始依賴於 FVII 與 TF 之相互作用。TF 為一種由多種細胞，諸如平滑肌細胞、纖維母細胞、單核細胞、淋巴細胞、顆粒球、血小板及內皮細胞表現之跨膜醣蛋白。骨髓細胞及內皮細胞僅在經刺激，諸如經促發炎細胞激素刺激時表現 TF。然而，平滑肌細胞及纖維母細胞組成性表現 TF。因此，一旦此等細胞在組織損傷之後與血流接觸，凝血級聯即藉由 TF 與血漿中之第七因子或 FVIIa 結合而快速起始。TF/FVIIa 複合物可藉由 FVIIa 直接結合 TF 或藉由 FVII 結合 TF 且接著由血漿蛋白酶，諸如 FXa、FIXa、FXIIa 或 FVIIa 自身隨後將 FVII 活化成 FVIIa 而形成。TF/FVIIa 複合物保持錨定於 TF 攜帶細胞，在該細胞處，其在稱為凝血之「外在路徑（extrinsic pathway）」中將少量 FX 活化成 FXa。

TF/FVIIa 複合物亦將少量 FIX 分解成 FIXa。FXa 與其輔因子 FVa 締合

以亦在 TF 攜帶細胞上形成可接著將凝血酶原轉化成凝血酶之複合物。然而，產生之少量凝血酶不足以支持為完全凝結所需之血纖維蛋白形成。另外，任何活性 FXa 及 FIXa 在循環中由抗凝血酶 III（AT-III）及以下更詳細論述之其他絲胺酸蛋白酶抑制劑抑制。此將通常阻止在循環中形成凝塊。然而，在損傷存在下，血管結構之破壞導致血小板在此凝血酶形成部位處聚集及活化，從而允許凝血信號擴增。

b.擴增

擴增在凝血酶結合且活化血小板時發生。經活化之血小板自其 α 粒釋放 FV，其由凝血酶活化成 FVa。凝血酶亦釋放且活化來自血小板膜上之 FVIII/vWF 複合物之 FVIII，且將 FXI 分解成 FXIa。此等反應產生在其表面上具有 FVa、FVIIIa 及 FIXa 之活化血小板，此為在傳播階段期間凝血酶產生之大爆發創造條件。

c.傳播

凝血之傳播發生在損傷部位處之大量血小板的表面上。如上所述，活化血小板在其表面上具有 FXIa、FVIIIa 及 FVa。在此處實現外在路徑。FXIa 將 FIX 活化成 FIXa，此可接著與 FVIIIa 結合。除藉由 TF 攜帶細胞上之 TF/FVIIa 複合物分解 FIX 所產生之少量 FIXa 之外，此過程亦產生大量與其輔因子 FVIIIa 複合之 FIXa、鈣及適合磷脂表面。此複合物稱為第十因子酶（tenase）或 Xase 複合物，且其分解第十因子（FX）並將其活化成第十 a 因子（FXa）。FXa 分子結合 FVa 以產生將凝血酶原活化成凝血酶之凝血酶原酶（prothrombinase）複合物。凝血酶在正反饋迴路中起作用以活化甚至更多血小板且再次起始關於擴增時期所述之過程。

立刻，存在足夠數目之具有適當複合物之活化血小板以產生足夠大以自血纖維蛋白原產生足量血纖維蛋白以形成止血血纖維蛋白凝塊的凝血酶爆發。血纖維蛋白原為一種可溶於血漿之二聚體，此在由凝血酶分解時會釋放血纖維胜肽（fibrinopeptide）A 及血纖維胜肽 B。血纖維胜肽 B 接著由凝血酶分解，且藉由此第二蛋白水解分解形成之血纖維蛋白單體自發形成不溶性凝膠。聚合血纖維蛋白藉由非共價及靜電力固持在一起且由凝血酶分解 FXIII 產生之轉醯胺酶第十三 a 因子(FXIIIa)穩定。凝血酶亦活化 TAFI，此藉由降低凝塊表面處之纖維蛋白溶酶產生來抑制血纖維蛋白溶解。另外，凝血酶自身併入凝塊之結構中以達成進一步穩定化。此等不溶性血纖維蛋白聚集體（凝塊）連同經聚集之血小板（血栓）一起阻塞經破壞之血管且阻止進一步出血。

3.凝血之調控

在凝血期間，級聯由組成性及刺激性過程調控以抑制進一步形成凝塊。調控對於 a）限制由形成血纖維蛋白凝塊所致之組織缺血及 b）藉由使凝塊形成僅限於組織損傷部位來防止栓塞廣泛分佈為重要的。

調控係藉由若干抑制分子之作用達成。舉例而言，抗凝血酶 III（AT-III）及組織因子路徑抑制劑（TFPI）組成性地起抑制凝血級聯中之因子的作用。TFPI 主要抑制 FXa 及 FVIIa/TF 複合物。相反，作為一種絲胺酸蛋白酶抑制劑（serpin）之 AT-III 主要抑制凝血酶、FXa 及 FIXa。AT-III 對此等凝血因子之抑制由結合 AT-III 以誘導會加速抑制反應之活化構形變化的肝素極大增強。肝素亦可以 AT-III 非依賴性方式抑制 FIXa/FVIIIa 複合物之活性(Yuan 等人, (2005) Biochemistry 44:3615-3625)。經由血小板活化刺激之另一因子蛋

白質 C 藉由蛋白水解分解及不活化 FVa 及 FVIIIa 來調控凝血。蛋白質 S 會增強蛋白質 C 之活性。另外，促進凝血抑制之另一因子為整合膜蛋白血栓調節蛋白（thrombomodulin），其由血管內皮細胞產生且充當凝血酶之受體。凝血酶與血栓調節蛋白結合會抑制凝血酶促凝血活性且亦促進蛋白質 C 活化。

血纖維蛋白溶解，即血纖維蛋白凝塊之分解，亦提供一種調控凝血之機制。凝塊中之交聯血纖維蛋白多聚體由纖維蛋白溶酶（一種絲胺酸蛋白酶）分解成可溶性多胜肽。纖維蛋白溶酶可自其非活性前驅體血纖維蛋白溶酶原產生且以以下兩種方式募集至血纖維蛋白凝塊部位：藉由與血纖維蛋白凝塊之表面處之組織纖維蛋白溶酶原活化因子（tPA）相互作用；及藉由與細胞表面處之尿激酶纖維蛋白溶酶原活化因子（uPA）相互作用。第一機制似乎為負責溶解血管內之凝塊之主要機制。第二機制儘管能夠介導凝塊溶解，但可在組織重塑、細胞遷移及發炎中起主要作用。

凝塊溶解亦以兩種方式經調控。第一，高效纖維蛋白溶酶活化及血纖維蛋白溶解僅發生在在凝塊表面處或在細胞膜上形成之複合物中，而血液中之游離蛋白質為低效催化劑且經快速不活化。第二，纖維蛋白溶酶原活化因子及纖維蛋白溶酶由諸如作用於纖維蛋白溶酶原活化因子之第 1 型纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑（PAI-1）及 PAI-2、及使纖維蛋白溶酶不活化之 α2-抗血纖維蛋白溶酶及 α2-巨球蛋白（macroglobulin）的分子不活化。在正常情況下，凝血與血纖維蛋白溶解之間的適時平衡導致在血管損傷之後高效形成及清除凝塊，同時防止不合需要之栓塞性或出血發作。

C.第九因子（FIX）概述

第九因子為一種維生素 K 依賴性絲胺酸蛋白酶且為止血中之一種重要凝血因子。其以單鏈酶原形式在肝中合成且以此不活化狀態在血液中循環直至作為凝血級聯之一部分經活化。在由 FXIa 或 TF/FVIIa 複合物自 FIX 酶原活化成活化 FIX（FIXa）之後，FIXa 結合其輔因子 FVIIIa。所得 FIXa/FVIIIa 複合物結合 FX 且將其活化成 FXa，由此繼續上述凝血級聯以產生止血。血液中之 FIX 之濃度為約 4-5 μg/mL，且其具有約 18-24 小時之半衰期。

B 型血友病，亦稱為克里斯馬斯病（Christmas disease）或第九因子缺乏症，係由由 FIX 基因中之多種突變之任何一或多者所致的 FIX 缺乏或功能障礙引起。儘管流行性小於 A 型血友病，但 B 型血友病仍為一種顯著疾病，其中復發性關節出血可導致滑膜肥大、慢性滑膜炎，伴有滑膜、軟骨及骨之破壞，從而導致慢性疼痛、關節僵硬及歸因於漸進性重度關節破壞之運動受限。復發性肌肉出血亦產生急性疼痛、腫脹及運動受限，而在其他部位處之出血可促進罹病及死亡。治療係典型地藉由用重組 FIX（rFIX）進行之替代療法（replacement therapy）達成。本文提供經修飾之 FIX 多胜肽，其經設計以在活化後具有增加之凝血活性，且可充當治療服從第九因子療法之疾病及病狀，諸如 B 型血友病的改良治療劑。

1. FIX 結構

人類 FIX 基因位於 X 染色體上且長度約 34 kb，具有八個外顯子。人類 FIX 轉錄物為 2803 個核苷酸且含有短 5'非轉譯區、具有 1383 個核苷酸之開放閱讀框架（包括終止密碼子）及 3'非轉譯區。含 1383 個核苷酸之開放閱讀框架（或 FIX mRNA；SEQ ID NO:1）編碼含 461 個胺基酸之前驅多胜肽（Swiss-Prot 寄存編號 P00740；SEQ ID NO:2），其含有將第九因子多胜肽引

向細胞分泌路徑之含 28 個胺基酸之 N 端信號胜肽（SEQ ID NO:2 之胺基酸 1-28）。除疏水性信號胜肽之外，FIX 前驅多胜肽亦含有含 18 個胺基酸之前胜肽（SEQ ID NO:2 之 aa 29-46），其在分解時會釋放在血液中以酶原形式循環直至活化成 FIXa 之含 415 個胺基酸之成熟多胜肽（SEQ ID NO:3）。除信號胜肽及前胜肽之外，FIX 前驅體亦含有下列區段及域：Gla 域（SEQ ID NO:2 之 aa 47-92，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 1-46）、表皮生長因子（EGF）樣域 1（EGF1；SEQ ID NO:2 之 aa 93-129，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 47-83）、EGF2（SEQ ID NO:2 之 aa 130-171，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 84-125）、輕鏈（SEQ ID NO:2 之 aa 47-191，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 1-145）、活化胜肽（SEQ ID NO:2 之 aa 192-226，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 146-180）、重鏈（SEQ ID NO:2 之 aa 227-461，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 181-415）及絲胺酸蛋白酶域（SEQ ID NO:2 之 aa 227-459，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 181-413）。

與其他維生素 K 依賴性蛋白質，諸如凝血酶原、第七及第十凝血因子、及蛋白質 C、S 及 Z 類似，FIX 之 Gla 域為在鈣離子存在下與細胞之磷脂膜相互作用之膜結合基元。維生素 K 依賴性蛋白質需要維生素 K 來進行 γ-羧基麩胺酸之轉譯後合成，γ-羧基麩胺酸為一種叢集在此等蛋白質之 Gla 域中之胺基酸。FIX Gla 域具有 12 個麩胺酸殘基，各者皆為潛在羧基化位點。因此，其中許多藉由羧基化修飾以產生 γ-羧基麩胺酸殘基。在 FIX Gla 域中存在總計八個具有高親和力及低親和力之 Ca^{2+} 結合位點，其在由鈣離子佔據時有助於 Gla 域正確摺疊以暴露 FIX 多胜肽中之疏水性殘基，其插入脂

質雙層中以實現與膜結合。

除 Gla 域之外，FIX 多胜肽亦含有兩個 EGF 樣域。各 EGF 樣域含有以在 EGF 蛋白質中觀測之相同模式在各域中形成三個雙硫鍵的六個高度保守半胱胺酸殘基。第一 EGF 樣域（EGF1）為含有高親和力 Ca^{2+}結合位點之鈣結合 EGF 域（Rao 等人, (1995) *Cell* 82:131-141），該結合位點在由鈣離子佔據時促進分子正確摺疊且促進生物活性。第二 EGF 域（EGF2）不含有鈣結合位點。

FIX 之絲胺酸蛋白酶域或催化域為負責 FIXa 之蛋白水解活性之域。與其他絲胺酸蛋白酶類似，FIX 含有由 H221、D269 及 S365（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之 H57、D102 及 S195）構成之絲胺酸蛋白酶催化三聯體。

成熟 FIX 活化成 FIXa 係藉由蛋白水解分解 R145-A146 鍵及 R180-V181 鍵（相對於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽進行編號），從而釋放對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 蛋白質之 aa 146-180 的活化胜肽加以實現。因此，在活化之後，FIXa 由兩條鏈，即輕鏈及重鏈組成。輕鏈含有 Gla 域、EGF1 及 EGF2 域，且重鏈含有蛋白酶域。兩條鏈經 C132 與 C289 之間的單一雙硫鍵固持在一起。

2. FIX 轉譯後修飾

第九因子前驅多胜肽經受廣泛轉譯後修飾以變為分泌入血液中之成熟酶原。此等轉譯後修飾包括 γ-羧基化、β-羥基化、分解信號胜肽及前胜肽、O-連接及 N-連接之糖基化、硫酸化及磷酸化。N 端信號胜肽將多胜肽引向內質網（ER），此後其經分解。在自細胞分泌之前即刻，前胜肽由識別分解位點之前四個胺基酸內之至少兩個精胺酸殘基的加工蛋白酶，諸如 PACE/

弗林蛋白酶（furin）分解。

單一酶維生素 K 依賴性 γ-羧化酶在 ER 中催化 FIX γ-羧基化（Berkner (2000) *J. Nutr.* 130:1877-80）。在羧基化反應中，γ-羧化酶結合 FIX 前胜肽且催化多胜肽之 Gla 域中之麩胺酸殘基的 γ-碳上之第二羧基化（亦即 Glu 至 γ-羧基麩胺醯基或 Gla）。假定所有麩胺酸殘基皆經 γ-羧基化，則 FIX 含有 12 個 Gla 殘基，其中前 10 個處於其他維生素 K 依賴性蛋白質之同源位置處。FIX 之 Gla 域接著漸進地使叢集中之所有麩胺酸羧基化，隨後釋放受質（Morris 等人, 1995；Berkner 2000；Stenina 等人, 2001）。

FIX 亦經部分 β-羥基化。此修飾由雙加氧酶（dioxygenase）進行，該酶使 EGF1 中之 D64（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）之 β-碳羥基化。約三分之一的人類 FIX 多胜肽經 β-羥基化。儘管 D64 有助於 FIX 之 EGF1 域中之高親和力 Ca^{2+}結合位點，但此殘基之羥基化似乎不為 Ca^{2+}結合所必需，亦不為生物活性所必需（Derian 等人, (1989) *J. Biol. Chem.* 264:6615-6618；Sunnerhagen 等人, (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 23339-23344）。其他轉譯後修飾包括在位置 155 處之酪胺酸處之磺化及在位置 158 處之絲胺酸殘基處之磷酸化。第九因子之此等轉譯後修飾已牽涉促進 FIX 之活體內回收率（Kaufman (1998) Thromb. Haemost. 79:1068-1079；美國專利第 7,575,897 號）。

FIX 在活化胜肽中之對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之 N157 及 N167 的天冬醯胺酸殘基處經 N-連接糖基化。轉譯後修飾亦產生在位置 53（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處之具有 O-連接之雙醣及三醣的絲胺酸殘基，而在位置 61 處之絲胺酸殘基含有 O-連接之四醣。

（Nishimura 等人, (1989) *J Biol. Chem.* 264:20320-20325；Harris 等人, (1993) *Biochemistry* 32:6539-6547）。另外，在胺基酸位置 159 及 169（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處之蘇胺酸殘基經 O-糖基化（Agarwala 等人, (1994) *Biochemistry* 33:5167-5171）。在胺基酸位置 172 及 179 處之蘇胺酸殘基亦可經 O-糖基化。

3. FIX 活化

第九因子主要以蛋白水解活性最小之酶原形式循環直至其藉由蛋白水解分解活化。活化可藉由 TF/FVIIa 複合物或第十一a 因子實現。藉由 TF/FVIIa 之活化係經由內在路徑達成，而藉由 FXIa 之活化係經由上述外在路徑達成。活化過程似乎依序進行，初始分解 Arg145-Ala146 鍵，隨後分解 Arg180-Val181 鍵（Schmidt 等人, (2003) Trends Cardio. Med. 13:39-45）。蛋白水解分解釋放活化胜肽，從而形成兩鏈 FIXa 分子，其含有經在胺基酸位置 132 及 289（編號對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處之兩個半胱胺酸之間的雙硫鍵固持在一起的輕鏈（對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 1-145）及重鏈（對應於 SEQ ID NO:3 之胺基酸位置 181-415）。FX 中之至少兩個外部位點似乎涉及於與 TF/FVIIa 複合物中之 TF 結合以形成 FIX/TF/FVIIa 三元複合物（Chen 等人, (2002) Thromb. Haemost. 88:74-82）。研究表明 FIX 之 EGF1 域為 TF/FVIIa 複合物活化 FIX 所需。舉例而言，FIX 之 EGF1 域中之 G48（相對於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）的突變會降低 TF/FVIIa 對 FIX 之活化（Wu 等人, (2000) *Thromb. Haemost.* 84:626-634）。另外，FIX 之 EGF1 域已顯示與 TF/FVIIa 複合物中之 TF 相互作用（Zhong 等人, (2002) *J. Biol. Chem* 277:3622）。然而，相反，EGF1 域似乎不為 FXIa 活

化 FIX 所需。Gla 域亦涉及於與 TF/FVIIa 複合物結合且因此涉及於活化。FIX 之 Gla 域與 TF 中與 FX 相同之區域相互作用，FX 亦由 TF/FVIIa 複合物活化（Kirchhofer 等人, (2000) *Biochem.* 39:7380-7387）。

在分解並釋放活化胜肽之後，產生在 V181（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽；根據胰凝乳蛋白酶編號為 V16）處之新胺基端。活化胜肽之釋放有助於 V181 之胺基插入活性位點中且與 D364 之側鏈羧酸根形成鹽橋所依之構形變化。該種變化為酶原狀態轉化成活性狀態所需，因為該變化將 S365 之羥基側鏈轉化成能夠水解其受質 FX 之分解位點的反應性種類（reactive species）。活化 FIXa 多胜肽保持酶原樣構形直至其他構形變化經誘導，諸如藉由與 FVIIIa 結合而經誘導以產生催化活性最大之 FIXa 多胜肽。

4. FIX 功能

FIX 在凝血路徑中起重要作用且缺乏或不存在 FIX 活性會導致 B 型血友病。一旦自 FIX 活化成 FIXa，FIXa 即又起將大量 FX 活化成為凝血所需之 FXa 的作用。為此，FIXa 必須首先與其輔因子第八 a 因子結合以在活化血小板之磷脂表面上形成 FIXa/FVIIIa 複合物，亦稱為內在第十因子酶複合物。FIX 之 Gla 域與 EGF2 域兩者對於與磷脂穩定結合而言為重要的。FIXa/FVIIIa 複合物接著結合 FX 以分解此凝血因子來形成 FIXa。

FIXa 在不存在其輔因子 FVIIIa 及生理受質 FX 下實際上為非活性的。實驗研究指示此可主要歸因於 99 環（99-loop）。當 FIXa 不由其輔因子結合時，Y177 鎖定呈 Y99 及 K98（根據胰凝乳蛋白酶編號，對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之 Y266 及 K265）之側鏈阻礙受質結合之非活性構形的 99 環。FVIIIa 與 FIXa 之結合解鎖並釋放此酶原樣構形，且 FX 接著能

夠與 FIXa/FVIIIa 複合物締合且重排經解鎖 99 環，從而隨後與活性位點間隙結合（Sichler 等人, (2003) J. Biol. Chem. 278:4121-4126）。FIXa 與磷脂結合及存在 Ca^{2+}會進一步增強反應。

已提出若干 FIXa/FVIIIa 相互作用模型（參見例如 Autin 等人, (2005) *J. Thromb. Haemost.* 3:2044-2056；Stoilova-McPhie 等人, (2002) *Blood* 99: 1215-1223；Bajaj 等人, (2001) *J. Biol. Chem.* 276:16302-16309；Schmidt 等人, (2003) *Trends Cardiovasc. Med.* 13:39-45）。FIXa 在涉及 FIXa 多胜肽之一個以上域之相互作用中與 FVIIIa 結合。FVIIIa 為一種由三個非共價締合鏈：A1、A2 及 A3-C1-C2 構成之雜二聚體。A3-C1-C2 亦稱為輕鏈。FIXa 之蛋白酶域似乎與 FVIIIa 之 A2 次單元相互作用。研究表明 FIXa 之 293 螺旋（根據胰凝乳蛋白酶編號為 126 螺旋）、330 螺旋（根據胰凝乳蛋白酶編號為 162 螺旋）及 N346（根據胰凝乳蛋白酶編號為 N178）涉及於與 FVIIIa 之 A2 次單元之相互作用中。FIXa 之 EGF1/EGF2 域與 FVIIIa 之 A3 次單元相互作用。另外，假定 FIXa 之 Gla 域與 FVIIIa 之 C2 域相互作用。鈣離子及磷脂亦促進 FIXa 與 FVIIIa 結合。舉例而言，存在磷脂會使 FIXa 與 FVIIIa 之結合增加約 2000 倍（Mathur 等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272:）。在 FIXa/FVIIIa 複合物結合 FX 之後，FIXa 之蛋白酶域（或催化域）負責在 R194-I195 處分解 FX 以形成 FXa。

FIXa 之活性由如上論述之抑制分子，諸如 AT-III/肝素複合物；及其他清除機制，諸如低密度脂蛋白受體相關蛋白質（LRP）調控。LRP 為一種在多種組織，包括肝、腦、胎盤及肺上表現之膜醣蛋白。除 FIXa 之外，LRP 亦結合廣泛範圍之蛋白質及複合物，包括（但不限於）脂蛋白元

（apolipoproteins）、脂肪酶、蛋白酶、蛋白酶-抑制劑複合物及基質蛋白質。酶原或 FIX 之非活性形式不結合 LRP。更確切地，在活化後，暴露 LRP 結合位點（Neels 等人, (2000) *Blood* 96:3459-3465）。此結合位點位於蛋白酶域中跨過 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之殘基 342 至 346 的環中（Rohlena 等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278:9394-9401）。

5.作為生物醫藥之 FIX

第九因子完整地涉及於凝血過程中，其中在其活化形式（FIXa）時，其與 FVIIIa 形成第十因子酶複合物且將 FX 活化成 FXa。FXa 連同磷脂、鈣及 FVa 一起將凝血酶原轉化成凝血酶，其又將血纖維蛋白原分解成血纖維蛋白單體，由此有助於形成堅硬網狀凝塊。許多研究已證明外源性 FIX 能夠促進血友病患者中之凝血。舉例而言，缺乏 FIX 之 B 型血友病患者可藉由用外源性 FIX 之替代療法加以治療。早期替代療法利用血漿純化之 FIX，諸如以 MonoNine®第九因子及 Alpha-nine-SD®第九因子銷售之治療劑。亦已使用血漿純化之 FIX 複合物治療劑，包括 Bebulin® VH，FIX 與 FX 及少量 FVII 之經純化濃縮物，；Konyne® 80（Bayer），FIX 與 FII、FX 及低含量 FVII 之經純化濃縮物；PROPLEX® T（Baxter International），自彙集正常人類血漿製備之含有 FIX 與 FII、FVII 及 FX 之熱處理產品；及 Profilnine SD®（Alpha Therapeutic 公司）。然而，更新近地，一種人類重組第九因子（BeneFIX®第九凝血因子（重組），Wyeth）已核准用於控制及預防 B 型血友病患者中之出血發作，包括控制及預防手術環境中之出血。BeneFIX®第九凝血因子（重組）具有 SEQ ID NO:20 所示之胺基酸序列，且與血漿源性第九因子之 Ala148 對偶基因形式一致。因此，相較於 SEQ ID NO:3 所示之野生型 FIX 多胜肽，

BeneFIX®第九凝血因子（重組）含有 T148A 突變。

除用作促凝血劑之外，FIX 之非活性形式或催化活性降低之形式可用作抗凝血劑，諸如在栓塞性疾病及病狀之治療中。

典型地，FIX 經靜脈內投予，但亦可經口、全身、經頰、經皮、肌肉內及皮下投予。FIX 可一次或多次投予。一般而言，多次投藥用於用 FIX 實現凝血之治療方案中。

本文提供相較於野生型 FIX 多胜肽，展現性質改良之經修飾之 FIX 多胜肽。舉例而言，提供相較於野生型 FIX 多胜肽，展現糖基化程度增加之經修飾之 FIX 多胜肽。因此，當使用活體內分析加以測試時，相較於野生型 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現改良之藥物動力學性質，諸如降低之清除率及增加之血清半衰期。亦提供展現對抑制劑，諸如 AT-III、肝素及 AT-III/肝素複合物之抗性增加及/或催化活性增加的經修飾之 FIX 多胜肽。因此，提供相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，展現治療性質改良之經修飾之 FIX 多胜肽。

D.經修飾之 FIX 多胜肽

本文提供經修飾之第九因子多胜肽。經修飾之第九因子多胜肽，包括經修飾之 FIXa 多胜肽及經修飾之第九因子及第九 a 因子多胜肽之片段，可具有改變之轉譯後修飾，諸如改變之糖基化（包括高糖基化（hyperglycosylation））及/或改變之磷酸化或硫酸化，諸如減小之磷酸化或硫酸化；增加之對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性；減小之與 LRP 之結合；增加之催化活性；改良之藥物動力學性質，包括減小之清除率及增加之活體內血清半衰期；增加之凝血活性；或其任何組合。典型地，經修

飾之 FIX 多胜肽展現促凝血活性。因此，本文提供在自其單鏈酶原形式活化並隨後與輔因子 FVIIIa 結合後展現凝血活性增加之經修飾之 FIX 多胜肽。此等經修飾之 FIX 多胜肽可向患有藉由凝血不足加以特性化之疾病或病狀，諸如 B 型血友病的患者投予。

在一些實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽展現對抑制劑，包括 AT-III、肝素及 AT-III/肝素複合物之抗性增加。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，此等經修飾之 FIX 多胜肽可展現凝血活性增加。在其他實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之第九因子多胜肽展現轉譯後修飾改變，諸如糖基化程度改變及/或糖基化類型改變。

在一些實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽展現糖基化增加。因此，本文提供高糖基化 FIX 多胜肽。經修飾之 FIX 多胜肽可憑藉併入碳水化合物部分所連接之至少一個非天然糖基化位點（亦即未見於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽中之糖基化位點）而展現糖基化增加。此等經修飾之 FIX 多胜肽可展現改良之活體內藥物動力學性質，包括減小之清除率及增加之血清半衰期。引入非天然糖基化位點及隨後碳水化合物部分可藉由在空間上阻礙 FIX 多胜肽與一或多種其他蛋白質之相互作用來另外改良經修飾之 FIX 多胜肽之活性。舉例而言，糖基化位點可經引入以便當碳水化合物部分連接在此位點處時，其在空間上阻礙經修飾之 FIX 多胜肽與 AT-III/肝素複合物之相互作用，從而產生對 AT-III/肝素之抗性增加之多胜肽。此可另外降低多胜肽自循環之清除。因此，若碳水化合物部分亦在空間上阻礙與另外的蛋白質，諸如 AT-III/肝素複合物之

相互作用，則引入新糖基化位點之效應可為數倍。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可展現其他活性及/或性質。舉例而言，一些經修飾之 FIX 多胜肽含有一或多個增加催化活性之修飾。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有一或多個減小磷酸化、硫酸化、羥基化及/或糖基化之修飾。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有干擾 FIX 與 LRP 之間的相互作用之修飾。藉由打斷 FIX 與 LRP 之結合，FIX 自循環之清除可減小。因此，減少 FIX 與 LRP 之結合之修飾可改良 FIX 之活體內藥物動力學性質。

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有一或多個引入一或多個非天然糖基化位點之修飾。舉例而言，可引入 1、2、3、4、5、6 個或 6 個以上非天然糖基化位點。可引入之糖基化位點包括（但不限於）N-糖基化位點、O-糖基化位點或其組合。因此，當在有助於糖基化之細胞中產生時或在試管內糖基化之後，除連接於天然糖基化位點（例如對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之 S53、S61、N157、N167、T159、T169、T172 及 T179 的天然糖基化位點）之碳水化合物部分之外，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可含有 1、2、3、4、5、6 個或 6 個以上碳水化合物部分，各自連接於不同非天然糖基化位點。在一特定實例中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽含有一或多個非天然 N-糖基化位點。因此，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現 N-糖基化程度增加。

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，糖基化增加之經修飾之 FIX 多胜肽亦可展現例如增加之溶解性、增加之 AT-III/肝素抗性、增加之血清半衰期、

減小之免疫原性及/或增加之凝血活性。此等經修飾之 FIX 多胜肽可用於治療出血病症或事件，諸如血友病或損傷，其中 FIX 多胜肽可起促進凝血之作用。在一些情況下，展現糖基化增加之本文提供的經修飾之 FIX 多胜肽亦可含有一或多個致使蛋白質非活性或大部分非活性之修飾。因此，此等多胜肽可展現抗凝血活性增加且可用於治療栓塞性事件、病狀或疾病。然而，典型地，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽為促凝血劑。

可在任何 FIX 多胜肽，包括序列如 SEQ ID NO:2 中所示之前驅 FIX 多胜肽、SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽或其任何物種、對偶基因或經修飾變異體（諸如此項技術中所述之變異體）及與 SEQ ID NO:2-3 中所示之 FIX 多胜肽中之任一者具有 40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性的活性片段中進行本文所述之修飾，諸如引入一或多個非天然糖基化位點或增加對抑制劑之抗性的彼等修飾。FIX 之對偶基因變異體包括（但不限於）具有 SEQ ID NO:325 所示之胺基酸序列之任何彼等前驅多胜肽。舉例而言，可對具有 SEQ ID NO:20 所示之胺基酸序列之人類第九因子的對偶基因變異體進行本文所述之修飾。本文之修飾之例示性物種變異體包括（但不限於）人類及非人類多胜肽，包括來自序列分別如 SEQ ID NO:4-18 所示之黑猩猩、恆河猴、小鼠、大鼠、天竺鼠、豬、狗、貓、兔、雞、母牛、綿羊、蛙、斑馬魚及日本尖鼻魨 FIX 多胜肽的 FIX 多胜肽。可對亦含有其他修飾（諸如此項技術中所述之修飾）之 FIX 多胜肽進行 FIX 多胜肽中之修飾，包括一級序列之修飾及不在多胜肽之一級序列中之修飾。

FIX 多胜肽之修飾亦包括作為不同 FIX 多胜肽之雜交體、以及重組製備

或合成或基於已知多胜肽之序列藉由此項技術中已知之其他方法構築之合成 FIX 多胜肽的多胜肽之修飾。舉例而言，基於 FIX 與其他凝血因子家族成員，包括（但不限於）第七因子（FVII）及第十因子（FX）之比對，易於鑑別各家族成員中之同源域。可構築 FIX 多胜肽之嵌合變異體，其中使用相應家族成員之胺基酸序列置換 FIX 胺基酸序列中之一或多個胺基酸或整個域。另外，嵌合 FIX 多胜肽包括使用不同物種之胺基酸序列置換人類 FIX 胺基酸序列中之一或多個胺基酸或整個域的嵌合 FIX 多胜肽。此等嵌合蛋白可用作本文之起始未經修飾之 FIX 多胜肽。

起始未經修飾之參考多胜肽之本文提供的修飾包括胺基酸置換或取代、胺基酸添加或缺失或其任何組合。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽包括具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50 個或 50 個以上經修飾位置之 FIX 多胜肽。在一些實例中，經進行以改變 FIX 之一種活性或性質之修飾亦可或替代地影響一種以上其他活性或性質。舉例而言，經進行以增加對抑制劑之抗性之修飾亦或替代地可增加催化活性。在另一實例中，經進行以引入新糖基化位點之修飾亦可導致對抑制劑之抗性增加及/或催化活性增加。在另一實例中，經進行以減小與LRP之結合之修飾亦可或替代地增加對抑制劑，諸如 AT-III/肝素之抗性。因此，儘管本文所述之修飾典型地關於其對 FIX 活性或性質之預定影響來加以描述，但應瞭解本文所述之任何修飾單獨或連同一或多個其他修飾可導致其他未預測活性或性質變化。

本文提供之任何修飾可與熟習此項技術者已知之任何其他修飾組合。典型地，所得經修飾之 FIX 多胜肽在其呈其雙鏈形式時展現凝血活性增加。

可由於修飾得以改變之活性或性質包括（但不限於）凝血活性；促凝血活性；諸如實現第十因子（FX）活化之蛋白水解或催化活性；抗原性（與抗-FIX 抗體結合或與多胜肽競爭結合抗-FIX 抗體之能力）；結合 FVIIIa、抗凝血酶 III、肝素及/或第十因子之能力；結合磷脂之能力；三維結構；pI；及/或構形。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中包括具有以下性質之多胜肽：增加之對於抗凝血酶 III（AT-III）之抗性、增加之對肝素之抗性、改變之糖基化（諸如增加之糖基化）、增加之催化活性、及改良之藥物動力學性質，諸如 i）減小之清除率，ii）改變之分佈體積，iii）增強之活體內回收率，iv）增強之活體內總蛋白質暴露量（亦即 AUC）、v）增加之血清半衰期（α 期、β 期及/或 γ 期）、及/或 vi）增加之平均共振時間（MRT）。

在一些實例中，修飾會影響 FIX 多胜肽之兩種或兩種以上性質或活性。舉例而言，修飾可導致相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之 AT-III 抗性增加及催化活性增加。在另一實例中，引入非天然 N-糖基化位點且因此當在適當細胞，諸如哺乳動物細胞中表現時可增加多胜肽之糖基化程度之修飾亦可導致相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之催化活性增加。可分析本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的各性質及活性以鑑別修飾之效應範圍。此等分析在此項技術中為已知的且在下文中加以描述。

如由本文之資料所示，在位置 318（根據胰凝乳蛋白酶編號為 150）處之突變賦予對 AT-III/肝素複合物所致之抑制之抗性。位置 R338（根據胰凝乳蛋白酶編號為 R170）為已報導在試管內凝結分析中會展現凝結活性增強 5-10 倍之自然突變（R170L）的位點。用條件培養基而非經純化之蛋白質進

行如所述之分析，且使用 ELISA 分析量測蛋白質濃度。因此，此等資料可反映相較於野生型比較製劑，R338L（R170L）製劑中之活性物質之分數較高，或在凝結分析中具有活性之污染物之含量較高。然而，如本文所示，在位置 338（170）處含有 A、E 及 L 之變異體對 FX 活化之效率有 3.5 至 4 倍增加。此外，R338E 突變展現對肝素/AT-III 複合物所致之抑制之抗性為 88 倍以及與輔因子 FVIIIa 之結合增強 2 倍。

已報導位置 342-345（根據胰凝乳蛋白酶編號為 174-177）之含 4 個胺基酸之凝血酶環交換突變人 FIX 中會減少 FIXa 與 sLRP 之結合（參見 Rohlena 等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 9394-9401）。在位置 T343（根據胰凝乳蛋白酶編號為 T175）處之殘基之突變不賦予對 FIX 之 PK 性質之任何顯著影響。然而，突變 T343R（根據胰凝乳蛋白酶編號為 T175R）使對 FX 活化之催化功效增加約 3.1 因數，產生約 5.6 倍對肝素/AT-III 複合物之抗性，且使對 FVIIIa 之親和力增加約 1.6 倍因數。

亦如本文所示，在位置 R403（根據胰凝乳蛋白酶編號為 R233）處之突變賦予對肝素/AT-III 複合物所致之抑制之抗性。在位置 E410（根據胰凝乳蛋白酶編號為 E240）處之突變，諸如 E410N 使對 FX 活化之催化功效產生顯著迄今未觀測之 1.3 至 2.8 倍增加。

此外，如其中所示，在 R338 及 T343（根據胰凝乳蛋白酶編號為 R170 及 T175）處之突變，特定言之 R170E 及 T175R 在增強與輔因子 FVIII 之結合方面存在協同作用。亦觀測到在位置 R338 及 E410（根據胰凝乳蛋白酶編號為 R170 及 E240）處之突變，特定言之 R170E 及 E240N 之間的協同作用。本文例示之兩個雙重突變體 R338E/T343R 及 R338E/E410N 展現與 FVIIIa 之

結合改良 24 至 28 倍，同時單獨各單一突變各自使結合增強 1.6-2.2 倍。

典型地，對本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽之性質及/或活性的作變化，同時保留其他 FIX 活性或性質，諸如（但不限於）與 FVIIIa 之結合及/或 FX 之結合及活化。因此，相較於野生型或起始形式之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽保留 FVIIIa 結合及/或 FX 結合及活化。典型地，相較於野生型或起始蛋白質，此活性實質上未變化（變化小於 1%、5%或 10%）。在其他實例中，相較於野生型或起始 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽之活性增加或減小。活性可試管內或活體內評估且可與未經修飾之 FIX 多胜肽，諸如成熟野生型天然 FIX 多胜肽（SEQ ID NO:3）、野生型前驅 FIX 多胜肽（SEQ ID NO:2）或熟習此項技術者已知之用作起始物質之任何其他 FIX 多胜肽進行比較。

可藉由標準重組 DNA 技術，諸如熟習此項技術者慣用之技術進行本文提供之修飾。可採用此項技術中已知之會實現目標蛋白質中之任何一或多個胺基酸之突變的任何方法。方法包括編碼核酸分子之標準定點突變誘發或藉由固相多胜肽合成方法。

在經修飾之 FIX 多胜肽或其結合物中亦可包括在或不在多胜肽之一級序列中之其他修飾，包括（但不限於）添加碳水化合物部分、添加聚乙二醇（PEG）部分、添加 Fc 域、血清白蛋白及/或其他蛋白質。舉例而言，可進行此等其他修飾以增加蛋白質之穩定性或半衰期。

所得經修飾之 FIX 多胜肽包括作為單鏈酶原多胜肽及作為雙鏈酶原樣多胜肽（亦即未與輔因子 FVIIIa 結合之 FIXa 多胜肽）之多胜肽。本文提供之作為單鏈多胜肽之任何經修飾的 FIX 多胜肽可經活化以產生經修飾之

FIXa（亦即雙鏈形式）。經修飾之 FIX 多胜肽之活性典型地以其雙鏈形式展現。

1.改變之糖基化

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之第九因子多胜肽可展現糖基化程度改變及/或糖基化類型改變。在一些實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽展現糖基化增加。因此，本文所述之經修飾之 FIX 多胜肽尤其為高糖基化 FIX 多胜肽。

a.糖基化之優點

許多哺乳動物蛋白質經可變數目之各自可具有不同碳水化合物結構的碳水化合物鏈糖基化。此等碳水化合物可在蛋白質之穩定性、溶解性、活性、血清半衰期及免疫原性方面具有重要作用。因此，蛋白質之性質及活性可藉由調節糖基化之量及/或類型加以改變。舉例而言，糖基化可藉由增加穩定性、溶解性及降低蛋白質之免疫原性來增加多胜肽之血清半衰期。此對於治療多胜肽具有特定相關性，其中治療多胜肽之溶解性、血清半衰期及穩定性增加可導致治療功效增加。

寡醣在細胞內及細胞間事件，諸如識別、信號傳導及黏著中為重要的。碳水化合物亦有助於經分泌蛋白質之摺疊。糖基化位點提供單醣及寡醣與多胜肽經由醣苷鍵連接之位點，因此當多胜肽例如在能夠糖基化之真核細胞中產生時，其經糖基化。存在若干類型之蛋白質糖基化。N-連接及 O-連接之糖基化為主要類別，其中分別天冬醯胺酸殘基、或絲胺酸或蘇胺酸殘基經修飾。其他類型之聚糖包括葡糖胺聚糖及糖基磷脂醯肌醇（glycosylphophatidylinositol，GPI）錨定物。葡糖胺聚糖連接於絲胺酸之羥

基氧，而 GPI 錨定物使蛋白質與疏水性脂質錨定物經由聚糖鏈連接。C-糖基化亦可存在於共同序列 Trp-X-X-Trp 處，其中序列中之第一色胺酸殘基之吲哚側鏈經 α-甘露哌喃糖基修飾（Furmanek 等人, (2000) *Acta Biochim. Pol.* 47:781-789）。

然而，存在潛在糖基化位點並不確保該位點將在於 ER 中進行之轉譯後加工期間經糖基化。此外，在任何既定位點處之糖基化程度可變化，聚糖結構亦可變化。在特定位點處之糖基化程度及類型之差異可至少部分歸因於在潛在糖基化位點周圍之序列情形及二級結構。

O-連接之糖基化涉及糖單元，諸如 *N*-乙醯半乳糖胺經由絲胺酸、蘇胺酸、羥基離胺酸或羥基脯胺酸殘基之羥基連接。其藉由連接一個單醣起始，此後其他單醣經添加以形成成熟 O-聚糖結構。不存在 O-糖基化之已知基元，但 O-糖基化更可能存在於絲胺酸、蘇胺酸及脯胺酸殘基比例較高之序列中。另外，二級結構元件，諸如延伸之 β 轉角（β turn）亦可促進 O-糖基化。O-糖基化缺乏共用核心結構。替代地，若干類型之聚糖可連接在所選 O-糖基化位點處，該等聚糖包括 O-N-乙醯半乳糖胺（O-GalNAc）、O-N-乙醯葡糖胺（O-GlcNAc）、O-海藻糖及 O-葡萄糖。

與 O-糖基化不同，N-連接之糖基化共同序列基元經充分特性化。在 N-連接之糖基化期間，含 14 個殘基之寡醣轉移至 Asn-X-Ser/Thr/Cys 共同基元中之天冬醯胺酸殘基中，其中 X 為任何除 Pro 之外的任何胺基酸。糖基轉移酶接著酶促修整醣且使其他糖單元連接於甘露糖殘基。鄰近於共同基元之序列亦可影響糖基化是否在共同序列處發生。因此，存在 Asn-X-Ser/Thr/Cys 共同序列為需要的，但並非必定足以使 N-連接之糖基化

發生。在一些情況下，鄰近序列之變化導致在先前無糖基化之共同基元處糖基化（Elliot 等人, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:16854-16862）。

N-連接之寡醣共有共用核心結構 $GlcNAc_2Man_3$。在哺乳動物中存在三種主要類型之 N-連接之醣：高甘露糖寡醣、複合寡醣及雜交寡醣。高甘露糖寡醣基本上含有具有若干甘露糖殘基之兩個 N-乙醯葡糖胺。在一些情況下，最終 N-連接之高甘露糖寡醣含有與在其連接於蛋白質之前之前驅寡醣一樣多的甘露糖殘基。複合寡醣可在核心結構中含有幾乎任何數目之甘露糖、N-乙醯葡糖胺及海藻糖醣，包括兩個以上 N-乙醯葡糖胺。

糖基化可藉由降低蛋白質之蛋白水解來增加蛋白質之穩定性且可保護蛋白質免於熱降解、暴露於變性劑、由氧自由基破壞及 pH 值變化。糖基化亦可允許目標蛋白質逃避可涉及與其他蛋白質，包括細胞表面受體結合之清除機制。碳水化合物之唾液酸（sialic acid）組分尤其可增強蛋白質之血清半衰期。唾液酸部分高度親水且可遮擋目標蛋白質之疏水性殘基。此增加溶解性且減小蛋白質聚集及沈澱。聚集減小會使因蛋白質而產生之免疫反應之可能性降低。另外，碳水化合物可遮擋免疫原性序列免遭免疫系統損害，且由碳水化合物部分佔據之空間體積可減小免疫系統所考察之可用表面積。此等性質可導致目標蛋白質之免疫原性降低。

修飾治療多胜肽之糖基化程度及/或類型可影響該多胜肽之活體內活性。藉由增加糖基化程度，可使重組多胜肽更穩定，同時血清半衰期增加，血清清除率降低且免疫原性降低。此可增加多胜肽之活體內活性，從而導致達成類似治療效應之劑量及/或給藥頻率降低。舉例而言，一種高糖基化形式之重組人類紅血球生成素（recombinant human erythropoietin，rHuEPO），

稱為阿法達貝泊汀（Darbepoetin alfa，DA），具有增加之活體內活性及延長之作用持續時間。高糖基化 DA 多胜肽之碳水化合物及唾液酸含量增加會導致血清半衰期比未經修飾之 rHuEPO 之血清半衰期大三倍。此增加之血清半衰期會導致生體可用率增加及清除率降低，此可允許給藥頻率較低及/或劑量較低，伴有患者之便利性增加，不良反應之風險降低及患者順應性改良。

b.糖基化改變之例示性經修飾之 FIX 多胜肽

本文提供經修飾以相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，展現糖基化改變之經修飾之 FIX 多胜肽。經修飾之 FIX 多胜肽可諸如藉由併入非天然糖基化位點或缺失天然糖基化位點而分別展現糖基化增加或減小。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可含有 1、2、3、4 或 4 個以上非天然 N-糖基化位點。非天然 N-糖基化位點可藉由胺基酸置換（取代）、插入或缺失或其任何組合引入，其中胺基酸置換、插入及/或缺失導致產生糖基化基元 Asn-Xaa-Ser/Thr/Cys，其中 Xaa 不為脯胺酸。在其他實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的糖基化位點數目可有減少，從而典型地導致相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，糖基化程度降低。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽展現與野生型 FIX 相同之糖基化程度，但展現不同糖基化類型。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可展現與未經修飾之 FIX 多胜肽相同數目之糖基化位點及相同糖基化程度，但相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，可具有不同糖基化類型，諸如不同相對量之 N-糖基化及 O-糖基化。

i.引入非天然糖基化位點

在特定實例中，非天然 N-糖基化位點係藉由胺基酸置換引入。在一些

情況下，藉由胺基酸置換產生非天然 N-糖基化位點僅需要一個胺基酸置換。舉例而言，若未經修飾之 FIX 多胜肽含有 Gly-Ala-Ser 序列，則 N-糖基化位點可藉由用天冬醯胺酸對甘胺酸進行單一胺基酸取代以產生 Asn-Ala-Ser N-糖基化基元來產生。在另一實例中，若未經修飾之 FIX 多胜肽含有 Asn-Trp-Met 序列，則 N-糖基化位點可藉由用半胱胺酸（或蘇胺酸或絲胺酸）對甲硫胺酸進行單一胺基酸取代來產生。在其他情況下，藉由胺基酸置換產生非天然 N-糖基化位點需要一個以上胺基酸置換。舉例而言，若未經修飾之 FIX 多胜肽含有 Gly-Arg-Phe 序列，則 N-糖基化位點可藉由以下兩個胺基酸置換來產生：用天冬醯胺酸對甘胺酸進行胺基酸取代及用半胱胺酸（或蘇胺酸或絲胺酸）對苯丙胺酸進行胺基酸取代以產生 Asn-Arg-Ser/Thr/Cys 糖基化基元。因此，熟習此項技術者可在 FIX 多胜肽中之任何位置處引入一或多個非天然 N-糖基化位點。

非天然糖基化位點引入 FIX 多胜肽中以產生本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽所處的位置典型地經選擇以使在彼位點處連接之任何碳水化合物部分不不利干擾 FIX 多胜肽之結構、功能及/或促凝血活性，或對多胜肽進行之用以引入非天然糖基化位點之胺基酸修飾不不利干擾 FIX 多胜肽之結構、功能或活性。因此，非天然糖基化位點可引入 FIX 多胜肽中之任何位置中，其限制條件為所得經修飾之 FIX 多胜肽保留野生型或未經修飾之 FIX 多胜肽之至少一種活性。反之，一或多個非天然糖基化位點可在可能涉及於 FIX 與抑制分子之相互作用中之位點處引入經修飾之 FIX 多胜肽中。連接於新糖基化位點之碳水化合物部分可在空間上阻礙抑制分子與經修飾之 FIX 之間的相互作用。此位阻（steric hindrance）可導致經修飾之 FIX 多胜肽

具有增加之凝血活性。舉例而言，連接於本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中含有之非天然糖基化位點之碳水化合物部分可在空間上阻礙經修飾之 FIX 與 AT-III/肝素複合物的相互作用。此可導致經修飾之 FIX 多胜肽對 AT-III/肝素之抑制效應的抗性增加。

因此，非天然糖基化位點可引入 Gla 域、EGF1 域、EGF2 域、活化胜肽及/或蛋白酶域中，其限制條件為所得經修飾之 FIX 多胜肽保留野生型或未經修飾之 FIX 多胜肽之至少一種活性。在其他實例中，非天然糖基化位點引入 EGF2 域或蛋白酶域中。所得經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之至少一種活性。在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之催化活性的至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽對 FX 之結合活性的至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽對 FVIIIa 之結合活性的至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在一些分析中及/或在一些條件下，相較於未經修飾之 FIX 蛋白質，經修飾之 FIX 多胜肽可展現增加之活性（例如活體內藥力學活性、及/或在 ATIII/肝素或血漿存在下之催化活性）。

表 3 提供例示性胺基酸置換之非限制性實例，其對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置，包括在經修飾之 FIX 多胜肽中以藉由引入非天然 N-糖基化位點來增加糖基化程度。關於此等突變，第一胺基酸（一字母縮寫）對應於經置換之胺基酸，數字對應於就 SEQ ID NO:3 而言

之成熟 FIX 多胜肽序列中之位置，且第二胺基酸（一字母縮寫）對應於在彼位置處置換第一胺基酸之所選胺基酸。用於突變之胺基酸位置當適當時（亦即當突變位於 FIX 蛋白酶域內時）亦根據胰凝乳蛋白酶編號流程加以提及。在經修飾之胺基酸位置不具有對應胰凝乳蛋白酶編號（亦即不在對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置 181 至 415 內，且未在上表 1 中示出）之情況下，該位置使用成熟 FIX 編號表示在方括號中。舉例而言，A103N 不具有對應胰凝乳蛋白酶編號且當涉及胰凝乳蛋白酶編號時以 A[103]N 展示。在下表 3 中，標識序列識別號（SEQ ID NO），其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。表 3 中亦標識由修飾產生之非天然糖基化位點之位置。

在一些情況下，僅一個胺基酸置換為產生非天然 N-糖基化位點所需。舉例而言，在位置 85（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處之天冬胺酸（Asp，D）可用天冬醯胺酸（Asn，N）置換以在所得經修飾之 FIX 多胜肽中之胺基酸位置 85 處在 EGF2 域中產生非天然糖基化位點。在另一實例中，在位置 251（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處之異白胺酸（Ile，I）可用絲胺酸（Ser，S）置換以在所得經修飾之 FIX 多胜肽中之胺基酸位置 249 處在蛋白酶域中產生非天然 N-糖基化位點。在其他情況下，兩個胺基酸置換為產生新糖基化位點所需。舉例而言，在位置 103（基於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 之編號）處之丙胺酸（Ala，A）可用天冬醯胺酸（Asn，N）置換，且在位置 105 處之天冬醯胺酸可用絲胺酸（Ser，S）置換以在所得經修飾之 FIX 多胜肽中之胺基酸位置 103 處在 EGF2 域中產生非天然 N-糖基化位點。在另一實例中，在位置 241 處之蘇胺酸（Thr，

T）用天冬醯胺酸置換且在位置 243 處之組胺酸（His，H）用絲胺酸置換以在胺基酸位置 243 處在蛋白酶域中產生非天然 N-糖基化位點。

表 3

修飾（成熟 FIX 編號）	修飾(胰凝乳蛋白酶編號）	非天然糖基化位點（成熟 FIX 編號）	非天然糖基化位點（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	N103	N[103]	77
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	N104	N[104]	78
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	N106	N[106]	79
D85N	D[85]N	N85	N[85]	80
D203N/F205T	D39N/F41T	N203	N39	99
K228N	K63N	N228	N63	101
I251S	I86S	N249	N84	103
A262S	A95bS	N260	N95	106
K413N	K243N	N413	N243	107
E410N	E240N	N410	N240	108
E239N	E74N	N239	N74	109
T241N/H243S	T76N/H78S	N241	N76	110
K247N/N249S	K82N/N84S	N247	N82	111
L321N	L153N	N321	N153	112
K392N/K394S	K222N/K224S	N392	N222	114
N260S	N95S	N258	N93	116
S319N/L321S	S151N/L153S	N319	N151	115
Y284N	Y117N	N284	N117	117
G317N	G149N	N317	N149	118
R318N/A320S	R150N/A152S	N318	N150	119
F314N/K316S	F145N/K148S	N314	N145	177

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有導致引入兩個或兩個以上非天然 N-糖基化位點之修飾。舉例而言，可組合表 3 中所示之修飾，從而導致經修飾之 FIX 多胜肽含有 2、3、4、5、6 個或 6 個以上非天然 N-糖基化位點。可組合表 3 中所示之任何兩個或兩個以上修飾。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中包括含有胺基酸取代 D104N/K106S/K228N，從而導致 FIX 多胜肽分別在胺基酸位置 104 及 228（編號對應於 SEQ ID NO:3 所

示之成熟 FIX 多胜肽）處具有兩個非天然糖基化位點的經修飾之 FIX 多胜肽。在另一實例中，經修飾之 FIX 多胜肽可含有胺基酸取代 D85N/K247N/N249S/K392N/K394S，從而導致 FIX 多胜肽分別在胺基酸位置 85、247 及 392（編號對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處具有三個非天然糖基化位點。表 4 展示具有兩個或兩個以上非天然 N-糖基化位點之例示性 FIX 多胜肽。

表 4

修飾（成熟 FIX 編號）	修飾（胰凝乳蛋白酶編號）	非天然糖基化位點(成熟FIX編號）	非天然糖基化位點（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO.
D85N/I251S	D[85]N/I86S	N85 及 N149	N[85]及 N84	104
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	N85 及 N203	N[85]及 N39	100
D85N/K228N	D[85]N/K63N	N85 及 N228	N[85]及 N63	102
D85N/D104N/ K106S/I251S	D[85]N/D[104N]/ K[106]6/I86S	N85、N104 及 N249	N[85] 、 N[104] 及 N84	105
A103N/N105S/ K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/ K82N/N84S	N103 及 N247	N[103]及 N82	178
D104N/K106S/ K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/ K82N/N84S	N104 及 N247	N[104]及 N82	179
K228N/I251S	K63N/I86S	N228 及 N249	N63 及 N84	180
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	N103 及 N249	N[103]及 N84	181
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	N104 及 N249	N[104]及 N84	182
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	N228 及 N247	N63 及 N82	183
K228N/K247N/N249S/ D104N/K106S	K63N/K82N/N84S/ D[104]N/K[106]S	N228、N247 及 N104,	N63 、 N82 及 N[104]	184
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	N104 及 N258	N[104]及 N93	185

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有一或多個非天然糖基化位點，諸如一或多個非天然 N-糖基化位點。因此，當在有助於糖基化之細胞中表現時或當使用此項技術中熟知之試管內技術加以糖基化時，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現糖基化程度增加。相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之糖基化程度，糖基化程度可增加至少或至少

約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

本文所述之用以引入一或多個非天然糖基化位點之修飾可與本文所述或此項技術中已知之任何其他突變組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽展現凝血活性增加。舉例而言，引入一或多個非天然糖基化位點之一或多個修飾可與增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性、增加催化活性、增加內在活性、增加與磷脂之結合、減小與 LRP 之結合及/或改良藥物動力學及/或藥力學性質之修飾組合。

含有一或多個非天然糖基化位點且糖基化改變，諸如糖基化程度增加之本文提供的經修飾之 FIX 多胜肽保留 FIX 之至少一種活性，諸如對其受質 FX 之催化活性。典型地，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽所展現之催化活性的至少或至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。糖基化程度增加可藉由賦予變異體一或多種下列性質來改良經修飾之 FIX 多胜肽之藥物動力學性質：相較於未經修飾之 FIX，i）減小之清除率，ii）改變之分佈體積，iii）增強之活體內回收率，iv）增強之活體內總蛋白質暴露量（亦即 AUC）、v）增加之血清半衰期（α 期、β 期及/或 γ 期）、及/或 vi）增加之平均共振時間（MRT）。相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之凝血活性，糖基化改變之經修飾之 FIX 多胜肽的凝血活性可在活體內或試管內增加了至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%

以上。

ii.消除天然糖基化位點

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的糖基化位點數目可有減少。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，糖基化位點之數目減少會導致糖基化程度降低。可移除之天然糖基化位點包括例如在對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 之位置 157 及 167 的胺基酸位置處之天然 N-糖基化位點、及在對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 之位置 53、61、159、169、172 及 179 的胺基酸位置處之天然 O-糖基化位點。

任何一或多個天然糖基化位點可藉由胺基酸置換、插入或缺失或其任何組合移除。舉例而言，可進行胺基酸置換、缺失及/或插入以破壞 Asn/Xaa/Ser/Thr/Cys 基元（其中 Xaa 不為脯胺酸），從而移除在位置 157 或 167 處之 N-糖基化位點。在其他實例中，諸如藉由對位置 53 或 61 處之絲胺酸殘基進行胺基酸置換或缺失或對位置159或169處之蘇胺酸殘基進行胺基酸置換或缺失來移除 O-糖基化位點。所得經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之至少一種活性。在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之催化活性的至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽對 FX 之結合活性的至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽對 FVIIIa 之結合活性的至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在一些分析中及/或在一些條件下，相較於未經修飾之

FIX，經修飾之 FIX 多胜肽可展現性質增強（例如包括（但不限於）活體內回收率增加、活體內 AUC 增加及/或活體內清除率減小）。

表 5 提供例示性胺基酸置換之非限制性實例，其對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置，包括在經修飾之 FIX 多胜肽中以藉由移除或消除天然 N-糖基化位點來減小糖基化程度。在下表 5 中，標識序列識別號（SEQ ID NO），其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。

表 5

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
S53A	S[53]A	88
S61A	S[61]A	87
N157D	N[157]D	75
N157Q	N[157]Q	98
T159A	T[159]A	89
N167D	N[167]D	85
N167Q	N[167]Q	86
T169A	T[169]A	90
T172A	T[172]A	91
T179A	T[179]A	92

本文所述之用以消除一或多個天然糖基化位點之修飾可與本文所述或此項技術中已知之任何其他突變組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽展現凝血活性增加。舉例而言，消除一或多個天然糖基化位點之一或多個修飾可與引入非天然糖基化位點、增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性、增加催化活性、增加內在活性、增加與磷脂之結合、或改良藥物動力學及/或藥力學性質之修飾組合。

消除一或多個天然糖基化位點之本文提供的經修飾之 FIX 多胜肽保留

FIX 之至少一種活性，諸如對其受質 FX 之催化活性。典型地，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽所展現之催化活性的至少或至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在一些情況下，相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之凝血活性，糖基化改變之經修飾之 FIX 多胜肽的凝血活性可在活體內或試管內增加了至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

2.增加之對 AT-III 及肝素之抗性

作為凝血過程之調控之一部分，FIX 之活性可由血液中之因子抑制。因此，本文提供展現對抑制劑，包括 AT-III 及肝素之抑制效應之抗性增加的經修飾之 FIX 多胜肽。在一些實例中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽展現對肝素之結合親和力降低及/或由單獨 AT-III 及/或 AT-III/肝素複合物所致之抑制的二級速率常數減小。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽展現對單獨 AT-III 或單獨肝素之抗性增加。因此，本文提供展現對 AT-III、AT-III/肝素複合物及/或肝素之抗性增加的經修飾之 FIX 多胜肽。

a. AT-III

抗凝血酶 III（亦稱為抗凝血酶或 AT-III）為一種重要抗凝血絲胺酸蛋白酶抑制劑。AT-III 以含有 464 個胺基酸殘基之前驅蛋白質（SEQ ID NO:21）形式合成。在分泌過程中，含 32 個殘基之信號胜肽經分解以產生含 432 個胺基酸之成熟人類抗凝血酶（SEQ ID NO:22）。58 kDa AT-III 醣蛋白在血液中循環且充當絲胺酸蛋白酶抑制劑（serpin）以抑制凝血系統之許多絲胺酸

蛋白酶。AT-III 之主要目標為凝血酶、第十 a 因子及第九 a 因子，但 AT-III 亦已顯示會抑制 FXIa、FXIIa 之活性，及在較小程度上抑制 FVIIa 之活性。

AT-III 之作用由葡糖胺聚糖，諸如天然產生之硫酸乙醯肝素或在臨床實踐中廣泛用作抗凝血劑之各種組織源性肝素極大增強。不同於典型地在不結合第二分子之情況下有效之其他絲胺酸蛋白酶抑制劑，在不存在肝素下，AT-III 與其目標凝血因子之反應異常緩慢。在不存在肝素下，AT-III 之反應性環序列提供具有緩慢反應性之決定子。AT-III 之反應性環中心中之保守 P2-P1'殘基的突變誘發例如會在不存在而非存在肝素下影響 AT-III 與蛋白酶之相互作用。

AT-III 以高度特異性方式與肝素中之誘導反應性中心環之構形變化的獨特五醣序列結合。在該種構形中，AT-III 之反應性中心環可更高效地與絲胺酸蛋白酶之反應性位點相互作用且實現抑制。證據表明肝素與 AT-III 結合會產生促進 FIXa、凝血酶及 FXa 與 AT-III 相互作用之新外部位點。例如在位置 253 處之酪胺酸及在位置 255 處之麩胺酸已顯示為 AT-III 上之藉由肝素結合所產生且相較於用單獨 AT-III 觀測之抑制，促進 AT-III 對 FIXa 所致之抑制快速、增加之外部位點的關鍵決定子（Izaguirre 等人, (2006) *J. Bio Chem* 281:13424-13432）。

突變研究亦已給出第九 a 因子中之哪些殘基涉及於與 AT-III/肝素之相互作用中的某些指示。舉例而言，成熟 FIX 多胜肽之位置 318（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 150）處之精胺酸的修飾會使此突變體與 AT-III/肝素之反應性降低 33 倍至 70 倍（Yang, L.等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278(27):25032-8）。然而，當 AT-III 未與肝素結合時，FIXa 突變體與 AT-III

之間的反應性之損害並不同樣顯著，從而指示當 AT-III 呈肝素活化構形時，實現成熟 FIXa 多胜肽之位置 318 處之精胺酸與 AT-III 之間的相互作用。

b.肝素

肝素可以如上論述之 AT-III 依賴性方式與 AT-III 非依賴性方式兩者抑制內在第十因子酶複合物中之 FIXa 之活性。研究指示肝素對 FIXa 活性之 AT-III 非依賴性抑制為寡醣與 FIXa 上之外部位點結合之結果，該結合會破壞 FVIIIa-FIXa 相互作用（Yuan 等人, (2005) *Biochem.* 44:3615-3625, Missenheimer 等人, (2007) *Biochem.* 46:7886-7895）。肝素結合外部位點在第九 a 因子蛋白酶域中之自位置 338（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 170）處之精胺酸延伸至至少位置 403（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 233）處之精胺酸的正電性區中。此外部位點與 FIXa 之對 FIXa 與其輔因子 FVIIIa 之相互作用至關重要的區域重疊。因此，肝素與 FIXa 結合會抑制 FIXa 與 FVIIIa 之相互作用，由此降低內在第十因子酶活性。

c.對 AT-III 及肝素之抗性增加的例示性 FIX 多胜肽

可對 FIX 多胜肽進行增加其對 AT-III、肝素及/或 AT-III/肝素複合物之抗性之修飾。一般而言，此等經修飾之 FIX 多胜肽保留 FIX 多胜肽之至少一種活性。典型地，此等修飾包括在 FIX 多胜肽之涉及於 FIXa 與 AT-III、肝素及/或 AT-III/肝素複合物之相互作用中的任何位置處進行一或多個胺基酸取代。此等修飾可例如導致經修飾之 FIXa 多胜肽與單獨 AT-III 之相互作用的速率降低、經修飾之 FIXa 多胜肽與 AT-III/肝素複合物之相互作用的速率降低、及/或經修飾之 FIXa 多胜肽對單獨肝素之結合親和力降低。在一些實例中，修飾引入一或多個非天然糖基化位點。連接於新糖基化位點之碳

水化合物部分可在空間上阻礙經修飾之 FIX 與 AT-III/肝素複合物之相互作用，從而導致經修飾之 FIX 多胜肽對 AT-III/肝素之抑制效應的抗性增加。因此，相對於內在第十因子酶活性，經修飾之 FIXa 多胜肽展現對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之天然抑制效應的抗性增加。當在適當試管內分析中評估，或在活體內，諸如在作為促凝血治療劑向個體投予之後評估時，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽顯示凝血活性增加。

如下文所述，熟習此項技術者可憑經驗或合理設計顯示對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性增加的經修飾之FIXa多胜肽。此等經修飾之FIX多胜肽可在熟習此項技術者已知之分析中測試以確定經修飾之 FIX 多胜肽是否顯示對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性增加。舉例而言，可測試經修飾之 FIX 多胜肽與 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之結合。一般而言，對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性增加之經修飾之 FIX 多胜肽將展現對肝素之結合及/或親和力減小及/或與 AT-III 及/或 AT-III/肝素之相互作用之速率減小。典型地，此等分析係用活化形式之 FIX（FIXa）且在存在或不存在輔因子 FVIIIa 及磷脂下進行。

本文提供展現對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性增加的經修飾之 FIX 多胜肽。本文提供之 FIX 多胜肽變異體已在以下一或多個胺基酸位置處經修飾：202、203、204、205、228、239、257、260、293、312、316、318、319、321、333、338、342、346、400、403 或 410（根據胰凝乳蛋白酶編號分別對應於胺基酸位置 38、39、40、41、63、74、92、95、126、143、145、148、150、151、153、165、170、174、178、230、233 及 240）。此等胺基酸殘基可諸如藉由胺基酸置換、缺失或取代加以修飾。所鑑別之殘基可用任

何另一胺基酸置換或取代。或者，胺基酸插入可用於改變靶向胺基酸殘基之構形或在靶向胺基酸殘基附近之蛋白質結構。

任何胺基酸殘基可取代在所鑑別位置處之內源性胺基酸殘基。典型地，選擇替換胺基酸以使其干擾 FIX 與 AT-III 或肝素之間的相互作用。舉例而言，可在胺基酸位置 260、293、333、338、346、400 及 410（根據胰凝乳蛋白酶編號分別對應於胺基酸位置 95、126、165、170、178、230、233 及 240）處進行修飾以干擾 FIX 多胜肽與肝素之相互作用。在其他實例中，在胺基酸位置 203、204、205、228、239、312、314、316、318、319、321 及 342（根據胰凝乳蛋白酶編號分別對應於胺基酸位置 39、40、41、63、74、143、145、148、150、151、153 及 174）處進行修飾以干擾 FIX 多胜肽與 AT-III 之相互作用。

在一些實例中，新糖基化位點係藉由胺基酸置換引入。連接於新糖基化位點之碳水化合物部分可在空間上阻礙經修飾之 FIX 與 AT-III/肝素複合物之相互作用，從而導致經修飾之 FIX 多胜肽對 AT-III/肝素之抑制效應的抗性增加。舉例而言，在位置 410（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 240）處之麩胺酸（Glu，E）可用天冬醯胺酸（Asn，N）置換以在位置 410 處引入新糖基化位點。在其他實例中，在位置 239（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 74）處之麩胺酸（Glu，E）用天冬醯胺酸（Asn，N）置換以在位置 239 處引入新糖基化位點。引入新糖基化位點以增加對 AT-III/肝素之抗性之其他突變包括例如 D203N/F205T、R318N/A320S、N260S 及 F314N/K316S（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之 D39N/F41T、R150N/A152S、N95S 及 F145N/K148S）。

在進行修飾以增加對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性之其他實例中，在位置 202（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 38）處之纈胺酸殘基用甲硫胺酸（Met，M）或酪胺酸（Tyr，Y）置換；在位置 203（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 39）處之天冬胺酸（Asp，D）用甲硫胺酸（Met，M）或酪胺酸（Tyr，Y）置換；在位置 204（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 40）處之丙胺酸（Ala，A）用甲硫胺酸（Met，M）或酪胺酸（Tyr，Y）置換；在位置 239（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 74）處之麩胺酸用絲胺酸（Ser，S）、丙胺酸（Ala，A）、精胺酸（Arg，R）或離胺酸（Lys，K）置換；在位置 257（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 92）處之組胺酸用苯丙胺酸（Phe，F）、酪胺酸（Tyr，Y）、麩胺酸（Glu，E）或絲胺酸（Ser，S）置換；在位置 293（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 143）處之離胺酸（Lys，K）用丙胺酸（Ala，A）或麩醯胺酸（Gln，Q）置換；在位置 312（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 143）處之精胺酸用丙胺酸（Ala，A）或麩醯胺酸（Gln，Q）置換；在位置 316（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之 148）處之離胺酸用天冬醯胺酸（Asn，N）、丙胺酸（Ala，A）、麩胺酸（Glu，E）、絲胺酸（Ser，S）或甲硫胺酸（Met，M）置換；在位置 318（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 150）處之精胺酸（Arg，R）用丙胺酸（Ala，A）、麩胺酸（Glu，E）或酪胺酸（Tyr，Y）置換；在位置 333（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 165）處之精胺酸（Arg，R）用丙胺酸（Ala，A）或麩胺酸（Glu，E）置換；在位置 338（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 170）處之精胺酸（Arg，R）用丙胺酸（Ala，A）或麩胺酸（Glu，E）置換；在位置 400（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 230）

處之離胺酸（Lys，K）用丙胺酸（Ala，A）或麩胺酸（Glu，E）置換；及/或在位置 403（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 233）處之精胺酸（Arg，R）用丙胺酸（Ala，A）或麩胺酸（Glu，E）置換。

在另一具體實例中，可產生組合突變體。此等組合突變體中包括在胺基酸位置 202、203、204、257、239、293、312、316、318、333、338、400、403 及 410（分別對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之胺基酸位置 38、39、40、74、92、126、143、148、150、165、170、230、233 及 240）處具有兩個或兩個以上突變之突變體。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可在 2、3、4、5 個或 5 個以上所鑑別位置處具有胺基酸取代。因此，經修飾之多胜肽可顯示可導致經修飾之 FIX 多胜肽對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抑制效應之抗性增加的 1、2、3、4、5 個或 5 個以上突變。可組合本文所述之用以增加經修飾之 FIX 多胜肽對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抑制效應之抗性的任何一或多個突變。

表 6 提供在對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置的所鑑別殘基處之例示性胺基酸置換的非限制性實例。其中包括例示性組合突變。如所指示，此等 FIX 多胜肽經設計以增加對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性，且因此在活體內、活體外或在包括 ATIII、肝素/ATIII、肝素、血漿、血清或血液之試管內分析中具有增加之凝血活性。關於此等突變，第一胺基酸（一字母縮寫）對應於經置換之胺基酸，數字對應於就 SEQ ID NO:3 而言之成熟 FIX 多胜肽序列中之位置，且第二胺基酸（一字母縮寫）對應於在彼位置處置換第一胺基酸之所選胺基酸。用於突變之胺基酸位置亦根據胰凝乳蛋白酶編號流程加以提及。在下表 6 中，標識序列識別號（SEQ

ID NO)，其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。

表 6

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
R318A	R150A	120
R318E	R150E	121
R318Y	R150Y	122
R312Q	R143Q	123
R312A	R143A	124
R312Y	R143Y	125
R312L	R143L	126
V202M	V38M	127
V202Y	V38Y	128
D203M	D39M	129
D203Y	D39Y	130
A204M	A40M	131
A204Y	A40Y	132
K400A/R403A	K230A/R233A	133
K400E/R403E	K230E/R233E	134
R403A	R233A	135
R403E	R233E	136
K400A	K230A	137
K400E	K230E	138
K293E	K126E	139
K293A	K126A	140
R333A	R165A	141
R333E	R165E	142
R333S	R165S	186
R338A	R170A	143
R338E	R170E	144
R338L	R170L	187
R338A/R403A	R170A/R233A	145
R338E/R403E	R170E/R233E	146
K293A/R403A	K126A/R233A	147
K293E/R403E	K126E/R233E	148
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	149
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	150
R318A/R403A	R150A/R233A	151
R318E/R403E	R150E/R233E	152
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	156
R318Y/R338E	R150Y/R170E	188
R318N/A320S	R150N/A152S	119
K316N	K148N	189
K316A	K148A	190

K316E	K148E	191
K316S	K148S	192
K316M	K148M	193
E239N	E74N	109
E239S	E74S	194
E239A	E74A	195
E239R	E74R	196
E239K	E74K	197
H257F	H92F	198
H257Y	H92Y	199
H257E	H92E	200
H257S	H92S	201
E410N	E240N	108
N260S	N95S	116
F314N/K316S	F145N/K148S	113

本文所述之用以增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性的修飾可與本文所述或此項技術中已知之任何其他突變組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽展現凝血活性增加。舉例而言，增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性之一或多個修飾可與引入非天然糖基化位點、消除一或多個天然糖基化位點、消除天然硫酸化、磷酸化或羥基化位點之一或多者、增加催化活性、增加內在活性、增加與磷脂之結合、或改良藥物動力學及/或藥力學性質之修飾組合。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽典型地展現凝血活性增加。

相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之親和力、抑制程度或抑制之二級速率常數，對單獨 AT-III、AT-III/肝素複合物及/或單獨肝素之抗性增加的經修飾之 FIX 多胜肽可活體內或試管內展現對肝素之親和力、在特定條件下之抑制程度、或 ATIII 或肝素/ATIII 所致之抑制之二級速率常數降低至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、

40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 99%以上。因此，經修飾之 FIX 多胜肽可展現對單獨 AT-III、AT-III/肝素複合物及/或單獨肝素之抗性增加未經修飾之 FIX 多胜肽所展現之抗性的至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。此等經修飾之 FIX 多胜肽對 AT-III、AT-III/肝素複合物及/或肝素之抗性增加亦可表現為活體內或在 AT-III、AT-III/肝素複合物、肝素、血液、血漿或血清存在下之試管內凝血活性增加或凝血活性之持續時間改良。相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之凝血活性，經修飾之 FIX 多胜肽之凝血活性可在活體內或試管內增加了至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。相較於未經修飾之 FIXa，含有增加對 AT-III、肝素/AT-III 複合物及/或肝素之抗性之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽亦可展現治療指數（therapeutic index）提高。

3.增加催化活性之突變

相較於未經修飾之 FIX，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有一或多個修飾以增加多胜肽之催化活性。舉例而言，可對涉及於 FIX 與其輔因子 FVIIIa 之相互作用中之胺基酸進行修飾，以使所得經修飾之 FIX 多胜肽對 FVIIIa 之親和力增加，且從而在 FVIIIa 不以飽和濃度存在之條件下顯示對 FX 之活性增加。亦可對 FIX 多胜肽之蛋白酶域進行修飾，以使相較於未經修飾之多胜肽之活性或催化效率，經修飾之 FIX 多胜肽在存在及/或不存在輔因子 FVIIIa 下活化 FX 之活性或催化效率增加。

可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中之例示性修飾包括在位置 259、265、345、410 及 412（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之 94、98、177、240 及 242）處進行胺基酸置換。在此等位置處之胺基酸可經任何其他胺基酸殘基置換。在一些實例中，在位置 259 處之酪胺酸用苯丙胺酸置換；在位置 265 處之離胺酸用蘇胺酸置換；及/或在位置 345 處之酪胺酸用蘇胺酸置換。在另一實例中，在位置 410 處之麩胺酸用麩醯胺酸、絲胺酸、丙胺酸或天冬胺酸置換。在一實例中，在位置 412 處之蘇胺酸用纈胺酸或丙胺酸置換。

以上提及之修飾僅為例示性的。本文所述之許多其他修飾亦導致催化活性增加。舉例而言，引入 FIX 多胜肽中以增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性、引入非天然糖基化位點、消除一或多個天然糖基化位點、消除天然硫酸化、磷酸化或羥基化位點之一或多者、增加內在活性、增加與磷脂之結合、減小與 LRP 之結合、及/或改良藥物動力學及/或藥力學性質的修飾亦可導致經修飾之 FIX 多胜肽展現活性增加。

表 7 提供在對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置的所鑑別殘基處之例示性胺基酸置換的非限制性實例。關於此等突變，第一胺基酸（一字母縮寫）對應於經置換之胺基酸，數字對應於就 SEQ ID NO:3 而言之成熟 FIX 多胜肽序列中之位置，且第二胺基酸（一字母縮寫）對應於在彼位置處置換第一胺基酸之所選胺基酸。用於突變之胺基酸位置亦根據胰凝乳蛋白酶編號流程加以提及。在下表 7 中，標識序列識別號（SEQ ID NO），其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。

表7

突變（成熟FIX編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
T412A	T242A	202
T412V	T242V	203
E410Q	E240Q	174
E410S	E240S	175
E410A	E240A	176
E410D	E240D	206
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	216

本文所述之用以增加催化活性之修飾可與本文所述或此項技術中已知之任何其他突變組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽展現凝血活性增加。舉例而言，增加催化活性之一或多個修飾可與增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性、引入非天然糖基化位點、消除一或多個天然糖基化位點、消除天然硫酸化、磷酸化或羥基化位點之一或多者、增加內在活性、增加與磷脂之結合、或改良藥物動力學及/或藥力學性質之修飾組合。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽典型地展現凝血活性增加。

相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之催化活性，催化活性增加之經修飾之 FIX 多胜肽可活體內或試管內展現至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 99%以上活性。此等經修飾之 FIX 多胜肽之催化活性增加亦可表現為凝血活性增加、凝血活性之持續時間增加及/或治療指數提高。相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之凝血活性，經修飾之 FIX 多胜肽之凝血活性可在活體內或試管內增加了至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、

200%、300%、400%、500%或 500%以上。

4.減少 LRP 結合之突變

FIXa 可藉由結合低密度脂蛋白受體相關蛋白質（LRP）而自全身性循環清除，該蛋白質為一種在多種組織，包括肝、腦、胎盤及肺上表現之膜醣蛋白。因此，本文提供展現與 LRP 之結合減小的經修飾之 FIX 多胜肽。此可導致經修飾之 FIX 多胜肽之藥物動力學性質改良，包括例如 i）減小之清除率，ii）改變之分佈體積，iii）增強之活體內回收率，iv）增強之活體內總蛋白質暴露量（亦即 AUC）、v）增加之血清半衰期（α 期、β 期及/或 γ 期）、及/或 vi）增加之平均共振時間（MRT）。此等經修飾之 FIX 多胜肽可展現凝血活性增加。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可在 LRP 結合位點中含有一或多個修飾。此結合位點假定位於蛋白酶域中跨過 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之殘基 342 至 346 的環中。諸如藉由胺基酸置換、插入或缺失對位置 342-346（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之位置 174-178）處之一或多個殘基進行修飾可干擾經修飾之 FIX 多胜肽與 LRP 之間的相互作用，從而導致結合親和力減小。可使用熟習此項技術者已知之分析測試經修飾之 FIX 多胜肽與 LRP 之結合（參見例如 Rohlena 等人，(2003) J. Biol. Chem. 278:9394-9401）。亦可使用熟知活體內分析，包括以下所述之分析測試所得的改良之藥物動力學性質。

可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中之例示性修飾包括在位置 343、344、345 及 346（對應於根據胰凝乳蛋白酶編號之 175、176、177 及 178）處進行胺基酸置換。在此等位置處之胺基酸可經任何其他胺基酸殘基

置換。在一些實例中，在位置 343 處之蘇胺酸用麩醯胺酸、麩胺酸或精胺酸置換；在位置 344 處之苯丙胺酸用異白胺酸置換；在位置 345 處之酪胺酸用蘇胺酸、丙胺酸或丙胺酸置換；及/或在位置 346 處之天冬醯胺酸用天冬胺酸或酪胺酸置換。此等例示性胺基酸置換中之任何一或多者可彼此或與本文所述之其他修飾組合。

表 8 提供在對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置的所鑑別殘基處之例示性胺基酸置換的非限制性實例。關於此等突變，第一胺基酸（一字母縮寫）對應於經置換之胺基酸，數字對應於就 SEQ ID NO:3 而言之成熟 FIX 多胜肽序列中之位置，且第二胺基酸（一字母縮寫）對應於在彼位置處置換第一胺基酸之所選胺基酸。用於突變之胺基酸位置亦根據胰凝乳蛋白酶編號流程加以提及。在下表 8 中，標識序列識別號（SEQ ID NO），其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。

表 8

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
N346D	N178D	207
N346Y	N178Y	208
T343R	T175R	209
T343E	T175E	210
T343Q	T175Q	211
F344I	F174I	212
Y345A	Y177A	213
Y345T	Y177T	214
T343R/Y345T	T175R/Y177T	215
T343R/N346D	T175R/N178D	409
T343R/N346Y	T175R/N178Y	410

本文所述之用以減小與 LRP 之結合之修飾可與本文所述或此項技術中已知之任何其他突變組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得

經修飾之 FIX 多胜肽展現凝血活性增加。舉例而言，減小與 LRP 之結合之一或多個修飾可與增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性、增加催化活性、引入非天然糖基化位點、消除一或多個天然糖基化位點、消除天然硫酸化、磷酸化或羥基化位點之一或多者、增加在存在及/或不存在 FVIIIa 下之活性、增加與磷脂之結合、或改良藥物動力學及/或藥力學性質之修飾組合。相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽典型地展現凝血活性增加。

相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽與 LRP 之結合，與 LRP 之結合減小的經修飾之 FIX 多胜肽可試管內展現減小至少或約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 99%以上。此等經修飾之 FIX 多胜肽與 LRP 之結合減小可導致藥物動力學性質改良，諸如 i）減小之清除率，ii）改變之分佈體積，iii）增強之活體內回收率，iv）增強之活體內總蛋白質暴露量（亦即 AUC）、v）增加之血清半衰期（α γ 期、β 期及/或 γ 期）、及/或 vi）增加之平均共振時間（MRT）。另外，此等改變可導致凝血活性增加、凝血活性之持續時間增加及/或治療指數提高。相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之凝血活性，經修飾之 FIX 多胜肽之凝血活性可在活體內或試管內增加了至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

5.改變轉譯後修飾之其他突變

野生型 FIX 在哺乳動物細胞中表現後經轉譯後修飾。第九因子前驅多

胜肽經受廣泛轉譯後修飾以變為分泌入血液中之成熟酶原。此等轉譯後修飾包括 γ-羧基化、β-羥基化、O-連接及 N-連接之糖基化、硫酸化及磷酸化。如上所論述，糖基化程度可藉由例如引入新非天然糖基化位點及/或消除天然糖基化位點加以改變。類似地，其他轉譯後修飾可諸如藉由引入及/或消除 γ-羧基化、β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點加以改變。

天然 γ-羧基化、β-羥基化、硫酸化或磷酸化位點中之任何一或多者可諸如藉由胺基酸置換或缺失加以消除。舉例而言，未經修飾之 FIX 多胜肽可藉由對 Gla 域中之十二個麩胺酸殘基（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 之位置 7、8、15、17、20、21、26、27、30、33、36 及 40）之任何一或多者進行胺基酸置換加以修飾。在野生型 FIX 中，此等殘基典型地經 γ-羧基化成為 γ-羧基麩胺醯基（或 Gla）。因此，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，諸如藉由胺基酸取代或缺失移除麩胺酸殘基可降低經修飾之 FIX 多胜肽中之 γ-羧基化程度。類似地，在野生型 FIX 中通常經 β-羥基化之在位置 64 處之天冬胺酸殘基可諸如藉由胺基酸取代或缺失移除。可消除之其他轉譯後修飾位點包括例如在野生型 FIX 中典型地經硫酸化之在位置 155 處之酪胺酸、及在野生型 FIX 中典型地經磷酸化之在位置 158 處之絲胺酸殘基。

在其他實例中，可諸如藉由胺基酸置換或插入引入非天然轉譯後修飾位點。舉例而言，其他麩胺酸殘基可引入 Gla 域中。在例如於哺乳動物細胞中表現後，此等麩胺酸殘基可經 γ-羧基化成經修飾之 FIX 多胜肽中之 γ-羧基麩胺醯基（或 Gla）。類似地，可引入一或多個非天然 β-羥基化、硫酸化或磷酸化位點。

本文提供消除一或多個天然轉譯後修飾位點之經修飾之 FIX 多胜肽。已經修飾以消除一或多個轉譯後修飾位點，包括 γ-羧基化、β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點之經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之至少一種活性。在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽之催化活性的至少或至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽對 FVIIIa 之結合活性的至少或至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在一些分析中及/或在一些條件下，相較於未經修飾之 FIX 蛋白質，經修飾之 FIX 多胜肽可展現活性增加（例如活體內藥力學活性、及/或在 AT-III/肝素或血漿存在下之活性增加）。

表 9 提供例示性胺基酸置換之非限制性實例，其對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置，包括在經修飾之 FIX 多胜肽中以消除分別在位置 64、155 及 158 處之天然 β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點。在下表 9 中，標識序列識別號（SEQ ID NO），其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。

表 9

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
D64N	D[64]N	83
D64A	D[64]A	84
Y155F	Y[155]F	76
Y155H	Y[155]H	93
Y155Q	Y[155]Q	94
S158A	S[158]A	95
S158D	S[158]D	96
S158E	S[158]E	97

本文所述之用以消除 β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點之修飾可與本文所述或此項技術中已知之任何其他突變組合。典型地，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，所得經修飾之 FIX 多胜肽展現凝血活性增加。舉例而言，消除一或多個天然 β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點之一或多個修飾可與增加對抑制劑，諸如 AT-III 及/或肝素之抗性、改變糖基化（諸如增加糖基化）、增加催化活性、增加內在活性、增加與磷脂之結合、或改良藥物動力學及/或藥力學性質之修飾組合。

消除一或多個天然 β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點之本文提供的經修飾之 FIX 多胜肽保留 FIX 之至少一種活性，諸如對其受質 FX 之催化活性、或與輔因子 FVIIIa 之結合。典型地，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽保留未經修飾之 FIX 多胜肽所展現之催化活性的至少或至少約 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 95%以上。在一些情況下，相較於未經修飾或野生型 FIX 多胜肽之凝血活性，經修飾之 FIX 多胜肽之凝血活性可在活體內或試管內增加了至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

6.組合修飾

相較於野生型 FIX 多胜肽，含有一或多個非天然糖基化位點、消除一或多個天然糖基化位點、消除一或多個天然 β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點、或具有可導致對抑制劑，諸如 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性增加之修飾的本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可含有其他修飾。在一些實

例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有引入一或多個非天然糖基化位點之修飾且亦含有干擾 FIX 與抑制劑，諸如 AT-III、AT-III/肝素複合物及/或肝素之間的相互作用之修飾。在其他實例中，消除一或多個天然 β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化位點之修飾可與增加對抑制劑之抗性之修飾及/或引入一或多個糖基化位點之修飾組合。因此，上表 3-9 中所示之突變中之一或多者可與上表 3-9 中所示之任何其他突變組合。因此，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中包括相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，展現糖基化，諸如 N-糖基化增加；對 AT-III、AT-III/肝素及/或肝素之抗性增加；β-羥基化、硫酸化及/或磷酸化減小；及/或催化活性增加之多胜肽。

另外，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽之任一者可含有任何一或多個其他修飾。在一些實例中，其他修飾導致相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，性質及/或活性改變。典型地，此等其他修飾為自身導致經修飾之多胜肽之凝血活性增加及/或多胜肽之穩定性增加的修飾。因此，所得經修飾之 FIX 多胜肽典型地展現凝血活性增加。

其他修飾可包括例如此項技術中已知之任何胺基酸取代、缺失或插入，典型地為增加 FIX 多胜肽之凝血活性及/或穩定性之任何胺基酸取代、缺失或插入。本文提供之任何經修飾之 FIX 多胜肽可含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 個或 20 個以上其他胺基酸修飾。典型地，所得經修飾之 FIX 多胜肽保留野生型或未經修飾之多胜肽之至少一種活性，諸如催化活性或與輔因子 FVIIIa 之結合。

可對 FIX 多胜肽進行一級序列中之其他修飾以實現轉譯後修飾。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有非天然糖基化位點，包括上

述非天然糖基化位點及不同於上述非天然糖基化位點之其他非天然糖基化位點，諸如此項技術中所述之非天然糖基化位點之任一者，包括美國專利公開案第 20080280818 號中所述之非天然 O-連接或 S-連接之糖基化位點、或國際專利公開案第 WO20091300198 號及第 WO2009137254 號中所述之非天然糖基化位點。

在其他實例中，可對 FIX 多胜肽序列進行其他修飾以使其與其他因子、分子及蛋白質之相互作用加以改變。舉例而言，涉及於與第十因子之相互作用中之胺基酸殘基可經修飾以使經修飾之 FIX 多胜肽對 FX 之親和力及/或結合增加。其他修飾包括（但不限於）涉及於與 FVIIIa、肝素、抗凝血酶 III 及磷脂之相互作用中之胺基酸的修飾。

亦可對本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽進行改變多胜肽構形或摺疊之其他修飾。此等修飾包括例如用半胱胺酸替換一或多個胺基酸以使形成新雙硫鍵、穩定 α-螺旋構形之修飾，從而賦予經修飾之 FIX 多胜肽增加之活性。

亦可進行用以引入可隨後連接於某一部分之胺基酸殘基，諸如起增加經修飾之 FIX 多胜肽之穩定性的作用之胺基酸殘基的修飾。舉例而言，可引入半胱胺酸殘基以有助於與聚合物，諸如聚乙二醇（PEG）結合（國際專利公開案第 WO2009140015 號）。FIX 多胜肽之穩定性亦可藉由修飾潛在蛋白水解位點，諸如移除潛在蛋白水解位點，從而增加經修飾之 FIX 多胜肽對蛋白酶之抗性加以改變（參見例如美國專利公開案第 20080102115 號）。

另外，可在內源性 Gla 域中進行胺基酸取代、缺失或插入以使經修飾之 FIX 多胜肽顯示對磷脂膜之結合及/或親和力增加。此等修飾可包括單一胺

基酸取代、缺失及/或插入，或可包括多個胺基酸之胺基酸取代、缺失或插入。舉例而言，內源性 Gla 域之全部或一部分可用異源 Gla 域之全部或一部分置換。在其他實例中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可顯示內源性 Gla 域中之缺失、或在通常經 γ-羧基化之位置中之取代。或者，可進行用以引入其他潛在 γ-羧基化位點之胺基酸取代。

以下章節描述此項技術中所述之用以實現 FIX 多胜肽之穩定性及/或凝血活性增加之例示性修飾的非限制性實例。如上所論述，此等修飾亦可另外包括在本文提供之任何經修飾之 FIX 多胜肽中。以下提及之胺基酸位置對應於如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽。可在其他 FIX 多胜肽，諸如 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之對偶基因、物種或剪接變異體中進行對應突變。

a.增加活性之修飾

在一實例中，可對本文提供之經修飾之第九因子多胜肽進行使得對第十因子之催化活性增加之其他修飾。舉例而言，可對涉及於與其輔因子 FVIIIa 之相互作用中之胺基酸進行修飾，以使所得經修飾之 FIX 多胜肽對 FVIIIa 之親和力增加，且從而在 FVIIIa 不飽和之條件下顯示對 FX 之活性增加。亦可在 FIX 中進行相較於未經修飾之 FIXa 多胜肽或 FIXa/FVIIIa 複合物活化受質 FX 之活性，增加 FIXa 多胜肽及/或 FIXa/FVIIIa 複合物之催化效率的修飾。

可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中用以增加經修飾之 FIX 多胜肽之內在活性的其他修飾之實例包括（但不限於）以下中所述之修飾：Hopfner 等人, (1997) *EMBO J.* 16:6626-6635；Kolkman 等人, (2000) *Biochem.*

39:7398-7405；Sichler 等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278:4121-4126；Begbie 等人, (2005) *Thromb. Haemost.* 94(6):1138-47；美國專利第 6531298 號及美國專利公開案第 20080167219 號及第 20080214461 號。此項技術中所述之可導致經修飾之 FIX 多胜肽之內在活性增加的例示性胺基酸修飾之非限制性實例包括以下任何一或多者：V86A、V86N、V86D、V86E、V86Q、V86G、V86H、V86I、V86L、V86M、V86F、V86S、V86T、V86W、V86Y、Y259F、A261K、K265T、E277V、E277A、E277N、E277D、E277Q、E277G、E277H、E277I、E277L、E277M、E277F、E277S、E277T、E277W、E277Y、R338A、R338V、R338I、R338F、R338W、R338S、R338T、Y345F、I383V、E388G。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有胺基酸取代 Y259F/K265T、Y259F/K265T/Y345F、Y259F/A261K/K265T/Y345F、Y259F/K265T/Y345F/I383V/E388G 或 Y259F/A261K/K265T/Y345F/I383V/E388G。在另一實例中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有移除活化胜肽（Δ155-177）之修飾（參見例如 Begbie 等人, (2005) *Thromb. Haemost.* 94(6):1138-47），此可增加活性且減小活體內清除率。

b.增加對磷脂之親和力或減少與膠原蛋白之結合的修飾

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可含有用以增加對磷脂之親和力之一或多個其他修飾。FIX 之凝血活性可藉由增加多胜肽對磷脂，諸如在活化血小板之表面上表現之磷脂的結合及/或親和力加以增強。此可例如藉由修飾內源性 FIX Gla 域來達成。修飾可藉由在 FIX 多胜肽之 Gla 域中之一或多個位置處進行導致經修飾之 FIX 多胜肽結合磷脂醯絲胺酸及其他帶負電荷之磷脂之能力增加的胺基酸取代來實現。增加磷脂結合及/或親和力且可對

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽進行的其他修飾之實例包括（但不限於）描述於美國專利第 6,017,882 號中之修飾。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可在胺基酸位置 11、12、29、33 及/或 34（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）處含有一或多個修飾。例示性此等修飾為胺基酸取代 K5I、K5L、K5F、K5E、Q11E、Q11D、R16E、R29F 及/或 N34E、N34D、N34F、N34I、N34L、T35D 及 T35E。

在另一態樣中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可含有用以降低對膠原蛋白之親和力之一或多個其他修飾。FIX 之凝血活性可藉由降低多胜肽對存在於內皮細胞上之細胞外基質之表面上的膠原蛋白 IV 之結合及/或親和力來增強。與膠原蛋白 IV 之結合降低可導致經修飾之 FIX 多胜肽之循環增加，且因此增加活體內凝血活性。此可例如藉由在 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸殘基 3 至 11 處修飾 FIX Gla 域來達成，該等胺基酸殘基負責與膠原蛋白 IV 之相互作用（Cheung 等人, (1992) *J. Biol. Chem.* 267:20529-20531；Cheung 等人, (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:11068-11073）。修飾可藉由在 FIX 多胜肽之 Gla 域中之一或多個位置處進行導致經修飾之 FIX 多胜肽結合膠原蛋白 IV 之能力減小的胺基酸取代來實現。用以增加磷脂結合及/或親和力且可對本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽進行的其他修飾之實例包括（但不限於）以下中所述之修飾：Schuettrumpf 等人, (2005) *Blood* 105(6):2316-23；Melton 等人, (2001) *Blood Coagul. Fibrinolysis* 12(4):237-43；及 Cheung 等人, (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:11068-11073。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有胺基酸取代 K5A 及/或 V10K。

c.增加對抑制劑之抗性的其他修飾

可包括藉由增加經修飾之 FIX 多胜肽對抑制劑，諸如由抗凝血酶 III（AT-III）/肝素所致之抑制之抗性來增加 FIX 多胜肽之活性的其他修飾。典型地，此可藉由修飾涉及於與 AT-III、肝素或 AT-III/肝素複合物之相互作用中之一或多個殘基來達成。例示性此等修飾包括例如於以下中所述之修飾：美國專利第 7,125,841 號；美國專利公開案第 20040110675 號；國際專利公開案第 WO2002040544 號；Chang, J.等人, (1998) *J. Biol. Chem.* 273(20):12089-94；Yang, L.等人, (2002) *J. Biol. Chem.* 277(52):50756-60； Yang, L.等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278(27):25032-8；Rohlena 等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278(11):9394-401；Sheehan 等人, (2006) *Blood* 107(10):3876-82。可經包括以減小由 AT-III 及/或肝素所致之抑制之修飾的非限制性實例包括（但不限於）在對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之胺基酸位置 R252、H256、H257、K265、H268、K293、R318、R333、R338、K400、R403、K409 或 K411 之胺基酸位置處的修飾。舉例而言，本文提供之 FIX 多胜肽可含有胺基酸取代 R252A、H257A、H268A、K293A、R318A、R333A、R338A、K400A、R403A、R403E 及/或 K411A。

d.改變糖基化之其他修飾

除上述修飾之外，用以相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，改變經修飾之 FIX 多胜肽之糖基化的修飾可併入本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可含有一或多個將一或多個非天然糖基化位點引入經修飾之 FIX 多胜肽中之修飾。因此，當在適當系統中表現時，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽可展現糖基化模式改變。

在一些實例中，相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，經修飾之 FIX 多胜肽展現糖基化增加，諸如 N-糖基化增加或 O-糖基化增加。

可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中以改變 FIX 多胜肽之糖基化特徵之其他修飾的實例包括(但不限於)國際公開申請案第 WO2009130198 號、第 WO2009051717 號及第 WO2009137254 號中所述之修飾。可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中以增加糖基化之例示性修飾包括（但不限於）Y1N、Y1N + S3T、S3N + K5S/T、G4T、G4N + L6S/T、K5N + E7T、L6N + E8T、E7N + F9T、F9N +Q11S/T、V10N+G12S/T、Q11N + N13T、G12N + L14S/T、L14N + R16T、E15T、E15N + E17T、R16N +C18S/T、M19N + E21T、E20N + K22T、K22N、S24N + E26T、F25N + E27T、E26N + A28T、E27N + R29T、A28N + E30T、R29N+V31S/T、E30N + F32T、V31N + E33T、F32N + N34T、E33N、T35N + R37S/T、E36T、E36N、R37N、T39N + F41S/T、E40N + W42T、F41N + K43S/T、W42N +Q44S/T、K43N + Y45T、Q44N+V46S/T、Y45N + D47T、V46N +G48S/T、D47N + D49S/T、G48N +Q50S/T、D49N +C51S/T、Q50N + E52S/T、E52N + N54T、S53N + P55S/T、C56S/T、L57N+G59S/T、G59N + S61T、G60S/T、S61N + K63S/T、K63N + D65S/T、D65N + N67S/T、I66N + S68S/T、Y69S/T、Y69N +C71S/T、S68N + E70S/T、E70N+W72S/T、W72N + P74S/T、P74N+G76S/T、F75N、G76N + E78T、E78N + K80T、F77T、F77N+G79S/T、G79N + N81S/T、K80N+C82S/T、E83S/T、E83N + D85S/T、L84N+V86S/T、D85N、V86A、V86N +C88S/T、T87N+N89S/T、I90N + N92S/T、K91S/T、I90N + N92S/T、K91N+G93S/T、R94S/T、R94N+E96S/T、K100N、A103S/T、S102N + D104S/T、A103N + N105S/T、D104N + K106S/T、V107S/T、

K106N+V108S/T、V108N+V110S/T、S111N、E113N+Y115S/T、G114N + R116S/T、R116N+A118S/T、E119N +Q121S/T、K122S/T、Q121N + S123S/T、K122N+C124S/T S123N + E125S/T、E125N+A125S/T、P126N+V128S/T、A127N + P129T、V128N + F130S/T、P129N + P131S/T、F130N+C132S/T、R134N、V135N+V137S/T、S136N、S138N、V137N + Q139T、Q139N、T140N + L142S/T、S141N + L143S/T、K142N、A146N+A148S/T、E147N+V149S/T、T148N+ F150S/T、V149N + P151S/T、F150N + D152S/T、P151N+V153S/T、D152N + D154S/T、V153N+Y155S/T、D154N+V156S/T、Y155N + N157S/T、V156N、S158N + E160S/T、T159N+A161S/T、E160N + E162S/T、A161N、E162N +I164S/T、T163N + L165S/T、I164N + D166S/T、L165N + N167S/T、D166N + I168S/T、I168N+Q170S/T、T169N、Q170N、S171N +Q173S/T、T172N、Q173N + F175S/T、S174N + N176S/T、F175N + D177S/T、F178S/T、D177N、D177E、F178N + R180S/T、T179N+V181S/T、R180N+V182S/T、G183 + E185S/T、G184N + D186T、E185N+A187S/T、D186N + K188S/T、A187N + P189T、K188N+G190S/T、P189N +Q181S/T、G200N + V202T、K201N + D203S/T、K201T、V202N+A204S/T、D203N + F205S/T、E213N +W215S/T、K214T、V223T、E224N+G226S/T、T225N+V227S/T、G226N + K228S/T、V227N + I229T、K228N、H236N + I238T、I238N + E240T、E239N、E240N + E242S/T、E242N、T241N + H243S/T、H243N + E245S/T、K247N + N249S/T、V250N + R252T、I251S/T、I251N + I253S/T、R252N + I254S/T、I253N + P255S/T、P255N + H257S/T、H257N+Y259S/T、N260S/T、A262S/T、A261N + I263S/T、A262N + N264S/T、I263N + K265S/T、K265N + N267S/T、A266N + H268S/T、D276N +

P278S/T、P278N+V280S/T、E277N + L279S/T、V280N + N282S/T、Y284S/T、S283N+V285S/T、Y284N、D292N + K294S/T、K293N+Y295S/T、E294N、F299S/T、I298N + L300S/T、K301N+G303S/T、F302N、G303N +G305S/T、S304N+Y306S/T、Y306N +S308S/T、R312N + F314S/T、V313N + H315T、F314N + K316S/T、H315N +G317S/T、K316N + R138S/T、G317N、R318N+A320S/T、S319N + L321S/T、A320N + V322T、L321N + L323S/T、V322N+Q324S/T、Y325N + R327S/T、R327N + P329S/T、P329N+V331S/T、L330N + D332S/T、D332N+A334S/T、R333N、A334N+C336S/T、T335N + L337S/T、L337N、R338N、S339N + K341T、T340N + F342T、K341N、F342N + I344S/T、T343N+Y345S/T、Y345N + N347S/T、M348S/T、G352N + H354T、F353N、F353N + E355T、H354N +G356S/T、H354V、H354I、E355T、E355N+G357S/T、G356N + R358T、G357N + D359S/T、R358N、Q362N + D364S/T、V370N、T371V、T371I、E372T、E372N + E374S/T、E374N、G375N、W385N + E387T、G386N + E388T、E388N+A390S/T、A390N + K392T、M391N+G393S/T、K392N + K394S/T、K392V、G393T、G393N+Y395S/T、K394N+G396S/T、R403N+V405S/T、I408S/T、K409N + K411S/T、E410N、K411N + K413S/T 及 K413N。

e.增加對蛋白酶之抗性之修飾

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可含有導致多胜肽對蛋白酶之抗性增加之其他修飾。舉例而言，可進行移除一或多個潛在蛋白水解分解位點之胺基酸取代。因此可使經修飾之 FIX 多胜肽對蛋白酶更具抗性，從而增加經修飾之多胜肽之穩定性及半衰期。

可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中以增加對蛋白酶之抗性之

其他修飾的實例包括（但不限於）美國專利公開案第 20080102115 號及國際公開申請案第 WO2007149406 號中所述之修飾。可包括在本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽中以增加蛋白酶抗性之例示性修飾包括（但不限於）Y1H、Y1I、S3Q、S3H、S3N、G4Q、G4H、G4N、K5N、K5Q、L6I、L6V、E7Q、E7H、E7N、E8Q、E8H、E8N、F9I、F9V、V10Q、V10H、V10N、G12Q、G12H、G12N、L14I、L14V、E15Q、E15H、E15N、R16H、R16Q、E17Q、E17H、E17N、M19I、M19V、E20Q、E20H、E20N、E21Q、E21H、E21N、K22N、K22Q、S24Q、S24H、S24N、F25I、F25V、E26Q、E26H、E26N、E27Q、E27H、E27N、A28Q、A28H、A28N、R29H、R29Q、E30Q、E30H、E30N、V31Q、V31H、V31N、F32I、F32V、E33Q、E33H、E33N、T35Q、T35H、T35N、E36Q、E36H、E36N、R37H、R37Q、T38Q、T38H、T38N、T39Q、T39H、T39N、E40Q、E40H、E40N、F41I、F41V、W42S、W42H、K43N、K43Q、Y45H、Y45I、V46Q、V46H、V46N、D47N、D47Q、G48Q、G48H、G48N、D49N、D49Q、E52Q、E52H、E52N、S53Q、S53H、S53N、P55A、P55S、L57I、L57V、N58Q、N58S、G59Q、G59H、G59N、G60Q、G60H、G60N、S61Q、S61H、S61N、K63N、K63Q、D64N、D64Q、D65N、D65Q、I66Q、I66H、I66N、S68Q、S68H、S68N、Y69H、Y69I、E70Q、E70H、E70N、W72S、W72H、P74A、P74S、F75I、F75V、G76Q、G76H、G76N、F77I、F77V、E78Q、E78H、E78N、G79Q、G79H、G79N、K80N、K80Q、E83Q、E83H、E83N、L84I、L84V、D85N、D85Q、V86Q、V86H、V86N、T87Q、T87H、T87N、I90Q、I90H、I90N、K91N、K91Q、N92Q、N92S、G93Q、G93H、G93N、R94H、R94Q、E96Q、E96H、E96N、F98I、F98V、K100N、K100Q、S102Q、S102H、

S102N、A103Q、A103H、A103N、D104N、D104Q、K106N、K106Q、V107Q、V107H、V107N、V108Q、V108H、V108N、S110Q、S110H、S110N、T112Q、T112H、T112N、E113Q、E113H、E113N、G114Q、G114H、G114N、Y115H、Y115I、R116H、R116Q、L117I、L117V、A118Q、A118H、A118N、E119Q、E119H、E119N、K122N、K122Q、S123Q、S123H、S123N、E125Q、E125H、E125N、P126A、P126S、A127Q、A127H、A127N、V128Q、V128H、V128N、P129A、P129S、P131A、P131S、G133Q、G133H、G133N、R134H、R134Q、V135Q、V135H、V135N、S136Q、S136H、S136N、V137Q、V137H、V137N、S138Q、S138H、S138N、T140Q、T140H、T140N、S141Q、S141H、S141N、K142N、K142Q、L143I、L143V、T144Q、T144H、T144N、R145H、R145Q、A146Q、A146H、A146N、E147Q、E147H、E147N、T148Q、T148H、T148N、V149Q、V149H、V149N、P151A、P151S、D152N、D152Q、V153Q、V153H、V153N、D154N、D154Q、Y155H、Y155I、V156Q、V156H、V156N、S158Q、S158H、S158N、T159Q、T159H、T159N、E160Q、E160H、E160N、A161Q、A161H、A161N、E162Q、E162H、E162N、T163Q、T163H、T163N、I164Q、I164H、I164N、L165I、L165V、L165Q、L165H、D166N、D166Q、I168Q、I168H、I168N、T169Q、T169H、T169N、S171Q、S171H、S171N、T172Q、T172H、T172N、S174Q、S174H、S174N、F175I、F175V、F175H、D177N、D177Q、F178I、F178V、F178H、T179Q、T179H、T179N、R180H、R180Q、V181Q、V181H、V181N、V182Q、V182H、V182N、G183Q、G183H、G183N、G184Q、G184H、G184N、E185Q、E185H、E185N、D186N、D186Q、A187Q、A187H、A187N、K188N、K188Q、P189A、P189S、G190Q、G190H、G190N、F192I、

F192V、F192IH、P193A、P193S、W194S、W194H、W194I、V196Q、V196H、V196N、V197Q、V197H、V197N、L198I、L198V、L198Q、L198H、N199Q、N199S、G200Q、G200H、G200N、K201N、K201Q、V202Q、V202H、V202N、D203N、D203Q、A204Q、A204H、A204N、F205I、F205V、G207Q、G207H、G207N、G208Q、G208H、G208N、S209Q、S209H、S209N、I210Q、I210H、I210N、V211Q、V211H、V211N、E213Q、E213H、E213N、K214N、K214Q、W215S、W215H、I216Q、I216H、I216N、V217Q、V217H、V217N、T218Q、T218H、T218N、A219Q、A219H、A219N、A220Q、A220H、A220N、V223Q、V223H、V223N、E224Q、E224H、E224N、T225Q、T225H、T225N、G226Q、G226H、G226N、V227Q、V227H、V227N、K228N、K228Q、I229Q、I229H、I229N、T230Q、T230H、T230N、V231Q、V231H、V231N、V232Q、V232H、V232N、A233Q、A233H、A233N、G234Q、G234H、G234N、E235Q、E235H、E235N、I238Q、I238H、I238N、E239Q、E239H、E239N、E240Q、E240H、E240N、T241Q、T241H、T241N、E242Q、E242H、E242N、T244Q、T244H、T244N、E245Q、E245H、E245N、K247N、K247Q、R248H、R248Q、V250Q、V250H、V250N、I251Q、I251H、I251N、R252H、R252Q、I253Q、I253H、I253N、I254Q、I254H、I254N、P255A、P255S、Y259H、Y259I、A261Q、A261H、A261N、A262Q、A262H、A262N、I263Q、I263H、I263N、K265N、K265Q、Y266H、Y266I、D269N、D269Q、I270Q、I270H、I270N、A271Q、A271H、A271N、L272I、L272V、L273I、L273V、E274Q、E274H、E274N、L275I、L275V、D276N、D276Q、E277Q、E277H、E277N、P278A、P278S、L279I、L279V、V280Q、V280H、V280N、L281I、L281V、S283Q、S283H、S283N、

Y284H、Y284I、V285Q、V285H、V285N、T286Q、T286H、T286N、P287A、P287S、I288Q、I288H、I288N、I290Q、I290H、I290N、A291Q、A291H、A291N、D292N、D292Q、K293N、K293Q、E294Q、E294H、E294N、Y295H、Y295I、T296Q、T296H、T296N、I298Q、I298H、I298N、F299I、F299V、L300I、L300V、K301N、K301Q、F302I、F302V、G303Q、G303H、G303N、S304Q、S304H、S304N、G305Q、G305H、G305N、Y306H、Y306I、V307Q、V307H、V307N、S308Q、S308H、S308N、G309Q、G309H、G309N、W310S、W310H、G311Q、G311H、G311N、R312H、R312Q、V313Q、V313H、V313N、F314I、F314V、K316N、K316Q、G317Q、G317H、G317N、R318H、R318Q、S319Q、S319H、S319N、A320Q、A320H、A320N、L321I、L321V、V322Q、V322H、V322N、L323I、L323V、Y325H、Y325I、L326I、L326V、R327H、R327Q、V328Q、V328H、V328N、P329A、P329S、L330I、L330V、V331Q、V331H、V331N、D332N、D332Q、R333H、R333Q、A334Q、A334H、A334N、T335Q、T335H、T335N、L337I、L337V、R338H、R338Q、S339Q、S339H、S339N、T340Q、T340H、T340N、K341N、K341Q、F342I、F342V、T343Q、T343H、T343N、I344Q、I344H、I344N、Y345H、Y345I、M348I、M348V、F349I、F349V、A351Q、A351H、A351N、G352Q、G352H、G352N、F353I、F353V、E355Q、E355H、E355N、G356Q、G356H、G356N、G357Q、G357H、G357N、R358H、R358Q、D359N、D359Q、S360Q、S360H、S360N、G363Q、G363H、G363N、D364N、D364Q、S365Q、S365H、S365N、G366Q、G366H、G366N、G367Q、G367H、G367N、P368A、P368S、V370Q、V370H、V370N、T371Q、T371H、T371N、E372Q、E372H、E372N、V373Q、V373H、V373N、E374Q、E374H、E374N、

G375Q、G375H、G375N、T376Q、T376H、T376N、S377Q、S377H、S377N、F378I、F378V、L379I、L379V、T380Q、T380H、T380N、G381Q、G381H、G381N、I382Q、I382H、I382N、I383Q、I383H、I383N、S384Q、S384H、S384N、W385S、W385H、G386Q、G386H、G386N、E387Q、E387H、E387N、E388Q、E388H、E388N、A390Q、A390H、A390N、M391I、M391V、K392N、K392Q、G393Q、G393H、G393N、K394N、K394Q、Y395H、Y395I、G396Q、G396H、G396N、I397Q、I397H、I397N、Y398H、Y398I、T399Q、T399H、T399N、K400N、K400Q、V401Q、V401H、V401N、S402Q、S402H、S402N、R403H、R403Q、Y404H、Y404I、V405Q、V405H、V405N、W407S、W407H、I408Q、I408H、I408N、K409N、K409Q、E410Q、E410H、E410N、K411N、K411Q、T412Q、T412H、T412N、K413N、K413Q、L414I、L414V、T415Q、T415H及T415N（編號對應於SEQ ID NO:3所示之成熟FIX多胜肽）。

f.降低免疫原性之修飾

本文提供之經修飾之FIX多胜肽的其他修飾可包括至少一個胺基酸殘基之修飾，從而導致一或多個T細胞抗原決定基之活性實質性降低或一或多個T細胞抗原決定基自蛋白質消除，亦即多胜肽之去免疫（deimmunization）。在任何MHC第II類配體內之特定位置處之一或多個胺基酸修飾可產生當作為治療劑向個體，諸如人類個體投予時，免疫原性降低之去免疫FIX多胜肽。舉例而言，美國專利公開案第20040254106號中揭示之任何一或多個修飾可包括在本文提供之經修飾之FIX多胜肽中以降低免疫原性。

可促進FIX多胜肽之免疫原性降低之例示性胺基酸修飾包括對應於下

列修飾中之任何一或多者的任何一或多個胺基酸修飾：Y1A、Y1C、Y1D、Y1E、Y1G、Y1H、Y1K、Y1N、Y1P、Y1Q、Y1R、Y1S、Y1T、S3T、L6A、L6C、L6D、L6E、L6G、L6H、L6K、L6N、L6P、L6Q、L6R、L6S、L6T、L6M、F9A、F9C、F9D、F9E、F9G、F9H、F9K、F9N、F9P、F9Q、F9R、F9S、F9T、F9I、F9M、F9W、V10A、V10C、V10D、V10E、V10G、V10H、V10K、V10N、V10P、V10Q、V10R、V10S、V10T、V10F、V10I、V10M、V10W、V10Y、Q11A、Q11C、Q11G、Q11P、G12D、G12E、G12G、G12H、G12K、G12N、G12P、G12Q、G12R、G12S、G12T、N13A、N13C、N13G、N13H、N13P、N13T、L14A、L14C、L14D、L14E、L14G、L14H、L14K、L14N、L14P、L14Q、L14R、L14S、L14T、L14F、L14I、L14M、L14V、L14W、L14Y、E15D、E15H、E15P、R16A、R16C、R16G、R16P、R16T、E17A、E17C、E17G、E17P、E17T、C18D、C18E、C18G、C18H、C18K、C18N、C18P、C18Q、C18R、C18S、C18T、M19A、M19C、M19D、M19E、M19G、M19H、M19K、M19N、M19P、M19Q、M19R、M19S、M19T、M19F、M19I、M19M、M19V、M19W、M19Y、E20A、E20C、E20G、E20P、E20T、E21A、E21C、E21G、E21P、K22H、K22P、K22T、S24H、S24P、F25A、F25C、F25D、F25E、F25G、F25H、F25K、F25N、F25P、F25Q、F25R、F25S、F25T、F25I、F25M、F25W、F25Y、E26A、E26C、E26G、E26P、E27A、E27C、E27G、E27H、E27P、E27S、E27T、A28C、A28D、A28E、A28G、A28H、A28K、A28N、A28P、A28Q、A28R、A28S、A28T、R29A、R29C、R29G、R29P、E30D、E30H、E30P、V31A、V31C、V31D、V31E、V31G、V31H、V31K、V31N、V31P、V31Q、V31R、V31S、V31T、V31F、V31I、V31W、V31Y、F32A、F32C、F32D、F32E、

F32G、F32H、F32K、F32N、F32P、F32Q、F32R、F32S、F32T、E33H、E33N、E33P、E33Q、E33S、E33T、T35A、T35C、T35G、T35P、F41A、F41C、F41D、F41E、F41G、F41H、F41K、F41N、F41P、F41Q、F41R、F41S、F41T、F41M、F41W、F41Y、W42A、W42C、W42D、W42E、W42G、W42H、W42K、W42N、W42P、W42Q、W42R、W42S、W42T、K43A、K43C、K43G、K43P、Q44P、Q44T、Q44、Y45A、Y45C、Y45D、Y45E、Y45G、Y45H、Y45K、Y45N、Y45P、Y45Q、Y45R、Y45S、Y45T、V46A、V46C、V46D、V46E、V46G、V46H、V46K、V46N、V46P、V46Q、V46R、V46S、V46T、V46F、V46I、V46M、V46W、V46Y、D47A、D47C、D47G、D47H、D47P、D47T、G48D、G48E、G48P、G48T、D49H、D49P、D49Q、D49T、Q50A、Q50C、Q50D、Q50G、Q50H、Q50P、Q50T、C51D、C51E、C51G、C51H、C51K、C51N、C51P、C51Q、C51R、C51S、C51T、E52P、E52T、S53A、S53C、S53G、S53H、S53P、S53T、N54H、N54P、N54T、L57A、L57C、L57D、L57E、L57G、L57H、L57K、L57N、L57P、L57Q、L57R、L57S、L57T、L57F、L57I、L57M、L57W、L57Y、G60C、G60D、G60H、G60P、G60T、C62D、C62H、C62P、K63T、D65H、D65T、I66A、I66C、I66D、I66E、I66G、I66H、I66K、I66N、I66P、I66Q、I66R、I66S、I66T、I66M、I66W、I66Y、Y69A、Y69C、Y69D、Y69E、Y69G、Y69H、Y69K、Y69N、Y69P、Y69Q、Y69R、Y69S、Y69T、C71H、C71P、W72A、W72C、W72D、W72E、W72G、W72H、W72K、W72N、W72P、W72Q、W72R、W72S、W72T、W72I、W72Y、F75A、F75C、F75D、F75E、F75G、F75H、F75K、F75N、F75P、F75Q、F75R、F75S、F75T、F77A、F77C、F77D、F77E、F77G、F77H、F77K、F77N、F77P、F77Q、F77R、F77S、F77T、

L84A、L84C、L84D、L84E、L84G、L84H、L84K、L84N、L84P、L84Q、L84R、L84S、L84T、L84M、L84W、L84Y、V86A、V86C、V86D、V86E、V86G、V86H、V86K、V86N、V86P、V86Q、V86R、V86S、V86T、I90A、I90C、I90D、I90E、I90G、I90H、I90K、I90N、I90P、I90Q、I90R、I90S、I90T、I90M、I90W、K91A、K91C、K91G、K91P、N92A、N92C、N92G、N92P、N92T、G93D、G93E、G93H、G93K、G93N、G93P、G93Q、G93R、G93S、G93T、R94A、R94C、R94G、R94P、C95D、C95E、C95G、C95H、C95K、C95N、C95P、C95Q、C95R、C95S、C95T、E96P、E96T、Q97A、Q97C、Q97G、Q97P、F98A、F98C、F98D、F98E、F98G、F98H、F98K、F98N、F98P、F98Q、F98R、F98S、F98T、F98M、F98W、F98Y、K100A、K100C、K100G、K100P、N101H、N101T、A103D、A103E、A103H、A103K、A103N、A103P、A103Q、A103R、A103S、A103T、D104T、K106H、K106P、K106T、V107A、V107C、V107D、V107E、V107G、V107H、V107K、V107N、V107P、V107Q、V107R、V107S、V107T、V108A、V108C、V108D、V108E、V108G、V108H、V108K、V108N、V108P、V108Q、V108R、V108S、V108T、V108F、V108M、V108W、V108Y、S110A、S110C、S110G、S110P、C111D、C111E、C111H、C111K、C111N、C111P、C111Q、C111R、C111S、C111T、T112A、T112C、T112G、T112P、E113D、E113H、E113P、G114D、G114E、G114H、G114K、G114N、G114P、G114Q、G114R、G114S、G114T、Y115A、Y115C、Y115D、Y115E、Y115G、Y115H、Y115K、Y115N、Y115P、Y115Q、Y115R、Y115S、Y115T、Y115M、Y115W、R116P、R116T、L117A、L117C、L117D、L117E、L117G、L117H、L117K、L117N、L117P、L117Q、L117R、L117S、L117T、A118D、A118E、A118H、

A118K、A118N、A118P、A118Q、A118R、A118S、A118T、N120D、N120H、N120P、Q121T、S123H、S123T、V128A、V128C、V128D、V128E、V128G、V128H、V128K、V128N、V128P、V128Q、V128R、V128S、V128T、F130A、F130C、F130D、F130E、F130G、F130H、F130K、F130N、F130P、F130Q、F130R、F130S、F130T、V135A、V135C、V135D、V135E、V135G、V135H、V135K、V135N、V135P、V135Q、V135R、V135S、V135T、V135W、V135Y、V137A、V137C、V137D、V137E、V137G、V137H、V137K、V137N、V137P、V137Q、V137R、V137S、V137T、V137M、V137W、V137Y、S138H、S138T、T140D、T140H、S141T、K142H、K142P、L143A、L143C、L143D、L143E、L143G、L143H、L143K、L143N、L143P、L143Q、L143R、L143S、L143T、L143F、L143I、L143M、L143V、L143W、L143Y、R145H、R145P、R145T、A146P、A146T、T148H、T148P、V149A、V149C、V149D、V149E、V149G、V149H、V149K、V149N、V149P、V149Q、V149R、V149S、V149T、V149F、V149I、V149M、V149W、V149Y、F150A、F150C、F150D、F150E、F150G、F150H、F150K、F150N、F150P、F150Q、F150R、F150S、F150T、F150M、F150W、F150Y、D152A、D152C、D152G、D152P、D152S、D152T、V153A、V153C、V153D、V153E、V153G、V153H、V153K、V153N、V153P、V153Q、V153R、V153S、V153T、V153F、V153I、V153M、V153W、V153Y、D154A、D154C、D154G、D154P、D154Q、D154S、Y155A、Y155C、Y155D、Y155E、Y155G、Y155H、Y155K、Y155N、Y155P、Y155Q、Y155R、Y155S、Y155T、Y155M、Y155V、Y155W、V156A、V156C、V156D、V156E、V156G、V156H、V156K、V156N、V156P、V156Q、V156R、V156S、V156T、V156I、V156M、

V156W、V156Y、N157A、N157C、N157G、N157H、N157P、N157Q、N157T、S158H、S158P、S158T、T159A、T159C、T159G、T159P、E160A、E160C、E160G、E160P、A161C、A161D、A161E、A161H、A161K、A161N、A161P、A161Q、A161R、A161S、A161T、E162P、E162T、T163A、T163C、T163G、T163P、I164A、I164C、I164D、I164E、I164G、I164H、I164K、I164N、I164P、I164Q、I164R、I164S、I164T、L165A、L165C、L165D、L165E、L165G、L165H、L165K、L165N、L165P、L165Q、L165R、L165S、L165T、L165M、L165W、L165Y、I168A、I168C、I168D、I168E、I168G、I168H、I168K、I168N、I168P、I168Q、I168R、I168S、I168T、F175A、F175C、F175D、F175E、F175G、F175H、F175K、F175N、F175P、F175Q、F175R、F175S、F175T、F178A、F178C、F178D、F178E、F178G、F178H、F178K、F178N、F178P、F178Q、F178R、F178S、F178T、F178M、F178W、F178Y、T179A、T179C、T179G、T179P、R180A、R180C、R180D、R180G、R180H、R180P、V181A、V181C、V181D、V181E、V181G、V181H、V181K、V181N、V181P、V181Q、V181R、V181S、V181T、V181F、V181I、V181M、V181W、V181Y、V182A、V182C、V182D、V182E、V182G、V182H、V182K、V182N、V182P、V182Q、V182R、V182S、V182T、V182F、V182I、V182M、V182W、V182Y、G183D、G183E、G183H、G183K、G183N、G183P、G183Q、G183S、G183T、G184D、G184E、G184H、G184K、G184N、G184P、G184Q、G184R、G184S、G184T、E185A、E185C、E185G、E185H、E185P、E185T、D186A、D186C、D186G、D186H、D186P、D186T、A187C、A187D、A187E、A187G、A187H、A187K、A187N、A187P、A187Q、A187R、A187S、A187T、K188A、K188C、K188G、K188H、K188P、

K188T、G190D、G190E、G190H、G190K、G190N、G190P、G190Q、G190R、G190S、G190T、F192A、F192C、F192D、F192E、F192G、F192H、F192K、F192N、F192P、F192Q、F192R、F192S、F192T、F192W、F192Y、W194A、W194C、W194D、W194E、W194G、W194H、W194K、W194N、W194P、W194Q、W194R、W194S、W194T、Q195H、Q195P、Q195T、V196A、V196C、V196D、V196E、V196G、V196H、V196K、V196N、V196P、V196Q、V196R、V196S、V196T、V196F、V196I、V196M、V196W、V196Y、V197A、V197C、V197D、V197E、V197G、V197H、V197K、V197N、V197P、V197Q、V197R、V197S、V197T、V197F、V197I、V197M、V197W、V197Y、L198A、L198C、L198D、L198E、L198G、L198H、L198K、L198N、L198P、L198Q、L198R、L198S、L198T、L198I、L198Y、N199A、N199C、N199G、N199H、N199P、N199S、N199T、G200P、G200T、K201A、K201C、K201D、K201E、K201G、K201H、K201N、K201P、K201Q、K201S、K201T、V202A、V202C、V202D、V202E、V202G、V202H、V202K、V202N、V202P、V202Q、V202R、V202S、V202T、V202F、V202I、V202M、V202W、V202Y、D203A、D203C、D203G、D203P、D203T、A204C、A204D、A204E、A204G、A204H、A204K、A204N、A204P、A204Q、A204R、A204S、A204T、F205A、F205C、F205D、F205E、F205G、F205H、F205K、F205N、F205P、F205Q、F205R、F205S、F205T、F205M、F205V、F205W、F205Y、G207H、G207P、G208C、G208D、G208E、G208H、G208K、G208N、G208P、G208Q、G208R、G208S、G208T、S209A、S209C、S209G、S209P、I210A、I210C、I210D、I210E、I210G、I210H、I210K、I210N、I210P、I210Q、I210R、I210S、I210T、I210F、I210W、I210Y、V211A、V211C、

V211D、V211E、V211G、V211H、V211K、V211N、V211P、V211Q、V211R、V211S、V211T、V211F、V211I、V211M、V211W、N212A、N212C、N212G、N212P、E213H、E213P、E213S、E213T、K214T、W215A、W215C、W215D、W215E、W215G、W215H、W215K、W215N、W215P、W215Q、W215R、W215S、W215T、I216A、I216C、I216D、I216E、I216G、I216H、I216K、I216N、I216P、I216Q、I216R、I216S、I216T、V217A、V217C、V217D、V217E、V217G、V217H、V217K、V217N、V217P、V217Q、V217R、V217S、V217T、V217I、V217Y、A219H、A219P、A219T、V223A、V223C、V223D、V223E、V223G、V223H、V223K、V223N、V223P、V223Q、V223R、V223S、V223T、V223M、V223W、V223Y、G226P、V227A、V227C、V227D、V227E、V227G、V227H、V227K、V227N、V227P、V227Q、V227R、V227S、V227T、V227F、V227I、V227M、V227W、V227Y、K228A、K228C、K228G、K228H、K228P、I229A、I229C、I229D、I229E、I229G、I229H、I229K、I229N、I229P、I229Q、I229R、I229S、I229T、I229M、I229W、I229Y、T230A、T230C、T230G、T230P、V231A、V231C、V231D、V231E、V231G、V231H、V231K、V231N、V231P、V231Q、V231R、V231S、V231T、V232A、V232C、V232D、V232E、V232G、V232H、V232K、V232N、V232P、V232Q、V232R、V232S、V232T、V232F、V232I、V232M、V232W、V232Y、A233C、A233D、A233E、A233G、A233H、A233K、A233N、A233P、A233Q、A233R、A233S、A233T、A233V、G234D、G234E、G234H、G234K、G234N、G234P、G234Q、G234R、G234S、G234T、E235H、E235N、E235P、E235Q、E235S、E235T、H236A、H236C、H236G、H236P、N237A、N237C、N237G、N237P、N237T、I238A、I238C、I238D、I238E、I238G、

I238H、I238K、I238N、I238P、I238Q、I238R、I238S、I238T、E239A、E239C、E239G、E239P、E240H、E240T、V250A、V250C、V250D、V250E、V250G、V250H、V250K、V250N、V250P、V250Q、V250R、V250S、V250T、V250M、V250W、V250Y、I251A、I251C、I251D、I251E、I251G、I251H、I251K、I251N、I251P、I251Q、I251R、I251S、I251T、I253A、I253C、I253D、I253E、I253G、I253H、I253K、I253N、I253P、I253Q、I253R、I253S、I253T、I253M、I253W、I253Y、I254A、I254C、I254D、I254E、I254G、I254H、I254K、I254N、I254P、I254Q、I254R、I254S、I254T、P255H、H256P、H256T、H257A、H257C、H257G、H257P、N258P、N258T、Y259A、Y259C、Y259D、Y259E、Y259G、Y259H、Y259K、Y259N、Y259P、Y259Q、Y259R、Y259S、Y259T、Y259M、Y259W、N260A、N260C、N260G、N260P、A261D、A261E、A261H、A261K、A261N、A261P、A261Q、A261R、A261S、A261T、A262C、A262D、A262E、A262G、A262H、A262K、A262N、A262P、A262Q、A262R、A262S、A262T、I263A、I263C、I263D、I263E、I263G、I263H、I263K、I263N、I263P、I263Q、I263R、I263S、I263T、I263M、I263V、I263W、I263Y、N264A、N264C、N264D、N264G、N264H、N264P、K265A、K265C、K265G、K265H、K265P、Y266A、Y266C、Y266D、Y266E、Y266G、Y266H、Y266K、Y266N、Y266P、Y266Q、Y266R、Y266S、Y266T、Y266M、Y266W、N267A、N267C、N267G、N267H、N267P、N267T、H268P、D269A、D269C、D269E、D269G、D269H、D269N、D269P、D269Q、D269S、D269T、I270A、I270C、I270D、I270E、I270G、I270H、I270K、I270N、I270P、I270Q、I270R、I270S、I270T、I270M、I270W、A271C、A271D、A271E、A271G、A271H、A271K、A271N、A271P、A271Q、A271R、

A271S、A271T、L272A、L272C、L272D、L272E、L272G、L272H、L272K、L272N、L272P、L272Q、L272R、L272S、L272T、L272F、L273A、L273C、L273D、L273E、L273G、L273H、L273K、L273N、L273P、L273Q、L273R、L273S、L273T、L273F、L273I、L273M、L273V、L273W、L273Y、E274A、E274C、E274G、E274P、E274T、L275A、L275C、L275D、L275E、L275G、L275H、L275K、L275N、L275P、L275Q、L275R、L275S、L275T、L275W、L275Y、D276P、D276S、D276T、E277A、E277C、E277G、E277P、P278T、L279A、L279C、L279D、L279E、L279G、L279H、L279K、L279N、L279P、L279Q、L279R、L279S、L279T、L279I、L279Y、V280A、V280C、V280D、V280E、V280G、V280H、V280K、V280N、V280P、V280Q、V280R、V280S、V280T、V280F、V280I、V280W、V280Y、L281A、L281C、L281D、L281E、L281G、L281H、L281K、L281N、L281P、L281Q、L281R、L281S、L281T、L281F、L281I、L281V、L281W、L281Y、S283A、S283C、S283G、S283P、Y284A、Y284C、Y284D、Y284E、Y284G、Y284H、Y284K、Y284N、Y284P、Y284Q、Y284R、Y284S、Y284T、Y284M、V285A、V285C、V285D、V285E、V285G、V285H、V285K、V285N、V285P、V285Q、V285R、V285S、V285T、V285M、V285W、V285Y、T286A、T286C、T286G、T286P、I288A、I288C、I288D、I288E、I288G、I288H、I288K、I288N、I288P、I288Q、I288R、I288S、I288T、C289D、C289H、C289P、I290A、I290C、I290D、I290E、I290G、I290H、I290K、I290N、I290P、I290Q、I290R、I290S、I290T、I290Y、A291D、A291E、A291H、A291K、A291N、A291P、A291Q、A291R、A291S、A291T、D292A、D292C、D292G、D292P、D292T、K293H、K293P、K293T、Y295A、Y295C、

Y295D、Y295E、Y295G、Y295H、Y295K、Y295N、Y295P、Y295Q、Y295R、Y295S、Y295T、Y295W、T296A、T296C、T296G、T296P、N297A、N297C、N297G、N297P、I298A、I298C、I298D、I298E、I298G、I298H、I298K、I298N、I298P、I298Q、I298R、I298S、I298T、F299A、F299C、F299D、F299E、F299G、F299H、F299K、F299N、F299P、F299Q、F299R、F299S、F299T、L300A、L300C、L300D、L300E、L300G、L300H、L300K、L300N、L300P、L300Q、L300R、L300S、L300T、L300F、L300I、L300M、L300V、L300W、L300Y、K301A、K301C、K301G、K301P、K301T、F302A、F302C、F302D、F302E、F302G、F302H、F302K、F302N、F302P、F302Q、F302R、F302S、F302T、G303H、G303P、G303T、S304A、S304C、S304G、S304P、S304T、G305D、G305E、G305H、G305N、G305P、G305Q、G305S、G305T、Y306A、Y306C、Y306D、Y306E、Y306G、Y306H、Y306K、Y306N、Y306P、Y306Q、Y306R、Y306S、Y306T、V307A、V307C、V307D、V307E、V307G、V307H、V307K、V307N、V307P、V307Q、V307R、V307S、V307T、S308P、S308T、W310A、W310C、W310D、W310E、W310G、W310H、W310K、W310N、W310P、W310Q、W310R、W310S、W310T、G311H、V313A、V313C、V313D、V313E、V313G、V313H、V313K、V313N、V313P、V313Q、V313R、V313S、V313T、F314A、F314C、F314D、F314E、F314G、F314H、F314K、F314N、F314P、F314Q、F314R、F314S、F314T、F314M、F314W、F314Y、H315A、H315C、H315G、H315P、K316A、K316C、K316G、K316P、G317C、G317D、G317E、G317H、G317K、G317N、G317P、G317Q、G317R、G317S、G317T、R318A、R318C、R318G、R318P、S319D、S319H、S319N、S319P、S319Q、A320C、A320D、

A320E、A320G、A320H、A320K、A320N、A320P、A320Q、A320R、A320S、A320T、L321A、L321C、L321D、L321E、L321G、L321H、L321K、L321N、L321P、L321Q、L321R、L321S、L321T、V322A、V322C、V322D、V322E、V322G、V322H、V322K、V322N、V322P、V322Q、V322R、V322S、V322T、V322W、V322Y、L323A、L323C、L323D、L323E、L323G、L323H、L323K、L323N、L323P、L323Q、L323R、L323S、L323T、L323F、L323I、L323M、L323V、L323W、L323Y、Q324A、Q324C、Q324G、Q324P、Y325A、Y325C、Y325D、Y325E、Y325G、Y325H、Y325K、Y325N、Y325P、Y325Q、Y325R、Y325S、Y325T、Y325W、L326A、L326C、L326D、L326E、L326G、L326H、L326K、L326N、L326P、L326Q、L326R、L326S、L326T、L326F、L326I、L326M、L326V、L326W、L326Y、R327A、R327C、R327G、R327H、R327P、V328A、V328C、V328D、V328E、V328G、V328H、V328K、V328N、V328P、V328Q、V328R、V328S、V328T、V328F、V328I、V328M、V328W、V328Y、L330A、L330C、L330D、L330E、L330G、L330H、L330K、L330N、L330P、L330Q、L330R、L330S、L330T、L330F、L330I、L330V、L330W、L330Y、V331A、V331C、V331D、V331E、V331G、V331H、V331K、V331N、V331P、V331Q、V331R、V331S、V331T、V331F、V331I、V331M、V331W、V331Y、D332A、D332C、D332G、D332P、R333A、R333C、R333D、R333E、R333G、R333H、R333N、R333P、R333Q、R333R、R333S、R333T、A334C、A334D、A334E、A334G、A334H、A334K、A334N、A334P、A334Q、A334R、A334S、A334T、T335A、T335C、T335G、T335P、C336D、C336E、C336H、C336K、C336N、C336P、C336Q、C336R、C336S、C336T、L337A、L337C、L337D、

L337E、L337G、L337H、L337K、L337N、L337P、L337Q、L337R、L337S、L337T、R338A、R338C、R338G、R338P、S339P、S339T、K341A、K341C、K341G、K341P、F342A、F342C、F342D、F342E、F342G、F342H、F342K、F342N、F342P、F342Q、F342R、F342S、F342T、F342M、F342W、T343A、T343C、T343G、T343P、I344A、I344C、I344D、I344E、I344G、I344H、I344K、I344N、I344P、I344Q、I344R、I344S、I344T、Y345A、Y345C、Y345D、Y345E、Y345G、Y345H、Y345K、Y345N、Y345P、Y345Q、Y345R、Y345S、Y345T、Y345M、Y345W、N346A、N346C、N346G、N346P、N347H、N347P、M348A、M348C、M348D、M348E、M348G、M348H、M348K、M348N、M348P、M348Q、M348R、M348S、M348T、F349A、F349C、F349D、F349E、F349G、F349H、F349K、F349N、F349P、F349Q、F349R、F349S、F349T、F349I、F349M、F349W、F349Y、C350D、C350H、C350P、C350T、A351E、A351H、A351N、A351P、A351Q、A351R、A351S、A351T、G352A、G352C、G352P、F353A、F353C、F353D、F353E、F353G、F353H、F353K、F353N、F353P、F353Q、F353R、F353S、F353T、F353I、F353M、F353W、H354A、H354C、H354G、H354P、E355A、E355C、E355D、E355G、E355H、E355K、E355N、E355P、E355Q、E355S、E355T、G356D、G356E、G356H、G356K、G356N、G356P、G356Q、G356R、G356S、G356T、G357D、G357E、G357H、G357K、G357N、G357P、G357Q、G357R、G357S、G357T、R358D、R358E、R358H、R358K、R358N、R358P、R358Q、R358R、R358S、R358T、D359A、D359C、D359G、D359P、D359Q、D359S、D359T、S360A、S360C、S360G、S360P、C361D、C361E、C361H、C361K、C361N、C361P、C361Q、C361R、C361S、C361T、V370A、

V370C、V370D、V370E、V370G、V370H、V370K、V370N、V370P、V370Q、V370R、V370S、V370T、V370W、V370Y、V373A、V373C、V373D、V373E、V373G、V373H、V373K、V373N、V373P、V373Q、V373R、V373S、V373T、V373F、V373I、V373M、V373W、E374A、E374C、E374G、E374P、G375H、S377A、S377C、S377G、S377P、F378A、F378C、F378D、F378E、F378G、F378H、F378K、F378N、F378P、F378Q、F378R、F378S、F378T、F378W、L379A、L379C、L379D、L379E、L379G、L379H、L379K、L379N、L379P、L379Q、L379R、L379S、L379T、L379I、L379M、L379W、L379Y、T380A、T380C、T380G、T380P、G381D、G381E、G381H、G381K、G381N、G381P、G381Q、G381R、G381S、G381T、I382A、I382C、I382D、I382E、I382G、I382H、I382K、I382N、I382P、I382Q、I382R、I382S、I382T、I382M、I382W、I382Y、I383A、I383C、I383D、I383E、I383G、I383H、I383K、I383N、I383P、I383Q、I383R、I383S、I383T、S384A、S384C、S384G、S384P、W385A、W385C、W385D、W385E、W385G、W385H、W385K、W385N、W385P、W385Q、W385R、W385S、W385T、W385M、E387A、E387C、E387G、E387H、E387P、E387T、E388H、E388N、E388P、E388Q、E388T、A390C、A390D、A390E、A390G、A390H、A390K、A390N、A390P、A390Q、A390R、A390S、M391A、M391C、M391D、M391E、M391G、M391H、M391K、M391N、M391P、M391Q、M391R、M391S、M391T、M391F、M391I、M391W、M391Y、K392A、K392C、K392G、K392P、G393C、G393D、G393E、G393H、G393K、G393N、G393P、G393Q、G393R、G393S、G393T、Y395A、Y395C、Y395D、Y395E、Y395G、Y395H、Y395K、Y395N、Y395P、Y395Q、Y395R、Y395S、Y395T、Y398A、

Y398C、Y398D、Y398E、Y398G、Y398H、Y398K、Y398N、Y398P、Y398Q、Y398R、Y398S、Y398T、K400H、V401A、V401C、V401D、V401E、V401G、V401H、V401K、V401N、V401P、V401Q、V401R、V401S、V401T、V401F、V401I、V401M、V401W、V401Y、S402A、S402C、S402G、S402P、R403A、R403C、R403G、R403P、R403T、Y404A、Y404C、Y404D、Y404E、Y404G、Y404H、Y404K、Y404N、Y404P、Y404Q、Y404R、Y404S、Y404T、V405A、V405C、V405D、V405E、V405G、V405H、V405K、V405N、V405P、V405Q、V405R、V405S、V405T、V405W、V405Y、N406F、N406H、N406I、N406L、N406P、N406W、N406Y、W407D、W407E、W407F、W407H、W407I、W407K、W407N、W407P、W407Q、W407R、W407S、W407T、W407Y、I408D、I408E、I408H、I408K、I408N、I408P、I408Q、I408R、I408S、I408T、K409F、K409H、K409I、K409P、K409T、K409V、K409W、K409Y、E410H、K411A、K411C、K411G、K411I、K411P、K411T、K411V、K411W、K411Y 或 K413T，編號對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽。

g.結合物及融合蛋白

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可與另一多胜肽或其他部分，諸如聚合物結合或融合。在一些情況下，實現結合或融合以增加血清半衰期。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可與之融合的例示性多胜肽包括（但不限於）血清白蛋白、Fc、FcRn 及轉鐵蛋白（tranferrin）（參見例如 Sheffield, W.P.等人, (2004) *Br. J. Haematol.* 126(4):565-73；美國專利公開案第 20050147618 號；國際專利公開案第 WO2007112005 號及第 WO2004101740 號）。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可與聚合物，諸如葡聚糖、聚乙二醇

（聚乙二醇化（PEG））或唾液酸基（sialyl）部分或其他此等聚合物，諸如天然聚合物或糖聚合物結合。在一實例中，多胜肽與諸如別處（Zambaux等人, (1998) J. Protein Chem. 17(3):279-84）所述之葡聚糖結合。藉由共價連接（結合）PEG 或 PEG 衍生物（亦即「聚乙二醇化（PEGylation）」）來修飾多胜肽之各種方法在此項技術中為已知的（參見例如 US20060104968、US5672662、US6737505 及 US 20040235734）。用於聚乙二醇化之技術包括（但不限於）特殊化連接子及偶合化學（參見例如 Harris, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54:459-476, 2002）、將多個 PEG 部分連接於單一結合位點（諸如經由使用分支鏈 PEG；參見例如 Veronese 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:177-180, 2002）、位點特異性聚乙二醇化及/或單聚乙二醇化（參見例如 Chapman 等人, *Nature Biotech.* 17:780-783, 1999）、定點酶促聚乙二醇化（參見例如 Sato, *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 54:487-504, 2002）、及醣聚乙二醇化（glycoPEGylation）（美國專利公開案第 20080050772 號、第 20080146494 號、第 20080050772 號、第 20080187955 號及第 20080206808 號）。此項技術中所述之方法及技術可產生具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個或 10 個以上 PEG 或 PEG 衍生物連接於單一蛋白質分子的蛋白質（參見例如 U.S. 2006/0104968）。因此，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可使用此項技術中已知之任何方法，諸如美國專利第 5,969,040 號、第 5,621,039 號、第 6,423,826 號、美國專利公開案第 20030211094 號、第 20070254840 號、第 20080188414 號、第 2008000422 號、第 20080050772 號、第 20080146494 號、第 20080050772 號、第 20080187955 號及第 20080206808 號、國際專利公開案第 WO2007112005 號、第 WO2007135182 號、第 WO2008082613 號、第 WO2008119815 號、第

WO2008119815 號中所述之任何方法加以聚乙二醇化，包括醣聚乙二醇化。

在一些情況下，經修飾之 FIX 多胜肽包括胺基酸置換以有助於與另一部分結合。舉例而言，半胱胺酸殘基可併入 FIX 多胜肽中以有助於與聚合物結合。出於此目的之例示性胺基酸置換修飾包括（但不限於）D47C、Q50C、S53C、L57C、I66C、N67C、S68C、E70C、W72C、P74C、K80C、L84C、V86C、N89C、I90C、K91C、R94C、K100C、N101C、S102C、A103C、D104C、N105C、K106C、V108C、E114C、R116C、E119C、N120C、Q121C、S123C、E125C、P129C、S138C、T140C、S141C、K142C、A146C、E147C、E162C、T163C、I164C、L165C、D166C、N167C、I168C、T169C、Q170C、S171C、T172C、Q173C、S174C、F175C、N176C、D177C、F178C、T179C、R180C、E185C、D186C、K188C、P189C、K201C、V202C、D203C、E224C、T225C、K228C、E239C、E240C、T241C、H243C、K247C、N249C、R252C、H257C、N260C、A261C、A262C、I263C、K265C、E277C、F314C、R318C、L321C、K341C、E372C、E374C、M391C、K392C、N406C、K413C 及 T415C（對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）。

h.例示性組合修飾

本文提供具有兩個或兩個以上經設計以影響未經修飾之 FIX 多胜肽之一或多種性質或活性的修飾之經修飾之 FIX 多胜肽。在一些實例中，兩個或兩個以上修飾改變 FIX 多胜肽之兩種或兩種以上性質或活性。可對 FIX 多胜肽進行修飾以使糖基化、對 AT-III 之抗性、對 AT-III/肝素之抗性、對肝素之抗性、催化活性、與 LRP 之結合、內在活性、磷脂結合及/或親和力、對蛋白酶之抗性、半衰期及與其他因子或分子，諸如 FVIIIa 及 FX 之相互作

用之一或多者得以改變。典型地，組合兩個或兩個以上修飾以使所得經修飾之 FIX 多胜肽相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，具有增加之凝血活性、增加之凝血活性持續時間、及/或提高之治療指數。修飾可包括胺基酸取代、插入或缺失。相較於起始或未經修飾之 FIXa 多胜肽之活性，含有兩個或兩個以上修飾之經修飾之 FIX 多胜肽的增加之凝血活性、增加之凝血活性持續時間及/或提高之治療指數可增加了至少或至少約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、300%、400%、500%或 500%以上。

本文提供含有兩個或兩個以上引入未經修飾之 FIX 多胜肽中以改變一種、兩種或兩種以上活性或性質之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽。經修飾之 FIX 多胜肽可含有 2、3、4、5、6 個或 6 個以上修飾。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有藉由將非天然糖基化位點併入一級序列中來增加糖基化之修飾，諸如用以在位置 203 處引入非天然糖基化位點之胺基酸取代 D203N 及 F205T、及用以增加對 AT-III/肝素之抗性之修飾，諸如 R338E（殘基對應於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽）。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可具有兩個或兩個以上僅選自表 3-9 中所示之修飾的修飾。在其他實例中，經修飾之 FIX 多胜肽含有兩個或兩個以上修飾，其中一或多個修飾係選自表 3-9 中所示之修飾且一或多個修飾為未在表 3-9 中所示之其他修飾，諸如此項技術中所述之修飾。在一些實例中，一或多個其他修飾可選自以上章節 D.3.a-f 中闡述之修飾，諸如導致催化活性增加、對抑制劑之抗性增加、與血小板及磷脂之親和力及/或結合增

加、蛋白酶抗性增加、免疫原性減小之修飾及有助於與諸如 PEG 部分之部分結合的修飾。

非限制性例示性組合修飾提供於表 10 中。此等例示性組合修飾包括兩個或兩個以上經設計以改變 FIX 多胜肽之兩種或兩種以上活性或性質，包括（但不限於）增加對 AT-III 之抗性、增加對 AT-III/肝素之抗性、增加對肝素之抗性、增加催化活性及改變糖基化的修飾。含有此等組合修飾之經修飾之 FIX 多胜肽可具有增加之凝血活性、增加之凝血活性持續時間、及/或提高之治療指數。在下表 10 中，標識序列識別號（SEQ ID NO），其中展示經修飾之 FIX 多胜肽之例示性胺基酸序列。

表 10

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQ ID NO
R318Y/E410N	R150Y/E240N	153
R338E/E410N	R170E/E240N	154
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	155
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	157
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	158
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	159
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	160
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	161
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	162
K228N/E410N	K63N/E240N	163
K228N/R338E	K63N/R170E	164
K228N/R338A	K63N/R170A	165
K228N/R318Y	K63N/R150Y	166
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	167
R403E/E410N	R233E/E240N	168
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	169
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	170
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	171
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	172
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	173
F314N/K316S	F145N/K148S	177
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	217
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	218

K228N/I251S	K63N/I86S	180
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	181
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	182
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/ E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/ R233E/E240N	219
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/ E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/ R233E/E240N	220
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	221
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	222
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/ R170E/R233E/E240N	223
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	224
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	225
D104N/K106S/I251S/R318Y/ R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	226
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	178
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	179
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	183
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	227
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	228
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	229
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	230
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	231
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/ R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	232
D104N/K106S/K247N/N249S/ R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	233
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/ R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/ R233E/E240N	234
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/ R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/ R170E/R233E/E240N	235
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/ R170E/R233E/E240N	236
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/ E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	237
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/ E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/ E240N	238
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/ R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/ R233E/E240N	239
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/ E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/ E240N	240
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240	241

	N	
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	242
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	243
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/ E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E / E240N	244
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	245
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	246
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	247
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	248
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	184
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	249
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	250
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	251
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	252
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	253
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	254
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	255
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/ E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E / E240N	256
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	257
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	258
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	259
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/ E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	260
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	261
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	262
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	263
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E /R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	264
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/ R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	265
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/ E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/ E240N	266
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	267
R338E/T343R	R170E/T175R	268

D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	269
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	270
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	271
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	272
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	185
T343R/Y345T	T175R/Y177T	215
R318Y/R338E	R150Y/R170E	188
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	216
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	326
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	327
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	328
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	329
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	330
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	331
T343R/N346Y	T175R/N178Y	332
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	333
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	334
T343R/N346D	T175R/N178D	335
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	336
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	337
R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/N178D/R233E/E240N	338
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	339
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	340
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	341
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	342
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	343
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	344
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	345
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R23	346

	3E	
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	347
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	348
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	349
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	350
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	351
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	352
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	353
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	354
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	355
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	356
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	357
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	358
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	359
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	360
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	361
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	362
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	363
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	364
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	365
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	366
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	367
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	368
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	369
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	370
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	371
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	372
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	373

Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	374
Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/E240N	375
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	376
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	377
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	378
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	379
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	380
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	381
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	382
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	383
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	384
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	385
K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	386
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	387
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	388
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	389
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	390
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	391
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	392
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	393
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	394
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	395
Y155F/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/T175R/R233E/E240N	396
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	397
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	398
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	399
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	400
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	401
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	402
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	403
R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	404
K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	405
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	406

K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	407
K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	408

E. FIX 多胜肽之產生

FIX 多胜肽，包括 FIX 之經修飾之 FIX 多胜肽或其域可藉由此項技術中熟知之用於蛋白質純化及重組蛋白質表現之方法獲得。可使用熟習此項技術者已知之用於鑑別編碼所要基因之核酸的任何方法。此項技術中可用之任何方法皆可用於獲得編碼 FIX 多胜肽或諸如來自細胞或組織來源，諸如來自肝之其他維生素 K 多胜肽之全長（亦即涵蓋整個編碼區）cDNA 或基因組 DNA 純系。經修飾之 FIX 多胜肽可如本文所述，諸如藉由定點突變誘發加以工程改造。

可使用此項技術中已知之任何可用於選殖及分離核酸分子之方法選殖或分離 FIX。此等方法包括 PCR 擴增核酸及篩檢文庫，包括核酸雜交篩檢、基於抗體之篩檢及基於活性之篩檢。

擴增核酸之方法可用於分離編碼 FIX 多胜肽之核酸分子，包括例如聚合酶鏈反應（PCR）方法。含有核酸之物質可用作可自其分離 FIX 編碼核酸分子之起始物質。舉例而言，DNA 及 mRNA 製劑、細胞提取物、組織提取物（例如來自肝）、流體樣品（例如血液、血清、唾液）、來自健康及/或患病個體之樣品可用於擴增方法中。核酸文庫亦可用作起始物質之來源。引子可經設計以擴增 FIX 編碼分子。舉例而言，可基於自其產生 FIX 之經表現序列設計引子。可基於 FIX 胺基酸序列之反轉譯（back-translation）設計引子。藉由擴增產生之核酸分子可經定序且確認會編碼 FIX 多胜肽。

其他核苷酸序列可聯接於 FIX 編碼核酸分子，該等核苷酸序列包括含有限制性核酸內切酶位點以達成將合成基因選殖入載體，例如蛋白質表現載體或經設計以用於擴增核心蛋白質編碼 DNA 序列之載體中之目的的連接子序列。此外，指定功能性 DNA 元件之其他核苷酸序列可可操作地連接於 FIX 編碼核酸分子。此等序列之實例包括（但不限於）經設計以有助於細胞內蛋白質表現之啟動子序列及經設計以有助於蛋白質分泌之分泌序列。其他核苷酸序列，諸如指定蛋白質結合區之序列亦可連接於 FIX 編碼核酸分子。此等區域包括（但不限於）有助於 FIX 攝取於特定目標細胞中或另外增強合成基因之藥物動力學的序列。

所鑑別並分離之核酸可接著插入適當選殖載體中。可使用此項技術中已知之許多載體-宿主系統。可能之載體包括（但不限於）質體或經修飾病毒，但載體系統必須可與所用宿主細胞相容。此等載體包括（但不限於）噬菌體，諸如 λ 衍生物；或質體，諸如 pBR322 或 pUC 質體衍生物或 Bluescript 載體（Stratagene, La Jolla, CA）。插入選殖載體中可例如藉由將 DNA 片段連接入具有互補黏端（complementary cohesive termini）之選殖載體中來達成。插入可使用 TOPO 選殖載體（Invitrogen, Carlsbad, CA）來實現。若用於使 DNA 片段化之互補限制位點不存在於選殖載體中，則 DNA 分子之末端可經酶促修飾。或者，任何所要位點可藉由將核苷酸序列（連接子）連接於 DNA 末端上來產生；此等經連接之連接子可含有編碼限制性核酸內切酶識別序列之特定化學合成寡核苷酸。在一種替代性方法中，經分解載體及 FIX 蛋白質基因可藉由均聚加尾（homopolymeric tailing）加以修飾。重組分子可經由例如轉型、轉染、感染、電穿孔及聲孔法（sonoporation）引入宿主細胞

中以便產生基因序列之許多複本。

在特定具體實例中，用併有經分離 FIX 蛋白質基因、cDNA 或合成 DNA 序列之重組 DNA 分子轉型宿主細胞使得能夠產生基因之多個複本。因此，基因可藉由以下方法大量獲得：使轉型體生長，自轉型體分離重組 DNA 分子，及必要時自經分離重組 DNA 回收插入基因。

1.載體及細胞

對於一或多種 FIX 蛋白質之重組表現，含有編碼 FIX 蛋白質之核苷酸序列之全部或一部分的核酸可插入適當表現載體，亦即含有為所插入蛋白質編碼序列之轉錄及轉譯所必需之元件的載體中。例示性該種載體為任何哺乳動物表現載體，諸如 pCMV。必需之轉錄及轉譯信號亦可由 FIX 基因及/或其側接區之天然啟動子提供。

亦提供含有編碼 FIX 或經修飾之 FIX 之核酸的載體。亦提供含有載體之細胞。細胞包括真核及原核細胞，且載體為適用於其之任何載體。

提供含有載體之原核及真核細胞，包括內皮細胞。此等細胞包括細菌細胞、酵母細胞、真菌細胞、太古菌（Archea）、植物細胞、昆蟲細胞及動物細胞。藉由使上述細胞在所編碼 FIX 蛋白質由細胞表現所依之條件下生長且回收經表現 FIX 蛋白質來使細胞用於產生 FIX 多胜肽或其經修飾之 FIX 多胜肽。出於本文之目的，FIX 可分泌入培養基中。

在一個具體實例中，提供含有編碼具有 FIX 活性且含有 FIX 多胜肽之全部或一部分之多胜肽之核苷酸序列或其多個複本的載體。可選擇載體以用於在細胞中表現 FIX 多胜肽或其經修飾之 FIX 多胜肽或使得 FIX 蛋白質以分泌蛋白質形式表現。當 FIX 被表現時，核酸連接於編碼分泌信號之核

酸，諸如釀酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）α 交配因子（α-mating factor）信號序列或其一部分、或天然信號序列。

多種宿主-載體系統可用於表現蛋白質編碼序列。此等系統包括（但不限於）用病毒（例如痘瘡病毒（vaccinia virus）、腺病毒及其他病毒）感染之哺乳動物細胞系統；用病毒（例如桿狀病毒（baculovirus））感染之昆蟲細胞系統；微生物，諸如含有酵母載體之酵母；或用噬菌體、DNA、質體 DNA 或黏質體（cosmid）DNA 轉型之細菌。載體之表現元件在其強度及特異性方面不同。視所用宿主-載體系統而定，可使用許多適合轉錄及轉譯元件中之任一者。

熟習此項技術者已知之用於將 DNA 片段插入載體中之任何方法可用於構築含有包含適當轉錄/轉譯控制信號及蛋白質編碼序列之嵌合基因的表現載體。此等方法可包括試管內重組 DNA 及合成技術及活體內重組（基因重組）。編碼 FIX 多胜肽或其經修飾之 FIX 多胜肽或域、衍生物、片段或同源物之核酸序列的表現可藉由第二核酸序列調控以使基因或其片段在用重組 DNA 分子轉型之宿主中表現。舉例而言，蛋白質之表現可由此項技術中已知之任何啟動子/增強子控制。在一個特定具體實例中，啟動子不為 FIX 蛋白質之基因的天然啟動子。可使用之啟動子包括（但不限於）SV40 早期啟動子（Bernoist 及 Chambon, *Nature 290*:304-310 (1981)）；勞氏肉瘤病毒（Rous sarcoma virus）之 3'長末端重複序列中含有之啟動子（Yamamoto 等人, *Cell 22*:787-797 (1980)）；疱疹胸苷激酶啟動子（Wagner 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:1441-1445 (1981)）；金屬硫蛋白（metallothionein）基因之調控序列（Brinster 等人, *Nature 296*:39-42 (1982)）；原核表現載體，諸如 β-內醯胺酶

（β-lactamase）啟動子（Jay 等人, (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:5543）或 tac 啟動子（DeBoer 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80*:21-25 (1983)）；亦參見「Useful Proteins from Recombinant Bacteria」, Scientific American *242*:79-94 (1980)；含有胭脂胺酸（nopaline）合成酶啟動子（Herrara-Estrella 等人, *Nature 303*:209-213 (1984)）或花椰菜花葉病毒（cauliflower mosaic virus）35S RNA 啟動子（Garder 等人, *Nucleic Acids Res. 9*:2871 (1981)）及光合成酶二磷酸核酮糖羧化酶（ribulose bisphosphate carboxylase）之啟動子（Herrera-Estrella 等人, *Nature 310*:115-120 (1984)）之植物表現載體；來自酵母及其他真菌之啟動子元件，諸如 Gal4 啟動子、醇去氫酶啟動子、磷酸甘油激酶啟動子、鹼性磷酸酯酶啟動子、及展現組織特異性且已用於轉殖基因動物中之下列動物轉錄控制區：在胰臟腺泡細胞中具有活性之彈性蛋白酶（elastase） I 基因控制區（Swift 等人, *Cell 38*:639-646 (1984)；Ornitz 等人, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50*:399-409 (1986)；MacDonald, *Hepatology 7*:425-515 (1987)）；在胰臟 β 細胞中具有活性之胰島素基因控制區（Hanahan 等人, *Nature 315*:115-122 (1985)）；在淋巴細胞中具有活性之免疫球蛋白基因控制區（Grosschedl 等人, *Cell 38*:647-658 (1984)；Adams 等人, *Nature 318*:533-538 (1985)；Alexander 等人, *Mol. Cell Biol. 7*:1436-1444 (1987)）；在睪丸細胞、乳房細胞、淋巴樣細胞及肥大細胞中具有活性之小鼠乳腺腫瘤病毒控制區（Leder 等人, *Cell 45*:485-495 (1986)）；在肝中具有活性之白蛋白基因控制區（Pinckert 等人, *Genes and Devel. 1*:268-276 (1987)）；在肝中具有活性之 α-胎蛋白（alpha-fetoprotein）基因控制區（Krumlauf 等人, *Mol. Cell. Biol. 5*:1639-1648 (1985)；Hammer 等人, *Science 235*:53-58 1987））；在肝中具有活性之 α-1 抗

胰蛋白酶基因控制區（Kelsey 等人, *Genes and Devel. 1*:161-171 (1987)）；在骨髓細胞中具有活性之 β 血球蛋白（globin）基因控制區（Magram 等人, *Nature 315*:338-340 (1985)；Kollias 等人, *Cell 46*:89-94 (1986)）；在腦之寡樹突神經膠質細胞（oligodendrocyte cell）中具有活性之髓磷脂鹼性蛋白（myelin basic protein）基因控制區（Readhead 等人, *Cell 48*:703-712 (1987)）；在骨骼肌中具有活性之肌凝蛋白（myosin）輕鏈-2 基因控制區（Shani, *Nature 314*:283-286 (1985)）；及在下視丘之激性腺素分泌細胞（gonadotrophs）中具有活性之激性腺釋放激素基因控制區（Mason 等人, *Science 234*:1372-1378 (1986)）。

在一個特定具體實例中，使用含有可操作地連接於編碼 FIX 多胜肽或其經修飾之 FIX 多胜肽或域、片段、衍生物或同源物之核酸之啟動子、一或多個複製起點、及視情況一或多個可選擇標記（例如抗生素抗性基因）的載體。用於表現 FIX 多胜肽之載體及系統包括熟知畢赤酵母（*Pichia*）載體（可例如自 Invitrogen, San Diego, CA 獲得），特定言之經設計以分泌所編碼蛋白質之畢赤酵母載體。用於在哺乳動物細胞中表現之例示性質體載體包括例如 pCMV。用於大腸桿菌（*E. coli*）細胞之轉型之例示性質體載體包括例如 pQE 表現載體（可自 Qiagen, Valencia, CA 獲得；亦參見由 Qiagen 出版之描述該系統之文獻）。pQE 載體具有噬菌體 T5 啟動子（由大腸桿菌 RNA 聚合酶識別）及用以提供重組蛋白質在大腸桿菌中經緊密調控之高量表現之雙重 lac 操縱子抑制模組、用於高效轉譯之合成核糖體結合位點（RBS II）、6×His 標籤編碼序列、t_0 及 T1 轉錄終止子、ColE1 複製起點、及用於賦予安比西林（ampicillin）抗性之 β-內醯胺酶基因。pQE 載體使得 6×His 標籤能夠置放在重組蛋白質之 N 端或 C 端處。此等質體包括 pQE 32、pQE 30

及 pQE 31，其提供所有三個閱讀框架之多重選殖位點且提供 N 端經 6×His 標記之蛋白質之表現。用於大腸桿菌細胞之轉型之其他例示性質體載體包括例如 pET 表現載體(參見美國專利 4,952,496；可自 NOVAGEN, Madison, WI 獲得；亦參見由 Novagen 出版之描述該系統之文獻)。此等質體包括 pET 11a，其含有 T7 lac 啟動子、T7 終止子、誘導性大腸桿菌 lac 操縱子、及 lac 抑制基因；pET 12a-c，其含有 T7 啟動子、T7 終止子及大腸桿菌 ompT 分泌信號；及 pET 15b 及 pET19b（NOVAGEN, Madison, WI），其含有用於以 His 管柱進行之純化中的 His-Tag™ 前導序列、及允許在經管柱純化之後進行分解之凝血酶分解位點、T7-lac 啟動子區及 T7 終止子。

2.表現系統

FIX 多胜肽（經修飾及未經修飾）可藉由此項技術中已知之用於蛋白質產生之任何方法，包括試管內及活體內方法，諸如將編碼 FIX 之核酸分子引入宿主細胞、宿主動物中及試管內自編碼 FIX 之核酸分子進行表現來產生。FIX 及經修飾之 FIX 多胜肽可在適於產生所需量及形式之為投藥及治療所需之 FIX 多胜肽的任何生物體中表現。表現宿主包括原核及真核生物，諸如大腸桿菌、酵母、植物、昆蟲細胞、哺乳動物細胞，包括人類細胞系及轉殖基因動物。表現宿主之蛋白質產生量以及存在於經表現蛋白質上之轉譯後修飾之類型可不同。可基於此等及其他因素，諸如調控及安全性考慮因素、製造成本及純化之需要及方法對表現宿主進行選擇。

在真核宿主中表現可包括在酵母（諸如釀酒酵母及甲醇酵母（*Pichia pastoris*））、昆蟲細胞（諸如果蠅（*Drosophila*）細胞及鱗翅目（*lepidopteran*）細胞）、植物及植物細胞（諸如菸草、玉米、稻、藻類及浮萍）中表現。用

於表現之真核細胞亦包括哺乳動物細胞系，諸如中國倉鼠卵巢（CHO）細胞或幼小倉鼠腎（BHK）細胞。真核表現宿主亦包括在轉殖基因動物中進行產生，例如包括在血清、奶及卵中進行產生。用於產生野生型 FIX 多胜肽之轉殖基因動物在此項技術中為已知的（美國專利公開案第 2002-0166130 號及第 2004-0133930 號）且可適於產生本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽。

有關表現 FIX，許多表現載體可為熟習此項技術者所用及所知。表現載體之選擇受宿主表現系統之選擇影響。此選擇完全屬於熟習此項技術者之技能水準。一般而言，表現載體可包括轉錄啟動子及視情況增強子、轉譯信號及轉錄及轉譯終止信號。用於穩定轉型之表現載體典型地具有允許選擇及維持經轉型細胞之可選擇標記。在一些情況下，複製起點可用於擴增載體在細胞中之複本數。

FIX 或經修飾之 FIX 多胜肽亦可以蛋白質融合物形式利用或表現。舉例而言，可產生融合物以對多胜肽添加其他功能性。融合蛋白之實例包括（但不限於）信號序列、諸如用於定位之標籤（例如 his_6 標籤或 myc 標籤）或用於純化之標籤（例如 GST 融合物）及引導蛋白質分泌及/或膜締合之序列的融合物。

在一個具體實例中，FIX 多胜肽或經修飾之 FIX 多胜肽可以活性形式表現，其中活化係藉由在分泌之後培育多胜肽活化之第十一因子（FXIa）而達成。在另一具體實例中，蛋白酶係以非活性酶原形式表現。

產生 FIX 多胜肽之方法可包括共表現一或多種可有助於產生 FIX 多胜肽之其他異源多胜肽。舉例而言，此等多胜肽可促進 FIX 多胜肽之轉譯後加工。例示性多胜肽包括（但不限於）幫助分解 FIX 前驅序列，諸如前胜

肽序列之胜肽酶；及諸如藉由例如糖基化、羥基化、羧基化或磷酸化來參與修飾 FIX 多胜肽之酶。一種可與 FIX 共表現之例示性胜肽酶為 PACE/弗林蛋白酶（或 PACE-SOL），其有助於分解 FIX 前胜肽序列。一種有助於 FIX 多胜肽之羧基化之例示性蛋白質為華法林敏感性酶維生素 K 2,3-環氧化物還原酶（VKOR），其產生經還原之維生素 K 以由維生素 K 依賴性 γ-羧化酶用作輔因子（Wajih 等人, *J. Biol. Chem.* 280(36)31603-31607）。此酶之次單元 VKORC1 可與經修飾之 FIX 多胜肽共表現以增加 γ-羧基化。一或多種其他多胜肽可自與 FIX 多胜肽相同之表現載體或自不同載體表現。

a.原核表現

原核生物，尤其大腸桿菌提供一種用於產生大量 FIX 之系統（參見例如 Platis 等人, (2003) Protein Exp. Purif. 31(2): 222-30；及 Khalilzadeh 等人, (2004) J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 31(2): 63-69）。大腸桿菌之轉型為一種熟習此項技術者熟知之簡單且快速技術。用於大腸桿菌之表現載體可含有適用於誘導蛋白質高量表現及表現對宿主細胞展現某一毒性之蛋白質的誘導性啟動子。誘導性啟動子之實例包括 lac 啟動子、trp 啟動子、雜交 tac 啟動子、T7 及 SP6 RNA 啟動子及溫度調控之 λP_L 啟動子。

FIX 可在大腸桿菌之細胞質環境中表現。細胞質為一種還原環境且對於一些分子，此可導致形成不溶性包涵體。還原劑（諸如二硫蘇糖醇及 β-巯基乙醇）及變性劑（例如鹽酸胍及脲）可用於再溶解蛋白質。一種替代性方法為在細菌之周質間隙中表現 FIX，周質間隙提供一種氧化環境且伴侶蛋白（chaperonin）樣及二硫化物異構酶導致產生可溶性蛋白質。典型地，將蛋白質引向周質之前導序列與欲經表現之蛋白質融合。前導序列接著由

周質內部之信號胜肽酶移除。周質靶向前導序列之實例包括果膠酸裂解酶（pectate lyase）基因之 pelB 前導序列及源於鹼性磷酸酯酶基因之前導序列。在一些情況下，周質表現允許經表現蛋白質洩漏入培養基中。蛋白質之分泌允許自培養上清液進行快速且簡單之純化。未分泌之蛋白質可藉由滲透溶解自周質獲得。與細胞質表現類似，在一些情況下，蛋白質可變得不可溶且變性劑及還原劑可用於促進溶解及再摺疊。誘導及生長之溫度亦可影響表現量及溶解性。典型地，使用介於 25℃與 37℃之間的溫度。突變亦可用於增加經表現蛋白質之溶解性。典型地，細菌產生無糖基化蛋白質。因此，對於產生本文提供之高糖基化 FIX 多胜肽，可在自宿主細胞純化之後於試管內添加糖基化。

b.酵母

諸如釀酒酵母、粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）、解脂耶氏酵母（*Yarrowia lipolytica*）、乳酸克魯維酵母（*Kluyveromyces lactis*）及甲醇酵母之酵母為適用於FIX之表現宿主(參見例如Skoko等人, (2003) Biotechnol. Appl. Biochem. 38(Pt3):257-65)。酵母可用游離型複製載體或藉由同源重組進行穩定染色體整合加以轉型。典型地，誘導性啟動子用於調控基因表現。此等啟動子之實例包括 GAL1、GAL7 及 GAL5 及金屬硫蛋白啟動子，諸如 CUP1。表現載體常包括用於選擇及維持所轉型 DNA 之可選擇標記，諸如 LEU2、TRP1、HIS3 及 URA3。在酵母中表現之蛋白質常可溶且與伴侶蛋白，諸如 Bip 及蛋白質二硫化物異構酶共表現可改良表現量及溶解性。另外，在酵母中表現之蛋白質可使用分泌信號胜肽融合物，諸如來自釀酒酵母之酵母交配型 α 因子分泌信號及與酵母細胞表面蛋白質（諸如 Aga2p 交配黏著

受體或 *Arxula adeninivorans* 葡萄糖澱粉酶）之融合物加以引導以達成分泌。蛋白酶分解位點（例如 Kex-2 蛋白酶）可經工程改造以當多胜肽退出分泌路徑時自其移除所融合序列。酵母亦能夠在 Asn-X-Ser/Thr 基元處進行糖基化。

c.昆蟲及昆蟲細胞

昆蟲及昆蟲細胞，尤其使用桿狀病毒表現系統之昆蟲及昆蟲細胞適用於表現多胜肽，諸如FIX或其經修飾形式（參見例如Muneta等人, (2003) J. Vet. Med. Sci. 65(2):219-23）。昆蟲細胞及昆蟲幼蟲（包括在血淋巴中表現）表現高量蛋白質且能夠進行由高等真核生物使用之大多數轉譯後修飾。桿狀病毒具有改良安全性且降低真核表現之調控擔憂之限制性宿主範圍。典型地，表現載體使用用於高量表現之啟動子，諸如桿狀病毒之多角體蛋白（polyhedrin）啟動子。通常使用之桿狀病毒系統包括桿狀病毒，諸如加洲苜蓿夜蛾核型多角體病毒（*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus，AcNPV）及中國種家蠶核型多角體病毒（*Bombyx mori* nuclear polyhedrosis virus，BmNPV）；及昆蟲細胞系，諸如源於草地黏蟲（*Spodoptera frugiperda*）之 Sf9、美洲黏蟲（*Pseudaletia unipuncta*）（A7S）及君主斑蝶（*Danaus plexippus*）（DpN1）。對於高量表現，欲經表現之分子之核苷酸序列緊靠病毒之多角體蛋白起始密碼子之下游加以融合。哺乳動物分泌信號在昆蟲細胞中經準確加工且可用於使經表現蛋白質分泌入培養基中。此外，細胞系美洲黏蟲（A7S）及君主斑蝶（DpN1）產生糖基化模式類似於哺乳動物細胞系統之蛋白質。

昆蟲細胞中之一種替代性表現系統為使用經穩定轉型之細胞。諸如 Schnieder 2（S2）及 Kc 細胞（黑腹果蠅（*Drosophila melanogaster*））及 C7 細

胞（白紋伊蚊（*Aedes albopictus*））之細胞系可用於表現。果蠅金屬硫蛋白啟動子可用於在用鎘或銅進行之重金屬誘導存在下誘導高量表現。表現載體典型地藉由使用可選擇標記，諸如新黴素（neomycin）及潮黴素（hygromycin）加以維持。

d.哺乳動物細胞

哺乳動物表現系統可用於表現 FIX 多胜肽。表現構築體可藉由病毒感染（諸如腺病毒）或藉由直接 DNA 轉移（諸如脂質體、磷酸鈣、DEAE-葡聚糖）及藉由物理手段（諸如電穿孔及顯微注射）來轉移至哺乳動物細胞中。用於哺乳動物細胞之表現載體典型地包括 mRNA 帽位點(cap site)、TATA 框、轉譯起始序列（Kozak 共同序列）及聚腺苷酸化元件。此等載體常包括用於高量表現之轉錄啟動子-增強子，例如 SV40 啟動子-增強子、人類細胞巨大病毒（CMV）啟動子、及勞氏肉瘤病毒（RSV）之長末端重複序列。此等啟動子-增強子在許多細胞類型中具有活性。組織型及細胞型啟動子及增強子區亦可用於表現。例示性啟動子/增強子區包括（但不限於）來自諸如以下之基因之啟動子/增強子區：彈性蛋白酶 I、胰島素、免疫球蛋白、小鼠乳腺腫瘤病毒、白蛋白、α-胎蛋白、α1-抗胰蛋白酶、β-血球蛋白、髓磷脂鹼性蛋白、肌凝蛋白輕鏈-2 及激性腺釋放激素基因控制區。可選擇標記可用於選擇及維持具有表現構築體之細胞。可選擇標記基因之實例包括（但不限於）潮黴素 B、磷酸轉移酶、腺苷去胺酶、黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶、胺基糖苷磷酸轉移酶、二氫葉酸還原酶及胸苷激酶。與細胞表面信號傳導分子，諸如 TCR-ζ 及 FcεRI-γ 之融合可引導蛋白質以活性狀態在細胞表面上表現。

許多細胞系可用於哺乳動物表現，包括小鼠、大鼠、人類、猴及雞及倉鼠細胞。例示性細胞系包括（但不限於）BHK（亦即 BHK-21 細胞）、293-F、CHO、CHO Express（CHOX；Excellgene）、Balb/3T3、HeLa、MT2、小鼠 NS0（非分泌性）及其他骨髓瘤細胞系、融合瘤及異融合瘤細胞系、淋巴細胞、纖維母細胞、Sp2/0、COS、NIH3T3、HEK293、293S、293T、2B8 及 HKB 細胞。適應有助於自細胞培養基純化經分泌蛋白質之無血清培養基之細胞系亦可用。一個此實例為無血清 EBNA-1 細胞系（Pham 等人, (2003) *Biotechnol. Bioeng.* 84:332-42）。展現與血漿源性 FIX 類似之結構及轉譯後修飾之重組 FIX 多胜肽的表現在此項技術中為已知的。已知使維生素 K 依賴性蛋白質表現最佳化之方法。舉例而言，在培養基中補充維生素 K 或共表現維生素 K 依賴性 γ-羧化酶（Wajih 等人, *J. Biol. Chem.* 280(36)31603-31607）可有助於維生素 K 依賴性蛋白質，諸如 FIX 多胜肽之轉譯後修飾。

e.植物

轉殖基因植物細胞及植物可用於表現 FIX。表現構築體係典型地使用直接 DNA 轉移，諸如微彈轟擊（microprojectile bombardment）及 PEG 介導之轉移入原生體中；及用農桿菌屬（agrobacterium）介導之轉型來轉移至植物中。表現載體可包括啟動子及增強子序列、轉錄終止元件及轉譯控制元件。表現載體及轉型技術通常在雙子葉植物宿主（諸如芥菜屬（Arabidopsis）及菸草屬（tobacco））與單子葉植物宿主（諸如玉米及稻）之間分配。用於表現之植物啟動子之實例包括花椰菜花葉病毒啟動子、胭脂胺酸合成酶啟動子、二磷酸核糖羧化酶啟動子及泛素（ubiquitin）及 UBQ3 啟動子。可選擇標記，諸如潮黴素、磷酸甘露糖異構酶及新黴素磷酸轉移酶常用於有助於

經轉型細胞之選擇及維持。經轉型植物細胞可以細胞、聚集體（癒合組織）形式培養維持或再生成完整植物。因為植物具有不同於哺乳動物細胞之糖基化模式，所以此可影響選擇以在此等宿主中產生 FIX。轉殖基因植物細胞亦可包括經工程改造以產生蛋白質之藻類（參見例如 Mayfield 等人, (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100:438-442）。因為植物具有不同於哺乳動物細胞之糖基化模式，所以此可影響選擇以在此等宿主中產生 FIX。

2.純化

自宿主細胞純化 FIX 多胜肽之方法視所選宿主細胞及表現系統而定。對於分泌分子，蛋白質通常在移除細胞之後自培養基純化。對於細胞內表現，細胞可經溶解且自提取物純化蛋白質。當諸如轉殖基因植物及動物之轉殖基因生物體用於表現時，組織或器官可用作製備溶解細胞提取物之起始物質。另外，轉殖基因動物產生可包括在可經收集之奶或卵中產生多胜肽，且必要時，可進一步提取蛋白質並使用此項技術中之標準方法來進一步純化。

FIX 可使用此項技術中已知之標準蛋白質純化技術，包括（但不限於）SDS-PAGE、尺寸分級及尺寸排阻層析、硫酸銨沈澱、螯合劑層析及離子交換層析來純化。舉例而言，FIX 多胜肽可藉由諸如以下實施例 1 中所述之陰離子交換層析純化。一種純化 FIX 多胜肽之例示性方法係藉由使用允許結合具有功能性 Gla 域之任何多胜肽，隨後在鈣存在下進行溶離的離子交換管柱達成。親和純化技術亦可用於改良製劑之效能及純度。舉例而言，結合 FIX 之抗體、受體及其他分子可用於親和純化中。表現構築體亦可經工程改造以添加親和標籤，諸如 myc 抗原決定基、GST 融合物或 His_6 且分別用 myc

抗體、麩胱甘胜肽樹脂及 Ni 樹脂對蛋白質進行親和純化。純度可藉由此項技術中已知之任何方法，包括凝膠電泳及染色及分光光度技術來評估。

FIX 多胜肽可經表現且純化成非活性形式（酶原形式）或者經表現蛋白酶可諸如藉由自催化純化成活性形式。舉例而言，已經由在 R145 及 R180 之後進行蛋白水解分解加以活化之 FIX 多胜肽可試管內製備（亦即 FIXa；雙鏈形式）。FIX 多胜肽可首先藉由本文所述之任何產生方法，包括（但不限於）在哺乳動物細胞中產生，隨後進行純化來製備。將 FIX 多胜肽分解成活性蛋白酶形式 FIXa 可藉由與第十一 a 因子一起培育來達成。在一些實例中，此在鈣及磷脂存在下進行。

3.融合蛋白

亦提供含有經修飾之 FIX 多胜肽及一或多種其他多胜肽之融合蛋白。提供經調配以用於藉由適合途徑投藥之含有此等融合蛋白之醫藥組成物。融合蛋白係藉由以任何順序連接經修飾之 FIX 多胜肽與某一試劑來形成，該試劑諸如抗體或其片段、生長因子、受體、配體及用於有助於純化 FIX 多胜肽、藉由引導，例如藉由將多胜肽引向靶向細胞或組織來改變 FIX 多胜肽之藥力學性質、及/或增加 FIX 多胜肽之表現或分泌之目的的其他此試劑。典型地，相較於非融合 FIX 多胜肽，任何 FIX 融合蛋白保留至少約 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%凝血活性，包括相較於非融合多胜肽，保留 96%、97%、98%、99%或 99%以上凝血活性。

FIX 多胜肽與另一多胜肽之鍵聯可直接或經由連接子間接實現。在一實例中，鍵聯可藉由化學鍵，諸如經由異雙官能試劑或硫醇鍵或其他此等鍵來達成。融合亦可藉由重組手段實現。FIX 多胜肽與另一多胜肽之融合可為

融合於 FIX 多胜肽之 N 端或 C 端。可用於與本文提供之 FIX 多胜肽之融合蛋白中的多胜肽之非限制性實例包括例如 GST（麩胱甘胜肽 S-轉移酶）多胜肽、來自免疫球蛋白 G 之 Fc 域、白蛋白或異源信號序列。融合蛋白可含有有助於蛋白質由細胞攝取之其他組分，諸如大腸桿菌麥芽糖結合蛋白（MBP）（參見國際 PCT 申請案第 WO 01/32711 號）。

融合蛋白可藉由標準重組技術產生。舉例而言，編碼不同多胜肽序列之 DNA 片段可根據習知技術，例如藉由採用鈍端或交錯端末端用於連接、限制酶消化以提供適當末端、適當時填充黏端、鹼性磷酸酯酶處理以避免不合需要之聯接、及酶促連接來同框連接在一起。在另一具體實例中，融合基因可藉由習知技術，包括自動 DNA 合成儀加以合成。或者，可使用在兩個連續基因片段之間產生可隨後黏接並再擴增之互補突出物的錨定引子（anchor primers）對基因片段進行 PCR 擴增以產生嵌合基因序列（參見例如 Ausubel 等人, (編) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 1992）。此外，可購得已編碼融合部分（例如 GST 多胜肽）之許多表現載體。FIX 編碼核酸可選殖入該種表現載體中以便融合部分同框連接於蛋白酶蛋白質。

4.多胜肽修飾

經修飾之 FIX 多胜肽可以未經修飾之（或裸露）多胜肽鏈或經轉譯後修飾之多胜肽形式製備。對於一些應用，以無轉譯後修飾或其他化學修飾之「裸露（naked）」形式製備經修飾之 FIX 可合乎需要。裸露多胜肽鏈可在不轉譯後修飾 FIX 之適合宿主中製備。此等多胜肽亦可在試管內系統中且使用化學多胜肽合成加以製備。對於其他應用，可需要特定修飾。特定言

之，出於本文之目的，經修飾之 FIX 多胜肽之用以產生高糖基化 FIX 多胜肽的糖基化較佳。此糖基化可使用適當表現系統，諸如哺乳動物表現系統活體內；試管內（參見例如 Mikami 等人, (2006) J. Biotechnol. 127:65-78）；或活體內與試管內方法之組合，其中例如 FIX 多胜肽在原核細胞中表現且使用酶促轉糖基化（transglycosylation）加以進一步試管內修飾（參見例如 Schwarz 等人, (2010) Nature Chem. Biol. 6:264-266）來進行。另外，可需要聚乙二醇化、白蛋白化、羧基化、羥基化、磷酸化或其他已知修飾。修飾可在試管內或例如藉由在產生此等修飾之適合宿主中產生經修飾之 FIX 來進行。

5.核苷酸序列

本文提供編碼 FIX 或經修飾之 FIX 多胜肽之核酸分子。核酸分子包括任何所編碼 FIX 多胜肽之對偶基因變異體或剪接變異體。本文提供之例示性核酸分子為編碼本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的任何核酸分子，諸如編碼 SEQ ID NO:75-272 中之任一者所示之多胜肽的任何核酸分子。在一個具體實例中，本文提供之核酸分子具有至少 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%或 99%序列一致性或在中等或高嚴格性條件下沿編碼本文提供之 FIX 多胜肽之任何核酸之全長的至少 70%雜交。舉例而言，本文提供之核酸分子與 SEQ ID NO:1 所示之核酸序列具有至少或至少約 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%或 99%序列一致性。在另一具體實例中，核酸分子可包括編碼本文提供之任何 FIX 多胜肽之具有簡併密碼子序列的核酸分子。

F.評估經修飾之 FIX 多胜肽活性

FIX 多胜肽之活性及性質可試管內及/或活體內加以評估。用於此評估之分析為熟習此項技術者所知且已知使經測試活性與治療活性及活體內活性之結果關聯。在一實例中，FIX 變異體可相較於未經修飾及/或野生型 FIX 加以評估。此等分析可在存在或不存在 FVIIIa、磷脂及/或鈣下進行。試管內分析包括熟習此項技術者已知之任何實驗室分析，諸如基於細胞之分析（包括凝血分析）、結合分析、蛋白質分析及分子生物學分析。*活體內分析包括在動物模型中進行以及向人類投藥之 FIX 分析*。在一些情況下，FIX 多胜肽之活體內活性可藉由評估血液、血清或其他體液之分析決定物（determinant）加以測定。FIX 變異體，諸如本文提供之 FIX 變異體亦可在活體內測試以評估活性或性質，諸如治療效應。

典型地，本文所述之分析係關於 FIX 之雙鏈活化形式，亦即 FIXa。已經由在 R145 及 R180 之後進行蛋白水解分解加以活化之 FIX 多胜肽可試管內製備。FIX 多胜肽可首先藉由本文所述之任何產生方法，包括（但不限於）在哺乳動物細胞中產生，隨後進行純化來製備。將 FIX 多胜肽分解成 FIX 之活性蛋白酶形式可藉由與活化第十一因子（FXIa）一起培育來達成。活化多胜肽可用於用以量測本文所述之 FIX 活性之任何分析中。此等分析亦可用單鏈酶原形式進行。舉例而言，單鏈酶原 FIX 多胜肽可提供陰性對照，因為該種形式典型地不展現為 FIX 之凝血活性所需之蛋白水解或催化活性。此外，此等分析亦可在輔因子（諸如 FVIIIa）及可增大 FIX 之活性的其他分子（諸如磷脂及/或鈣）存在下進行。

1.試管內分析

例示性試管內分析包括用以評估多胜肽修飾及活性之分析。修飾可使

用此項技術中已知之評估糖基化、γ-羧基化及其他轉譯後修飾之試管內分析、蛋白質分析及構形分析加以評估。活性分析包括（但不限於）量測 FIX 與其他凝血因子，諸如 FVIIIa 及第十因子之相互作用；測定 FIX 多胜肽之蛋白水解活性之蛋白水解分析；測定 FIX 多胜肽對磷脂醯絲胺酸及其他磷脂之結合及/或親和力之分析；及測定 FIX 多胜肽對凝血之影響的基於細胞之分析。

經修飾之 FIX 多胜肽之濃度可藉由此項技術中熟知之方法加以評估，該等方法包括（但不限於）酶聯免疫吸附分析（ELISA）；SDS-PAGE、Bradford、Lowry、BCA 方法；紫外吸光度；及其他可定量蛋白質標記法，諸如（但不限於）免疫、放射性及螢光方法及相關方法。

蛋白水解反應之分解產物（包括由 FIX 蛋白酶活性產生之 FIX 多胜肽或產物之分解）之評估可使用包括（但不限於）以下之方法進行：顯色受質分解、HPLC、SDS-PAGE 分析、ELISA、西方墨點法、免疫組織化學法、免疫沈澱法、NH_2端定序、螢光法及蛋白質標記。

亦可評估經修飾之 FIX 多胜肽之結構性質。舉例而言，可進行經修飾之 FIX 多胜肽之 X 射線結晶學、核磁共振（NMR）及低溫電子顯微學（cryoelectron microscopy，低溫 EM）分析以評估 FIX 多胜肽之三維結構及/或 FIX 多胜肽之其他性質，諸如 Ca^{2+}或輔因子結合。

另外，FIX 降解之存在及程度可藉由標準技術，諸如十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳（SDS-PAGE）及電泳後之含 FIX 樣品之西方墨點分析加以量測。已暴露於蛋白酶之 FIX 多胜肽亦可經受 N 端定序以確定經修飾之 FIX 多胜肽之分解位點之位置或變化。

a.糖基化

可使用此項技術中熟知之方法評估 FIX 多胜肽之糖基化的存在。多胜肽之糖基化可使用多種方法根據其酶促或化學釋放之碳水化合物池（carbohydrate pool）加以特性化，該等方法諸如有高 pH 值陰離子交換層析（Townsend 等人, (1991) Glycobiology 1:139-147）、或螢光團輔助之碳水化合物電泳（FACE）（Kumar 等人, (1996) Biotechnol. Appl. Biochem. 24:207-214）、依序外切醣苷酶消化（Watzlawick 等人, (1992) Biochemistry 31:12198-12203；Tyagarajan 等人, (1996) Glycobiology, 6:83-93）、質譜分析（Gillece-Castro 等人, (1990) Meth. Enzymol. 193: 689-712；Duffin 等人, (1992) Anal. Chem. 64:1440-1448；Papac 等人, (1997), Techniques in Glycobiology（Townsend R.R. 及 Hotchkiss A.T.編）Marcel Decker 公司, New York, 第 33-52 頁；Fu 等人, (1994) Carbohydr. Res. 261:173-186）及 NMR（Fu 等人, (1994) Carbohydr. Res. 261:173-186）。

舉例而言，化學釋放可藉由與無水肼一起培育以進行使 N-連接及 O-連接之聚糖自醣蛋白釋放的肼解來實現。酶促釋放可藉由內切醣苷酶胜肽 N-醣苷酶 F（PNGase F）來實現，該酶自多胜肽移除未改變之大多數常見 N-連接之碳水化合物，同時將原先糖基化 Asn 殘基水解成 Asp。肼解或內切醣苷酶處理 FIX 多胜肽會產生可用螢光團或發色團標記加以標記之還原末端。經標記之 FIX 多胜肽可藉由螢光團輔助之碳水化合物電泳（FACE）加以分析。聚糖之螢光標籤亦可用於單醣分析，從而藉由 HPLC 對複合糖基化模式進行特徵分析或指紋分析。例示性 HPLC 方法包括親水性相互作用層析、電子相互作用、離子交換、疏水性相互作用及尺寸排阻層析。例示

性聚糖探針包括（但不限於）3-(乙醯胺基)-6-胺基吖啶（AA-Ac）及 2-胺基苯甲酸（2-AA）。碳水化合物部分亦可經由使用識別糖基化 FIX 多胜肽之特定抗體加以偵測。

在一方法中，質譜分析用於評估位點特異性碳水化合物異質性。此可涉及對收集之 HPLC 溶離份進行基質輔助雷射脫附游離（matrix-assisted laser desorption ionization）質譜分析（Sutton 等人, (1994) Anal. Biochem. 218:34-46；Ploug 等人, (1998) J. Biol. Chem. 273:13933-13943）、或逆相 HPLC 直接耦聯電噴霧電離質譜（LC/ESIMS）（參見例如 Huddleston 等人, (1993) Anal. Chem. 65:877-884；Medzihradsky 等人, (2008) Methods Mol. Biol. 446:293-316）。在一實例中，在潛在 N-糖基化位點，諸如 Asn-X-Ser/Thr/Cys 基元內之天冬醯胺酸殘基處之糖基化係藉由 LC/ESIMS 加以評估。可鑑別 FIX 多胜肽中之潛在 N-糖基化位點，且可選擇將區分個別胜肽上之此等位點之蛋白水解酶。消化混合物接著藉由 LC/ESIMS 加以分析，LC/ESIMS 為一種藉由碰撞活化（33）產生特徵性（diagnostic）碳水化合物離子之方法。此等特徵性碳水化合物離子包括例如在 m/z 204、274 及 292、366、及 657 處之特性非還原端氧鎓（oxonium）離子，其分別指示存在 N-乙醯己醣胺、神經胺糖酸（唾液酸）、己醣基-N-乙醯己醣胺、及唾液酸基-己醣基-N-乙醯己醣胺。除藉由選擇性離子監測（SIM）鑑別此等離子之存在之外，LC/ESIMS 方法亦分析胜肽以評估分子量，其可用於指示哪個胜肽且因此哪個潛在 N-糖基化位點含有碳水化合物。

b.其他轉譯後修飾

可評估 FIX 多胜肽之不同於糖基化之轉譯後修飾的存在。此等分析在

此項技術中為已知的且包括用以量測羥基化、硫酸化、磷酸化及羧基化之分析。一種用以量測 β-羥基化之例示性分析包含對已經受鹼水解之 FIX 多胜肽進行逆相 HPLC 分析（Przysiecki 等人, (1987) PNAS 84:7856-7860）。FIX 多胜肽之羧基化及 γ-羧基化可使用如關於其他維生素 K 依賴性多胜肽所述之基質輔助雷射脫附游離飛行時間（MALDI-TOF）質譜分析加以評估（參見例如 Harvey 等人, J Biol Chem 278:8363-8369；Maun 等人, Prot Sci 14:1171-1180）。亦可評估含有前胜肽（前 FIX）之 FIX 多胜肽與負責轉譯後 γ-羧基化修飾之羧化酶的相互作用。在使羧化酶與螢光素標記之前 FIX 多胜肽一起培育之後，解離常數（K_d）可藉由根據各向異性（anisotropy）測定經結合羧化酶的量加以量測（Lin 等人, (2004) J Biol Chem 279:6560-6566）。用以量測羧基化之其他例示性分析包括對已經受鹼水解之 FIX 多胜肽進行逆相 HPLC 分析（Przysiecki 等人, (1987) *PNAS* 84: 7856-7860）。

用以量測磷酸化之例示性分析包括使用磷酸絲胺酸及/或磷酸酪胺酸胺基酸殘基或絲胺酸磷酸化 FIX 多胜肽的磷酸特異性抗體。對產生 FIX 多胜肽之細胞進行 ^{32}P 代謝標記亦可用於評估磷酸化，其中經標記之 FIX 多胜肽可經純化且分析放射性磷酸根之併入。一種針對酪胺酸硫酸化之例示性分析包括用 ^{35}S 標記產生 FIX 多胜肽之細胞。在此方法中，細胞係與 ^{35}S-S_2SO_4 或 ^{35}S-甲硫胺酸一起培育且藉由相對於 ^{35}S-甲硫胺酸樣品進行校正來測定 35S 之併入。

c.蛋白水解活性

可測試經修飾之 FIX 多胜肽對合成受質與其天然受質第十因子兩者之蛋白水解活性。經修飾之 FIX 多胜肽之活化形式（FIXa）典型地用於分析

中。使用合成受質（諸如 CH_3SO_2-LGR-pNA 胜肽）之分析可用於量測 FIXa 多胜肽之酶促分解活性。可藉由評估對硝基苯胺（pNA）自分解反應樣品之產生來量測在 FIXa 存在下，CH_3SO_2-LGR-pNA 之水解。樣品中之 pNA 之量與樣品在 405 nm 下之吸光度成正比且因此指示 FIXa 樣品中之蛋白水解活性之程度。可用於評估 FIXa 分解活性之其他例示性螢光受質包括（但不限於）Mes-D-CHD-Gly-Arg-AMC（Pefafluor FIXa10148）及 H-D-Leu-PHG-Arg-AMC（Pefafluor FIXa3688），其中分解係藉由 AMC 之釋放評估；及螢光酯受質 4-甲基傘酮醯基 *p*-胍基苯甲酸酯（MUGB），其中分解係藉由 4-甲基傘酮螢光團（4-MU）之釋放評估（參見例如實施例 3）。增強 FIXa 催化活性之分子，諸如乙二醇可用於此等分析中（Sturzebecher 等人, (1997) FEBS Lett. (412) 295-300）。

FIXa 之蛋白水解活性亦可藉由量測第十因子（FX）向活化第十因子（FXa）之轉化率來評估，諸如以下實施例 4 中所述。FIXa 多胜肽，包括本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可在 FVIIIa、磷脂微脂粒（磷脂醯絲胺酸及/或磷脂醯膽鹼）及 Ca^{2+}存在下與 FX 多胜肽一起培育，且可使用由 FXa 特異性分解之螢光受質（諸如 Spectrafluor FXa（CH_3SO_2-D-CHA-Gly-Arg-AMC））或顯色受質（諸如 S2222 或 S2765）（Chromogenics AB, Molndal, Sweden）來分析使 FX 分解而產生 FXa 的過程。

d.凝血活性

可藉由使用此項技術中熟知之分析測試 FIX 多胜肽之凝血活性。舉例而言，一些分析包括（但不限於）兩階段凝結分析（Liebman 等人, (1985) PNAS 82:3879-3883）；凝血酶原時間分析（PT，其可量測外在路徑中之 FIXa 的 TF

依賴性活性）；作為 PT 測試之修改形式之分析；活化部分凝血激酶時間（aPTT，其可量測 FIXa 之 TF 非依賴性活性）；活化凝結時間（ACT）；再鈣化活化凝結時間；李-懷特（Lee-White）凝結時間；或凝血彈性描記分析（thromboelastography）（TEG）（Pusateri 等人, (2005) Critical Care 9:S15-S24）。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽之凝血活性可藉由 PT 基分析測定，其中 FIX 於缺乏 FIX 之血漿中稀釋，且與凝血酶原時間試劑（重組 TF 及磷脂及鈣），諸如可以 Innovin™自 Dade Behring 獲得之試劑混合。凝塊形成係以光學方式偵測且測定凝結時間並相對於單獨之缺乏 FIX 之血漿進行比較。亦可進行動物模型中之活體內凝血分析，諸如下述分析以評估 FIX 多胜肽之凝血活性。

e.與其他蛋白質及分子結合及/或由其他蛋白質及分子抑制

抑制分析可用於量測經修飾之 FIX 多胜肽對 FIX 抑制劑，諸如抗凝血酶 III（AT-III）、肝素、AT-III/肝素複合物、對胺基苯甲脒、絲胺酸蛋白酶抑制劑及 FIX 特異性抗體之抗性。亦可測試對其他抑制劑之抑制評估且其他抑制劑包括（但不限於）其他絲胺酸蛋白酶抑制劑。抑制可藉由將抑制劑與已與及/或未與 FVIIIa 一起預培育之 FIX 多胜肽一起培育來評估。FIX 之活性可接著使用上述任何一或多種活性或凝血分析加以量測，且可藉由比較與抑制劑一起培育之 FIX 多胜肽的活性與未與抑制劑一起培育之 FIX 多胜肽的活性來評估由抑制劑所致之抑制。舉例而言，可如以下實施例 5 中所述來評估 AT-III/肝素對經修飾之 FIX 多胜肽之抑制。AT-III/肝素複合物對野生型 FIXa 或 FIXa 變異體之抑制係藉由培育 AT-III/肝素與 FIXa 且量測 FIXa 對小分子受質甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC（Pefafluor FIXa；

Pentapharm）之催化活性加以評估。此等分析可在存在或不存在 FVIIIa 下進行。

亦可測試 FIX 多胜肽與其他凝血因子及抑制劑之結合。舉例而言，FIX 與輔因子（諸如 FVIIIa）、受質（諸如 FX 及 FIX）及抑制劑（諸如抗凝血酶 III 及肝素）之直接及間接相互作用可使用此項技術中已知之任何結合分析加以評估，該分析包括（但不限於）免疫沈澱、管柱純化、非還原 SDS-PAGE、BIAcore®分析、表面電漿子共振（SPR）、螢光共振能量轉移（FRET）、螢光偏振（FP）、等溫滴定熱量測定（ITC）、圓二色性（CD）、蛋白質片段互補分析（PCA）、核磁共振（NMR）光譜分析、光散射、沈降平衡、小區域凝膠過濾層析、凝膠阻滯（gel retardation）、遠端西方墨點分析（Far-western blotting）、螢光偏振、羥基自由基蛋白質足跡分析（hydroxyl-radical protein footprinting）、噬菌體呈現及各種雙雜交系統。

e.磷脂親和力

可使用此項技術中熟知之分析測定經修飾之 FIX 多胜肽對磷脂醯絲胺酸（PS）及其他磷脂之結合及/或親和力。於有機溶劑中之高純度磷脂，例如可諸如自 Sigma 購得之牛 PS 及卵磷脂醯膽鹼（PC）之已知濃縮物可用於製備小單層磷脂微脂粒。FIX 多胜肽與此等 PS/PC 微脂粒之結合可藉由在與入射光呈 90°下之相對光散射加以測定。量測用單獨 PC/PS 及用 PC/PS/FIX 之光散射之強度以測定解離常數（Harvey 等人，(2003) J. Biol. Chem. 278:8363-8369）。諸如在 BIAcore 生物感測器儀器上進行之表面電漿共振亦可用於量測 FIX 多胜肽對磷脂膜之親和力（Sun 等人，(2003) Blood 101:2277-2284）。

2.非人類動物模型

非人類動物模型可用於評估經修飾之 FIX 多胜肽之活性及穩定性。舉例而言，非人類動物可用作疾病或病狀模型。非人類動物可用疾病及/或表型誘導性物質注射，隨後投予 FIX 變異體以監測對疾病進展之影響。遺傳模型亦適用。可產生藉由一或多個基因之過度表現、表現不足或基因剔除來模擬疾病或病狀之動物，諸如小鼠。此等動物可藉由此項技術中熟知之轉殖基因動物產生技術或使用天然產生或經誘導之突變品系來產生。與 FIX 相關之疾病之適用非人類動物模型的實例包括（但不限於）出血病症，特定言之血友病之模型。此等非人類動物模型可用於監測 FIX 變異體相較於野生型 FIX 多胜肽之活性。

動物模型亦可用於監測經修飾之 FIX 多胜肽之穩定性、半衰期、清除率及其他藥物動力學及藥力學性質。此等分析適用於比較經修飾之 FIX 多胜肽及計算用於其他非人類動物及人類試驗之劑量及劑量方案。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可注射入小鼠之尾靜脈中。接著在注射之後之時間點(諸如此後數分鐘、數小時及數天)獲取血液樣品且接著諸如藉由 ELISA 或放射免疫分析監測在特定時間點時血清或血漿之 FIXa 活性及蛋白質濃度來評估經修飾之 FIX 多胜肽之藥物動力學及藥力學性質（參見例如實施例 6)。亦可用諸如 aPTT 分析之方法測試血液樣品之凝血活性（參見例如實施例 6)。

可使用血友病動物模型測試經修飾之 FIX 多胜肽之治療有效性。在一個非限制性實例中，可使用諸如小鼠之動物模型。小鼠血友病模型在此項技術中可用且包括缺乏 FIX 之小鼠（諸如以下實施例 7 中利用之小鼠）及

表現突變 FIX 多胜肽之小鼠，且可用於測試經修飾之 FIX 多胜肽（Wang 等人, (1997) PNAS 94:11563-11566；Lin 等人, (1997) Blood 90:3962-3966；Kundu 等人, (1998) Blood 92: 168-174；Sabatino 等人, (2004) Blood 104(9):2767-2774；及 Jin 等人, (2004) Blood 104:1733-1739；亦參見實施例 7）。

其他 FIX 缺乏症模型包括表現有缺陷 FIX 或已切除肝臟之血友病性狗（Evans 等人, (1989) PNAS 86:10095；Mauser 等人, (1996) Blood 88:3451；及 Kay 等人, (1994) PNAS 91:2353-2357）。

3.臨床分析

許多分析可用於評估供臨床使用之 FIX 之活性。此等分析可包括評估凝血、蛋白質穩定性及活體內半衰期及表型分析。表型分析及用以評估 FIX 治療之治療效應之分析包括評估血液 FIX 含量（諸如量測在投藥之前及在投藥之後時間點（包括在首次投藥之後、在末次投藥之後即刻、及兩者之間的時間點）之血清 FIX，相對於身體質量指數（BMI）進行校正）、對 FIX 治療之表型反應，包括相較於用未經修飾及/或野生型 FIX 或安慰劑治療之個體，症狀隨時間之改善。用以評估 FIX 活性之臨床分析的實例可見於諸如 Franchini 等人, (2005) Thromb Haemost. 93(6):1027-1035；Shapiro 等人, (2005) Blood 105(2):518-525；及 White 等人, (1997) Thromb. Haemost. 78(1):261-265 中。在回應於急性事件，諸如出血、損傷或手術程序進行投藥之後，可在一段時期內定期監測患者之常規或重複投藥。

G.調配及投藥

本文提供用於治療出血病症之組成物。此等組成物含有治療有效量之如本文所述之第九因子多胜肽。有效濃度之 FIX 多胜肽或其醫藥學上可接

受之衍生物與適用於全身性、局部(topical or local)投藥之醫藥載劑或媒劑混合。化合物係以有效治療所選病症之量被包括。組成物中之活性化合物之濃度將視活性化合物之吸收、不活化、排泄速率、劑量時程及投藥量以及熟習此項技術者已知之其他因素而定。

適於本文提供之化合物之投藥的醫藥載劑或媒劑包括熟習此項技術者已知之適於特定投藥模式的任何此等載劑。包括治療有效量之本文所述之 FIX 多胜肽的醫藥組成物亦可以可在即將投藥之前諸如用無菌水復原之凍乾粉末形式提供。

1.調配

含有經修飾之 FIX 之醫藥組成物可藉由混合所選量之多胜肽與一或多種生理學上可接受之載劑或賦形劑以任何習知方式加以調配。選擇載劑或賦形劑屬於投藥職業之技能且可視許多參數而定。此等參數包括例如投藥模式（亦即全身性、經口、經鼻、經肺、局部(local, topical)或任何其他模式）及所治療之病症。本文提供之醫藥組成物可經調配以用於單次劑量（直接）投藥或用於稀釋或其他修改形式。調配物中之化合物之濃度有效用於傳遞在投藥後有效用於預定治療之量。典型地，組成物經調配以用於單次劑量投藥。為調配組成物，將一定重量分數之化合物或其混合物以使所治療病狀得以減輕或改善之有效濃度溶解、懸浮、分散或以別的方式混合於所選媒劑中。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可經調配以用於以雙鏈 FIXa 蛋白質形式向個體投予。經修飾之 FIX 多胜肽可藉由此項技術中已知之任何方法在調配之前加以活化。舉例而言，FIX 可藉由與 FXIa，諸如固定在珠粒上之

FXIa 一起培育來活化。鈣可包括在此等方法中以確保經修飾之 FIXa 蛋白質完全活化及正確摺疊。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽亦可經調配以用於以單鏈蛋白質形式投予。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可經調配以便藉由適當選擇介質以消除或控制自活化來使單鏈及雙鏈形式以任何比率含於醫藥組成物中。

化合物可以微米尺寸化或其他適合形式懸浮或可經衍生以產生更可溶之活性產物。所得混合物之形式視許多因素而定，該等因素包括預定投藥模式及化合物在所選載劑或媒劑中之溶解性。所得混合物為溶液、懸浮液、乳液及其他此等混合物，且可調配成非水性或水性混合物、乳膏、凝膠、軟膏、乳液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊劑、泡沫物、氣霧劑、沖洗劑(irrigations)、噴霧劑、栓劑、繃帶或適於全身性、局部(topical or local)投藥之任何其他調配物。對於局部內部投藥，諸如肌肉內、非經腸或關節內投藥，多胜肽可調配成於水基介質，諸如等張緩衝生理鹽水中之溶液懸浮液或與意欲用於內部投藥之可生物相容之支撐物或生物黏著物組合。有效濃度足以用於改善靶向病狀且可憑經驗確定。為調配組成物，將一定重量分數之化合物以使靶向病狀得以減輕或改善之有效濃度溶解、懸浮、分散或以別的方式混合於所選媒劑中。

一般而言，醫藥學上可接受之組成物係鑒於管理機構之核准加以製備或另外根據通常公認之供動物及人類中使用之藥典加以製備。醫藥組成物可包括同功異構物與之一起投予之載劑，諸如稀釋劑、添加劑、賦形劑或媒劑。此等醫藥載劑可為無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生油、大豆油、礦物油及芝麻油。當醫藥組成物

係靜脈內投予時，水為一種典型載劑。生理鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液亦可用作液體載劑，特定言之供可注射溶液使用之載劑。組成物可連同活性成分一起含有：稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或羧甲基纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及滑石；及黏合劑，諸如澱粉、天然膠（諸如阿拉伯膠（gum acacia））、明膠、葡萄糖、糖蜜、聚乙烯吡咯啶、纖維素及其衍生物、聚維酮、交聯聚維酮及熟習此項技術者已知之其他此等黏合劑。適合醫藥賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水及乙醇。必要時，組成物亦可含有少量濕潤劑或乳化劑或 pH 值緩衝劑，例如乙酸鹽、檸檬酸鈉、環糊精衍生物、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯及其他此等試劑。此等組成物可採用溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、膠囊、散劑及持續釋放調配物形式。用於吸入器或吹入器中之例如明膠之膠囊及藥筒可經調配以含有治療化合物與諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質的粉末混合物。組成物可調配成具有傳統黏合劑及載劑，諸如三酸甘油酯之栓劑。經口調配物可包括標準載劑，諸如醫藥級甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂及其他此等試劑。用於經口投藥之製劑亦可與蛋白酶抑制劑，諸如保曼-伯克（Bowman-Birk）抑制劑、經結合之保曼-伯克抑制劑、抑胜肽酶（aprotinin）及卡莫司他（camostat）一起適當調配。適合醫藥載劑之實例描述於由 E. W. Martin 所著之「Remington's Pharmaceutical Sciences」中。此等組成物將含有治療有效量之通常呈純化形式之化合物以及適合量之載劑以提供用於向個體或患者適當投藥之形式。

調配物應適合投藥模式。舉例而言，經修飾之 FIX 可經調配以用於藉由注射（例如藉由快速注射或連續輸注）進行非經腸投藥。可注射組成物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於 1,4-丁二醇中之溶液形式。無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何無刺激性不揮發性油，包括（但不限於）合成單酸甘油酯或二酸甘油酯、脂肪酸（包括油酸）、天然產生之植物油（如芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油及其他油）、或合成脂肪媒劑（如油酸乙酯）。必要時緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑及適合成分可被併入或者可構成調配物。

多胜肽可作為組成物中之唯一醫藥活性成分經調配或可與其他活性成分組合。多胜肽可諸如藉由結合於靶向劑，諸如抗體而經靶向以達成傳遞。包括組織靶向脂質體之脂質體懸浮液亦可適合作為醫藥學上可接受之載劑。此等脂質體懸浮液可根據熟習此項技術者已知之方法製備。舉例而言，脂質體調配物可如美國專利第 4,522,811 號中所述製備。脂質體傳遞亦可包括緩慢釋放調配物，其包括醫藥基質（諸如膠原蛋白凝膠）及經纖維結合蛋白改質之脂質體（參見例如 Weiner 等人, (1985) J. Pharm. Sci. 74(9):922-5）。本文提供之組成物另外可含有一或多種有助於傳遞之佐劑，諸如（但不限於）惰性載劑或膠態分散系統。此等惰性載劑之代表性及非限制性實例可選自水、異丙醇、氣體氟碳化物、乙醇、聚乙烯吡咯啶酮、丙二醇、凝膠產生物質、硬脂醇、硬脂酸、鯨蠟（spermaceti）、脫水山梨糖醇單油酸酯、甲基纖維素以及其兩者或兩者以上之適合組合。

活性化合物係以足以在不存在不合需要之副作用下對所治療個體施加治療適用影響的量包括在醫藥學上可接受之載劑中。治療有效濃度可藉由在已知試管內及活體內系統，諸如本文提供之分析中測試化合物來憑經驗確定。

a.劑量

所投予之治療劑之精確量或劑量視特定 FIX 多胜肽、投藥途徑及其他考慮因素，諸如疾病之嚴重性及個體之體重及總體狀況而定。局部投予治療劑所需之劑量將典型地小於任何全身性投藥模式，但在一些情況下，在局部投藥之後，治療劑之局部濃度可高於在全身性投藥後安全達成之局部濃度。必要時，可憑經驗確定或外推特定劑量及持續時間及治療方案。舉例而言，重組及天然 FIX 多胜肽之例示性劑量可用作確定適當劑量之起始點。舉例而言，一種已活化成 rFIXa 之重組 FIX（rFIXa）多胜肽 BeneFIX® 第九因子已向 B 型血友病患者投予來治療出血以及已在防治性及手術環境中在各種劑量下投予。用重組 FIX 之治療之劑量及持續時間視第九因子缺乏之嚴重性、出血之位置及程度、及患者之臨床狀況、年齡以及第九因子之回收率而定。舉例而言，患有重度 B 型血友病（FIX 活性< 1 IU/dL；即正常活性之 1%（其中 1 IU 表示 1 mL 正常彙集血漿中之第九因子之活性））之患者將比患有中度（FIX 活性為 1-5 IU/dL；即正常活性之 1-5%）或輕度（FIX 活性> 5 至< 40 IU/mL；即正常活性之> 5 至< 40%）B 型血友病之患者需要輸入更多 FIX。可使用下列公式確定 BeneFIX®第九因子之初始估計劑量：所需單位=體重（kg） ×所要第九因子增量（IU/dL 或正常值之%） ×所觀測回收率之倒數（每 IU/dL 之 IU/kg）。在用成人及兒科（< 15 歲）患者進行之

臨床研究中，每公斤體重一個 IU 之 BeneFIX 使第九因子之循環活性增加如下：成人：0.8 ± 0.2 IU/dL [範圍 0.4 至 1.2 IU/dL]；兒科患者：0.7 ± 0.3 IU/dL[範圍 0.2 至 2.1 IU/dL]。因此，對於成人患者：

所需之第九因子 IU 數(IU)=體重(kg) x所要第九因子增量(%或 IU/dL) x 1.3（每 IU/dL 之 IU/kg)，

且，對於兒科患者：

所需之第九因子 IU 數(IU)=體重(kg) x所要第九因子增量(%或 IU/dL) x 1.4（每 IU/dL 之 IU/kg)。

表 11 展示用於各種出血發作之典型給藥。

表 11

出血類型	所需之循環 FIX 活性(%或 IU/dL)	給藥間隔(小時)	療法之持續時間（天）
少量： 無併發症之關節積血，淺表肌肉或軟組織	20-30	12-24	1-2
中量： 肌肉內或軟組織（在解剖下）、黏膜、拔牙或血尿	25-50	12-24	治療直至出血停止且癒合開始，約 2 至 7 天
大量： 咽、咽後部、腹膜後腔、CNS、手術	50-100	12-24	7-10

相較於天然重組 FIX，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可在降低之劑量及/或降低之頻率下有效。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可按較不頻繁之給藥間隔，諸如 24 小時、36 小時、48 小時、60 小時或 60 小時以上投予。在其他實例中，可投予較少劑量之經修飾之 FIX 多胜肽。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可僅投予一次以達成凝血。在一些

具體實例中，相較於天然 FIX，經修飾之 FIX 之劑量降低。舉例而言，劑量可小於或為約 1 IU/kg、2 IU/kg、3 IU/kg、4 IU/kg、5 IU/kg、6 IU/kg、7 IU/kg、8 IU/kg、9 IU/kg、10 IU/kg、20 IU/kg、30 IU/kg、40 IU/kg or 50 IU/kg、60 IU/kg、70 IU/kg、80 IU/kg、90 IU/kg 或 100 IU/kg。劑量、治療持續時間及注射之間的間隔將隨出血之嚴重性及患者對治療之反應而變化，且可相應地加以調整。當確定劑量時，可考慮經修飾之 FIX 相較於未經修飾之 FIX 之諸如活性程度及半衰期的因素。可憑經驗確定特定劑量及方案。舉例而言，展現半衰期長於未經修飾之 FIX 多胜肽之經修飾之 FIX 多胜肽可在劑量及/或頻率小於未經修飾之 FIX 多胜肽下投予。類似地，為使用相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，顯示凝血活性增大之經修飾之 FIX 多胜肽達成治療效應所需的劑量之頻率及量可降低。熟習此項技術者可憑經驗確定特定劑量及方案。

b.劑型

醫藥治療活性化合物及其衍生物係典型地以單位劑型或多次劑型調配及投予。提供給人類及動物之調配物之劑型可包括（但不限於）含有適量化合物或其醫藥學上可接受之衍生物之錠劑、膠囊、丸劑、散劑、顆粒劑、無菌非經腸溶液或懸浮液、經口溶液或懸浮液及油水乳液。各單位劑量含有足以產生所要治療效應之預定量之治療活性化合物以及所需醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。單位劑型之實例包括安瓿及注射器及個別包裝之錠劑或膠囊。在一些實例中，單位劑量係以在投藥之前復原之凍乾散劑形式提供。舉例而言，FIX 多胜肽可以用適合溶液復原以產生注射用單次劑量溶液之凍乾散劑形式提供。在一些具體實例中，凍乾散劑可含有 FIX 多胜肽及其他組分（諸如鹽）以便用無菌蒸餾水進行之復原會產生含 FIX 多胜肽之緩衝

溶液或生理鹽水溶液。單位劑型可以其多份或多次形式投予。多次劑型為包裝於單一容器中以便以分開之單位劑型投藥的複數個相同單位劑型。多次劑型之實例包括小瓶、錠劑瓶或膠囊瓶、或品脫（pints）瓶或加侖（gallons）瓶。因此，多次劑型為在包裝中未分開之多個單位劑量。

2.經修飾之 FIX 多胜肽之投藥

本文提供之 FIX 多胜肽（亦即活性化合物）可藉由使諸如體液或其他組織樣品之混合物與 FIX 多胜肽接觸來試管內、活體外或活體內投予。舉例而言，當活體外投予化合物時，來自個體之體液或組織樣品可與塗佈在管或過濾器，諸如繞道機器（bypass machine）中之管或過濾器上之 FIX 多胜肽接觸。當活體內投予時，活性化合物可以液體、半液體或固體形式藉由任何適當途徑，例如經口、經鼻、經肺、非經腸、靜脈內、皮內、皮下、關節內、池內、眼內、室內、鞘內、肌肉內、腹膜內、氣管內或局部以及藉由其任何兩者或兩者以上之任何組合投予，且以適於各投藥途徑之方式調配。經修飾之 FIX 多胜肽可投予一次或一次以上，諸如兩次、三次、四次或為達成治療效應所需之任何次數。多次投藥可經由任何途徑或途徑之組合實現且可每小時一次、每 2 小時一次、每 3 小時一次、每 4 小時一次或每 4 小時以上一次加以投予。

最適合的投藥途徑將視欲治療之疾病狀態，例如出血病症之位置而變化。一般而言，FIX 多胜肽將藉由靜脈內快速注射，以約 2-5 分鐘之投藥（輸注）時間投予。在其他實例中，如藉由血漿含量所確定，合乎需要之 FIX 血液含量可藉由連續輸注活性劑加以維持。應注意主治醫師將瞭解如何及何時由於毒性或骨髓、肝或腎功能障礙而終止、打斷或調整療法至較低劑

量。反之，若臨床反應不足夠（排除毒副作用），則主治醫師亦將瞭解如何及何時調整治療至較高程度。在其他實例中，出血病症之位置可能指示 FIX 調配物經由替代性途徑投予。舉例而言，當患者正經歷局部區域中之出血時，可能進行局部投藥，包括向腦中（室內）投藥。類似地，對於治療關節中之出血，可採用藉由向關節中注射（亦即關節內、靜脈內或皮下手段）治療劑之局部投藥。在其他實例中，當出血限於皮膚及肺區域時，向皮膚進行例如調配成乳膏、凝膠或軟膏之治療劑之局部投藥或藉由吸入或經氣管內向肺進行之投藥可能適當。

在經修飾之 FIX 多胜肽調配成積存製劑（depot preparation）之情況下，長效調配物可藉由植入（例如皮下或肌肉內）或藉由肌肉內注射投予。因此，舉例而言，治療化合物可與適合的聚合或疏水性物質（例如調配成於可接受之油中之乳液）或離子交換樹脂一起調配，或可調配成微溶衍生物，例如調配成微溶鹽。

必要時，組成物可呈現於可含有一或多個含有活性成分之單位劑型之包裝、套組或分配器裝置中。包裝例如含有金屬或塑料箔片，諸如泡殼包裝（blister pack）。包裝或分配器裝置可隨附有投藥說明書。含有活性劑之組成物可包裝成含有包裝材料、本文提供之藥劑及指示提供該試劑所針對之病症之標籤的製品。

3.編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸的投藥（基因療法）

亦提供編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸分子與編碼其之表現載體的適於基因療法之組成物。並非傳遞蛋白質，可在活體內（諸如全身或藉由其他途徑）或活體外，諸如藉由移除細胞（包括淋巴細胞），將核酸引入其中

及再引入宿主或相容接受者中來投予核酸。

經修飾之 FIX 多胜肽可藉由核酸分子之表現而傳遞至細胞及組織中。經修飾之 FIX 多胜肽可以編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸分子形式投予，包括活體外技術及直接活體內表現。核酸可藉由熟習此項技術者已知之任何方法傳遞至細胞及組織中。經分離核酸序列可併入載體中以用於進一步操作。如本文所用，載體（或質體）係指用於將異源 DNA 引入細胞中以達成其表現或複製之離散元件。此等載具之選擇及使用完全屬於技術人員之技能範圍。

藉由表現編碼核酸分子來投予經修飾之 FIX 多胜肽的方法包括投予重組載體。載體可經設計以諸如藉由包括複製起點而保持游離或可經設計以整合入細胞中之染色體中。經修飾之 FIX 多胜肽亦可用於使用非病毒載體進行之活體外基因表現療法中。舉例而言，細胞可諸如藉由將經修飾之 FIX 多胜肽編碼核酸整合入基因組位置中而經工程改造以表現經修飾之 FIX 多胜肽，該整合係可操作地連接於調控序列或使該編碼核酸以可操作地連接於基因組位置中之調控序列之方式置放來達成。此等細胞接著可向個體，諸如需要治療之患者局部或全身投予。

可採用病毒載體，包括例如腺病毒、腺相關病毒（AAV）、痘病毒、疱疹病毒、反轉錄病毒及經設計用於基因療法之其他病毒。載體可保持游離或可整合入所治療個體之染色體中。經修飾之 FIX 多胜肽可由向需要治療之個體投予之病毒表現。適於基因療法之病毒載體包括腺病毒、腺相關病毒（AAV）、反轉錄病毒、慢病毒、痘瘡病毒以上指示之其他病毒。舉例而言，腺病毒表現技術此項技術中為熟知的且亦熟知腺病毒產生及投予方

法。腺病毒血清型可例如自美國菌種保存中心（American Type Culture Collection，ATCC，Rockville, MD）獲得。腺病毒可活體外使用，舉例而言，細胞自需要治療之患者分離，且用經修飾之 FIX 多胜肽表現腺病毒載體轉導。在一段適合培養期之後，向個體局部及/或全身投予經轉導之細胞。或者，經修飾之 FIX 多胜肽表現腺病毒粒子經分離且用醫藥學上可接受之載劑調配以達成傳遞治療有效量來預防、治療或改善個體之疾病或病狀。典型地，腺病毒粒子係在範圍為每公斤個體體重 1 個粒子至 10^{14} 個粒子，通常介於每公斤個體體重 106 或 10^{8} 個粒子至 10^{12} 個粒子之間的劑量下傳遞。在一些情形下，合乎需要的是提供具有靶向細胞之因子（諸如對細胞表面膜蛋白或目標細胞具有特異性之抗體、或目標細胞上之受體之配體）的核酸來源。FIX 亦可經靶向以傳遞入特定細胞類型中。舉例而言，編碼 FIX 多胜肽之腺病毒載體可用於在非分裂細胞，諸如肝細胞中穩定表現（Margaritis 等人, (2004) J Clin Invest 113:1025-1031）。在另一實例中，編碼 FIX 多胜肽之病毒或非病毒載體可轉導入經分離細胞中以用於隨後傳遞。用於 FIX 之表現及傳遞之其他細胞類型可能包括（但不限於）纖維母細胞及內皮細胞。

核酸分子可引入人工染色體及其他非病毒載體中。人工染色體，諸如 ACES（參見 Lindenbaum 等人, (2004) Nucleic Acids Res. 32(21):e172）可經工程改造以編碼及表現同功異構物。簡言之，哺乳動物人工染色體（MAC）提供一種將較大有效負載量之遺傳資訊以自主複製非整合形式引入細胞中的手段。在 MAC 中獨特的是哺乳動物衛星 DNA 基人工染色體表現（ACE）可在不同物種之細胞系中複製性地重新產生且易於自宿主細胞之染色體純化。經純化哺乳動物 ACE 可接著再引入其已在使用 ACE 系統之情況下在不

存在選擇壓力下穩定維持延長時期所處的多種接受者細胞系中。使用此方法，已在 LMTK（-）及 CHO 細胞中達成特定負載一或兩個基因目標。

用於引入編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸的另一方法為酵母中之兩步基因置換技術，以選殖於酵母人工染色體（YAC）中之完全腺病毒基因組（Ad2；Ketner 等人, (1994) PNAS 91: 6186-6190）及含有靶向 YAC 純系中之特定區域之腺病毒序列、相關基因及陽性及陰性可選擇標記之表現卡匣的質體起始。YAC 具有特定相關性，因為其允許併入較大基因。此方法可用於構築攜帶編碼任何所述經修飾之 FIX 多胜肽之核酸以達成將基因轉移至哺乳動物細胞或完整動物中的基於腺病毒之載體。

核酸可囊封於載具，諸如脂質體中或引入細胞，諸如細菌細胞，尤其減毒細菌中或引入病毒載體中。舉例而言，當採用脂質體時，結合與內飲作用（endocytosis）相關之細胞表面膜蛋白之蛋白質可用於靶向及/或用於促進攝取例如對特定細胞類型具有向性之衣殼蛋白質或其片段、在循環中經受內化之蛋白質之抗體、及靶向細胞內定位及提高細胞內半衰期之蛋白質。

對於活體外及活體內方法，編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸分子引入來自適合供體或欲治療之個體之細胞中。可出於療法之目的將核酸引入其中之細胞包括例如適於欲治療之疾病或病狀之任何所要可用之細胞類型，包括（但不限於）上皮細胞；內皮細胞；角質細胞；纖維母細胞；肌細胞；肝細胞；血球，諸如 T 淋巴細胞、B 淋巴細胞、單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅血球、巨核細胞、顆粒球；各種幹細胞或祖細胞，特定言之為造血性幹細胞或祖細胞，例如自骨髓、臍帶血液、周邊血液、胎兒肝及其其他來源獲得之幹細胞。

對於活體外治療，移除來自可與欲治療之個體相容之供體的細胞或來自欲治療之個體之細胞的細胞，將核酸引入此等經分離細胞中且向個體投予經修飾之細胞。治療包括直接投藥，諸如囊封在植入患者中之多孔膜內（參見例如美國專利第 4,892,538 號及第 5,283,187 號，其各自以全文引用的方式併入本文中）。適於試管內轉移核酸至哺乳動物細胞中之技術包括使用脂質體及陽離子脂質（例如 DOTMA、DOPE 及 DC-Chol）電穿孔、顯微注射、細胞融合、DEAE-葡聚糖及磷酸鈣沈澱方法。DNA 傳遞之方法可用於活體內表現經修飾之 FIX 多胜肽。此等方法包括脂質體傳遞核酸及裸露 DNA 傳遞，包括局部及全身傳遞，諸如使用電穿孔、超音波及磷酸鈣傳遞。其他技術包括顯微注射、細胞融合、染色體介導之基因轉移、微細胞介導之基因轉移及原生質球狀體（spheroplast）融合。

經修飾之 FIX 多胜肽之活體內表現可與其他分子之表現關聯。舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽之表現可與諸如於經工程改造之病毒中進行之細胞毒性產物的表現或在細胞毒性病毒中表現之細胞毒性產物的表現關聯。此等病毒可靶向於作為達成治療效應之目標的特定細胞類型。經表現之經修飾之 FIX 多胜肽可用於增強病毒之細胞毒性。

經修飾之 FIX 多胜肽之活體內表現可包括將經修飾之 FIX 多胜肽編碼核酸分子可操作地連接於特定調控序列，諸如細胞特異性或組織特異性啟動子。經修飾之 FIX 多胜肽亦可自特異性感染目標細胞類型及/或組織及/或在目標細胞類型及/或組織中特異性複製之載體表現。誘導性啟動子可用於選擇性調控經修飾之 FIX 多胜肽表現。一種例示性可調控表現系統為多西環素（doxycycline）誘導性基因表現系統，其已用於調控重組 FIX 表現

（Srour 等人, (2003) Thromb. Haemost. 90(3):398-405）。

呈裸露核酸形式或於載體、人工染色體、脂質體及其他載具中之核酸分子可藉由全身性投藥、局部(topical, local)及其他投藥途徑向個體投予。當全身性及活體內投予時，可使核酸分子或含有核酸分子之載具靶向細胞。

投藥亦可為直接投藥，諸如藉由投予典型地靶向細胞或組織之載體或細胞。舉例而言，腫瘤細胞及增殖細胞可為經修飾之 FIX 多胜肽之活體內表現的靶向細胞。用於活體內表現經修飾之 FIX 多胜肽之細胞亦包括患者之自體細胞。此等細胞可自患者移除，引入表現經修飾之 FIX 多胜肽之核酸，且接著諸如藉由注射或移植向患者投予。

H.治療性用途

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽及核酸分子可用於治療未經修飾之 FIX 所用於之任何病狀。因此，舉例而言，經修飾之 FIX 多胜肽可作為促凝血劑用於治療出血病症，包括先天性及後天性出血病症，諸如血友病。典型地，因此，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽為用於治療出血病症之促凝血劑。然而，在其他特定實例中，經修飾之 FIX 多胜肽可用作抗凝血劑。舉例而言，亦含有導致缺乏對受質 FX 之催化活性之一或多個修飾的高糖基化經修飾之 FIX 多胜肽可作為抗凝血劑用於治療栓塞性病症。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽在單獨存在或與其他藥劑組合時具有治療活性。本文提供之經修飾之多胜肽經設計以保留治療活性，但展現經改進之性質，諸如改良之藥物動力學及藥力學性質、增加之對抑制劑之抗性及/或改良之催化活性。此等經改進之性質及活性例如可改良多胜肽之治療有效性。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽及編碼核酸分子可用於治療未

經修飾之 FIX 所用於之任何病狀。此章節提供例示性用途及投藥方法。此等所述療法僅為例示性的且不限制經修飾之 FIX 多胜肽之應用。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可用於採用 FIX 之各種治療以及診斷方法中。此等方法包括（但不限於）治療以下所述及所列之生理學及醫學病狀之方法。相較於野生型 FIX，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可展現活體內活性及治療效應之改良，包括達成相同效應之劑量較低、治療效應更持久以及投藥及治療方面之其他改良。

相較於未經修飾之 FIX 多胜肽，本文所述之經修飾之 FIX 多胜肽可展現改良之藥物動力學及藥力學性質、增加之催化活性、增加之對抑制劑之抗性及/或增加之凝血活性。此等多胜肽可作為促凝血劑用於治療例如出血病症，包括先天性出血病症及後天性出血病症。在一些實例中，本文提供之具有非天然糖基化位點的經修飾之 FIX 多胜肽亦含有導致經修飾之 FIX 多胜肽抑制凝血的修飾，因此經修飾之 FIX 多胜肽為抗凝血劑且可用於治療例如栓塞性疾病及病症。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可用於提供持續較長之更穩定療法。使用經修飾之 FIX 多胜肽獲得之治療改良的實例包括（但不限於）劑量較低、投藥較少及/或投藥頻率較小、副作用減小及治療效應增加。

典型地，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽為促凝血劑且可用於治療出血病症，包括先天性出血病症及後天性出血病症。在特定實例中，經修飾之 FIX 多胜肽意欲用於其他經修飾及未經修飾之 FIX 多胜肽已用於治療之治療方法中。可用單獨或與其他藥劑，包括其他促凝血劑組合之經修飾之 FIX 多胜肽治療的例示性疾病及病症包括（但不限於）凝血病症、血液學疾

病、出血性病症、血友病（特定言之 B 型血友病）及後天性血液病症，包括與損傷及手術相關之出血。在一些具體實例中，欲藉由 FIX 多胜肽加以治療之出血發生在器官，諸如腦、內耳區域、眼、肝、肺、腫瘤組織、胃腸道中。在其他具體實例中，出血為彌漫性的，諸如在出血性胃炎及子宮大出血（profuse uterine bleeding）中。

患有出血病症，諸如血友病之患者常處於在手術（包括拔牙）或損傷期間出血及大量出血之風險中。此等患者常患有可用經修飾之 FIX 多胜肽治療之急性關節積血（關節中出血）、慢性血友病性關節病、血腫（諸如肌肉、腹膜後、舌下及咽後血腫）、其他組織中出血、血尿（自腎道出血）、腦出血及胃腸出血（諸如 UGI 出血）。因此，在一些實例中，經修飾之 FIX 多胜肽用於治療個體中之歸因於損傷或手術或血小板計數或活性降低之出血發作。用於經歷手術之患者之例示性方法包括預防出血之治療及在手術之前、期間或之後的治療。

儘管相較於經修飾之 FIX 多胜肽，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽典型地展現凝血活性改良，但在一些實例中，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有一或多個非天然糖基化位點且亦缺乏功能性胜肽酶活性。此等經修飾之 FIX 多胜肽可用於抑制凝血之治療方法中（參見例如美國專利第 6,315,995 號）。抑制凝血之經修飾之 FIX 多胜肽可用於治療缺血性及栓塞性病症之抗凝血方法中。在過度凝結之風險增加之手術患者，諸如具有深靜脈栓塞（DVT）或淺表靜脈栓塞（SVT）之患者中，可投予作為抗凝血劑之本文提供的經修飾之 FIX 多胜肽以防止在手術中過度凝結。在一些情況下，治療係用單獨 FIX 進行。在一些情況下，FIX 係連同如為欲治療之病狀或疾

病所需之其他抗凝血因子一起投予。

用經修飾之 FIX 多胜肽治療疾病及病狀可使用如本文所述之適合調配物藉由任何適合投藥途徑，包括（但不限於）注射、經肺、經口及經皮投藥來實現。必要時，可憑經驗確定或外推特定劑量及持續時間及治療方案。舉例而言，重組及天然 FIX 多胜肽之例示性劑量，諸如如上所述之 BeneFIX® 第九凝血因子（重組）之推薦劑量可用作確定適當劑量之起始點。經高糖基化及活體內半衰期增加或對抑制劑之抗性增加或催化活性增加之經修飾之 FIX 多胜肽可在降低之劑量及/或頻率下有效。未經修飾之 FIX 多胜肽之劑量及給藥方案可用作確定本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的劑量之指導。經修飾之 FIX 相較於未經修飾之 FIX 之諸如半衰期及活性程度的因素可用於作出此等決定。可憑經驗確定特定劑量及方案。

劑量及給藥方案可基於已知劑量及方案確定，且必要時可基於經修飾之多胜肽之性質的變化進行外推及/或可基於多種因素憑經驗確定。此等因素包括個體之體重、總體健康、年齡、所用特定化合物之活性、性別、膳食、投藥時間、排泄速率、藥物組合、疾病之嚴重性及病程、及患者患病之傾向及治療醫師之判斷。活性成分，即多胜肽典型地與醫藥有效載劑組合。可與載劑物質組合以產生單劑量形式或多劑量形式之活性成分之量可視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。

FIX 多胜肽對凝血時間之影響可使用此項技術中已知之任何凝結測試，包括（但不限於）全血部分凝血激酶時間（PTT）、活化部分凝血激酶時間（aPTT）、活化凝結時間（ACT）、再鈣化活化凝結時間、或李-懷特凝結時間（Lee-White Clotting time）加以監測。

在患者之病狀改良後，必要時可投予維持劑量之化合物或組成物；且可修改投藥之劑量、劑型或頻率或其組合。在一些情況下，個體可需要在疾病症狀之任何復發後或基於排定劑量進行長期間歇治療。在其他情況下，回應於急性事件，諸如出血、損傷或手術程序，可需要其他投藥。

血友病

血友病為一種由缺乏一或多種凝血因子引起之出血病症。其藉由在組織破壞之部位處形成血液凝塊之能力減小加以特性化。先天性 X 關聯血友病包括由分別缺乏 FVIII 及 FIX 引起之 A 型血友病及 B 型血友病或克里斯馬斯病。A 型血友病在男性中以十萬分之一之比率發生，而 B 型血友病在五萬分之一男性中發生。

患有血友病之患者罹患復發性關節及肌肉出血，其可為自發的或回應於損傷而發生。出血可導致重度急性疼痛、限制運動及導致繼發性併發症，包括滑膜肥大。此外，關節中之復發性出血可引起慢性滑膜炎，其可引起關節破壞、破壞性滑膜、軟骨及骨。

本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽及編碼本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽的核酸可用於血友病之療法中，包括治療與血友病相關之出血病狀。本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可用於例如控制或預防自發出血發作或控制或預防回應於損傷或手術程序之出血。

本文之經修飾之FIX多胜肽可展現改良之藥物動力學及藥力學性質(諸如改良之血清半衰期)、增加之對抑制劑之抗性、增加之催化活性及/或增加之凝血活性。因此，經修飾之 FIX 多胜肽可用於提供持續較長或另外改良之用於血友病的療法。使用經修飾之 FIX 多胜肽獲得之治療改良的實例包

括例如（但不限於）劑量較低、投藥較少及/或投藥頻率較小、副作用減小及治療效應增加。

可例如藉由使用動物模型來測試經修飾之 FIX 多胜肽之治療有效性。舉例而言，缺乏 FIX 之小鼠或任何其他已知血友病疾病模型可用經修飾之 FIX 多胜肽治療。監測疾病症狀及表型之進展以評估經修飾之 FIX 多胜肽之效應。經修飾之 FIX 多胜肽亦可向動物模型以及諸如臨床試驗中之個體投予以相較於安慰劑對照組及/或使用未經修飾之 FIX 之對照組評估活體內有效性。

a. B 型血友病

B 型血友病可投予 FIX 治療劑加以有效處理。患有重度 B 型血友病之患者具有<1 IU/dL（正常活性之 1%）之 FIX 活性，患有中度 B 型血友病之患者具有 1-5 IU/dL（正常活性之 1-5%）之 FIX 活性且患有輕度 B 型血友病之患者具有> 5 至< 40 IU/mL（正常活性之> 5 至< 40%）之 FIX 活性。用適量 FIX 對特定出血發作進行適當防治性替代療法及/或治療，患者常可達成正常壽命。投予 FIX 可有助於控制手術、損傷、拔牙期間之出血，或減輕與關節積血、血尿、黏膜與皮膚性出血（諸如鼻出血或胃腸道出血）、骨膜下骨或軟組織中之囊性病變、或引起神經併發症（諸如顱內出血、脊髓管出血）之血腫相關的出血。患有血友病之患者之死亡常為中樞神經系統中之出血的結果。血友病患者中之其他嚴重併發症包括產生凝血因子治療劑之抑制劑及疾病。

B 型血友病患者中之 FIX 基因之最頻繁的改變為點突變，尤其誤義突變。大多數經鑑別之 FIX 突變存在於 FIX 基因之編碼區中之胺基酸殘基中，

常在進化上影響保守胺基酸。血友病之嚴重性視突變之性質而定。編碼區中之突變可影響 FIX 多胜肽之許多不同性質或活性，包括改變蛋白酶活性、輔因子結合、信號胜肽或前胜肽分解、轉譯後修飾以及抑制 FIX 分解成其活化形式。其他類型之點突變包括產生不穩定截短 FIX 多胜肽之無義突變及導致 FIX 分子末端異常之讀框轉移突變（小缺失及插入）。此外，FIX 點突變可見於啟動子區域中，該等突變可破壞若干特定基因調控蛋白之識別序列，從而導致第九凝血因子之轉錄降低。由轉錄異常所致之 FIX 減小稱為來登 B 型血友病（Hemophilia B Leyden）。啟動子區域中之一種例示性突變包括 HNF-4 結合位點之破壞，此影響雄激素受體對 FIX 轉錄之調控。此類型之血友病之嚴重性由血液中之雄激素之含量控管，該等含量在青春期期間增加且部分減輕 FIX 轉錄缺乏症（Kurachi 等人, (1995)）。其他誤義核苷酸變化影響第九因子初級 RNA 轉錄物之加工。舉例而言，一些突變發生在進化保守之供體剪接（GT）及接受體剪接（AG）共同序列處，此可產生潛隱性剪接接合點且破壞剪接體之裝配。一些重度血友病病例（約 10%）呈現 FIX 基因中之大量缺失。

治療 FIX 缺乏症及因此治療 B 型血友病大多常涉及投予 FIX，包括重組形式之 FIX、經純化之血漿 FIX 製劑或經純化之血漿濃縮物。因此，類似地，本文之經修飾之 FIX 多胜肽及編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸可用於治療 B 型血友病。本文之經修飾之 FIX 多胜肽可展現改良之藥物動力學及藥力學性質（諸如改良之血清半衰期）、增加之對抑制劑之抗性、增加之催化活性及/或增加之凝血活性。因此，經修飾之 FIX 多胜肽可用於提供改良之用於血友病之療法。使用經修飾之 FIX 多胜肽獲得之治療改良的實例包

括例如（但不限於）劑量較低、投藥較少及/或投藥頻率較小、副作用減小及治療效應增加。

b. A 型血友病

佔全部血友病病例之約 85%之 A 型血友病由 X 染色體上之第八因子基因中的導致 FVIII 蛋白質之缺乏或功能障礙的突變所致。典型地，不推薦用天然 FIX 多胜肽，包括重組 FIX 多胜肽（諸如 BeneFIX®第九凝血因子（重組））或血漿純化之 FIX 多胜肽治療 A 型血友病，因為天然 FIX 多胜肽達成實現凝血之催化活性需要 FVIIIa。然而，含有一或多個增加 FIX 內在活性之修飾的經修飾之 FIX 多胜肽，諸如本文所述之經修飾之 FIX 多胜肽可用於治療 B 型血友病。此等多胜肽具有 FVIII 非依賴性活性，且因此可充當 A 型血友病患者中之凝血劑。舉例而言，上述經修飾之 FIX 多胜肽，諸如含有一或多個引入或消除一或多個非天然糖基化位點之修飾、及/或一或多個增加對 AT-III 及/或肝素之抗性之修飾及亦含有一或多個增加經修飾之 FIX 多胜肽在不存在 FVIIIa 下之活性的修飾之經修飾之 FIX 多胜肽可用於治療患有 A 型血友病之患者中的出血發作。

增加 FIX 多胜肽之內在活性以使其可以 FVIIIa 非依賴性方式起作用的修飾在以上及別處（參見例如 Hopfner 等人, (1997) *EMBO J.* 16:6626-6635；Kolkman 等人, (2000) *Biochem.* 39:7398-7405；Sichler 等人, (2003) *J. Biol. Chem* 278:4121-4126；Begbie 等人, (2005) *Thromb Haemost.* 94(6):1138-47；美國專利第 6,531,298 號及美國專利公開案第 20080167219 號及第 20080214461 號）加以描述，且包括（但不限於）胺基酸置換 V86A、V86N、V86D、V86E、V86Q、V86G、V86H、V86I、V86L、V86M、V86F、V86S、V86T、V86W、V86Y、

Y259F、A261K、K265T、E277V、E277A、E277N、E277D、E277Q、E277G、E277H、E277I、E277L、E277M、E277F、E277S、E277T、E277W、E277Y、R338A、R338V、R338I、R338F、R338W、R338S、R338T、Y345F、I383V 及 E388G。舉例而言，本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽可含有胺基酸取代 Y259F/K265T 、 Y259F/K265T/Y345F 、 Y259F/A261K/K265T/Y345F 、 Y259F/K265T/Y345F/I383V/E388G 或 Y259F/A261K/K265T/Y345F/I383V/E388G 且可展現內在活性增加。因此，此等經修飾之 FIX 多胜肽可用於治療 A 型血友病。

J.組合療法

本文所述的任何經修飾之 FIX 多胜肽及編碼經修飾之 FIX 多胜肽之核酸分子可與其他治療劑或程序，包括（但不限於）其他生物製劑、小分子化合物及手術組合、在其之前、與其一起間歇地或在其之後投予。對於 FIX 適用或已使用 FIX 且可利用其他藥劑及治療的任何疾病或病狀，包括以上例示之所有疾病或病狀，FIX 可與該等其他藥劑及治療組合使用。因此，類似地，可使用本文提供之經修飾之 FIX 多胜肽。視欲治療之疾病或病狀而定，例示性組合包括（但不限於）與其他血漿純化或重組凝血因子、促凝血劑、抗凝血劑、抗凝血抗體、葡糖胺聚糖、肝素、類肝素、肝素衍生物、肝素樣藥物、香豆素（coumarins）（諸如華法林及香豆素衍生物）之組合。可與本文提供之具有促凝血性質的經修飾之 FIX 多胜肽一起用於組合療法中之其他促凝血劑包括（但不限於）維生素 K、維生素 K 衍生物、其他凝血因子及蛋白質 C 抑制劑。可與本文提供之具有抗凝血性質的經修飾之 FIX 多胜肽一起用於組合療法中之其他抗凝血劑包括（但不限於）β2 腎上腺素

受體拮抗劑、神經胜肽 V2 拮抗劑、前列環素類似物、血栓素合成酶抑制劑、鈣促效劑、彈性蛋白酶抑制劑、非類固醇消炎分子、凝血酶抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、FVIIa 抑制劑、FXa 抑制劑、磷酸二酯酶 III 抑制劑、血纖維蛋白原、維生素 K 拮抗劑及醣蛋白 IIb/IIIa 拮抗劑。

K.製品及套組

經修飾之 FIX 多胜肽或編碼經修飾之 FIX 多胜肽或其衍生物或生物活性部分之核酸的醫藥化合物可包裝成製品，其含有包裝材料、可有效治療 FIX 介導之疾病或病症之醫藥組成物、及指示經修飾之 FIX 多胜肽或核酸分子欲用於治療 FIX 介導之疾病或病症之標籤。

本文提供之製品含有包裝材料。用於包裝醫藥產品之包裝材料為熟習此項技術者所熟知。參見例如美國專利第 5,323,907 號、第 5,033,252 號及第 5,052,558 號，各專利以全文引用的方式併入本文中。醫藥包裝材料之實例包括（但不限於）泡殼包裝、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶及適於所選調配物及預定投藥及治療模式之任何包裝材料。如同用於任何 FIX 介導之疾病或病症之多種治療一般涵蓋大量本文提供之化合物及組成物之調配物。

經修飾之 FIX 多胜肽及核酸分子亦可以套組形式提供。套組可包括本文所述之醫藥組成物及用於投藥之項目。舉例而言，經修飾之 FIX 可用用於投藥之裝置，諸如注射器、吸入器、劑量杯、滴管或塗藥器提供。套組可視情況包括用藥說明書，其包括劑量、給藥方案及投藥模式之說明。套組亦可包括本文所述之醫藥組成物及用於診斷之項目。舉例而言，此等套組可包括用於量測個體之 FIX 或 FIX 調控系統之濃度、量或活性的項目。

下列實例僅出於說明性目的而被包括且不意欲限制本發明之範疇。

L.實施例

實施例 1

第九因子多胜肽之選殖及表現

A. FIX 基因之選殖

將編碼含 461 個胺基酸之人類 FIX 前驅多胜肽之核酸（P00740；如 SEQ ID NO:1 所示）選殖入哺乳動物表現載體 pFUSE-hIgG1-Fc2（此處縮寫為 pFUSE）（InvivoGen；SEQ ID NO:23）中，該載體含有複合啟動子 hEF1-HTLV，其包含延伸因子-1α（EF-1α）核心啟動子及第 1 型人類 T 細胞白血病病毒（HTLV）長末端重複序列之 R 區段及 U5 序列之一部分（R-U5'）。根據由供應商指定之條件使用 In-Fusion CF Dry-Down PCR 選殖套組（Clontech）。

在 In-Fusion 過程中，使用聚合酶鏈反應（PCR），以 pFUSE-Acc-F1 正向引子：GTGCTAGCTGGCCAGACATGATAAG（SEQ ID NO:24）及 pFUSE-Acc-R3 反向引子：CATGGTGGCCCTCCTTCGCCGGTGATC（SEQ ID NO:25）使無人類免疫球蛋白 1（hIgG1）Fc 部分之質體 pFUSE 線性化，且用作接受體 DNA。藉由使用人類 FIX cDNA（Origene）作為模板，以 FIX-wtsp-Invivo-F1 正向引子：CGAAGGAGGGCCACCATGCAGCGCGTGAACATGATC（SEQ ID NO:26）及 FIX-Invivo-R1 反向引子：TGTCTGGCCAGCTAGCACTTAAGTGAGCTTTGTTTTTTCC（SEQ ID NO:27）進行 PCR 來擴增 FIX 之全長編碼序列。對於以上闡述之兩個 FIX 供體擴增引子序列，FIX『ATG』起始密碼子與『TAA』終止密碼子之互補序列兩者

分別在正向及反向引子序列中加下劃線。用粗體展示作為 In-Fusion 之非黏接 5'引子尾部之長為 18 個核苷酸的同源區。如藉由製造商所推薦，標準 PCR 反應及熱循環條件與 Phusion 高保真頂級混合物套組（Phusion High-Fidelity Master Mix Kit，New England Biolabs）結合使用。接受體 PCR 產物與供體 PCR 產物兩者接著用 DpnI 限制酶消化以移除大腸桿菌源性 dam 甲基化 PCR 模板背景物。其接著混合在一起，且使用藉由供應商指定之條件進行 In-Fusion 反應。反應混合物轉型入大腸桿菌 XL1Blue 超級勝任細胞（Stratagene）中。在補充有 25 ppm 匀黴素（Zeocin）（InvivoGen）之 2xYT 瓊脂盤上選擇群落。質體 DNA 自所選純系分離，且加以定序以驗證正確選殖。

B.產生 FIX 變異體

根據製造商說明書使用 QuikChange Lightning 定點突變誘發套組（Stratagene），以特定設計之寡核苷酸充當將所設計突變併入新合成 DNA 中之引子來產生 FIX 變異體。包括所要突變之互補引子係在循環期間使用含有經選殖 FIX cDNA 序列之經純化雙股超螺旋 pFUSE 質體 DNA 作為模板加以延伸。引子之延伸使相關突變併入新合成之股中，且產生具有交錯切口之突變質體。在擴增之後，突變誘發產物用 DpnI 限制酶消化以移除大腸桿菌源性 pFUSE DNA 之 dam 甲基化親本股。DNA 接著轉型入大腸桿菌 XL1Blue 超級勝任細胞（Stratagene）中，隨後在補充有 25 ppm 匀黴素（InvivoGen）之 2xYT 瓊脂盤上選擇。質體 DNA 自所選純系分離，且加以定序以驗證突變在 FIX 基因上之所要位置處併入。

來自用於產生 FIX 變異體之各互補引子對之一個寡核苷酸的核苷酸序列提供於表 12 中。編碼經取代胺基酸之核苷酸三聯體序列用大寫字母展

示。舉例而言，為產生含有取代 A103N/N105S（根據胰凝乳蛋白酶編號為 A[103]N/N[105]S；SEQ ID NO:77）之 FIX 變異體，A103N/N105S 正向引子及互補於 A103N/N105S 正向引子之引子用於用含 9 個鹼基對『AATgatAGC』之突變序列置換含 9 個鹼基對『GCTgatAAC』之野生型序列（變化之核苷酸三聯體由大寫體表示）。

下表 12 展示用於 FIX 突變誘發之寡核苷酸引子。突變三聯體用大寫體展示，且引子名稱對應於由於使用引子進行突變誘發所產生之根據胰凝乳蛋白酶編號之突變。

表 12

引子名稱	引子序列（5'至 3'）	SEQ ID NO.
F9-A[103]N/N[105]S-For	gtaaaaatagtAATgatAGCaaggtggtttg	28
F9-D[104]N/K[106]S-For	gtaaaaatagtgctAATaacAGTgtggtttgctcctgtactg	29
F9-K[106]N/V[108]S-For	gtgctgataacAATgtgAGTtgctcctgtactg	30
F9-D[85]N-For	gaactgtgaattaAATgtaacatgtaac	31
F9-T[148]A-For	ctcacccgtgctgagGCTgtttttcctgatgtg	32
F9-D39N/F41T-For	gaatggtaaagttAATgcaACCtgtggaggctctatc	33
F9-K63N-For	gaaactggtgttAACattacagttgtcgc	34
F9-I86S-For	gcgaaatgtgAGTcgaattattcctc	35
F9-A95bS-For	caactacaatgcaAGTattaataagtacaac	36
F9-K243N-For	aaggaaaaaacaAATctcacttaagtgctagctg	37
F9-E240N-For	ctggattaagAATaaaacaaagctc	38
F9-E74N-For	caggtgaacataatattAACgagacagaacatacag	39
F9-T76N/H78S-For	gaacataatattgaggagAACgaaAGTacagagcaaaag	40
F9-K82N/N84S-For	cagaacatacagagcaaAATcgaTCTgtgattcgaattattc	41
F9-L153N-For	gggagatcagctAATgttcttcagtac	42
F9-F145N/H147S-For	ctggggaagagtcAACTCCaaagggagatcag	43
F9-K222N/K224S-For	gagtgtgcaatgAACggcTCAtatggaatatatac	44
F9-S151N/L153S-For	cttccacaaagggagaAATgctTCAgttcttca	45
F9-N95S-For	cctcaccacaactacAGTgcagctattaataagtacaacc	46
F9-Y117N-For	cttagtgctaaacagcAACgttacacctatttgc	47
F9-G149N-For	ggaagagtcttccacaaaAACagatcagctttagttc	48
F9-R150N/A152S-For	gtcttccacaaagggAACtcaTCTttagttcttcagtac	49
F9-R150A-For	gtcttccacaaagggGCAtcagctttagttcttcag	50
F9-R150E-For	gtcttccacaaagggGAAtcagctttagttcttcag	51

F9-R150Y-For	gtcttccacaaagggTACtcagctttagttcttcag	52
F9-R143Q-For	gtaagtggctggggaCAAgtcttccacaaaggg	53
F9-R143A-For	gtaagtggctggggaGCAgtcttccacaaaggg	54
F9-R143Y-For	gtaagtggctggggaTACgtcttccacaaaggg	55
F9-R143L-For	gtaagtggctggggaCTGgtcttccacaaaggg	56
F9-V38M-For	gttttgaatggtaaaATGgatgcattctgtggaggc	57
F9-V38Y-For	gttttgaatggtaaaTACgatgcattctgtggaggc	58
F9-D39M-For	gttttgaatggtaaagttATGgcattctgtggaggc	59
F9-D39Y-For	gttttgaatggtaaagttTACgcattctgtggaggc	60
F9-A40M-For	gttttgaatggtaaagttgatATGttctgtggaggctctatc	61
F9-A40Y-For	gttttgaatggtaaagttgatTACttctgtggaggctctatc	62
F9-R233A/K230A-For	caaatatggaatatataccGCAgtatccGCAtatgtcaactggattaag	63
F9-R233E/K230E-For	caaatatggaatatataccGAAgtatccGAAtatgtcaactggattaag	64
F9-R233A-For	gaatatataccaaggtatccGCAtatgtcaactggattaag	65
F9-R233E-For	gaatatataccaaggtatccGAAtatgtcaactggattaag	66
F9-K230A-For	caaatatggaatatataccGCAgtatcccggtatgtc	67
F9-K230E-For	caaatatggaatatataccGAAgtatcccggtatgtc	68
F9-K126E-For	cctatttgcattgctgacGAAgaatacacgaacatc	69
F9-K126A-For	cctatttgcattgctgacGCAgaatacacgaacatc	70
F9-R165A-For	gttccacttgttgacGCAgccacatgtcttcgatct	71
F9-R165E-For	gttccacttgttgacGAAgccacatgtcttcgatct	72
F9-R170A-For	cgagccacatgtcttGCAtctacaaagttcacc	73
F9-R170E-For	cgagccacatgtcttGAAtctacaaagttcacc	74
F9-D[64]N-For	ggcggcagttgcaagAACgacattaattcctatG	273
F9-D[64]A-For	ggcggcagttgcaagGCTgacattaattcctatG	274
F9-N[157]Q-For	cctgatgtggactatgtaCAGtctactgaagctgaaacc	275
F9-N[157]D-For	cctgatgtggactatgtaGACtctactgaagctgaaacc	276
F9-N[167]Q-For	gaaaccattttggatCAGatcactcaaagcacc	277
F9-N[167]D-For	gaaaccattttggatGACatcactcaaagcacc	278
F9-S[61]A-For	ccatgtttaaatggcggcGCTtgcaaggatgacattaattcc	279
F9-S[53]A-For	gatggagatcagtgtgagGCTaatccatgtttaaatggc	280
F9-T[159]A-For	gtggactatgtaaattctGCTgaagctgaaaccattttg	281
F9-T[169]A-For	CattttggataacatcGCTcaaagcacccaatcatttaatgac	282
F9-T[172]A-For	gataacatcactcaaagcGCTcaatcatttaatgac	283
F9-T[179]A-For	caatcatttaatgacttcGCTcgggttgttggtggagaaG	284
F9-Y[155]F-For	gtttttcctgatgtggacTTCgtaaattctactgaagctG	285
F9-Y[155]H-For	gtttttcctgatgtggacCACgtaaattctactgaagctG	286
F9-Y[155]Q-For	gtttttcctgatgtggacCAGgtaaattctactgaagctG	287
F9-S[158]A-For	gtggactatgtaaatGCTactgaagctgaaacc	288
F9-S[158]D-For	gtggactatgtaaatGACactgaagctgaaacc	289
F9-S[158]E-For	gtggactatgtaaatGAGactgaagctgaaacc	290
F9-R165S-For	gttccacttgttgacAGCgccacatgtcttcgatct	291
F9-R170L-For	cgagccacatgtcttCTGtctacaaagttcacc	292
F9-K148N-For	ggaagagtcttccacAACgggagatcagctttaG	293
F9-K148A-For	ggaagagtcttccacGCTgggagatcagctttaG	294

F9-K148E-For	ggaagagtcttccacGAGgggagatcagctttaG	295
F9-K148S-For	ggaagagtcttccacAGCgggagatcagctttaG	296
F9-K148M-For	ggaagagtcttccacATGgggagatcagctttaG	297
F9-E74S-For	ggtgaacataatattAGCgagacagaacatacaG	298
F9-E74A-For	ggtgaacataatattGCTgagacagaacatacaG	299
F9-E74R-For	ggtgaacataatattAGGgagacagaacatacaG	300
F9-E74K-For	ggtgaacataatattAAGgagacagaacatacaG	301
F9-H92F-For-Corr	cgaattattcctcacTTCaactacaatgcaGC	302
F9-H92Y-For-Corr	cgaattattcctcacTACaactacaatgcaGC	303
F9-H92E-For-Corr	cgaattattcctcacGAAaactacaatgcaGC	304
F9-H92S-For-Corr	cgaattattcctcacAGCaactacaatgcaGC	305
F9-T242A-For	CtggattaaggaaaaaGCTaagctcacttaagtg	306
F9-T242V-For	CtggattaaggaaaaaGTGaagctcacttaagtg	307
F9-E240N/T242A-For	gtcaactggattaagAACaaaGCTaagctcacttaagtg	308
F9-E240N/T242V-For	gtcaactggattaagAACaaaGTGaagctcacttaagtg	309
F9-E240Q-For	gtcaactggattaagCAGaaaacaaagctcacttaaG	310
F9-E240S-For	gtcaactggattaagAGCaaaacaaagctcacttaaG	311
F9-E240A-For	gtcaactggattaagGCTaaaacaaagctcacttaaG	312
F9-E240D-For	gtcaactggattaagGACaaaacaaagctcacttaaG	313
F9-N178D-For	CAaagttcaccatctatGACaacatgttctgtgctggc	314
F9-N178Y-For	CAaagttcaccatctatTACaacatgttctgtgctggc	315
F9-Y177A-For	CTacaaagttcaccatcGCTaacaacatgttctgtGC	316
F9-Y177T-For	CTacaaagttcaccatcACCaacaacatgttctgtGC	317
F9-T175R-For	cttcgatctacaaagttcAGGatctataacaacatgttc	318
F9-T175E-For	cttcgatctacaaagttcGAAatctataacaacatgttc	319
F9-T175Q-For	cttcgatctacaaagttcCAGatctataacaacatgttc	320
F9-F174I-For	GTcttcgatctacaaagATCaccatctataacaacatg	321
F9-T175R/Y177T-For	cgatctacaaagttcAGGatcACCaacaacatgttctgtG	322
F9-Y94F/K98T-For	GAattattcctcaccacaacTTCaatgcagctattaatACCtacaaccatgacattG	323
F9-F145N/K148S-For	ggctggggaagagtcAACcacAGCgggagatcagctttaG	324

下表 13 展示所產生之 FIX 變異體，其中突變係使用關於 SEQ ID NO:3 所示之成熟 FIX 多胜肽之編號以及胰凝乳蛋白酶編號加以指示。

表 13：FIX 變異體

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	SEQIDNO.
CatalystBiosciencesWT	CatalystBiosciencesWT	3
N157D	N[157]D	75
Y155F	Y[155]F	76
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	77
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	78
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	79
D85N	D[85]N	80
T148A	T[148]A	81
K5A	K[5]A	82
D64N	D[64]N	83
D64A	D[64]A	84
N167D	N[167]D	85
N167Q	N[167]Q	86
S61A	S[61]A	87
S53A	S[53]A	88
T159A	T[159]A	89
T169A	T[169]A	90
T172A	T[172]A	91
T179A	T[179]A	92
Y155H	Y[155]H	93
Y155Q	Y[155]Q	94
S158A	S[158]A	95
S158D	S[158]D	96
S158E	S[158]E	97
N157Q	N[157]Q	98
D203N/F205T	D39N/F41T	99
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	100
K228N	K63N	101
D85N/K228N	D[85]N/K63N	102
I251S	I86S	103
D85N/I251S	D[85]N/I86S	104
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	105
A262S	A95bS	106
K413N	K243N	107
E410N	E240N	108
E239N	E74N	109
T241N/H243S	T76N/H78S	110
K247N/N249S	K82N/N84S	111
L321N	L153N	112
F314N/H315S	F145N/H147S	113
K392N/K394S	K222N/K224S	114
S319N/L321S	S151N/L153S	115

N260S	N95S	116
Y284N	Y117N	117
G317N	G149N	118
R318N/A320S	R150N/A152S	119
R318A	R150A	120
R318E	R150E	121
R318Y	R150Y	122
R312Q	R143Q	123
R312A	R143A	124
R312Y	R143Y	125
R312L	R143L	126
V202M	V38M	127
V202Y	V38Y	128
D203M	D39M	129
D203Y	D39Y	130
A204M	A40M	131
A204Y	A40Y	132
K400A/R403A	K230A/R233A	133
K400E/R403E	K230E/R233E	134
R403A	R233A	135
R403E	R233E	136
K400A	K230A	137
K400E	K230E	138
K293E	K126E	139
K293A	K126A	140
R333A	R165A	141
R333E	R165E	142
R338A	R170A	143
R338E	R170E	144
R338A/R403A	R170A/R233A	145
R338E/R403E	R170E/R233E	146
K293A/R403A	K126A/R233A	147
K293E/R403E	K126E/R233E	148
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	149
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	150
R318A/R403A	R150A/R233A	151
R318E/R403E	R150E/R233E	152
R318Y/E410N	R150Y/E240N	153
R338E/E410N	R170E/E240N	154
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	155
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	156
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	157
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	158
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	159
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	160

D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	161
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	162
K228N/E410N	K63N/E240N	163
K228N/R338E	K63N/R170E	164
K228N/R338A	K63N/R170A	165
K228N/R318Y	K63N/R150Y	166
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	167
R403E/E410N	R233E/E240N	168
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	169
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	170
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	171
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	172
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	173
R333S	R165S	186
R338L	R170L	187
K316N	K148N	189
K316A	K148A	190
K316E	K148E	191
K316S	K148S	192
K316M	K148M	193
E239S	E74S	194
E239A	E74A	195
E239R	E74R	196
E239K	E74K	197
H257F	H92F	198
H257Y	H92Y	199
H257E	H92E	200
H257S	H92S	201
T412A	T242A	202
T412V	T242V	203
E410N/T412A	E240N/T242A	204
E410N/T412V	E240N/T242V	205
E410Q	E240Q	174
E410S	E240S	175
E410A	E240A	176
E410D	E240D	206
N346D	N178D	207
N346Y	N178Y	208
F314N/K316S	F145N/K148S	177
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	217
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	218
K228N/I251S	K63N/I86S	180
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	181
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	182
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E41	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233	219

0N	E/E240N	
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	220
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	221
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	222
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	223
D104N/K106S/R318Y/E410N/R338E	D[104]N/K[106]S/R150Y/E240N/R170E	224
I251S/R318Y/E410N/R338E	I86S/R150Y/E240N/R170E	225
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N/	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	226
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	178
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	179
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	183
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	227
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	228
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	229
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	230
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	231
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	232
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	233
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	234
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	235
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	236
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	237
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S//R150Y/R170E/R233E/E240N	238
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	239
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	240
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	241
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	242
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	243
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	244
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	245

D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	246
D104N/K106S/Y155F/K228N/	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	247
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	248
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	184
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	249
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	250
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	251
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	252
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	253
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	254
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	255
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	256
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	257
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	258
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	259
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	260
Y155F/N260S/N346D/	Y[155]F/N95S/N178D	261
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	262
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	185
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	263
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	264
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	265
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	266
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	267
R338E/T343R	R170E/T175R	268
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	269
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	270
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	271
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	272
Y345A	Y177A	213
Y345T	Y177T	214
T343R	T175R	209
T343E	T175E	210
T343Q	T175Q	211
F344I	F174I	212
T343R/Y345T	T175R/Y177T	215
R318Y/R338E	R150Y/R170E	188
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	216

D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	326
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	327
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	328
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	329
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	330
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	331
T343R/N346Y	T175R/N178Y	332
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	333
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	334
T343R/N346D	T175R/N178D	335
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	336
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	337
R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/N178D/R233E/E240N	338
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	339
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	340
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	341
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	342
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	343
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	344
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	345
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	346
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	347
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	348
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	349
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	350
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	351
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	352
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	353
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	354
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	355

Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	356
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	357
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	358
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	359
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	360
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	361
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	362
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	363
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	364
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	365
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	366
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	367
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	368
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	369
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	370
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	371
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	372
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	373
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	374
Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/E240N	375
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	376
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	377
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	378
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	379
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	380
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	381
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	382
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	383
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	384
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	385

K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	386
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	387
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	388
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	389
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	390
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	391
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	392
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	393
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	394
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	395
Y155F/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/T175R/R233E/E240N	396
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	397
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	398
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	399
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	400
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	401
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	402
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	403
R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	404
K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	405
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	406
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	407
K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	408
Y155F/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/R233E/E240N	409
Y155F/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E	410
Y155F/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R233E/E240N	411
Y1N	Y[1]N	412

C. FIX 多胜肽之表現及純化

在 CHO-Express（CHOX）細胞（Excellgene）中表現野生型及變異 FIX 多胜肽。CHO Express（CHOX）細胞在 DM204B 完全培養基（Irvine Scientific）中維持且用於接種產生種子培養物。種子培養物在相同培養基中生長至約

1.4×10^7個活細胞（vc）/毫升且約 100 mL 用於接種約 1.0 L DM204B 完全培養基，以使接種密度為 1.2×10^6 vc/mL。使此培養物生長 3 天以在轉染當天達到 $13\text{-}16 \times 10^6$ vc/mL。藉由混合 FIX 質體 DNA（3.2 mg）與聚伸乙基亞胺「MAX」（PEI-20.5 mg（Polysciences））且用無血清 TfMAX2 轉染培養基（Mediatech）稀釋至 1.0 L 來形成轉染複合物。接著添加此混合物至 1.0 L 產生培養物中。1.0 L 含細胞加轉染混合物之等分試樣分入 2 × 3 L 擋板 Fernback 燒瓶中且使其表現 4 天，隨後收集粗 FIX。培養上清液接著藉由過濾收集且純化 FIX。

在波浪（WAVE）生物反應器（GE Healthcare）中產生 10 L 或 10 L 以上較大規模之培養物。用約 400 mL 如上所述生長之種子培養物接種含 4.6 L DM204B 完全培養基之 20 L 波浪袋（wave bags）以達到 1.2 × 106 vc/mL 之接種密度。波浪生物反應器設置為在 37.1℃下搖擺角 6 度、搖擺速率 24 rpm 以使細胞在 3 天後達到 $13\text{-}16 \times 10^6$ vc/mL 之細胞密度。在初始接種之後 3 天，組合 16 mg FIX 質體 DNA 與 102.5 mg PEI 以形成轉染複合物，其於 5.0 L TfMAX2 中稀釋，隨後添加至波浪生物反應器上之培養物中。當轉染複合物加 TfMAX 培養基添加至波浪袋中時，波浪生物反應器之搖擺角設置為 8 度且溫度設置為 33℃，同時其他設置保持相同。使培養物表現 4 天，隨後收集粗 FIX。使波浪袋之內含物在 4℃下沈澱 3 小時，隨後經由 CUNO 深度過濾器收集培養上清液且接著純化 FIX。

FIX 多胜肽係使用具有功能性 Gla 域之 FIX 多胜肽所吸附之 Capto Q 管柱（GE Healthcare）純化，隨後進行鈣溶離步驟。典型地，EDTA（10 mM）、Tris（25 mM，pH 8.0）及吐溫-80（Tween-80）（0.001%）添加至經轉染細胞

之培養上清液中。樣品裝載於已用緩衝液 B（25 mM Tris（pH 8）、1 M NaCl、0.001%吐溫-80）預平衡，隨後用緩衝液 A（25 mM Tris（pH 8）、0.15 M NaCl、0.001%吐溫-80）平衡之 Capto Q 管柱上。在完成樣品裝載之後即刻，管柱用 14%緩衝液 B（86%緩衝液 A）洗滌 20 個管柱體積。緩衝液 C（25 mM Tris（pH 8）、0.2 M NaCl、0.001%吐溫-80、10 mM $CaCl_2$）接著施加於管柱以溶離 FIX 多胜肽，其經收集作為彙集物（pool）。

使用 Q 瓊脂糖 HP 管柱（GE Healthcare）進一步純化溶離之彙集物。藉由用 2 體積緩衝液 D（25 mM Tris（pH 8）、0.001%吐溫-80）稀釋來製備供施用之樣品。經稀釋樣品裝載於已依次用緩衝液 F（25 mM Tris（pH 8）、1 M NaCl、2.5 mM $CaCl_2$、0.001%吐溫-80）及緩衝液 E（25 mM Tris（pH 8）、2.5 mM $CaCl_2$、0.001%吐溫-80）預平衡之 Q 瓊脂糖 HP 管柱上。在用 4%緩衝液 F（96%緩衝液 E）洗滌之後，4-40%緩衝液 F 之梯度施加於管柱且收集溶離份。接著彙集含有 FIX 多胜肽之溶離份。

D.純化以富集糖基化多胜肽

使用 SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳估計經修飾之 FIX 多胜肽之糖基化程度。藉由比較經修飾之 FIX 多胜肽與野生型 FIX Benefix®凝血 FIX 的遷移模式來評估高糖基化。高糖基化形式之酶遷移較慢，從而展現表觀分子量高於野生型多胜肽。觀測到含有在位置 240 處引入非天然 N-糖基化位點之 E240N 突變之多胜肽僅部分糖基化（約 20%糖基化）。為富集高糖基化形式，對上述純化方法進行修改。

如上所述，使用 Capto Q 管柱進行純化之第一步驟。自此管柱溶離之彙集物用 2 體積緩衝液 D（同上）稀釋且樣品裝載於已依次用緩衝液 F（同上）

及緩衝液 E（同上）預平衡之肝素瓊脂糖管柱上。管柱接著用 0%至 70%緩衝液 F 之梯度展開且收集溶離份。高糖基化形式之 E410N 變異體自管柱溶離於約 35%緩衝液 F 中，而非高糖基化形式溶離於約 50%緩衝液 F 中。如上所述，各收集之彙集物進一步在 Q 瓊脂糖 HP 管柱上純化。藉由此方法，獲得含有約 80%高糖基化形式之 E410N 變異體之彙集物。藉由 SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳之目視檢查來估計高糖基化程度。

實施例 2

FX 之活化及使用活性位點滴定劑螢光素-單-*p'*-胍基苯甲酸酯（FMGB）測定催化活性蛋白酶（FXa）濃度

測定 FX 儲備物中之可變得具有催化活性之第十因子（FX）的濃度。此 FX 儲備物接著用於用以計算 FIX 變異體對 FX 之催化活性之隨後研究中。在將 FX 活化成 FXa 之後，基本上如藉由 Bock 等人（*Archives of Biochemistry and Biophysics* (1989) 273:375-388）所述，在加以少許微小修改之情況下使用螢光酯受質螢光素-單-*p'*-胍基苯甲酸酯（FMGB）進行活性位點滴定分析。FMGB 易於與 FXa 而非 FX 或非活性蛋白酶在 FMGB 之濃度飽和且去醯作用尤其緩慢且限制催化速率之條件下反應以形成實際上穩定之醯基酶中間物。在此等條件下，FXa 蛋白酶經歷單一催化轉換以釋放螢光素螢光團。當初始螢光爆發相對於螢光素螢光之外部濃度標準曲線校正時，可計算活性位點之濃度。

A.使 FX 活化成 FXa

藉由用勒塞耳氏奎蛇毒（Russell's Viper Venom）活化 FX 樣品，隨後用 FMGB 滴定活性 FX（FXa）來測定儲備溶液中之能夠變得具有催化活性之

FX 的濃度。FX 酶原儲備物首先由供應商用 DFP（二異丙基氟磷酸）及 EGR-cmk 進行預處理以降低背景 FXa 活性。FXa 活化反應物係以最終體積 50-100 μL、以 FX 最終濃度 10 μM（基於 A_{280} 吸光度及消光係數 1.16）製備於含有 100 mM Tris、50 mM NaCl、5 mM $CaCl_2$、0.1% PEG 8000 之反應緩衝液（pH 8.1）中。藉由在 37℃下添加勒塞耳氏奎蛇毒（RVV-Xase；Heamatologic Technologies 公司）至最終濃度 5 μg/mL（每 100 μL 反應物 5 μL 98 μg/mL 稀釋液或每 50 μL 反應物 2.5 μL）來起始活化，持續 45-60 分鐘之活化時間（藉由每 15 分鐘收集樣品且測試 Spectrafluor FXa 螢光受質之分解之增加而先前確定為呈現完全活化）。反應物用 1/10 體積之含有 100 mM Tris、50 mM NaCl、5 mM、100 mM EDTA、0.1% PEG 8000 之中止緩衝液（pH 8.1）中止。

B.活性位點滴定

以 1 mL 反應體積在連續攪拌下在 0.4 cm×1 cm 石英比色管中進行活性位點滴定分析。反應物含有 100-400 nM 新鮮活化之 FXa 及 5 μM FMGB 於含有 30 mM Hepes、135 mM NaCl、1 mM EDTA 及 0.1% PEG 8000 之分析緩衝液（pH 7.4）中。FMGB 在 0.01 M 之儲備濃度（基於乾重）下製備於 DMF 中且濃度藉由使用消光係數 19,498 M^{-1} cm^{-1} 在 452 nm 下於磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）（pH 7.2）中進行吸光度光譜分析加以確認。藉由添加 5 μL 1 mM FMGB（5 μM 最終濃度）至 1 mL 1x分析緩衝液中且持續約 150-200 秒首次量測 FMGB 之背景水解來起始分析，隨後添加 FXa 至最終濃度約 100-400 nM。再持續 3600 秒追蹤在反應之爆發期中之螢光素螢光的釋放。

使用自由螢光素之標準曲線確定在 FXa 催化 FMGB 之後釋放之螢光素

的量。螢光素標準溶液係在約 70-150 mM 之儲備濃度下新鮮製備於 DMF 中且藉由在標準條件下在 496 nm 下使用消光係數 89,125 M^{-1} cm^{-1} 於 0.1 N NaOH 中進行吸光度光譜分析來確認準確濃度。接著藉由將吸光度校正之螢光素標準物以 20 nM 步進至最終濃度 260-300 nM 滴定入 1×分析緩衝液中來製備自由螢光素之標準曲線。

在資料分析中，將反應跡線引入 Graphpad Prism 套裝軟體中且背景水解之影響藉由外插初始量測之典型地小於總螢光爆發之 5%的自發 FMGB 水解速率自曲線減去。校正曲線相對於具有線性分量（以說明緩慢去醯速率）之單一指數方程式形式 Δ 螢光= $Amp(1-e^{-kt})+Bt$ 擬合，其中 Amp =在以上概述之飽和分析條件下之爆發期振幅，k 為觀測之醯基酶形成的一級速率常數且 B 為與 FMGB 之完全轉換相關之體積速率常數（bulk rate constant）。藉由相對於螢光素標準曲線比較振幅之擬合參數來計算活性 FXa 蛋白酶之濃度。量測多個分析之值，取平均值且確定標準偏差。製劑中之活性 FXa 之量直接表示儲備製劑中之可由 FIXa 活化之 FX 的濃度。當計算欲用於間接分析，諸如以下實施例 4 中所述之輔因子依賴性分析中之 FX 之濃度時，採用此活性位點滴定值。

實施例 3

FIX 之活化及使用活性位點滴定劑 4-甲基傘酮醯基 *p*-胍基苯甲酸酯（MUGB）測定催化活性蛋白酶（FIXa）濃度

藉由用第十一 a 因子（FXIa；Heamatologic Technologies 公司）活化 FIX 樣品（包括 FIX 變異體），隨後用 4-甲基傘酮醯基 *p*-胍基苯甲酸酯（MUGB）滴定活性第九因子（FIXa）來測定 FIX 酶原儲備溶液中之能夠變得具有催

化活性之第九因子（FIX）的濃度。

A.使 FIX 活化成 FIXa

FIX 多胜肽製劑中之總蛋白質濃度係藉由使用為各變異體所特有之消光係數（亦即 ε_{280} =Tyr 殘基數 × 1490 + Trp 殘基數 × 5500 + Cys 殘基數 × 125）獲得之 A_{280} 吸光度測定。FIX 至 FIXa 之活化反應物係以最終體積 200-500 μL 在 FIX 最終濃度 10 μM 下製備於含有 100 mM Tris、50 mM NaCl、5 mM $CaCl_2$、0.1% PEG 8000 之反應緩衝液（pH 8.1）中。藉由在 37℃ 下添加 FXIa 或經生物素標記之 FXIa 至最終濃度 20 nM 來起始活化，持續 60 分鐘之活化時間。60 分鐘活化時間係藉由每 15 分鐘收集樣品且藉由 SDS-PAGE 分析總分解而先前確定為呈現完全活化。

用於活化反應中之自由 FXIa 或經生物素標記之 FXIa 接著使用產生等效結果之兩種方法之一自樣品移除，該兩種方法各自移除 95-97%以上之催化 FXIa。在用於移除自由 FXIa 之第一方法中，用 FXIa 起始之活化反應物在 37℃ 下與抗-FXIa 單株抗體（Abcam 20377）混合至最終濃度 50 nM，持續 60 分鐘。在抗體捕捉自由 FXIa 之後，在室溫下添加洗滌之蛋白質 G Dynal 珠粒（30 mg/mL；Invitrogen）至最終濃度 25% vol:vol，再持續 120 分鐘。根據製造商說明書自溶液移除 Dynal 珠粒。在用於移除經生物素標記之 FXIa 之第二方法中，使用經生物素標記之 FXIa 之活化反應物在室溫下與抗生蛋白鏈菌素（Streptavidin）Dynal 珠粒（10 mg/mL；Invitrogen）混合至最終濃度 10% vol:vol，持續 60 分鐘。接著根據製造商說明書移除 Dynal 珠粒。在移除 FXIa 之後，藉由使用為各變異體所特有之消光係數（如上所述）獲得之 A_{280} 吸光度測定活化 FIXa 樣品之總蛋白質濃度。

B. FIXa 之活性位點滴定

藉由用螢光酯受質 4-甲基傘酮醯基 *p*'-胍基苯甲酸酯（MUGB）滴定 FIXa 樣品來測定活化儲備溶液中之催化活性 FIXa 的濃度。基本上如藉由 Payne 等人（*Biochemistry* (1996) 35:7100-7106）所述，在加以用以說明 MUGB 與 FIXa 之較慢反應性之少許微小修改的情況下進行原理滴定分析。MUGB 易於與 FIXa 而非 FIX 或非活性蛋白酶在 MUGB 之濃度飽和且去醯作用尤其緩慢且限制催化速率之條件下反應以形成實際上穩定之醯基酶中間物。在此等條件下，FIXa 蛋白酶經歷單一催化轉換以釋放 4-甲基傘酮螢光團（4-MU）。當初始螢光爆發相對於 4-MU 螢光之外部濃度標準曲線校正時，可計算活性位點之濃度。

分析係以 1 mL 反應體積在連續攪拌下用含有 50 mM Hepes、100 mM NaCl、5 mM $CaCl_2$ 及 0.1% PEG 8000 之分析緩衝液（pH 7.6）在 0.4 cm × 1 cm 石英比色管中進行。MUGB 在 0.04 M 之儲備濃度（基於乾重）下製備於 DMSO 中且於 DMSO 中稀釋至 2 mM 之操作濃度。藉由添加 4 μL 2 mM MUGB 至 1x分析緩衝液中之最終濃度為 8 μM 且持續約 200-300 秒首次量測 MUGB 之背景水解來起始滴定分析，隨後添加 FIXa 或 FIXa 變異體至最終濃度 100-200 nM（基於在移除 FXIa 之後測定之活化反應的總蛋白質濃度）。持續總計 2 小時追蹤在反應之爆發期中之 4-MU 螢光之釋放以自初始爆發期及後續穩態期獲得足夠資料。

使用 4-MU 之標準曲線確定在 FIXa 催化 MUGB 之後釋放之 4-MU 的量。4-MU 標準溶液係在 0.5 M 之儲備濃度下製備於 DMSO 中且濃度藉由使用消光係數 19,000 M^{-1} cm^{-1} 在 360 nm 下於 50 mM Tris 緩衝液（pH 9.0）中進行吸

光度光譜分析加以確認。藉由將吸光度校正之 4-MU 以 20 nM 步進至最終濃度 260-300 nM 4-MU 滴定入 1x分析緩衝液中來製備自由 4-MU 之標準曲線。

在資料分析中，將反應跡線引入 Graphpad Prism 套裝軟體中且背景水解之影響藉由外插初始量測之典型地小於總螢光爆發之 5%的自發 MUGB 水解速率自曲線減去。校正曲線相對於具有線性分量（以說明穩態期中之緩慢去醯速率）之單一指數方程式形式Δ螢光= $Amp(1-e^{-kt})+Bt$ 擬合，其中 Amp = 在以上概述之飽和分析條件下之爆發期振幅，k 為觀測之醯基酶形成的一級速率常數且 B 為與 MUGB 之完全轉換相關之體積速率常數。藉由相對於 4-MU 標準曲線比較振幅之擬合參數來計算活性 FIXa 蛋白酶之濃度。量測多個分析之值，取平均值且確定標準偏差。接著藉由用實驗測定之完全活化樣品之活性分數值（活性 FIXa 之濃度/FIXa 之總濃度）乘 A_{280} 確定之 FIX 酶原的總濃度來確定儲備溶液中之可變得經活化之 FIX 酶原的濃度。

實施例 4

測定 FIXa 對其受質第十因子之催化活性

在螢光分析中藉由分析在由 FIXa 活化後產生之 FXa 對合成受質 Spectrafluor FXa 之活性來間接評估 FIXa 變異體對受質第十因子（FX）之催化活性　一定範圍之 FX 濃度用於計算動力學速率常數，其中受質蛋白酶（FX）超過活化蛋白酶（FIXa）之濃度至少 1000 倍。簡言之，經活化且活性位點滴定之 FIXa 與重組 FVIII、磷脂微脂粒及 α-凝血酶（以將 FVIII 活化成 FVIIIa）一起在含鈣緩衝液中培育，從而形成第十因子酶（Xase）複合物。α-凝血酶之活性接著藉由添加高度特異性凝血酶抑制劑水蛭素（hirudin）來中止，隨後起始分析。FIXa 變異體（作為 Xase 複合物之一部

分）隨後與各種濃度之 FX 及螢光受質 Spectrafluor FXa（CH_3SO_2-D-CHA-Gly-Arg-AMC）混合以起始分析。接著在一段時期內連續評估在由 FXa 催化 Spectrafluor FXa 之後之自由螢光團 AMC（7-胺基-4-甲基香豆素）的釋放，且測定 FIXa 變異體之動力學速率常數。

A.分析方案

對於評估在 FVIIIa 及磷脂存在下 FIXa 活化 FX 之動力學速率的分析，重組 FVIII（Kogenate FS®；Bayer healthcare）首先根據製造商說明書再懸浮於 5 mL 提供之稀釋劑中。接著使用消光係數 1.567 mg^{-1} mL cm^{-1} 及分子量 163.6 kDa 藉由 280 nm 下之吸光度確定 FVIII 之莫耳濃度。如以上實施例 1-3 中所述對 FIX 變異體進行表現、純化、活化及活性位點滴定。FIXa 變異體接著連續稀釋至於 200 μL 體積之 1x緩衝液 A（20 mM Hepes/150 mM NaCl/5 mM $CaCl_2$/0.1% BSA/0.1% PEG-8000，pH 7.4）中之濃度為 16 pM。在為在 FIXa 及磷脂存在下將 FVIII 活化成 FVIIIa 作準備時，α-凝血酶（Heamatologic Technologies 公司）及水蛭素（American Diagnostica）各自於 1.0 mL 體積之 1x緩衝液 A 中分別稀釋至 64 nM 及 640 nM。復原之 FVIII 於 10 mL 體積之含有 267 μM 新鮮再懸浮之磷脂（75%磷脂醯膽鹼（PC）/25%磷脂醯絲胺酸（PS）；PS/PC 微脂粒直徑約 120 nm；Avanti Polar Lipids）的 1x緩衝液 A 中進一步稀釋至濃度 267 nM。藉由混合 600 μL 之以上 FVIII/PC/PS 溶液與 100 μL16 pM 野生型 FIXa 或 FIXa 變異體稀釋液及 50 μL 64 nM α-凝血酶溶液，隨後在 25℃下培育 15 分鐘來將 FVIII 活化成 FVIIIa。活化反應物隨後藉由在 25℃下添加 50 μL 以上 640 nM 水蛭素溶液持續 5 分鐘加以中止，隨後起始 FX 活化之動力學分析。800 μL Xase 複合物溶液中之試劑之最終

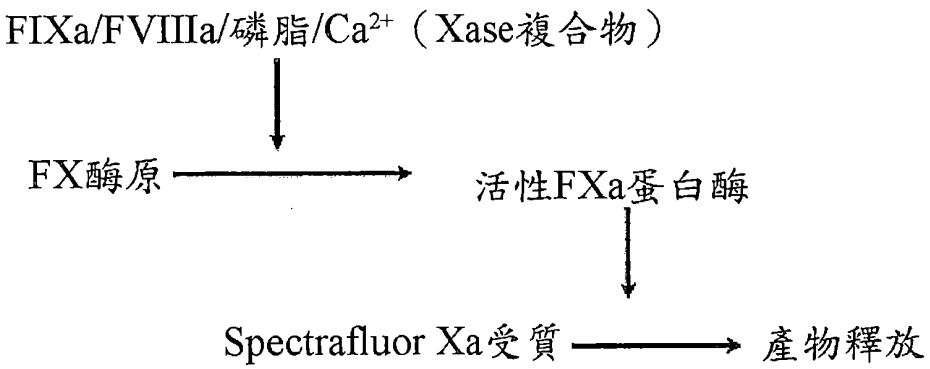
濃度如下：2 pM FIXa 變異體、200 nM FVIIIa、200 μM PC/PS 微脂粒、4 nM α-凝血酶（經抑制）及 40 nM 水蛭素。

總計 25 μL 的各 Xase 複合物溶液（FIXa/FVIIIa/磷脂/Ca^{2+}）根據預定盤佈局圖（plate map）等分入 96 孔半區黑色分析盤中（4 個 FIXa 變異體/盤）。製備 900 nM 經活性位點滴定且 DFP/EGR-cmk 處理之 FX（參見以上實施例 2）於 5.6 mL 含有 1.0 mM Spectrafluor Xa 受質之 1×緩衝液 A 中之溶液。此代表所測試之最高 FX 濃度及足夠供 4 個分析使用之體積。FX/Spectrafluor Xa 溶液接著於 8 通道深孔聚丙烯盤中用最終體積 2.5 mL 之含有 1.0 mM Spectrafluor Xa 之 1×緩衝液 A 連續稀釋 1.8 倍，從而產生最終 900 nM、500 nM、277.8 nM、154.3 nM、85.7 nM、47.6 nM、25.6 nM 及 0nM FX 稀釋液。或者，在一些分析中，FX/Specrafluor Xa 溶液接著於 12 通道深孔聚丙烯盤中用最終體積 2.5 mL 之含有 1.0 mM Spectrafluor Xa 之 1×緩衝液連續稀釋 1.5 倍，從而產生最終 900 nM、600 nM、400 nM、266.7 nM、177.8 nM、118.5 nM、79.0 nM、52.7 nM、35.1 nM、23.4 nM、15.6 nM 及 0 nM FX 稀釋液。分析反應典型地係使用經程控以將 25 μL FX/Spectrafluor Xa 稀釋液分配入含有 25 μL 各 FIXa 變異體（Xase 複合物）之 4 個分析盤中的 BioMek FX 液體處理系統起始。分析中之試劑之最終濃度如下：1 pM FIXa、100 nM FVIIIa、100 μM PC/PS 微脂粒、0.5 mM Spectrafluor Xa、2 nM α-凝血酶（經抑制）、20 nM 水蛭素及 0 nM 至 450 nM 之 FX 稀釋液。在 37℃下在 SpectraMax 螢光盤讀取器中監測反應 30 分鐘。自由 AMC 之標準曲線在使用涵蓋 0 μM 至 100 μM AMC 之劑量範圍進行之後續資料分析計算中充當 RFU 至 μM 之換算因數。

B.資料分析

用於確定FIXa催化FX之穩態動力學之所有方程式皆基於Petersen,等人,(1985) Biochem. J. 225:149-158 中之參考文獻「Zymogen-Activation Kinetics: Modulatory effects of trans-4-(aminomethyl)cyclohexane-1-carboxylic acid and poly-D-lysine on plasminogen activation」中所述的方程式。由流程A（參見下文）所說明之系統之穩態動力學的理論係用表示產物之拋物線累積之方程式（1）的表述式所描述。

流程A：



根據流程A之機制，a_0為活化蛋白酶（FIXa）之濃度，z_0為酶原（FX）之濃度，k_a及K_z表示活化劑催化酶原轉化成活性酶（FXa）之k_{cat}及K_M，而k_e及K_s表示FXa在一段既定時間t內將受質轉化成產物之k_{cat}及K_M：

方程式（1）

$$p = a_0 \frac{k_a[z_0]}{K_z + [z_0]} * \frac{k_e[S_0]}{K_s + [S_0]} * \frac{t^2}{2}$$

在進程曲線之分析中，方程式（1）以方程式（2）形式再計算，其中FXa水解螢光受質之穩態動力學係獨立確定且由複合常數k_2置換。

方程式（2）

$$p = a_0 \frac{k_a[z_0]}{K_z + [z_0]} * k_2 * \frac{t^2}{2}$$

在 1×緩衝液 A 中，FXa 對 Spectrofluor FXa 之活性獨立地經測定為具有 K_M 313.0 μM 及 k_{cat} 值 146.4 s^{-1}。將此等值代入方程式（3）中產生 k_2 校正因數 90 s^{-1}。

方程式（3）

$$k_2 = \frac{k_e[S_0]}{K_M + [S_0]}$$

為測定 FIXa 催化活性之程度，用 SoftMax Pro 應用程式（Molecular Devices）收集之原始資料以.XML 檔案或.TXT 檔案形式輸出。用用於在 Microsoft Excel 試算表環境內進行自動曲線擬合及統計分析之套裝軟體 XLfit4（IDBS Software）或使用 XE Runner 資料分析模組直接在 ActivityBase 套裝軟體（IDBS Software）內進行進一步非線性資料分析。創建試算表模板以相對於藉由方程式（4）給出之標準等軸雙曲線之函數（亦即麥卡里斯夢騰（Michaelis Menten）方程式）自動擬合測試之 FIXa 變異體在各 FX 濃度下之拋物線反應速度（μM/sec^2）以產生 V_{max} 及 K_M 之擬合值。

方程式（4）

$$\text{反應速度（}\mu\text{M/sec}^2\text{）} = \frac{V_{max}[S_0]}{K_M + [S_0]}$$

所測試之 FIXa 變異體之 k_{cat} 值接著由方程式（5）自 V_{max}（μM/sec^2）之擬合值計算。

方程式（5）

$$k_{cat} = \frac{V_{max}}{[FIXa] * 0.5 * k_2}$$

特異性常數 k_{cat}/K_M 係直接自 K_M 之擬合值計算及由以上方程式（5）之評估獲得之計算 k_{cat} 加以計算。

表 14-19 展示所分析之各 FIXa 變異體之催化活性。亦分析重組野生型 FIXa（稱為 Catalyst Biosciences WT；如以上在實施例 1 中所述產生）、血漿純化之 FIXa（Haematologic Technologies 公司）及 BeneFIX®（第九凝血因子（重組）; Wyeth）。表 14-15 呈現表示為催化活性之動力學常數 k_{cat}/K_M（$M^{-1}s^{-1}$）以及表示為野生型 FIXa 之活性之百分比的結果，其中活性為各 FIXa 變異體對其受質 FX 之催化活性 k_{cat}/K_M（$M^{-1}s^{-1}$）。個別速率常數 k_{cat} 及 K_M 分別提供在表 16-17 及 18-19 中。**$$**表 15、17 及 19 反映其他 FIXa 變異體之資料且提供經計算以包括表 14、16 及 18 中之 FIXa 變異體之其他實驗平行測定值（n）的新總平均值。當 FIXa 變異體之活性與野生型 FIXa 進行比較時，其與使用與用於變異 FIXa 多胜肽相同之條件表現及純化之重組野生型 FIXa 多胜肽進行比較以確保任何活性差異皆為突變之結果，而非例如與不同表現系統相關之轉譯後修飾之差異的結果。因此，用於比較之野生型 FIXa 多胜肽為如實施例 1 中所述，由選殖 SEQ ID NO:1 所示之 FIX 基因產生且自 CHOX 細胞以胺基酸序列於 SEQ ID NO:3 所示之多胜肽形式表現的重組野生型 FIXa（亦即 Catalyst Biosciences WT FIX 多胜肽）。亦提供各動力學參數之標準偏差（S.D.）、變化係數（呈百分比形式；%CV）及進行之分析數（n）。

FIXa 變異體之所觀測之催化活性範圍為自少許變異體（例如 FIXa-F314N/H315S、FIXa-G317N、FIXa-R318N/A320S 及 FIXa-K400E/R403E）

中無可偵測 Xase 活性至相較於野生型 FIXa，FX 之活化之 k_{cat}/K_M 增加 10 倍以上。相較於野生型 FIXa，一些變異體顯示顯著增加之催化活性，該等變異體包括 FIXa-R338E、FIXa-R338A、FIXa-T343R、FIXa-E410N 及其組合，諸如 FIXa-R318Y/R338E/E410N、FIXa-R318Y/R338E/R402E/E410N、FIXa-R318Y/R338E/T343R/R402E/E410N、FIXa-R318Y/R338E/T343R/E410N 及 FIXa-R338E/T343R 顯示催化活性之一些最大增加。儘管具有單一或多個其他糖基化位點之若干 FIXa 變異體顯示接近於野生型活性（例如 FIXa-I251S、FIXa-D85N/I251S、FIXa-K63N、FIXa-K247N/N249S 及 FIXa-K63N/K247N/N249S）或當與其他突變組合時顯示改良之活性（例如 FIXa-K247N/N249S/R338E/T343R/R403E 及 FIXa-K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N），但其他 FIXa 變異體顯示催化活性降低。催化活性增大歸因於 k_{cat} 或 K_M 或最通常為兩種參數之改良。

表 14：FIXa 變異體之催化活性（k_{cat}/K_M）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T[148]A）	4.1E+07	2.1E+07	51%	91%	125
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	5.2E+07	2.2E+07	41%	117%	120
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	4.5E+07	2.5E+07	56%	100%	31
N157D	N[157]D	2.9E+07	8.1E+06	28%	64%	2
Y155F	Y[155]F	4.1E+07	1.3E+05	0%	93%	2
A103N/N105S/ Y155F	A[103]N/N[105]S/ Y[155]F	3.9E+07	1.4E+06	4%	88%	2
D104N/K106S/ Y155F	D[104]N/K[106]S/ Y[155]F	3.6E+07	1.0E+06	3%	81%	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	3.7E+07	1.4E+07	38%	82%	9

突變（成熟FIX編號）	突變(胰凝乳蛋白酶編號)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M之%	n
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	3.8E+07	1.3E+07	34%	86%	9
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	2.8E+07	6.7E+06	24%	62%	7
D85N	D[85]N	7.3E+07	2.8E+07	38%	164%	15
T148A	T[148]A	4.0E+07	2.5E+07	62%	89%	30
T148A†	T[148]A†	2.3E+07	7.6E+06	33%	52%	7
K5A	K[5]A	5.6E+07	4.5E+06	8%	125%	2
D64N	D[64]N	1.0E+07	1.9E+06	19%	22%	2
D64A	D[64]A	2.5E+06	1.1E+06	47%	5%	2
N167D	N[167]D	3.1E+07	1.1E+07	34%	69%	2
N167Q	N[167]Q	3.5E+07	1.9E+07	53%	79%	4
S61A	S[61]A	4.8E+07	2.5E+07	52%	108%	4
S53A	S[53]A	3.5E+07	1.7E+07	48%	78%	3
T159A	T[159]A	3.7E+07	1.2E+07	33%	82%	3
T169A	T[169]A	4.7E+07	2.0E+07	43%	106%	3
T172A	T[172]A	5.0E+07	2.6E+07	52%	112%	3
T179A	T[179]A	5.5E+07	1.3E+07	23%	122%	3
Y155H	Y[155]H	5.0E+07	1.4E+07	27%	113%	3
Y155Q	Y[155]Q	5.4E+07	2.0E+07	36%	121%	3
S158A	S[158]A	3.6E+07	1.1E+06	3%	81%	2
S158D	S[158]D	4.0E+07	9.3E+05	2%	89%	2
S158E	S[158]E	3.7E+07	3.5E+06	9%	82%	2
N157Q	N[157]Q	3.2E+07	2.8E+06	9%	72%	2
D203N/F205T	D39N/F41T	2.2E+07	1.2E+07	53%	50%	12
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	3.0E+07	6.4E+06	22%	66%	5
K228N	K63N	3.6E+07	1.7E+07	49%	80%	13
D85N/K228N	D[85]N/K63N	4.6E+07	1.5E+07	32%	104%	6
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	2.9E+07	1.0E+07	35%	64%	3
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	2.6E+07	7.6E+06	29%	59%	3
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	4.5E+07	2.4E+06	5%	101%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	5.9E+07	1.1E+07	19%	132%	2
I251S	I86S	5.9E+07	1.2E+07	21%	132%	13
D85N/I251S	D[85]N/I86S	5.6E+07	1.1E+07	20%	124%	5
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	3.3E+07	6.4E+06	19%	75%	5
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	3.9E+07	2.6E+07	67%	87%	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	2.9E+07	1.1E+06	4%	66%	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	6.7E+07	5.9E+06	9%	149%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
A262S	A95bS	2.4E+07	1.0E+07	42%	54%	8
K413N	K243N	2.9E+07	1.7E+07	58%	64%	5
E410N	E240N	1.3E+08	8.6E+07	65%	297%	21
E410N*	E240N*	3.0E+07	1.1E+07	36%	66%	11
E239N	E74N	2.0E+07	1.1E+07	58%	44%	9
T241N/H243S	T76N/H78S	1.9E+07	5.7E+05	3%	42%	2
K247N/N249S	K82N/N84S	5.4E+07	1.7E+07	32%	122%	11
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	5.1E+07	9.6E+06	19%	113%	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	4.0E+07	5.2E+06	13%	90%	6
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	3.2E+07	3.3E+06	10%	72%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	3.2E+07	1.1E+07	36%	71%	3
L321N	L153N	1.6E+07	2.0E+06	13%	35%	2
F314N/H315S	F145N/H147S	無活性	n.d.	n.d.	0%	4
S319N/L321S	S151N/L153S	2.8E+07	2.2E+07	78%	64%	3
N260S	N95S	1.8E+07	1.2E+07	66%	39%	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	1.3E+07	6.6E+06	51%	29%	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	1.9E+07	1.6E+07	83%	43%	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	4.3E+06	2.0E+06	46%	10%	2
Y284N	Y117N	3.5E+07	1.5E+07	42%	78%	8
G317N	G149N	無活性	n.d.	n.d.	0%	5
R318N/A320S	R150N/A152S	無活性	n.d.	n.d.	0%	8
R318A	R150A	4.9E+07	7.4E+06	15%	108%	3
R318E	R150E	1.7E+07	4.2E+06	25%	38%	3
R318Y	R150Y	7.0E+07	7.0E+06	10%	156%	3
R312Q	R143Q	1.1E+07	1.8E+06	17%	23%	3
R312A	R143A	4.6E+06	9.3E+05	20%	10%	2
R312Y	R143Y	1.2E+07	4.2E+06	36%	27%	2
R312L	R143L	2.4E+07	9.4E+06	39%	54%	2
V202M	V38M	6.6E+07	2.6E+07	39%	148%	2
V202Y	V38Y	2.5E+07	1.6E+06	6%	56%	2
D203M	D39M	4.5E+07	1.9E+07	42%	101%	5
D203Y	D39Y	3.0E+07	2.8E+06	9%	67%	4
A204M	A40M	1.8E+07	1.2E+07	67%	40%	5
A204Y	A40Y	4.6E+07	7.6E+06	16%	103%	2
K400A/R403A	K230A/R233A	5.3E+06	6.9E+05	13%	12%	2
K400E/R403E	K230E/R233E	無活性	n.d.	n.d.	0%	4

突變（成熟FIX編號）	突變(胰凝乳蛋白酶編號)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M之%	n
R403A	R233A	1.4E+07	3.0E+06	22%	31%	7
R403E	R233E	5.5E+06	1.5E+06	28%	12%	6
K400A	K230A	2.0E+07	3.1E+06	16%	44%	2
K400E	K230E	9.5E+06	1.1E+06	12%	21%	2
K293E	K126E	8.1E+06	5.4E+05	7%	18%	2
K293A	K126A	2.1E+07	4.4E+06	21%	46%	2
R333A	R165A	無活性	n.d.	n.d.	0%	2
R333E	R165E	無活性	n.d.	n.d.	0%	2
R338A	R170A	1.6E+08	2.5E+07	15%	361%	2
R338E	R170E	1.8E+08	8.3E+07	45%	408%	10
R338A/R403A	R170A/R233A	5.3E+07	1.3E+07	24%	119%	6
R338E/R403E	R170E/R233E	6.2E+07	8.8E+06	14%	138%	2
K293A/R403A	K126A/R233A	5.7E+06	1.4E+06	25%	13%	2
K293E/R403E	K126E/R233E	1.3E+06	8.5E+04	6%	3%	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	2.5E+07	9.5E+06	39%	55%	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	1.7E+07	5.7E+05	3%	37%	2
R318A/R403A	R150A/R233A	1.5E+07	1.3E+06	9%	33%	2
R318E/R403E	R150E/R233E	1.2E+06	3.8E+05	33%	3%	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	7.5E+07	2.7E+07	35%	168%	21
R338E/E410N	R170E/E240N	4.6E+08	1.7E+08	38%	1018%	8
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	7.8E+07	3.7E+07	47%	175%	7
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	6.5E+07	4.6E+06	7%	145%	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	1.4E+07	2.5E+06	18%	31%	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	4.2E+07	1.7E+07	40%	94%	6
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	1.0E+08	2.3E+07	22%	234%	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	6.2E+07	1.4E+07	22%	139%	3
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	2.0E+07	2.5E+06	12%	45%	4
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	1.9E+07	4.8E+06	25%	42%	2
K228N/E410N	K63N/E240N	8.5E+07	3.4E+07	40%	190%	10
K228N/R338E	K63N/R170E	2.1E+08	6.1E+07	29%	469%	2
K228N/R338A	K63N/R170A	2.1E+08	4.6E+07	22%	473%	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	4.7E+07	6.5E+06	14%	105%	5
K228N/R338E/R	K63N/R170E/R233	4.8E+07	8.6E+06	18%	108%	2

突變（成熟FIX編號）	突變(胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M之%	n
403E	E					
R403E/E410N	R233E/E240N	2.1E+07	1.7E+06	8%	47%	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	3.4E+08	1.4E+08	39%	770%	26
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	2.6E+08	5.9E+07	23%	581%	4
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	3.7E+08	1.3E+08	33%	835%	5
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	1.2E+08	2.6E+07	22%	272%	4
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	2.7E+07	3.8E+06	14%	59%	3
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	1.2E+08	8.1E+07	69%	262%	14
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	7.3E+07	50%	327%	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.7E+08	7.9E+07	47%	377%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.9E+08	5.0E+07	27%	418%	4
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.3E+08	1.8E+06	1%	283%	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.8E+08	9.1E+06	5%	394%	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	3.9E+07	2.0E+07	52%	88%	6
R333S	R165S	1.1E+05	5.5E+04	51%	0.2%	3
R338L	R170L	2.0E+08	2.3E+07	11%	444%	3
K316N	K148N	6.2E+06	4.2E+06	69%	14%	3
K316A	K148A	6.1E+06	8.2E+05	13%	14%	3
K316E	K148E	7.1E+05	1.4E+05	19%	2%	3
K316S	K148S	3.9E+06	6.2E+05	16%	9%	3
K316M	K148M	3.1E+07	1.4E+07	46%	70%	3
E239S	E74S	3.4E+07	1.8E+07	52%	75%	3
E239A	E74A	4.9E+07	6.2E+06	13%	110%	3

突變（成熟FIX編號）	突變(胰凝乳蛋白酶編號)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M之%	n
E239R	E74R	5.6E+07	1.1E+07	19%	126%	3
E239K	E74K	5.1E+07	5.1E+06	10%	114%	3
H257F	H92F	4.8E+07	6.6E+06	14%	108%	3
H257Y	H92Y	3.4E+07	9.1E+06	27%	75%	3
H257E	H92E	2.7E+07	1.5E+07	57%	60%	3
H257S	H92S	3.5E+07	1.3E+07	36%	78%	3
T412A	T242A	4.6E+07	2.8E+07	62%	103%	5
T412V	T242V	5.8E+07	3.2E+07	55%	130%	8
E410N/T412A	E240N/T242A	8.0E+07	1.7E+07	21%	178%	4
E410N/T412V	E240N/T242V	8.8E+07	2.7E+07	30%	197%	4
E410Q	E240Q	1.2E+08	7.6E+07	63%	269%	4
E410S	E240S	1.1E+08	6.6E+07	60%	246%	12
E410A	E240A	1.1E+08	5.6E+07	50%	248%	10
E410D	E240D	6.0E+07	1.6E+07	27%	134%	4
N346D	N178D	1.9E+07	8.5E+06	44%	43%	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	1.3E+07	6.8E+06	53%	29%	2
N346Y	N178Y	9.8E+07	2.3E+07	24%	218%	8
Y345A	Y177A	1.5E+07	6.3E+06	43%	32%	4
Y345T	Y177T	5.0E+07	2.5E+07	50%	112%	4
T343R	T175R	1.7E+08	1.1E+08	66%	372%	9
T343E	T175E	4.0E+07	2.3E+07	58%	88%	4
T343Q	T175Q	7.1E+07	2.2E+07	30%	159%	3
F344I	F174I	5.4E+07	2.9E+07	54%	121%	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	9.3E+07	1.8E+07	19%	208%	3
R318Y/R338E	R150Y/R170E	1.5E+08	5.3E+07	36%	331%	4
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	5.6E+07	1.2E+07	21%	126%	2
K228N/I251S	K63N/I86S	2.2E+07	5.7E+05	3%	50%	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+08	6.1E+07	39%	349%	3
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	2.0E+08	9.3E+06	5%	453%	2
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+08	2.3E+07	15%	346%	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	4.2E+07	27%	344%	4
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E41	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.2E+08	2.0E+07	16%	271%	8

突變（成熟FIX編號）	突變(膜凝乳蛋白酶編號)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M之%	n
0N						
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.7E+08	9.2E+06	6%	374%	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	3.8E+08	6.1E+07	16%	851%	7
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	1.3E+08	3.2E+07	24%	300%	3
F314N/K316S	F145N/K148S	8.8E+04	8.2E+04	94%	0.2%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	4.7E+07	30%	341%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.8E+08	6.1E+07	33%	408%	6
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.0E+08	7.6E+06	7%	232%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8.8E+07	6.5E+06	7%	197%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	2.3E+08	6.6E+07	28%	516%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	3.0E+08	1.3E+08	42%	674%	7
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	1.8E+08	6.2E+07	34%	401%	4
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	3.3E+08	1.2E+08	37%	730%	8
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	3.8E+07	1.2E+07	32%	86%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	6.3E+07	3.3E+06	5%	142%	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	2.3E+07	1.1E+07	48%	51%	5
Y155F/K228N/	Y[155]F/K63N/K8	5.3E+07	5.5E+06	10%	118%	2

突變(成熟FIX編號)	突變(胰凝乳蛋白酶編號)	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M之%	n
K247N/N249S	2N/N84S					
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.2E+08	3.8E+07	33%	258%	3
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	1.9E+08	5.0E+07	26%	424%	4
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	2.6E+08	7.4E+07	29%	577%	4
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	8.0E+07	3.4E+07	42%	178%	4
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	3.0E+08	8.3E+07	28%	661%	6
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	2.4E+08	1.4E+08	60%	536%	4
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.3E+07	6.6E+05	1%	117%	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8.8E+07	7.9E+06	9%	196%	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	7.0E+07	2.4E+07	35%	156%	2
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	3.1E+07	9.1E+06	30%	68%	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	6.2E+07	1.8E+07	30%	139%	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	2.9E+07	2.6E+06	9%	64%	2
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	1.9E+07	4.2E+06	22%	43%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	9.8E+06	3.0E+06	30%	22%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	8.2E+06	3.9E+06	47%	18%	2
K247N/N249S/	K82N/N84S/N95S/	9.7E+07	8.7E+06	9%	217%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N					
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	2.2E+06	7.4E+05	34%	5%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	5.4E+08	1.6E+08	29%	1217%	3
R338E/T343R	R170E/T175R	6.0E+08	1.7E+08	29%	1329%	4

†於 BHK-21 細胞中產生；*E410N 之 80%糖基化形式

表 15：FIXa 變異體之催化活性（k_{cat}/K_M）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T[148]A）	4.3E+07	2.3E+07	54%	92%	140
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	5.6E+07	2.6E+07	46%	122%	200
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	4.6E+07	2.5E+07	54%	100%	33
N157D	N[157]D	2.9E+07	8.1E+06	28%	62%	2
Y155F	Y[155]F	4.1E+07	1.3E+05	0%	90%	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	3.9E+07	1.4E+06	4%	85%	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	3.6E+07	1.0E+06	3%	78%	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	3.7E+07	1.4E+07	38%	80%	9
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	3.8E+07	1.3E+07	34%	83%	9
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	2.8E+07	6.7E+06	24%	60%	7
D85N	D[85]N	7.0E+07	2.7E+07	39%	153%	17
T148A	T[148]A	4.0E+07	2.2E+07	54%	88%	44
T148A†	T[148]A†	2.3E+07	7.6E+06	33%	50%	7
K5A	K[5]A	5.5E+07	9.3E+06	17%	120%	4
D64N	D[64]N	1.0E+07	1.9E+06	19%	22%	2
D64A	D[64]A	2.5E+06	1.1E+06	47%	5%	2
N167D	N[167]D	3.1E+07	1.1E+07	34%	67%	2
N167Q	N[167]Q	3.5E+07	1.9E+07	53%	76%	4
S61A	S[61]A	4.8E+07	2.5E+07	52%	105%	4
S53A	S[53]A	3.5E+07	1.7E+07	48%	76%	3

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
T159A	T[159]A	3.7E+07	1.2E+07	33%	80%	3
T169A	T[169]A	4.7E+07	2.0E+07	43%	103%	3
T172A	T[172]A	5.0E+07	2.6E+07	52%	109%	3
T179A	T[179]A	5.5E+07	1.3E+07	23%	119%	3
Y155H	Y[155]H	5.0E+07	1.4E+07	27%	109%	3
Y155Q	Y[155]Q	5.4E+07	2.0E+07	36%	117%	3
S158A	S[158]A	3.6E+07	1.1E+06	3%	79%	2
S158D	S[158]D	4.0E+07	9.3E+05	2%	86%	2
S158E	S[158]E	3.7E+07	3.5E+06	9%	80%	2
N157Q	N[157]Q	3.2E+07	2.8E+06	9%	70%	2
D203N/F205T	D39N/F41T	2.2E+07	1.2E+07	53%	49%	12
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	3.0E+07	6.4E+06	22%	64%	5
K228N	K63N	3.6E+07	1.7E+07	49%	77%	13
D85N/K228N	D[85]N/K63N	4.6E+07	1.5E+07	32%	101%	6
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	2.9E+07	1.0E+07	35%	63%	3
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	2.6E+07	7.6E+06	29%	57%	3
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	4.5E+07	2.4E+06	5%	98%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	5.9E+07	1.1E+07	19%	129%	2
I251S	I86S	5.9E+07	1.2E+07	21%	128%	13
D85N/I251S	D[85]N/I86S	5.6E+07	1.1E+07	20%	121%	5
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	3.3E+07	6.4E+06	19%	73%	5
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	3.9E+07	2.6E+07	67%	84%	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	2.9E+07	1.1E+06	4%	64%	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	6.7E+07	5.9E+06	9%	145%	2
A262S	A95bS	2.4E+07	1.0E+07	42%	52%	8
K413N	K243N	2.8E+07	1.4E+07	51%	60%	7
E410N	E240N	1.3E+08	7.7E+07	60%	277%	27
E410N*	E240N*	3.0E+07	1.1E+07	36%	65%	10
E239N	E74N	2.0E+07	1.1E+07	58%	43%	9
T241N/H243S	T76N/H78S	1.9E+07	5.7E+05	3%	41%	2
K247N/N249S	K82N/N84S	5.4E+07	1.7E+07	32%	118%	11
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	5.1E+07	9.6E+06	19%	110%	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	4.0E+07	5.2E+06	13%	87%	6
D104N/K106S/	D[104]N/K[106]S/	3.2E+07	3.3E+06	10%	69%	2

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
K247N/N249S	K82N/N84S					
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	3.2E+07	1.1E+07	36%	69%	3
L321N	L153N	1.6E+07	2.0E+06	13%	34%	2
F314N/H315S	F145N/H147S	4.4E+05	3.7E+04	8%	1%	2
K392N/K394S	K222N/K224S	0.0E+00	n.d.	n.d.	0%	0
S319N/L321S	S151N/L153S	2.8E+07	2.2E+07	78%	62%	3
N260S	N95S	1.8E+07	1.2E+07	66%	38%	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	1.3E+07	6.6E+06	51%	28%	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	1.9E+07	1.6E+07	83%	42%	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	4.3E+06	2.0E+06	46%	9%	2
Y284N	Y117N	3.5E+07	1.5E+07	42%	76%	8
G317N	G149N	4.6E+04	n.d.	n.d.	0%	1
R318N/A320S	R150N/A152S	2.3E+05	2.1E+05	89%	1%	3
R318A	R150A	4.5E+07	6.4E+06	14%	98%	2
R318E	R150E	1.7E+07	4.2E+06	25%	37%	3
R318Y	R150Y	7.0E+07	7.0E+06	10%	151%	3
R312Q	R143Q	1.1E+07	1.8E+06	17%	23%	3
R312A	R143A	4.6E+06	9.3E+05	20%	10%	2
R312Y	R143Y	1.2E+07	4.2E+06	36%	26%	2
R312L	R143L	2.4E+07	9.4E+06	39%	53%	2
V202M	V38M	6.6E+07	2.6E+07	39%	143%	2
V202Y	V38Y	2.5E+07	1.6E+06	6%	55%	2
D203M	D39M	4.5E+07	1.9E+07	42%	98%	5
D203Y	D39Y	3.0E+07	2.8E+06	9%	65%	4
A204M	A40M	1.8E+07	1.2E+07	67%	39%	5
A204Y	A40Y	4.6E+07	7.6E+06	16%	100%	2
K400A/R403A	K230A/R233A	5.3E+06	6.9E+05	13%	12%	2
K400E/R403E	K230E/R233E	4.3E+05	3.1E+04	7%	1%	3
R403A	R233A	1.4E+07	3.0E+06	22%	30%	7
R403E	R233E	5.5E+06	1.5E+06	28%	12%	6
K400A	K230A	2.0E+07	3.1E+06	16%	43%	2
K400E	K230E	9.5E+06	1.1E+06	12%	21%	2
K293E	K126E	8.1E+06	5.4E+05	7%	17%	2
K293A	K126A	2.1E+07	4.4E+06	21%	45%	2
R333A	R165A	1.6E+05	1.1E+04	7%	0%	2
R333E	R165E	1.3E+04	n.d.	n.d.	0%	1
R338A	R170A	1.6E+08	2.5E+07	15%	350%	2
R338E	R170E	1.8E+08	8.3E+07	45%	396%	10
R338A/R403A	R170A/R233A	5.3E+07	1.3E+07	24%	115%	6

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
R338E/R403E	R170E/R233E	6.2E+07	8.8E+06	14%	134%	2
K293A/R403A	K126A/R233A	5.7E+06	1.4E+06	25%	12%	2
K293E/R403E	K126E/R233E	1.3E+06	8.5E+04	6%	3%	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	2.5E+07	9.5E+06	39%	53%	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	1.7E+07	5.7E+05	3%	36%	2
R318A/R403A	R150A/R233A	1.5E+07	1.3E+06	9%	32%	2
R318E/R403E	R150E/R233E	1.2E+06	3.8E+05	33%	3%	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	7.5E+07	2.7E+07	35%	163%	21
R338E/E410N	R170E/E240N	4.4E+08	1.5E+08	33%	950%	12
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	1.9E+08	1.4E+08	72%	411%	17
Y155F/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/R233E/E240N	1.8E+08	6.0E+07	32%	401%	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	6.2E+07	6.3E+06	10%	134%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E	8.7E+07	5.1E+07	58%	189%	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	1.4E+07	2.5E+06	18%	30%	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	4.2E+07	1.7E+07	40%	91%	6
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	1.0E+08	2.3E+07	22%	228%	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	6.2E+07	1.4E+07	22%	135%	3
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	2.0E+07	2.5E+06	12%	44%	4
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	1.9E+07	4.8E+06	25%	41%	2
K228N/E410N	K63N/E240N	8.5E+07	3.4E+07	40%	184%	10
K228N/R338E	K63N/R170E	2.1E+08	6.1E+07	29%	455%	2
K228N/R338A	K63N/R170A	2.1E+08	4.6E+07	22%	459%	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	4.7E+07	6.5E+06	14%	102%	5
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	4.8E+07	8.6E+06	18%	105%	2
R403E/E410N	R233E/E240N	2.1E+07	1.7E+06	8%	46%	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	3.4E+08	1.2E+08	37%	727%	42
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	2.6E+08	5.9E+07	23%	564%	4

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	3.7E+08	1.3E+08	33%	810%	5
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	1.2E+08	2.6E+07	22%	264%	4
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	2.5E+07	4.7E+06	19%	54%	5
Y155F/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R233E/E240N	3.6E+07	2.9E+07	82%	78%	2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	8.2E+07	56%	320%	26
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	7.3E+07	50%	318%	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.7E+08	7.9E+07	47%	366%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.9E+08	5.0E+07	27%	406%	4
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.3E+08	1.8E+06	1%	274%	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.8E+08	9.1E+06	5%	382%	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	3.9E+07	2.0E+07	52%	85%	6
R333S	R165S	1.1E+05	5.5E+04	51%	0%	3
R338L	R170L	2.0E+08	2.3E+07	11%	431%	3
K316N	K148N	6.2E+06	4.2E+06	69%	13%	3
K316A	K148A	6.1E+06	8.2E+05	13%	13%	3
K316E	K148E	7.1E+05	1.4E+05	19%	2%	3
K316S	K148S	3.9E+06	6.2E+05	16%	9%	3
K316M	K148M	3.1E+07	1.4E+07	46%	68%	3
E239S	E74S	3.4E+07	1.8E+07	52%	73%	3
E239A	E74A	4.9E+07	6.2E+06	13%	107%	3
E239R	E74R	5.6E+07	1.1E+07	19%	122%	3
E239K	E74K	5.1E+07	5.1E+06	10%	111%	3
H257F	H92F	4.8E+07	6.6E+06	14%	105%	3
H257Y	H92Y	3.4E+07	9.1E+06	27%	73%	3
H257E	H92E	2.7E+07	1.5E+07	57%	58%	3

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
H257S	H92S	3.5E+07	1.3E+07	36%	76%	3
T412A	T242A	4.6E+07	2.8E+07	62%	100%	5
T412V	T242V	5.8E+07	3.2E+07	55%	126%	8
E410N/T412A	E240N/T242A	8.0E+07	1.7E+07	21%	173%	4
E410N/T412V	E240N/T242V	8.8E+07	2.7E+07	30%	192%	4
E410Q	E240Q	1.2E+08	7.6E+07	63%	261%	4
E410S	E240S	1.1E+08	6.6E+07	60%	239%	12
E410A	E240A	1.1E+08	5.6E+07	50%	241%	10
E410D	E240D	6.0E+07	1.6E+07	27%	130%	4
N346D	N178D	1.9E+07	8.5E+06	44%	42%	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	1.3E+07	6.8E+06	53%	28%	2
N346Y	N178Y	9.8E+07	2.3E+07	24%	212%	8
Y345A	Y177A	1.5E+07	6.3E+06	43%	32%	4
Y345T	Y177T	5.0E+07	2.5E+07	50%	108%	4
T343R	T175R	1.4E+08	1.0E+08	70%	313%	12
T343E	T175E	4.0E+07	2.3E+07	58%	86%	4
T343Q	T175Q	7.1E+07	2.2E+07	30%	154%	3
F344I	F174I	5.4E+07	2.9E+07	54%	118%	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	9.3E+07	1.8E+07	19%	202%	3
R318Y/R338E	R150Y/R170E	1.5E+08	5.3E+07	36%	322%	4
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	5.6E+07	1.2E+07	21%	122%	2
K228N/I251S	K63N/I86S	2.2E+07	5.7E+05	3%	48%	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+08	6.1E+07	39%	339%	3
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+08	4.1E+07	25%	356%	5
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+08	2.3E+07	15%	336%	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	4.2E+07	27%	334%	4
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.2E+08	2.0E+07	16%	263%	8
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.7E+08	9.2E+06	6%	363%	2
I251S/R318Y/R	I86S/R150Y/R170	3.9E+08	7.4E+07	19%	849%	10

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
338E/E410N	E/E240N					
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	1.3E+08	3.2E+07	24%	291%	3
F314N/K316S	F145N/K148S	8.8E+04	8.2E+04	94%	0%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	4.7E+07	30%	331%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.9E+08	5.7E+07	30%	405%	10
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.5E+08	4.2E+07	28%	324%	6
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8.8E+07	6.5E+06	7%	192%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.3E+08	7.3E+07	54%	292%	6
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	2.3E+08	6.6E+07	28%	501%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	3.3E+08	1.3E+08	39%	717%	9
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	2.1E+08	6.1E+07	29%	458%	7
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	3.3E+08	1.2E+08	37%	708%	8
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	3.8E+07	1.2E+07	32%	83%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	6.3E+07	3.3E+06	5%	137%	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	2.3E+07	1.1E+07	48%	49%	5
Y155F/K228N/	Y[155]F/K63N/K8	5.3E+07	5.5E+06	10%	115%	2

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
K247N/N249S	2N/N84S					
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+08	8.4E+07	51%	352%	17
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.1E+08	4.4E+07	40%	239%	7
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.2E+08	5.3E+07	44%	263%	5
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	1.6E+08	6.3E+07	40%	342%	6
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	2.5E+08	9.2E+07	37%	538%	6
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	8.0E+07	3.4E+07	42%	173%	4
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	3.0E+08	8.3E+07	28%	642%	6
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	2.6E+08	1.2E+08	46%	571%	11
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.3E+07	6.6E+05	1%	114%	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8.8E+07	7.9E+06	9%	190%	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	7.0E+07	2.4E+07	35%	152%	2
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	3.1E+07	9.1E+06	30%	66%	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	6.2E+07	1.8E+07	30%	135%	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	2.9E+07	2.6E+06	9%	62%	2

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	1.9E+07	4.2E+06	22%	42%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	9.8E+06	3.0E+06	30%	21%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	8.2E+06	3.9E+06	47%	18%	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.7E+07	2.6E+07	38%	145%	6
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.7E+07	3.6E+07	64%	124%	5
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	2.2E+06	7.4E+05	34%	5%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	4.2E+08	1.4E+08	33%	907%	13
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	3.0E+08	8.3E+07	28%	640%	4
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2.2E+08	1.2E+08	52%	487%	5
R338E/T343R	R170E/T175R	5.2E+08	1.6E+08	31%	1120%	7
T343R/N346Y	T175R/N178Y	9.6E+07	4.4E+07	46%	208%	11
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	1.2E+08	2.1E+07	16%	270%	3
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	3.1E+08	1.1E+08	37%	663%	5
T343R/N346D	T175R/N178D	1.6E+07	2.6E+06	16%	36%	2
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	8.2E+07	3.2E+06	4%	177%	2
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	8.3E+07	3.6E+07	44%	180%	6
R318Y/R338E/	R150Y/R170E/Y1	2.3E+07	7.6E+06	33%	49%	3

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
Y345A/N346D/R403E/E410N	77A/N178D/R233E/E240N					
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	9.5E+07	6.6E+07	69%	206%	5
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	2.3E+08	1.6E+08	71%	496%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	1.0E+07	4.5E+06	45%	22%	3
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	2.7E+07	1.2E+07	44%	58%	10
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	1.1E+08	2.4E+07	23%	229%	3
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	1.9E+08	2.9E+07	15%	422%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	1.6E+08	7.4E+07	45%	357%	4
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	2.6E+08	1.7E+08	65%	563%	4
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	3.4E+08	1.6E+08	48%	728%	16
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	3.7E+08	1.2E+08	32%	794%	4
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	5.8E+07	1.8E+07	31%	125%	3
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	2.6E+08	5.0E+07	19%	571%	2
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	3.0E+08	8.2E+07	27%	650%	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	2.4E+08	1.0E+08	42%	524%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	4.0E+08	1.5E+08	37%	864%	11

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	3.8E+08	1.5E+08	40%	824%	5
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2.1E+08	7.2E+07	34%	463%	7
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.4E+08	5.0E+07	37%	296%	5
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2.9E+08	1.1E+08	38%	638%	7
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	1.5E+08	6.0E+07	39%	335%	5
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	4.1E+08	1.4E+08	34%	880%	12
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	3.0E+08	1.1E+08	37%	646%	5
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	2.0E+08	7.7E+07	39%	429%	5
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	3.1E+08	9.6E+07	31%	663%	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	2.9E+08	1.0E+08	35%	629%	6
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	9.4E+07	3.1E+07	33%	203%	6
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	3.0E+08	1.6E+07	5%	651%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	4.4E+08	1.7E+08	39%	962%	14
Y155F/K247N/	Y[155]F/K82N/N8	8.5E+07	2.7E+07	31%	184%	4

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
N249S/T343R/R403E	4S/T175R/R233E					
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	2.9E+08	5.0E+06	2%	630%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	4.1E+08	2.2E+08	55%	886%	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	3.7E+08	1.1E+07	3%	805%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	4.3E+08	1.2E+07	3%	930%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	2.9E+08	4.1E+07	14%	632%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	2.5E+08	9.4E+07	37%	549%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	1.6E+07	5.4E+06	35%	34%	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/E240N	7.2E+07	2.5E+07	35%	155%	3
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	1.4E+08	5.7E+07	41%	299%	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	7.3E+08	2.6E+08	36%	1579%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	5.0E+08	2.8E+08	57%	1091%	4
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	3.2E+08	1.6E+08	50%	687%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	1.6E+08	6.2E+07	38%	350%	2

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
410N						
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	1.3E+08	3.9E+07	30%	279%	7
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	4.7E+08	3.1E+08	66%	1009%	8
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	1.3E+08	5.1E+07	40%	276%	2
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	3.9E+07	2.2E+07	57%	84%	9
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	3.1E+08	2.1E+08	67%	668%	4
K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	2.0E+08	1.6E+08	77%	439%	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	5.9E+08	5.8E+07	10%	1269%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	5.6E+08	8.8E+07	16%	1215%	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	1.8E+08	1.1E+07	6%	391%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	3.1E+08	1.0E+08	33%	676%	5
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	2.9E+08	8.8E+07	30%	635%	2
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	1.3E+08	1.7E+07	13%	285%	2
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	3.6E+08	1.5E+08	41%	771%	7
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	1.5E+08	3.3E+07	22%	324%	2
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	7.1E+07	1.4E+07	20%	154%	2
Y155F/T343R/	Y[155]F/T175R/R	1.5E+08	2.4E+07	17%	321%	2

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}/K_M ($M^{-1}s^{-1}$)	±S.D. ($M^{-1}s^{-1}$)	%CV	野生型 k_{cat}/K_M 之%	n
R403E/E410N	233E/E240N					
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	3.6E+08	1.6E+08	45%	772%	7
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	3.9E+08	1.6E+08	43%	840%	4
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	2.8E+08	1.1E+08	38%	599%	5
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	2.4E+07	1.4E+07	59%	53%	7
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	3.5E+08	2.2E+08	62%	761%	6
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	9.3E+07	2.8E+07	30%	201%	2
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	1.5E+08	6.6E+07	44%	326%	4
R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	6.2E+07	1.1E+07	17%	135%	2
K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2.7E+08	8.8E+07	32%	593%	3
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	2.9E+08	1.3E+08	46%	636%	3
K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	1.3E+08	4.5E+07	35%	278%	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	7.1E+07	3.3E+07	46%	153%	3

†於 BHK-21 細胞中產生；*E410N 之 80%糖基化形式

表 16：FIXa 變異體之催化活性（k_{cat}）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T[148]A）	2.8	1.1	39%	125
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	3.6	1.2	34%	120
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	3.1	1.4	46%	31
N157D	N[157]D	3.3	0.5	16%	2
Y155F	Y[155]F	3.7	0.4	11%	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	3.2	0.0	0%	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	2.9	0.1	4%	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	3.1	1.0	31%	9
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	3.1	1.1	34%	9
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	2.5	0.5	21%	7
D85N	D[85]N	4.2	0.8	19%	15
T148A	T[148]A	2.2	0.9	42%	30
T148A†	T[148]A†	1.6	0.2	14%	7
K5A	K[5]A	3.1	0.2	8%	2
D64N	D[64]N	1.2	0.4	31%	2
D64A	D[64]A	0.3	0.2	70%	2
N167D	N[167]D	2.9	0.8	27%	2
N167Q	N[167]Q	2.3	0.7	32%	4
S61A	S[61]A	3.6	1.5	41%	4
S53A	S[53]A	3.7	1.7	44%	3
T159A	T[159]A	3.7	1.2	34%	3
T169A	T[169]A	4.6	1.6	36%	3
T172A	T[172]A	4.4	1.5	34%	3
T179A	T[179]A	5.1	0.6	12%	3
Y155H	Y[155]H	4.6	0.9	18%	3
Y155Q	Y[155]Q	4.4	1.0	24%	3
S158A	S[158]A	3.9	0.1	3%	2
S158D	S[158]D	3.5	0.3	8%	2
S158E	S[158]E	3.5	0.2	5%	2
N157Q	N[157]Q	3.5	0.1	4%	2
D203N/F205T	D39N/F41T	1.6	0.6	40%	12
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	1.2	0.5	40%	5
K228N	K63N	2.7	1.2	43%	13
D85N/K228N	D[85]N/K63N	2.7	0.8	29%	6
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	2.1	0.5	22%	3
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63	2.4	0.1	6%	3

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
	N				
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	3.3	0.3	10%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	4.6	1.2	27%	2
I251S	I86S	3.8	1.1	30%	13
D85N/I251S	D[85]N/I86S	2.8	0.6	22%	5
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	1.5	0.3	19%	5
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	2.9	1.0	36%	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	2.9	0.5	18%	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	3.7	0.8	22%	2
A262S	A95bS	2.3	0.7	32%	8
K413N	K243N	2.6	0.5	19%	5
E410N	E240N	5.0	2.2	45%	21
E410N*	E240N*	2.2	0.5	25%	11
E239N	E74N	1.4	0.5	36%	9
T241N/H243S	T76N/H78S	2.0	0.0	0%	2
K247N/N249S	K82N/N84S	3.9	1.0	26%	11
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	3.3	0.7	21%	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	3.4	0.5	15%	6
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	3.3	1.1	32%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	2.8	1.1	40%	3
L321N	L153N	1.9	0.1	4%	2
F314N/H315S	F145N/H147S	無活性	n.d.	n.d.	4
S319N/L321S	S151N/L153S	1.4	0.9	61%	3
N260S	N95S	1.3	0.5	42%	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	1.2	0.7	58%	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	1.9	0.6	32%	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	0.4	0.1	28%	2
Y284N	Y117N	2.0	0.9	45%	8
G317N	G149N	無活性	n.d.	n.d.	5
R318N/A320S	R150N/A152S	無活性	n.d.	n.d.	8
R318A	R150A	2.4	0.8	32%	3
R318E	R150E	0.6	0.2	35%	3
R318Y	R150Y	2.9	0.7	26%	3
R312Q	R143Q	0.3	0.1	26%	3
R312A	R143A	0.3	0.0	8%	2
R312Y	R143Y	0.4	0.3	73%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
R312L	R143L	0.7	0.3	41%	2
V202M	V38M	2.6	1.0	37%	2
V202Y	V38Y	1.8	0.2	10%	2
D203M	D39M	1.8	0.8	42%	5
D203Y	D39Y	1.7	0.5	27%	4
A204M	A40M	0.6	0.5	84%	5
A204Y	A40Y	1.9	0.8	42%	2
K400A/R403A	K230A/R233A	0.3	0.0	5%	2
K400E/R403E	K230E/R233E	無活性	n.d.	n.d.	4
R403A	R233A	0.6	0.2	24%	7
R403E	R233E	0.4	0.1	25%	6
K400A	K230A	1.4	0.2	14%	2
K400E	K230E	0.6	0.0	4%	2
K293E	K126E	0.5	0.1	15%	2
K293A	K126A	1.4	0.4	28%	2
R333A	R165A	無活性	n.d.	n.d.	2
R333E	R165E	無活性	n.d.	n.d.	2
R338A	R170A	5.4	0.3	5%	2
R338E	R170E	4.7	1.0	21%	10
R338A/R403A	R170A/R233A	3.8	0.9	24%	6
R338E/R403E	R170E/R233E	3.3	1.2	37%	2
K293A/R403A	K126A/R233A	0.4	0.0	9%	2
K293E/R403E	K126E/R233E	0.1	0.0	37%	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	1.6	0.7	41%	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	0.8	0.2	27%	2
R318A/R403A	R150A/R233A	0.7	0.1	12%	2
R318E/R403E	R150E/R233E	0.1	0.0	35%	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	3.5	0.9	27%	21
R338E/E410N	R170E/E240N	5.2	0.8	16%	8
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	3.3	1.3	39%	7
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	3.5	0.4	11%	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	0.6	0.2	27%	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	1.7	0.3	16%	6
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	2.5	0.0	2%	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	2.3	0.5	23%	3
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	0.9	0.1	13%	4
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	0.9	0.0	5%	2
K228N/E410N	K63N/E240N	3.5	0.9	27%	10
K228N/R338E	K63N/R170E	4.8	0.8	17%	2
K228N/R338A	K63N/R170A	6.5	0.5	7%	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	2.9	0.6	19%	5
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	2.8	0.3	9%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
R403E/E410N	R233E/E240N	2.0	0.2	9%	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	4.6	1.3	29%	26
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	4.8	0.6	12%	4
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	5.6	1.4	25%	5
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	5.0	0.5	10%	4
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	2.3	0.3	15%	3
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	5.0	3.1	63%	14
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.4	0.9	16%	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.7	1.1	20%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.3	0.7	12%	4
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.4	0.5	7%	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	8.5	0.8	10%	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	1.6	0.6	36%	6
R333S	R165S	0.05	0.01	22%	3
R338L	R170L	9.5	1.9	21%	3
K316N	K148N	0.3	0.1	39%	3
K316A	K148A	0.3	0.1	21%	3
K316E	K148E	0.1	0.0	9%	3
K316S	K148S	0.2	0.0	10%	3
K316M	K148M	0.7	0.1	15%	3
E239S	E74S	0.7	0.1	19%	3
E239A	E74A	2.8	1.2	43%	3
E239R	E74R	3.4	1.4	42%	3
E239K	E74K	3.0	1.1	36%	3
H257F	H92F	3.0	1.4	46%	3
H257Y	H92Y	2.0	1.1	55%	3
H257E	H92E	1.3	0.4	28%	3
H257S	H92S	1.8	0.3	18%	3
T412A	T242A	2.6	0.3	13%	5
T412V	T242V	2.6	0.6	25%	8

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
E410N/T412A	E240N/T242A	2.9	0.4	13%	4
E410N/T412V	E240N/T242V	2.9	0.5	16%	4
E410Q	E240Q	6.0	2.8	46%	4
E410S	E240S	4.9	1.6	32%	12
E410A	E240A	4.8	1.6	32%	10
E410D	E240D	4.0	0.7	19%	4
N346D	N178D	0.8	0.2	29%	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	1.3	0.5	41%	2
N346Y	N178Y	2.6	0.2	9%	8
Y345A	Y177A	0.7	0.6	83%	4
Y345T	Y177T	1.3	0.3	27%	4
T343R	T175R	4.3	1.2	27%	9
T343E	T175E	1.0	0.7	72%	4
T343Q	T175Q	2.5	0.3	11%	3
F344I	F174I	1.3	0.2	16%	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	2.4	0.3	14%	3
R318Y/R338E	R150Y/R170E	3.4	0.5	14%	4
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	1.7	0.1	5%	2
K228N/I251S	K63N/I86S	2.7	1.1	41%	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.1	0.7	14%	3
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	9.7	1.6	16%	2
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.0	0.6	10%	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	4.8	0.6	12%	4
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.5	0.9	17%	8
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	7.2	0.8	11%	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	6.2	1.2	20%	7
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	3.1	0.6	19%	3
F314N/K316S	F145N/K148S	0.0	0.0	7%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.8	1.1	19%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.5	1.1	17%	6
A103N/N105S/K247N/N2	A[103]N/N[105]S/K82	4.1	0.8	18%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
49S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N				
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.2	0.3	6%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	3.8	1.6	41%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	4.3	1.4	33%	7
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	5.8	0.6	10%	4
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	5.1	1.7	33%	8
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	3.5	0.1	4%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	4.7	1.4	30%	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	1.7	0.9	54%	5
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	4.3	1.9	44%	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.1	0.7	12%	3
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	7.9	2.1	26%	4
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	8.4	1.5	18%	4
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	5.1	1.1	21%	4
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	7.0	2.8	39%	6
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	6.3	2.3	37%	4
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.8	1.1	29%	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.4	0.5	9%	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.8	1.7	30%	2
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	2.5	1.3	54%	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240	6.4	2.8	44%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
	N				
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	3.3	0.3	9%	2
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	1.8	0.3	16%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	0.6	0.0	7%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	0.5	0.0	2%	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.0	0.5	9%	2
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	0.3	0.1	29%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	11.8	2.4	20%	3
R338E/T343R	R170E/T175R	7.7	1.3	17%	4

†於 BHK-21 細胞中產生；*E410N 之 80%糖基化形式

表 17：FIXa 變異體之催化活性（k_{cat}）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T[148]A）	2.9	1.1	39%	140
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	3.7	1.3	36%	200
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	3.1	1.4	46%	33
N157D	N[157]D	3.3	0.5	16%	2
Y155F	Y[155]F	3.7	0.4	11%	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	3.2	0.0	0%	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	2.9	0.1	4%	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	3.1	1.0	31%	9
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	3.1	1.1	34%	9
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	2.5	0.5	21%	7
D85N	D[85]N	4.1	0.8	20%	17
T148A	T[148]A	2.5	1.0	39%	44
T148A†	T[148]A†	1.6	0.2	14%	7
K5A	K[5]A	3.5	0.8	23%	4
D64N	D[64]N	1.2	0.4	31%	2
D64A	D[64]A	0.3	0.2	70%	2
N167D	N[167]D	2.9	0.8	27%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
N167Q	N[167]Q	2.3	0.7	32%	4
S61A	S[61]A	3.6	1.5	41%	4
S53A	S[53]A	3.7	1.7	44%	3
T159A	T[159]A	3.7	1.2	34%	3
T169A	T[169]A	4.6	1.6	36%	3
T172A	T[172]A	4.4	1.5	34%	3
T179A	T[179]A	5.1	0.6	12%	3
Y155H	Y[155]H	4.6	0.9	18%	3
Y155Q	Y[155]Q	4.4	1.0	24%	3
S158A	S[158]A	3.9	0.1	3%	2
S158D	S[158]D	3.5	0.3	8%	2
S158E	S[158]E	3.5	0.2	5%	2
N157Q	N[157]Q	3.5	0.1	4%	2
D203N/F205T	D39N/F41T	1.6	0.6	40%	12
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	1.2	0.5	40%	5
K228N	K63N	2.7	1.2	43%	13
D85N/K228N	D[85]N/K63N	2.7	0.8	29%	6
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	2.1	0.5	22%	3
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	2.4	0.1	6%	3
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	3.3	0.3	10%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	4.6	1.2	27%	2
I251S	I86S	3.8	1.1	30%	13
D85N/I251S	D[85]N/I86S	2.8	0.6	22%	5
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	1.5	0.3	19%	5
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	2.9	1.0	36%	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	2.9	0.5	18%	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	3.7	0.8	22%	2
A262S	A95bS	2.3	0.7	32%	8
K413N	K243N	2.5	0.5	19%	7
E410N	E240N	4.9	2.0	41%	27
E410N*	E240N*	2.3	0.5	22%	10
E239N	E74N	1.4	0.5	36%	9
T241N/H243S	T76N/H78S	2.0	0.0	0%	2
K247N/N249S	K82N/N84S	3.9	1.0	26%	11
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	3.3	0.7	21%	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	3.4	0.5	15%	6
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	3.3	1.1	32%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	2.8	1.1	40%	3

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
L321N	L153N	1.9	0.1	4%	2
F314N/H315S	F145N/H147S	0.0	0.0	7%	2
K392N/K394S	K222N/K224S	0.0	n.d.	n.d.	0
S319N/L321S	S151N/L153S	1.4	0.9	61%	3
N260S	N95S	1.3	0.5	42%	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	1.2	0.7	58%	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	1.9	0.6	32%	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	0.4	0.1	28%	2
Y284N	Y117N	2.0	0.9	45%	8
G317N	G149N	0.0	n.d.	n.d.	1
R318N/A320S	R150N/A152S	0.0	0.0	95%	3
R318A	R150A	2.7	0.9	32%	2
R318E	R150E	0.6	0.2	35%	3
R318Y	R150Y	2.9	0.7	26%	3
R312Q	R143Q	0.3	0.1	26%	3
R312A	R143A	0.3	0.0	8%	2
R312Y	R143Y	0.4	0.3	73%	2
R312L	R143L	0.7	0.3	41%	2
V202M	V38M	2.6	1.0	37%	2
V202Y	V38Y	1.8	0.2	10%	2
D203M	D39M	1.8	0.8	42%	5
D203Y	D39Y	1.7	0.5	27%	4
A204M	A40M	0.6	0.5	84%	5
A204Y	A40Y	1.9	0.8	42%	2
K400A/R403A	K230A/R233A	0.3	0.0	5%	2
K400E/R403E	K230E/R233E	0.1	0.0	50%	3
R403A	R233A	0.6	0.2	24%	7
R403E	R233E	0.4	0.1	25%	6
K400A	K230A	1.4	0.2	14%	2
K400E	K230E	0.6	0.0	4%	2
K293E	K126E	0.5	0.1	15%	2
K293A	K126A	1.4	0.4	28%	2
R333A	R165A	0.1	0.0	35%	2
R333E	R165E	0.0	n.d.	n.d.	1
R338A	R170A	5.4	0.3	5%	2
R338E	R170E	4.7	1.0	21%	10
R338A/R403A	R170A/R233A	3.8	0.9	24%	6
R338E/R403E	R170E/R233E	3.3	1.2	37%	2
K293A/R403A	K126A/R233A	0.4	0.0	9%	2
K293E/R403E	K126E/R233E	0.1	0.0	37%	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	1.6	0.7	41%	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	0.8	0.2	27%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
R318A/R403A	R150A/R233A	0.7	0.1	12%	2
R318E/R403E	R150E/R233E	0.1	0.0	35%	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	3.5	0.9	27%	21
R338E/E410N	R170E/E240N	5.2	1.1	22%	12
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	5.8	3.0	52%	17
Y155F/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/R233E/E240N	5.9	0.4	7%	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	3.6	0.4	10%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E	5.1	1.0	19%	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	0.6	0.2	27%	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	1.7	0.3	16%	6
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	2.5	0.0	2%	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	2.3	0.5	23%	3
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	0.9	0.1	13%	4
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	0.9	0.0	5%	2
K228N/E410N	K63N/E240N	3.5	0.9	27%	10
K228N/R338E	K63N/R170E	4.8	0.8	17%	2
K228N/R338A	K63N/R170A	6.5	0.5	7%	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	2.9	0.6	19%	5
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	2.8	0.3	9%	2
R403E/E410N	R233E/E240N	2.0	0.2	9%	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	4.4	1.2	27%	42
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	4.8	0.6	12%	4
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	5.6	1.4	25%	5
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	5.0	0.5	10%	4
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	2.3	0.3	11%	5
Y155F/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R233E/E240N	2.9	0.6	20%	2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	5.8	2.8	48%	26
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.4	0.9	16%	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.7	1.1	20%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.3	0.7	12%	4
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.4	0.5	7%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	8.5	0.8	10%	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	1.6	0.6	36%	6
R333S	R165S	0.1	0.0	22%	3
R338L	R170L	9.5	1.9	21%	3
K316N	K148N	0.3	0.1	39%	3
K316A	K148A	0.3	0.1	21%	3
K316E	K148E	0.1	0.0	9%	3
K316S	K148S	0.2	0.0	10%	3
K316M	K148M	0.7	0.1	15%	3
E239S	E74S	0.7	0.1	19%	3
E239A	E74A	2.8	1.2	43%	3
E239R	E74R	3.4	1.4	42%	3
E239K	E74K	3.0	1.1	36%	3
H257F	H92F	3.0	1.4	46%	3
H257Y	H92Y	2.0	1.1	55%	3
H257E	H92E	1.3	0.4	28%	3
H257S	H92S	1.8	0.3	18%	3
T412A	T242A	2.6	0.3	13%	5
T412V	T242V	2.6	0.6	25%	8
E410N/T412A	E240N/T242A	2.9	0.4	13%	4
E410N/T412V	E240N/T242V	2.9	0.5	16%	4
E410Q	E240Q	6.0	2.8	46%	4
E410S	E240S	4.9	1.6	32%	12
E410A	E240A	4.8	1.6	32%	10
E410D	E240D	4.0	0.7	19%	4
N346D	N178D	0.8	0.2	29%	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	1.3	0.5	41%	2
N346Y	N178Y	2.6	0.2	9%	8
Y345A	Y177A	0.7	0.6	83%	4
Y345T	Y177T	1.3	0.3	27%	4
T343R	T175R	4.1	1.1	27%	12
T343E	T175E	1.0	0.7	72%	4
T343Q	T175Q	2.5	0.3	11%	3
F344I	F174I	1.3	0.2	16%	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	2.4	0.3	14%	3
R318Y/R338E	R150Y/R170E	3.4	0.5	14%	4
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	1.7	0.1	5%	2
K228N/I251S	K63N/I86S	2.7	1.1	41%	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.1	0.7	14%	3

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.7	3.0	45%	5
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.0	0.6	10%	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	4.8	0.6	12%	4
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.5	0.9	17%	8
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	7.2	0.8	11%	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	6.4	2.0	31%	10
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	3.1	0.6	19%	3
F314N/K316S	F145N/K148S	0.0	0.0	7%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.8	1.1	19%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.2	1.0	16%	10
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.9	0.4	11%	6
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.2	0.3	6%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.9	4.7	67%	6
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	3.8	1.6	41%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	4.5	1.3	28%	9
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	7.4	2.3	31%	7
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	5.1	1.7	33%	8
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	3.5	0.1	4%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	4.7	1.4	30%	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	1.7	0.9	54%	5
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	4.3	1.9	44%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	7.1	2.2	31%	17
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.1	3.7	61%	7
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.1	1.8	34%	5
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	7.0	2.1	30%	6
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	7.8	1.6	20%	6
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	5.1	1.1	21%	4
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	7.0	2.8	39%	6
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	5.2	1.7	33%	11
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.8	1.1	29%	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.4	0.5	9%	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.8	1.7	30%	2
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	2.5	1.3	54%	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	6.4	2.8	44%	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	3.3	0.3	9%	2
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	1.8	0.3	16%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	0.6	0.0	7%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	0.5	0.0	2%	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.4	2.1	62%	6
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.6	1.2	33%	5
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	0.3	0.1	29%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	9.7	2.6	27%	13
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	7.8	1.9	24%	4
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	5.7	2.3	41%	5
R338E/T343R	R170E/T175R	7.1	1.4	20%	7
T343R/N346Y	T175R/N178Y	2.3	0.5	21%	11
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	3.4	0.3	9%	3
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	4.6	1.2	26%	5
T343R/N346D	T175R/N178D	1.9	0.4	21%	2
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	5.4	2.0	36%	2
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	1.4	0.5	36%	6
R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/N178D/R233E/E240N	1.2	0.3	26%	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	5.7	3.2	55%	5
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	10.5	3.6	34%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	1.2	0.5	40%	3
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	2.9	1.6	55%	10
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	5.0	0.6	13%	3
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	4.8	0.8	17%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	6.7	1.6	24%	4
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	8.2	4.1	50%	4
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	4.9	1.2	24%	16
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	9.2	3.1	33%	4
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	5.3	0.9	17%	3

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	8.8	0.3	4%	2
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	9.8	1.4	15%	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	5.7	1.1	20%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	9.7	3.4	35%	11
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10.6	3.6	34%	5
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	7.5	3.3	44%	7
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.3	1.9	36%	5
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	8.9	3.6	40%	7
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	5.8	1.6	28%	5
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	9.9	3.2	32%	12
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	9.4	2.3	25%	5
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	5.2	0.9	18%	5
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	6.9	0.3	4%	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	6.8	2.4	34%	6
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	6.4	3.8	59%	6
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	5.9	0.7	12%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	7.6	1.7	22%	14
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	4.7	0.2	5%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	10.6	0.8	8%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	9.2	3.3	36%	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	9.8	0.7	8%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	10.8	1.6	15%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	7.5	1.5	20%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	10.3	3.3	32%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	1.7	0.7	42%	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/E240N	3.4	0.9	26%	3
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	5.3	0.6	11%	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	10.6	1.1	10%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	7.7	2.3	30%	4
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	8.8	4.4	50%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	9.0	0.4	5%	2
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	9.5	1.6	17%	7
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	7.3	3.5	48%	8
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	7.5	2.1	28%	2
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	3.7	1.6	44%	9
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	8.1	4.1	51%	4
K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	6.1	2.6	42%	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	14.6	0.2	1%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	14.6	0.4	3%	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{cat}（s^{-1}）	±S.D.（s^{-1}）	%CV	n
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	4.8	1.0	20%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	7.9	1.4	18%	5
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	15.0	3.0	20%	2
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	8.0	2.8	36%	2
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	7.9	3.0	38%	7
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	4.5	1.2	27%	2
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	5.0	1.1	22%	2
Y155F/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/T175R/R233E/E240N	6.6	1.4	21%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	8.5	3.3	39%	7
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	8.0	1.7	22%	4
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	7.9	1.6	20%	5
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	2.7	1.4	52%	7
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	6.0	2.2	37%	6
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	3.1	0.5	16%	2
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	5.0	1.3	25%	4
R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	3.2	0.4	13%	2
K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10.5	0.7	6%	3
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	10.9	1.4	13%	3
K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	4.7	0.4	8%	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	8.1	2.1	26%	3

†於 BHK-21 細胞中產生；*E410N 之 80%糖基化形式

表 18：FIXa 變異體之催化活性（K_M）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	K_M（nM）	±S.D.（nM）	%CV	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T[148]A）	76.9	27.5	36%	125
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	74.5	25.5	34%	120
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	74.7	23.1	31%	31
N157D	N[157]D	121.8	53.0	44%	2
Y155F	Y[155]F	90.3	10.3	11%	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	80.4	2.5	3%	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	81.5	5.2	6%	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	88.0	22.5	26%	9
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	83.2	18.2	22%	9
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	91.9	20.2	22%	7
D85N	D[85]N	64.5	23.1	36%	15
T148A	T[148]A	64.5	25.1	39%	30
T148A†	T[148]A†	74.6	16.1	22%	7
K5A	K[5]A	55.0	0.3	1%	2
D64N	D[64]N	121.4	58.8	48%	2
D64A	D[64]A	129.4	36.3	28%	2
N167D	N[167]D	94.6	7.0	7%	2
N167Q	N[167]Q	77.1	35.8	46%	4
S61A	S[61]A	84.6	35.6	42%	4
S53A	S[53]A	109.9	11.6	11%	3
T159A	T[159]A	100.9	1.2	1%	3
T169A	T[169]A	99.7	10.8	11%	3
T172A	T[172]A	96.2	22.1	23%	3
T179A	T[179]A	94.5	16.7	18%	3
Y155H	Y[155]H	93.9	15.8	17%	3
Y155Q	Y[155]Q	87.6	29.8	34%	3
S158A	S[158]A	107.7	0.4	0%	2
S158D	S[158]D	87.0	9.0	10%	2
S158E	S[158]E	96.0	14.1	15%	2
N157Q	N[157]Q	107.8	5.5	5%	2
D203N/F205T	D39N/F41T	74.3	19.5	26%	12
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	40.6	9.1	22%	5
K228N	K63N	72.5	25.5	35%	13
D85N/K228N	D[85]N/K63N	60.1	13.4	22%	6
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	76.5	15.8	21%	3
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	96.8	21.2	22%	3
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	73.7	3.7	5%	2

D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	76.2	6.4	8%	2
I251S	I86S	64.3	13.3	21%	13
D85N/I251S	D[85]N/I86S	51.5	15.3	30%	5
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	46.4	19.0	41%	5
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	90.9	41.2	45%	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	97.5	13.8	14%	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	56.4	17.5	31%	2
A262S	A95bS	99.2	19.9	20%	8
K413N	K243N	109.6	41.0	37%	5
E410N	E240N	46.2	21.5	47%	21
E410N*	E240N*	83.3	36.9	44%	11
E239N	E74N	78.3	29.5	38%	9
T241N/H243S	T76N/H78S	104.5	3.5	3%	2
K247N/N249S	K82N/N84S	75.0	15.4	21%	11
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	67.1	23.6	35%	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	84.0	9.7	12%	6
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	102.3	23.0	23%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	89.3	10.3	12%	3
L321N	L153N	118.5	10.6	9%	2
F314N/H315S	F145N/H147S	無活性	n.d.	n.d.	4
S319N/L321S	S151N/L153S	54.2	14.8	27%	3
N260S	N95S	83.4	27.5	33%	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	94.3	6.8	7%	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	130.6	78.1	60%	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	107.7	74.8	69%	2
Y284N	Y117N	59.8	23.5	39%	8
G317N	G149N	無活性	n.d.	n.d.	5
R318N/A320S	R150N/A152S	無活性	n.d.	n.d.	8
R318A	R150A	52.8	25.8	49%	3
R318E	R150E	33.6	10.3	31%	3
R318Y	R150Y	40.7	7.6	19%	3
R312Q	R143Q	29.9	5.0	17%	3
R312A	R143A	61.6	16.9	27%	2
R312Y	R143Y	27.2	11.4	42%	2
R312L	R143L	28.8	0.6	2%	2
V202M	V38M	40.2	1.0	2%	2
V202Y	V38Y	70.6	2.3	3%	2
D203M	D39M	40.6	7.9	19%	5
D203Y	D39Y	58.0	19.5	34%	4

A204M	A40M	34.0	9.2	27%	5
A204Y	A40Y	39.5	10.3	26%	2
K400A/R403A	K230A/R233A	56.7	10.0	18%	2
K400E/R403E	K230E/R233E	無活性	n.d.	n.d.	4
R403A	R233A	46.4	5.2	11%	7
R403E	R233E	67.0	19.4	29%	6
K400A	K230A	74.6	22.1	30%	2
K400E	K230E	61.3	9.3	15%	2
K293E	K126E	63.2	13.9	22%	2
K293A	K126A	73.7	35.2	48%	2
R333A	R165A	無活性	n.d.	n.d.	2
R333E	R165E	無活性	n.d.	n.d.	2
R338A	R170A	33.7	3.7	11%	2
R338E	R170E	28.7	9.0	31%	10
R338A/R403A	R170A/R233A	73.6	18.1	25%	6
R338E/R403E	R170E/R233E	51.9	11.9	23%	2
K293A/R403A	K126A/R233A	69.2	10.2	15%	2
K293E/R403E	K126E/R233E	104.1	31.0	30%	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	65.4	1.3	2%	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	50.0	15.1	30%	2
R318A/R403A	R150A/R233A	45.7	1.6	3%	2
R318E/R403E	R150E/R233E	75.3	47.7	63%	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	49.6	14.3	29%	21
R338E/E410N	R170E/E240N	12.6	4.2	33%	8
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	45.5	12.8	28%	7
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	53.7	1.9	4%	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	39.9	3.8	9%	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	45.5	12.0	26%	6
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	24.1	5.6	23%	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	38.5	9.9	26%	3
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	47.5	6.4	13%	4
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	51.1	10.7	21%	2
K228N/E410N	K63N/E240N	44.3	13.0	29%	10
K228N/R338E	K63N/R170E	23.1	3.0	13%	2
K228N/R338A	K63N/R170A	31.2	4.5	14%	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	61.3	5.4	9%	5
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	59.2	4.9	8%	2
R403E/E410N	R233E/E240N	93.7	1.0	1%	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	14.2	4.3	30%	26
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	18.9	4.1	22%	4
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	16.0	4.8	30%	5
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	42.0	4.7	11%	4

R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	88.3	12.4	14%	3
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	45.5	12.2	27%	14
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	44.7	20.9	47%	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	38.5	16.1	42%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	30.4	10.5	35%	4
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	50.7	4.5	9%	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	48.0	2.1	4%	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	45.7	13.4	29%	6
R333S	R165S	605.9	317.5	52%	3
R338L	R170L	47.9	9.0	19%	3
K316N	K148N	62.5	15.6	25%	3
K316A	K148A	55.2	4.1	7%	3
K316E	K148E	110.5	25.1	23%	3
K316S	K148S	57.3	4.6	8%	3
K316M	K148M	26.0	16.7	64%	3
E239S	E74S	28.5	19.2	67%	3
E239A	E74A	55.4	18.4	33%	3
E239R	E74R	58.3	13.9	24%	3
E239K	E74K	59.2	25.5	43%	3
H257F	H92F	62.0	30.1	49%	3
H257Y	H92Y	59.3	25.0	42%	3
H257E	H92E	59.7	39.6	66%	3
H257S	H92S	56.0	24.7	44%	3
T412A	T242A	76.1	44.7	59%	5
T412V	T242V	51.2	18.9	37%	8
E410N/T412A	E240N/T242A	37.2	3.6	10%	4
E410N/T412V	E240N/T242V	33.3	4.9	15%	4
E410Q	E240Q	56.1	18.0	32%	4
E410S	E240S	50.0	11.9	24%	12
E410A	E240A	47.7	11.7	24%	10
E410D	E240D	71.9	26.9	37%	4
N346D	N178D	45.7	7.8	17%	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	104.4	14.5	14%	2
N346Y	N178Y	27.4	4.2	15%	8
Y345A	Y177A	50.8	32.4	64%	4
Y345T	Y177T	28.6	7.9	28%	4

T343R	T175R	31.3	10.9	35%	9
T343E	T175E	27.3	10.0	37%	4
T343Q	T175Q	37.0	9.1	25%	3
F344I	F174I	30.0	19.1	64%	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	26.5	6.8	26%	3
R318Y/R338E	R150Y/R170E	24.6	5.5	22%	4
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	30.9	4.8	16%	2
K228N/I251S	K63N/I86S	122.6	53.5	44%	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	36.1	14.0	39%	3
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	48.0	9.8	21%	2
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.3	9.8	25%	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	33.4	10.2	30%	4
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	46.2	7.7	17%	8
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	43.3	7.0	16%	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	16.2	1.8	11%	7
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	24.3	8.6	35%	3
F314N/K316S	F145N/K148S	635.1	569.9	90%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.2	8.3	21%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.1	14.7	38%	6
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.7	4.5	11%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	59.0	0.6	1%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	16.6	3.7	22%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	15.3	4.1	27%	7
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	35.1	12.4	35%	4
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	16.4	4.0	25%	8
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	94.5	27.0	29%	2

D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	75.3	26.4	35%	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	77.1	18.3	24%	5
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	79.2	27.6	35%	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	55.8	15.8	28%	3
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	44.3	19.2	43%	4
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	33.5	4.8	14%	4
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	67.5	11.6	17%	4
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	23.5	5.3	22%	6
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	29.7	10.9	37%	4
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	72.4	20.2	28%	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	61.1	0.0	0%	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	83.9	4.4	5%	2
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	77.7	20.9	27%	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	100.0	15.6	16%	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	114.1	0.0	0%	2
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	96.5	5.5	6%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	61.2	14.1	23%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	68.5	33.2	49%	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	62.2	0.0	0%	2
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	127.9	6.2	5%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	22.3	5.0	23%	3
R338E/T343R	R170E/T175R	13.6	3.7	27%	4

†於 BHK-21 細胞中產生；*E410N 之 80%糖基化形式

表 19：FIXa 變異體之催化活性（K_M）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	K_M (nM)	±S.D. (nM)	%CV	n
BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T[148]A）	75.8	27.2	36%	140
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	73.3	26.8	37%	200
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	72.3	24.3	34%	33
N157D	N[157]D	121.8	53.0	44%	2
Y155F	Y[155]F	90.3	10.3	11%	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	80.4	2.5	3%	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	81.5	5.2	6%	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	88.0	22.5	26%	9
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	83.2	18.2	22%	9
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	91.9	20.2	22%	7
D85N	D[85]N	64.5	21.9	34%	17
T148A	T[148]A	70.1	26.9	38%	44
T148A†	T[148]A†	74.6	16.1	22%	7
K5A	K[5]A	65.4	26.8	41%	4
D64N	D[64]N	121.4	58.8	48%	2
D64A	D[64]A	129.4	36.3	28%	2
N167D	N[167]D	94.6	7.0	7%	2
N167Q	N[167]Q	77.1	35.8	46%	4
S61A	S[61]A	84.6	35.6	42%	4
S53A	S[53]A	109.9	11.6	11%	3
T159A	T[159]A	100.9	1.2	1%	3
T169A	T[169]A	99.7	10.8	11%	3
T172A	T[172]A	96.2	22.1	23%	3
T179A	T[179]A	94.5	16.7	18%	3
Y155H	Y[155]H	93.9	15.8	17%	3
Y155Q	Y[155]Q	87.6	29.8	34%	3
S158A	S[158]A	107.7	0.4	0%	2
S158D	S[158]D	87.0	9.0	10%	2
S158E	S[158]E	96.0	14.1	15%	2
N157Q	N[157]Q	107.8	5.5	5%	2
D203N/F205T	D39N/F41T	74.3	19.5	26%	12
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	40.6	9.1	22%	5
K228N	K63N	72.5	25.5	35%	13
D85N/K228N	D[85]N/K63N	60.1	13.4	22%	6
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	76.5	15.8	21%	3
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	96.8	21.2	22%	3
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	73.7	3.7	5%	2
D104N/K106S/Y155F/K	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K6	76.2	6.4	8%	2

228N	3N				
I251S	I86S	64.3	13.3	21%	13
D85N/I251S	D[85]N/I86S	51.5	15.3	30%	5
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	46.4	19.0	41%	5
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	90.9	41.2	45%	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	97.5	13.8	14%	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	56.4	17.5	31%	2
A262S	A95bS	99.2	19.9	20%	8
K413N	K243N	106.3	40.4	38%	7
E410N	E240N	45.9	19.1	42%	27
E410N*	E240N*	85.2	38.1	45%	10
E239N	E74N	78.3	29.5	38%	9
T241N/H243S	T76N/H78S	104.5	3.5	3%	2
K247N/N249S	K82N/N84S	75.0	15.4	21%	11
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	67.1	23.6	35%	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	84.0	9.7	12%	6
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	102.3	23.0	23%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	89.3	10.3	12%	3
L321N	L153N	118.5	10.6	9%	2
F314N/H315S	F145N/H147S	93.0	14.3	15%	2
K392N/K394S	K222N/K224S	0.0	n.d.	n.d.	0
S319N/L321S	S151N/L153S	54.2	14.8	27%	3
N260S	N95S	83.4	27.5	33%	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	94.3	6.8	7%	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	130.6	78.1	60%	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	107.7	74.8	69%	2
Y284N	Y117N	59.8	23.5	39%	8
G317N	G149N	104.6	n.d.	n.d.	1
R318N/A320S	R150N/A152S	84.5	21.2	25%	3
R318A	R150A	62.3	28.2	45%	2
R318E	R150E	33.6	10.3	31%	3
R318Y	R150Y	40.7	7.6	19%	3
R312Q	R143Q	29.9	5.0	17%	3
R312A	R143A	61.6	16.9	27%	2
R312Y	R143Y	27.2	11.4	42%	2
R312L	R143L	28.8	0.6	2%	2
V202M	V38M	40.2	1.0	2%	2
V202Y	V38Y	70.6	2.3	3%	2
D203M	D39M	40.6	7.9	19%	5
D203Y	D39Y	58.0	19.5	34%	4

A204M	A40M	34.0	9.2	27%	5
A204Y	A40Y	39.5	10.3	26%	2
K400A/R403A	K230A/R233A	56.7	10.0	18%	2
K400E/R403E	K230E/R233E	137.1	68.4	50%	3
R403A	R233A	46.4	5.2	11%	7
R403E	R233E	67.0	19.4	29%	6
K400A	K230A	74.6	22.1	30%	2
K400E	K230E	61.3	9.3	15%	2
K293E	K126E	63.2	13.9	22%	2
K293A	K126A	73.7	35.2	48%	2
R333A	R165A	406.7	117.5	29%	2
R333E	R165E	437.3	n.d.	n.d.	1
R338A	R170A	33.7	3.7	11%	2
R338E	R170E	28.7	9.0	31%	10
R338A/R403A	R170A/R233A	73.6	18.1	25%	6
R338E/R403E	R170E/R233E	51.9	11.9	23%	2
K293A/R403A	K126A/R233A	69.2	10.2	15%	2
K293E/R403E	K126E/R233E	104.1	31.0	30%	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	65.4	1.3	2%	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	50.0	15.1	30%	2
R318A/R403A	R150A/R233A	45.7	1.6	3%	2
R318E/R403E	R150E/R233E	75.3	47.7	63%	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	49.6	14.3	29%	21
R338E/E410N	R170E/E240N	12.6	3.5	28%	12
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	36.7	12.2	33%	17
Y155F/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/R233E/E240N	33.6	8.6	26%	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	59.7	10.4	17%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E	67.1	27.9	42%	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	39.9	3.8	9%	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	45.5	12.0	26%	6
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	24.1	5.6	23%	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	38.5	9.9	26%	3
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	47.5	6.4	13%	4
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	51.1	10.7	21%	2
K228N/E410N	K63N/E240N	44.3	13.0	29%	10
K228N/R338E	K63N/R170E	23.1	3.0	13%	2
K228N/R338A	K63N/R170A	31.2	4.5	14%	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	61.3	5.4	9%	5
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	59.2	4.9	8%	2
R403E/E410N	R233E/E240N	93.7	1.0	1%	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	13.9	4.0	29%	42
D104N/K106S/R318Y/R	D[104]N/K[106]S/R150Y/R17	18.9	4.1	22%	4

338E/E410N	0E/E240N				
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	16.0	4.8	30%	5
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	42.0	4.7	11%	4
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	94.2	21.1	22%	5
Y155F/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R233E/E240N	111.4	74.7	67%	2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	43.2	13.8	32%	26
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	44.7	20.9	47%	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	38.5	16.1	42%	3
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	30.4	10.5	35%	4
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	50.7	4.5	9%	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	48.0	2.1	4%	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	45.7	13.4	29%	6
R333S	R165S	605.9	317.5	52%	3
R338L	R170L	47.9	9.0	19%	3
K316N	K148N	62.5	15.6	25%	3
K316A	K148A	55.2	4.1	7%	3
K316E	K148E	110.5	25.1	23%	3
K316S	K148S	57.3	4.6	8%	3
K316M	K148M	26.0	16.7	64%	3
E239S	E74S	28.5	19.2	67%	3
E239A	E74A	55.4	18.4	33%	3
E239R	E74R	58.3	13.9	24%	3
E239K	E74K	59.2	25.5	43%	3
H257F	H92F	62.0	30.1	49%	3
H257Y	H92Y	59.3	25.0	42%	3
H257E	H92E	59.7	39.6	66%	3
H257S	H92S	56.0	24.7	44%	3
T412A	T242A	76.1	44.7	59%	5
T412V	T242V	51.2	18.9	37%	8
E410N/T412A	E240N/T242A	37.2	3.6	10%	4
E410N/T412V	E240N/T242V	33.3	4.9	15%	4
E410Q	E240Q	56.1	18.0	32%	4
E410S	E240S	50.0	11.9	24%	12
E410A	E240A	47.7	11.7	24%	10

E410D	E240D	71.9	26.9	37%	4
N346D	N178D	45.7	7.8	17%	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	104.4	14.5	14%	2
N346Y	N178Y	27.4	4.2	15%	8
Y345A	Y177A	50.8	32.4	64%	4
Y345T	Y177T	28.6	7.9	28%	4
T343R	T175R	34.5	11.8	34%	12
T343E	T175E	27.3	10.0	37%	4
T343Q	T175Q	37.0	9.1	25%	3
F344I	F174I	30.0	19.1	64%	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	26.5	6.8	26%	3
R318Y/R338E	R150Y/R170E	24.6	5.5	22%	4
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	30.9	4.8	16%	2
K228N/I251S	K63N/I86S	122.6	53.5	44%	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	36.1	14.0	39%	3
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	40.8	15.0	37%	5
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.3	9.8	25%	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	33.4	10.2	30%	4
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	46.2	7.7	17%	8
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	43.3	7.0	16%	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	16.1	2.7	17%	10
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	24.3	8.6	35%	3
F314N/K316S	F145N/K148S	635.1	569.9	90%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.2	8.3	21%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	36.3	12.8	35%	10
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	28.0	9.5	34%	6
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	59.0	0.6	1%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R3	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233	51.8	16.7	32%	6

38E/R403E/E410N	E/E240N				
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	16.6	3.7	22%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	14.7	3.9	27%	9
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	36.4	9.5	26%	7
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	16.4	4.0	25%	8
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	94.5	27.0	29%	2
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	75.3	26.4	35%	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	77.1	18.3	24%	5
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	79.2	27.6	35%	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	49.7	15.6	31%	17
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	53.3	12.2	23%	7
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	45.4	17.7	39%	5
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	48.3	16.2	33%	6
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	34.4	10.0	29%	6
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	67.5	11.6	17%	4
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	23.5	5.3	22%	6
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	23.6	12.3	52%	11
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	72.4	20.2	28%	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	61.1	0.0	0%	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	83.9	4.4	5%	2
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	77.7	20.9	27%	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	100.0	15.6	16%	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	114.1	0.0	0%	2

Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	96.5	5.5	6%	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	61.2	14.1	23%	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	68.5	33.2	49%	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	47.4	12.1	26%	6
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	95.4	73.0	77%	5
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	127.9	6.2	5%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	24.7	7.2	29%	13
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	27.2	5.7	21%	4
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	26.6	5.0	19%	5
R338E/T343R	R170E/T175R	14.3	3.6	25%	7
T343R/N346Y	T175R/N178Y	26.0	7.3	28%	11
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	28.1	7.5	27%	3
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	15.8	4.0	25%	5
T343R/N346D	T175R/N178D	118.5	42.9	36%	2
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	67.0	26.8	40%	2
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	18.8	8.8	47%	6
R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/N178D/R233E/E240N	56.5	16.1	28%	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	67.3	17.7	26%	5
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	53.6	22.1	41%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	125.4	9.1	7%	3
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	110.9	29.5	27%	10
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	48.7	11.4	23%	3
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	25.0	7.9	31%	2

R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	44.3	11.0	25%	4
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	34.0	8.7	26%	4
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	16.4	5.9	36%	16
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	25.6	5.4	21%	4
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	93.9	14.0	15%	3
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	34.0	7.7	23%	2
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	34.7	14.3	41%	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	25.9	8.2	32%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	25.7	8.4	33%	11
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	29.2	7.9	27%	5
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	36.4	10.8	30%	7
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	39.3	7.3	19%	5
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	32.1	10.3	32%	7
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	40.2	11.6	29%	5
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	25.1	5.4	21%	12
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	36.8	18.8	51%	5
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	28.9	9.1	31%	5
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	23.5	6.5	28%	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	23.9	3.1	13%	6
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	69.2	27.8	40%	6

Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	19.6	3.4	17%	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	19.0	6.4	33%	14
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	59.6	20.3	34%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	36.5	3.5	10%	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	28.4	17.8	63%	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	26.4	1.3	5%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	25.1	3.0	12%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	26.3	8.8	33%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	42.1	12.8	30%	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	108.6	22.3	21%	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/E240N	48.8	12.8	26%	3
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	40.9	12.9	31%	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	15.3	4.0	26%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	17.7	6.0	34%	4
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	32.8	22.9	70%	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	60.6	26.0	43%	2
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	80.5	31.3	39%	7
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	17.7	7.6	43%	8
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	60.5	7.5	12%	2
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	105.3	25.8	25%	9
Y155F/K247N/N249S/R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/	38.1	29.6	78%	4

318Y/T343R/E410N	T175R/E240N				
K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	40.1	25.9	64%	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	25.1	2.8	11%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	26.3	3.5	13%	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	27.0	7.1	26%	2
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	27.5	11.1	40%	5
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	52.0	5.4	10%	2
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	60.0	13.9	23%	2
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	24.2	8.8	36%	7
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	30.0	1.5	5%	2
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	72.7	29.5	41%	2
Y155F/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/T175R/R233E/E240N	44.6	1.9	4%	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	27.6	13.2	48%	7
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	24.4	13.5	55%	4
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	34.4	20.0	58%	5
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	131.3	53.1	40%	7
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	22.4	13.8	62%	6
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	35.5	15.9	45%	2
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	40.3	22.9	57%	4
R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	52.3	2.4	5%	2
K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	40.3	9.6	24%	3
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	44.4	23.7	53%	3
K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	38.1	10.4	27%	2
K228N/K247N/N249S/	K63N/K82N/N84S/R150Y/T1	125.1	36.4	29%	3

R318Y/T343R/R403E/E410N	75R/R233E/E240N				

†於 BHK-21 細胞中產生；*E410N 之 80%糖基化形式

實施例 5

測定抗凝血酶/肝素複合物對 FIXa 之抑制

抗凝血酶/肝素複合物（AT-III/肝素）對野生型 FIXa 或 FIXa 變異體之抑制係藉由量測各種濃度之 AT-III/肝素對 FIXa 對小分子受質甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC（Pefafluor FIXa；Pentapharm）之催化活性的抑制程度加以評估。測定測試之各 FIXa 變異體之 $K_{0.5}$ 值，其對應於為在預定分析條件下抑制 50%（IC_{50}）FIXa 變異體之催化活性所需之 AT-III 的莫耳濃度。在低分子量肝素（LMWH；Calbiochem）或全長未分段肝素（unfractionated heparin，UFH；Calbiochem）存在下進行抑制反應，後者需要修改方案條件以考慮抑制速率之增加。亦使用修改方案直接評估 AT-III/UFH 複合物抑制野生型 FIXa 或 FIXa 變異體之表觀二級速率常數（k_{app}），其中改變與 AT-III/UFH 複合物一起之培育時間。

A.抗凝血酶/LMWH 複合物對 FIXa 之抑制

對於在 LMWH 存在下之抑制反應，藉由將 20 μM 血漿純化之人類 AT-III（Molecular Innovations）之儲備物稀釋入 2 μM LMWH 於 1.2 mL 體積之 1x緩衝液 A（50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20，pH 7.4）中之溶液中來製備 200 nM AT-III/LMWH（最終 2 μM LMWH）之溶液。此 AT-III/LMWH 溶液係用作分析中之最高濃度。AT-III/LMWH 溶液在室溫下培育至少 30 分鐘且接著於 96 深孔聚丙烯盤中用最終體積 400 μL 之

含有 2 μM LMWH 之 1×緩衝液 A 連續稀釋 1.5 倍，從而產生 200 nM、133.3 nM、88.9 nM、59.3 nM、39.5 nM、26.3 nM、17.6 nM 及 0 nM（亦即第 A-H 列）之稀釋液。總計 25 μL 等分入其 96 孔 V 形底存儲盤之各別列中以填充所有行（亦即 1-12）。FIXa 變異體初始於 1×緩衝液 A 中稀釋至 100 nM。隨後，將 36 μL 之各 100 nM FIXa 變異體於 2.0 mL 1×緩衝液 A 中稀釋至濃度 1.8 nM 且接著將 60 μL 此溶液根據預定盤佈局圖等分入 96 孔 V 形底存儲盤中（每個盤 4 個 FIXa 變異體）。

分析反應係使用經程控以將 25 μL FIXa 溶液分配入每孔含有 25 μL 各 AT-III/LMWH 稀釋液之盤中的 BioMek FX 液體處理系統起始，各 FIXa 變異體對應總計兩個一式兩份分析盤。最終抑制分析條件為：0.9 nM FIXa 及於 1 μM LMWH 中之在 0 至 100 nM 之範圍內的 AT-III 稀釋液。抑制反應物在室溫（約 25℃）下再培育 1 分鐘，隨後藉由 BioMek FX 將 25 μL 反應物等分試樣轉移至每孔含有 25 μL 含 1.6 mM 甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC 之分析緩衝液 B（50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20（pH7.4）、60%乙二醇）的 96 孔黑色半區盤中。添加最終濃度為 5 mg/mL 之凝聚胺（polybrene）（海美溴銨（hexadimethrine bromide））於緩衝液 B 中以中止 AT-III/LMWH 反應物。藉由在設置為 25℃之螢光讀取器中追蹤初始受質分解速率 60 分鐘來評估 FIXa 之殘餘活性。測定殘餘活性之最終分析條件為 0.45 nM FIXa 變異體、0.8 mM 甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC、30%乙二醇及 5 mg/mL 凝聚胺，於 50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20（pH 7.4）中進行。

為測定 AT-III/LMWH 對 FIXa 或 FIXa 變異體之抑制程度，用 SoftMax Pro

應用程式（Molecular Devices）收集之原始資料以.XML 檔案形式輸出。用用於在Microsoft Excel試算表環境內進行自動曲線擬合及統計分析之套裝軟體XLfit4（IDBS Software）或使用 XE Runner 資料分析模組直接在 ActivityBase 套裝軟體（IDBS Software）內進行進一步非線性資料分析。模板用於計算 AT-III 稀釋系列、AT-III 與 FIXa 之比率及各 FIXa 平行測定在各實驗 AT-III 濃度下之 Vi/Vo 比率。試算表模板用於計算 AT-III 稀釋系列、AT-III 與 FIXa 之比率及各 FIXa 平行測定在各實驗 AT-III 濃度下之 Vi/Vo 比率。殘餘 FIXa 活性（表示為 Vi/Vo）相對於 AT-III 濃度之非線性回歸分析係使用 XLfit4 及雙曲線抑制方程式形式(((C+(Amp*(1-(X/($K_{0.5}$+X)))))進行；其中 C =偏移（在 0 處固定以允許外插在分析過程期間未達到 100%抑制之資料集），Amp =擬合之振幅且 $K_{0.5}$ 對應於為在分析條件下達成半數最大抑制所需之 AT-III 的濃度。對於若干 FIXa 變異體，AT-III/LMWH 在 AT-III 之最高測試濃度下抑制小於 10-15%之總蛋白酶活性，從而表示在標準篩檢條件下進行之分析之偵測上限。因此對具有小於 10%之最大抑制率之變異體指定下限 $K_{0.5}$ 值 999 nM 且在大多數情況下預期其對 AT-III 之抗性比報導值大得多。

表 20 提供使用 AT-III/LMWH 進行之分析之結果。結果係以擬合 $K_{0.5}$ 參數形式及以各變異體相較於野生型 FIXa 之表示為其擬合 $K_{0.5}$ 值之比率（$K_{0.5}$ 變異體/$K_{0.5}$ 野生型）的 AT-III 抗性程度之表示形式加以呈現。當 FIXa 變異體之 $K_{0.5}$ 參數與野生型 FIXa 進行比較時，其與使用與用於變異 FIXa 多胜肽相同之條件表現及純化之重組野生型 FIXa 多胜肽進行比較以確保任何活性差異皆為突變之結果，而非例如與不同表現系統相關之轉譯後修飾之差異的結果。因此，用於比較之野生型 FIXa 多胜肽為如實施例 1 中所述，由選

殖 SEQ ID NO:1 所示之 FIX 基因產生且自 CHOX 細胞以胺基酸序列於 SEQ ID NO:3 所示之多胜肽形式表現的重組野生型 FIXa（亦即 Catalyst Biosciences WT FIX 多胜肽）。相較於野生型 FIXa（Catalyst Biosciences WT FIXa），若干 FIXa 變異體展現對 AT-III 之抗性增加 20 倍以上。舉例而言，FIXa-R318A/R403A 、 FIXa-R318E/R340E 、 FIXa-R318A 、 FIXa-R318E 、 FIXa-K400E、FIXa-R338E/R403E 及 FIXa-K400A/R403A 處於展現對 AT-III 之顯著抗性之組中。

表 20：AT-III/LMWH 對 FIXa 變異體之抑制

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	20.2	6.7	33%	0.7	3
BeneFIX（T148A）	BeneFIX（T[148]A）	27.3	4.7	17%	0.9	2
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	29.4	7.3	25%	1.0	10
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	31.1	n/a	n/a	1.1	1
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	26.1	n/a	n/a	0.9	1
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	47.7	n/a	n/a	1.6	1
D85N	D[85]N	33.1	n/a	n/a	1.1	1
T148A	T[148]A	22.9	1.7	8%	0.8	4
D203N/F205T	D39N/F41T	154.1	50.1	33%	5.2	4
I251S	I86S	22.6	n/a	n/a	0.8	1
D85N/I251S	D[85]N/I86S	28.3	n/a	n/a	1.0	1
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	32.1	n/a	n/a	1.1	1
A262S	A95bS	25.3	n/a	n/a	0.9	1
K413N	K243N	34.2	n/a	n/a	1.2	1
E410N	E240N	24.8	7.8	31%	0.8	3
E239N	E74N	191.8	61.0	32%	6.5	3
T241N/H243S	T76N/H78S	35.4	n/a	n/a	1.2	1
K247N/N249S	K82N/N84S	23.1	n/a	n/a	0.8	1
L321N	L153N	39.0	n/a	n/a	1.3	1
F314N/H315S	F145N/H147S	191.8	59.8	31%	6.5	3
S319N/L321S	S151N/L153S	113.4	n/a	n/a	3.9	1

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
N260S	N95S	64.6	n/a	n/a	2.2	1
Y284N	Y117N	36.7	n/a	n/a	1.2	1
R318A	R150A	896.2	189.2	21%	30.5	2
R318E	R150E	861.1	21.8	3%	29.3	2
R318Y	R150Y	395.1	6.3	2%	13.5	2
R312Q	R143Q	52.7	5.1	10%	1.8	2
R312A	R143A	51.9	1.3	3%	1.8	2
R312Y	R143Y	323.0	13.7	4%	11.0	2
R312L	R143L	25.5	2.9	11%	0.9	2
V202M	V38M	20.3	5.1	25%	0.7	2
V202Y	V38Y	27.2	6.9	25%	0.9	2
D203M	D39M	18.6	6.9	37%	0.6	2
D203Y	D39Y	31.1	0.3	1%	1.1	2
A204M	A40M	45.8	11.1	24%	1.6	2
A204Y	A40Y	43.4	22.3	51%	1.5	2
K400A/R403A	K230A/R233A	585.0	160.5	27%	19.9	2
K400E/R403E	K230E/R233E	299.0	206.5	69%	10.2	2
R403A	R233A	164.3	88.7	54%	5.6	2
R403E	R233E	264.2	80.9	31%	9.0	2
K400A	K230A	384.0	121.1	32%	13.1	2
K400E	K230E	614.8	71.4	12%	20.9	2
K293E	K126E	290.2	42.1	15%	9.9	2
K293A	K126A	194.1	38.0	20%	6.6	2
R333A	R165A	225.7	72.7	32%	7.7	2
R333E	R165E	345.6	1.7	0%	11.8	2
R338A	R170A	56.2	8.4	15%	1.9	2
R338E	R170E	238.4	n/a	n/a	8.1	1
R338A/R403A	R170A/R233A	418.5	150.9	36%	14.2	2
R338E/R403E	R170E/R233E	601.6	241.5	40%	20.5	2
K293A/R403A	K126A/R233A	486.3	114.9	24%	16.6	2
K293E/R403E	K126E/R233E	342.0	4.9	1%	11.6	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	497.1	85.9	17%	16.9	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	418.5	150.9	36%	14.2	2
R318A/R403A	R150A/R233A	999.0	n/a	n/a	34.0	2
R318E/R403E	R150E/R233E	999.0	n/a	n/a	34.0	2

* $K_{0.5}$值 999 nM 指示在分析條件下具有小於 10%之抑制率之彼等變異體的下限值。

B.抗凝血酶/UFH 複合物對 FIXa 之抑制

使用如上所述之相同分析，在加以微小修改之情況下進行其他實驗以評估 AT-III/UFH（未分段全長肝素）對 FIXa 變異體之抑制。替代低分子量肝素（LMWH）使用全長未分段肝素（Calbiochem）以觀測 FIXa 變異突變對歸因於由較長肝素鏈提供之「模板化（templating）」效應（參見例如 Olson 等人, (2004) Thromb Haemost 92(5), 929-939）之抑制反應速率增加的影響。

對於在 UFH 存在下之抑制反應，藉由將 20 μM 血漿純化之人類 AT-III（Molecular Innovations）之儲備物稀釋入過量 UFH（2 至 20 μM）於 1.4 mL 體積之 1×緩衝液 A（50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20，pH 7.4）中之溶液中來製備 70 nM、600 nM、2000 nM、6000 nM 或 10000 nM AT-III/UFH（最終 1 μM UFH）之溶液。AT-III/UFH 溶液亦在室溫下培育 30 分鐘，隨後於 96 深孔聚丙烯盤中用最終體積 460 μL 之含有 1 μM UFH 之 1×緩衝液 A 連續稀釋 1.5 倍。用於經修改分析之 AT-III 之最終稀釋度視 AT-III 之起始濃度而定且在 70 nM-0 nM、600 nM-0 nM、100 nM-0 nM 或 5000 nM-0 nM（亦即第 A-H 列）之範圍內。使用較高濃度之 AT-III 進一步測試顯示在標準條件下對 AT-III 抑制之抗性增加之彼等變異體。總計 35 μL 之各 AT-III 稀釋液等分入其 96 孔 V 形底存儲盤之各別列中以填充所有行（亦即 1-12）。FIXa 變異體初始於 1×緩衝液 A 中稀釋至 100 nM。隨後，15 μL 之各 100 nM FIXa 變異體於 2.0 mL 1×緩衝液 A 中稀釋至濃度 0.6 nM 且接著 70 μL 此溶液根據相同預定盤佈局圖等分入 96 孔 V 形底存儲盤中（每個盤 4 個 FIXa 變異體）。

分析反應係使用經程控以將 35 μL FIXa 溶液分配入每孔含有 35 μL 各

AT-III/肝素稀釋液之盤中的 BioMek FX 液體處理系統起始，各 FIXa 變異體對應總計兩個一式兩份分析盤。最終抑制分析條件為：0.3 nM FIXa 及於在 1 μM 至 10 μM 之範圍內之 UFH 中的在 35 nM 至 0 nM、300 nM 至 0 nM、1000 nM 至 0 nM、3000 nM 至 0 nM 或 5000 nM 至 0 nM 之範圍內之 AT-III 稀釋液，UFH 濃度視最高 AT-III 濃度而定以使肝素保持過量。抑制反應物在室溫（約 25℃）下再培育 10 秒，隨後藉由 BioMek FX 將 40 μL 反應物等分試樣轉移至每孔含有 20 μL 含 2.5 mM 甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC 之分析緩衝液 C（50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20（pH7.4）、82%乙二醇及 5 mg/mL 凝聚胺）的 96 孔黑色半區盤中。添加最終濃度為 5 mg/mL 之凝聚胺（海美溴銨）至緩衝液 C 中以中止 AT-III/UFH 反應物。藉由在設置為 25℃之螢光讀取器中追蹤初始受質分解速率 60 分鐘來評估 FIXa 之殘餘活性。測定殘餘活性之最終分析條件為 0.2 nM FIXa 變異體、0.83 mM 甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC、30%乙二醇及 5 mg/mL 凝聚胺，於 50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20（pH 7.4）中進行。如以上關於 AT-III/LMWH 抑制分析所述進行資料分析。

如用 LMWH 所得知，對於許多 FIXa 變異體，AT-III/UFH 在 AT-III 之最高測試濃度下抑制小於 10-15%之總蛋白酶活性，因此表示在標準篩檢條件下進行之分析之偵測上限。因此對具有小於 10%之最大抑制率之此等變異體指定下限 $K_{0.5}$ 值 999 nM 且在大多數情況下預期其對 AT-III 之抗性比報導值大得多。初始賦予 $K_{0.5}$ 值 999 nM 之若干 FIXa 變異體在更高 AT-III 濃度下再測試，從而擴增分析之靈敏性且提供明確 AT-III 抗性程度。若此等變異體在最高測試 AT-III 濃度（1000 nM 至 5000 nM）下仍然維持小於 10%最大

抑制，則指定下限 $K_{0.5}$ 值 9999 nM，因此預期此等變異體對 AT-III 之抗性比報導值大得多。

表 21-22 提供使用 AT-III/UFH 進行之分析之結果。表 22 反映其他 FIXa 變異體之資料且提供經計算以包括表21 中之FIXa變異體之其他實驗平行測定值（n）的新總平均值。結果係以擬合 $K_{0.5}$ 參數形式及以各變異體相較於野生型 FIXa 之表示為其擬合 $K_{0.5}$ 值之比率（$K_{0.5}$ 變異體/$K_{0.5}$ 野生型）的 AT-III 抗性程度之表示形式加以呈現。相較於野生型 FIXa，若干 FIXa 變異體展現對 AT-III 之抗性增加 100 至 500 倍以上。舉例而言，FIXa-R318A/R403A、FIXa-R318A、FIXa-R318Y、FIXa-R338A/R403A、FIXa-D203N/F205T/R318Y、FIXa-R318Y/R338E/R403E、FIXa-R318Y/R338E/R403E、FIXa-R318Y/R338E/E410N、R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N 及 FIXa-R318Y/R403E/E410N 處於展現對 AT-III 之顯著抗性之此組中。

表 21：AT-III/UFH 對 FIXa 變異體之抑制

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T[148]A）	18	8	44%	0.9	51
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	30	4	14%	1.6	5
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	19	7	34%	1.0	15
N157D	N[157]D	17	4	23%	0.9	2
Y155F	Y[155]F	13	0	1%	0.7	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	11	6	49%	0.6	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	6	2	33%	0.3	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	20	3	14%	1.0	2
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	20	2	9%	1.0	2
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	24	0	1%	1.2	2

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
D85N	D[85]N	17	3	15%	0.9	4
T148A	T[148]A	21	8	39%	1.1	10
K5A	K[5]A	22	3	15%	1.2	2
D64N	D[64]N	18	0	1%	0.9	2
D64A	D[64]A	16	2	12%	0.8	2
N167D	N[167]D	12	2	14%	0.6	2
N167Q	N[167]Q	12	1	8%	0.6	2
S61A	S[61]A	19	3	18%	1.0	2
S53A	S[53]A	27	4	16%	1.4	2
T159A	T[159]A	33	7	23%	1.7	2
T169A	T[169]A	17	6	36%	0.9	2
T172A	T[172]A	16	3	21%	0.8	2
T179A	T[179]A	24	2	7%	1.2	2
Y155H	Y[155]H	25	4	15%	1.3	2
Y155Q	Y[155]Q	23	0	1%	1.2	2
S158A	S[158]A	20	1	5%	1.0	2
S158D	S[158]D	15	2	16%	0.8	2
S158E	S[158]E	14	1	10%	0.7	2
N157Q	N[157]Q	16	2	11%	0.8	2
D203N/F205T	D39N/F41T	271	51	19%	14.0	5
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	587	65	11%	30.3	2
K228N	K63N	29	13	46%	1.5	6
D85N/K228N	D[85]N/K63N	34	3	7%	1.7	2
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	46	17	36%	2.4	2
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	41	21	52%	2.1	2
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	15	n.d.	n.d.	0.8	1
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	49	5	9%	2.5	2
I251S	I86S	28	8	28%	1.4	4
D85N/I251S	D[85]N/I86S	19	6	30%	1.0	2
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	28	11	41%	1.4	2
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	42	14	33%	2.2	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	32	5	16%	1.6	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	18	3	19%	0.9	2
A262S	A95bS	25	5	21%	1.3	2
K413N	K243N	27	13	48%	1.4	2
E410N	E240N	9	2	27%	0.5	4

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
E239N	E74N	132	21	16%	6.8	2
T241N/H243S	T76N/H78S	21	12	56%	1.1	2
K247N/N249S	K82N/N84S	22	4	18%	1.1	4
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	13	3	24%	0.7	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	53	29	55%	2.7	4
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	19	2	9%	1.0	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	27	2	9%	1.4	2
L321N	L153N	25	6	25%	1.3	2
F314N/H315S	F145N/H147S	104	27	26%	5.4	4
S319N/L321S	S151N/L153S	65	11	17%	3.4	2
N260S	N95S	312	283	91%	16.1	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	228	82	36%	11.8	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	77	16	21%	4.0	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	292	37	13%	15.1	2
Y284N	Y117N	41	25	63%	2.1	5
R318N/A320S	R150N/A152S	999	0	0%	51.7	2
R318A	R150A	4145	1297	31%	214.3	2
R318E	R150E	10000	0	0%	517.0	2
R318Y	R150Y	1976	430	22%	102.2	2
R312Q	R143Q	33	9	26%	1.7	2
R312A	R143A	31	0	1%	1.6	2
R312Y	R143Y	2499	350	14%	129.2	2
R312L	R143L	17	1	5%	0.9	2
V202M	V38M	14	2	14%	0.7	2
V202Y	V38Y	18	3	14%	0.9	2
D203M	D39M	11	0	1%	0.6	2
D203Y	D39Y	16	3	21%	0.8	2
A204M	A40M	29	3	9%	1.5	2
A204Y	A40Y	24	1	3%	1.2	2
K400A/R403A	K230A/R233A	999	0	0%	51.7	2
K400E/R403E	K230E/R233E	999	0	0%	51.7	2
R403A	R233A	190	34	18%	9.8	4
R403E	R233E	731	14	2%	37.8	2
K400A	K230A	114	3	3%	5.9	2
K400E	K230E	301	27	9%	15.6	2
K293E	K126E	187	25	13%	9.7	2
K293A	K126A	82	1	1%	4.2	2

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
R333A	R165A	235	54	23%	12.1	2
R333E	R165E	999	0	0%	51.7	2
R338A	R170A	33	3	10%	1.7	2
R338E	R170E	222	124	56%	11.5	8
R338A/R403A	R170A/R233A	328	106	32%	17.0	6
R338E/R403E	R170E/R233E	6000	1089	18%	310.2	2
K293A/R403A	K126A/R233A	999	0	0%	51.7	2
K293E/R403E	K126E/R233E	999	0	0%	51.7	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	999	0	0%	51.7	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	999	0	0%	51.7	2
R318A/R403A	R150A/R233A	999	0	0%	51.7	2
R318E/R403E	R150E/R233E	999	0	0%	51.7	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	607	164	27%	31.4	4
R338E/E410N	R170E/E240N	92	14	15%	4.7	4
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	2351	168	7%	121.5	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	10000	0	0%	517.0	7
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	822	69	8%	42.5	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	377	20	5%	19.5	2
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	1170	180	15%	60.5	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	423	61	14%	21.9	2
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	7226	133	2%	373.6	2
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	1520	162	11%	78.6	2
K228N/E410N	K63N/E240N	36	7	20%	1.9	2
K228N/R338E	K63N/R170E	108	8	7%	5.6	2
K228N/R338A	K63N/R170A	51	7	14%	2.7	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	3414	73	2%	176.5	2
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	1679	239	14%	86.8	2
R403E/E410N	R233E/E240N	279	26	9%	14.4	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	3458	1033	30%	178.8	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	6328	4241	67%	327.2	4

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	1098	1095	100%	56.8	7
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	475	83	17%	24.6	2
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	7072	1387	20%	365.6	2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	5881	4757	81%	304.1	4
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9193	1037	11%	475.3	4
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	1280	220	17%	66.2	2
R333S	R165S	720	67	9%	37.2	2
R338L	R170L	121	6	5%	6.3	2
K316N	K148N	56	2	4%	2.9	2
K316A	K148A	63	15	24%	3.2	2
K316E	K148E	183	2	1%	9.5	2
K316S	K148S	77	15	19%	4.0	2
K316M	K148M	9	2	24%	0.5	2
E239S	E74S	101	12	12%	5.2	2
E239A	E74A	30	14	47%	1.6	3
E239R	E74R	65	17	26%	3.3	2
E239K	E74K	19	4	22%	1.0	2
H257F	H92F	12	1	11%	0.6	2
H257Y	H92Y	20	2	12%	1.0	2
H257E	H92E	25	12	48%	1.3	3
H257S	H92S	23	21	89%	1.2	3
T412A	T242A	25	3	14%	1.3	4
T412V	T242V	23	4	16%	1.2	4
E410N/T412A	E240N/T242A	10	1	7%	0.5	2
E410N/T412V	E240N/T242V	11	3	24%	0.6	2

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
E410Q	E240Q	24	14	60%	1.2	4
E410S	E240S	26	16	63%	1.3	7
E410A	E240A	42	24	58%	2.2	6
E410D	E240D	41	2	5%	2.1	2
N346D	N178D	222	176	79%	11.5	5
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	223	102	46%	11.5	2
N346Y	N178Y	36	2	7%	1.9	4
Y345A	Y177A	96	87	90%	5.0	13
Y345T	Y177T	16	0	0%	0.8	2
T343R	T175R	7	1	10%	0.4	2
T343E	T175E	55	8	15%	2.8	2
T343Q	T175Q	13	3	25%	0.7	2
F344I	F174I	98	10	11%	5.1	2
T343R/Y345T	T175R/Y177T	6	0	4%	0.3	2
R318Y/R338E	R150Y/R170E	397	50	12%	20.5	2
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	6	0	2%	0.3	2
K228N/I251S	K63N/I86S	73	16	22%	3.8	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	3
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	5855	3889	66%	302.7	7
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	8985	1436	16%	464.5	2
F314N/K316S	F145N/K148S	1221	505	41%	63.1	4
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8076	2967	37%	417.6	9

突變(成熟FIX編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	3
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2497	772	31%	129.1	4
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	1514	631	42%	78.3	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	3875	846	22%	200.4	2
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	5402	2785	52%	279.3	5
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	85	19	22%	4.4	2
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	32	12	37%	1.6	4
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	41	18	45%	2.1	10
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	27	6	22%	1.4	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	7661	3243	42%	396.1	9
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	10000	0	0%	517.0	2
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	3
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9696	527	5%	501.3	3
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	157	38	24%	8.1	3
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	152	39	26%	7.9	3
D[104]N/K[106]S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	1262	40	3%	65.3	2
D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	692	84	12%	35.8	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5560	3872	70%	287.5	3
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	1382	477	35%	71.4	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
R338E/T343R	R170E/T175R	16	6	38%	0.8	2

* $K_{0.5}$值 999 nM 指示在標準分析條件（35 nM-0 nM AT-III）下具有小於10%之抑制率之彼等變異體的下限值。

*具有> 50% WT k_{cat}/K_M（參見實施例 4，表 14）且初始賦予 $K_{0.5}$值 999 nM之變異體在更高 AT-III 濃度下再測試，從而擴增分析之靈敏性。

* $K_{0.5}$值 9999 nM 指示在擴增靈敏性分析條件（1000 nM-0 nM AT-III 及5000-0 nM AT-III）下具有小於 10%之抑制率之彼等變異體的下限值。

表 22：AT-III/UFH 對 FIXa 變異體之抑制

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T[148]A）	17	8	47%	0.9	55
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	30	4	14%	1.6	5
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	19	7	34%	1.0	15
N157D	N[157]D	17	4	23%	0.9	2
Y155F	Y[155]F	13	0	1%	0.7	2
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	11	6	49%	0.6	2
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	6	2	33%	0.3	2
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	20	3	14%	1.0	2
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	20	2	9%	1.0	2
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	24	0	1%	1.2	2
D85N	D[85]N	17	3	15%	0.9	4
T148A	T[148]A	17	10	56%	0.9	13
K5A	K[5]A	22	3	15%	1.2	2
D64N	D[64]N	18	0	1%	0.9	2
D64A	D[64]A	16	2	12%	0.8	2
N167D	N[167]D	12	2	14%	0.6	2
N167Q	N[167]Q	12	1	8%	0.6	2
S61A	S[61]A	19	3	18%	1.0	2
S53A	S[53]A	27	4	16%	1.4	2
T159A	T[159]A	33	7	23%	1.7	2
T169A	T[169]A	17	6	36%	0.9	2
T172A	T[172]A	16	3	21%	0.8	2
T179A	T[179]A	24	2	7%	1.2	2
Y155H	Y[155]H	25	4	15%	1.3	2
Y155Q	Y[155]Q	23	0	1%	1.2	2
S158A	S[158]A	20	1	5%	1.0	2
S158D	S[158]D	15	2	16%	0.8	2
S158E	S[158]E	14	1	10%	0.7	2
N157Q	N[157]Q	16	2	11%	0.8	2
D203N/F205T	D39N/F41T	271	51	19%	14.0	5
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	587	65	11%	30.3	2
K228N	K63N	29	13	46%	1.5	6
D85N/K228N	D[85]N/K63N	34	3	7%	1.7	2
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	46	17	36%	2.4	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	41	21	52%	2.1	2
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	15	n.d.	n.d.	0.8	1
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	49	5	9%	2.5	2
I251S	I86S	28	8	28%	1.4	4
D85N/I251S	D[85]N/I86S	19	6	30%	1.0	2
D85N/D104N/K106S/I251S	D[85]N/D[104]N/K[106]S/I86S	28	11	41%	1.4	2
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	42	14	33%	2.2	3
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	32	5	16%	1.6	2
Y155F/I251S	Y[155]F/I86S	18	3	19%	0.9	2
A262S	A95bS	25	5	21%	1.3	2
K413N	K243N	27	13	48%	1.4	2
E410N	E240N	8	2	25%	0.4	6
E239N	E74N	132	21	16%	6.8	2
T241N/H243S	T76N/H78S	21	12	56%	1.1	2
K247N/N249S	K82N/N84S	22	4	18%	1.1	4
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	13	3	24%	0.7	4
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	53	29	55%	2.7	4
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	19	2	9%	1.0	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	27	2	9%	1.4	2
L321N	L153N	25	6	25%	1.3	2
F314N/H315S	F145N/H147S	104	27	26%	5.4	4
S319N/L321S	S151N/L153S	65	11	17%	3.4	2
N260S	N95S	312	283	91%	16.1	13
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	228	82	36%	11.8	2
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	77	16	21%	4.0	2
D104N/K106S/Y155F/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/N95S	292	37	13%	15.1	2
Y284N	Y117N	41	25	63%	2.1	5
R318N/A320S	R150N/A152S	999	0	0%	51.7	2
R318A	R150A	4145	1297	31%	214.3	2
R318E	R150E	9999	0	0%	517.0	2
R318Y	R150Y	1976	430	22%	102.2	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
R312Q	R143Q	33	9	26%	1.7	2
R312A	R143A	31	0	1%	1.6	2
R312Y	R143Y	2499	350	14%	129.2	2
R312L	R143L	17	1	5%	0.9	2
V202M	V38M	14	2	14%	0.7	2
V202Y	V38Y	18	3	14%	0.9	2
D203M	D39M	11	0	1%	0.6	2
D203Y	D39Y	16	3	21%	0.8	2
A204M	A40M	29	3	9%	1.5	2
A204Y	A40Y	24	1	3%	1.2	2
K400A/R403A	K230A/R233A	999	0	0%	51.7	2
K400E/R403E	K230E/R233E	999	0	0%	51.7	2
R403A	R233A	190	34	18%	9.8	4
R403E	R233E	731	14	2%	37.8	2
K400A	K230A	114	3	3%	5.9	2
K400E	K230E	301	27	9%	15.6	2
K293E	K126E	187	25	13%	9.7	2
K293A	K126A	82	1	1%	4.2	2
R333A	R165A	235	54	23%	12.1	2
R333E	R165E	999	0	0%	51.7	2
R338A	R170A	33	3	10%	1.7	2
R338E	R170E	222	124	56%	11.5	8
R338A/R403A	R170A/R233A	328	106	32%	17.0	6
R338E/R403E	R170E/R233E	6000	1089	18%	310.2	2
K293A/R403A	K126A/R233A	999	0	0%	51.7	2
K293E/R403E	K126E/R233E	999	0	0%	51.7	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	999	0	0%	51.7	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	999	0	0%	51.7	2
R318A/R403A	R150A/R233A	999	0	0%	51.7	2
R318E/R403E	R150E/R233E	999	0	0%	51.7	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	607	164	27%	31.4	4
R338E/E410N	R170E/E240N	92	14	15%	4.7	4
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	2351	168	7%	121.5	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	10000	0	0%	517.0	7
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	822	69	8%	42.5	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	377	20	5%	19.5	2
D203N/F205T/R3	D39N/F41T/R170E	1170	180	15%	60.5	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
38E						
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	423	61	14%	21.9	2
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	7226	133	2%	373.6	2
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	1520	162	11%	78.6	2
K228N/E410N	K63N/E240N	36	7	20%	1.9	2
K228N/R338E	K63N/R170E	108	8	7%	5.6	2
K228N/R338A	K63N/R170A	51	7	14%	2.7	2
K228N/R318Y	K63N/R150Y	3414	73	2%	176.5	2
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	1679	239	14%	86.8	2
R403E/E410N	R233E/E240N	279	26	9%	14.4	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	3458	1033	30%	178.8	5
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	6328	4241	67%	327.2	4
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	1098	1095	100%	56.8	7
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	475	83	17%	24.6	2
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	7072	1387	20%	365.6	2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	5881	4757	81%	304.1	4
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9193	1037	11%	475.3	4
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D203N/F205T/R3	D39N/F41T/R150Y/E2	1280	220	17%	66.2	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
18Y/E410N	40N					
R333S	R165S	720	67	9%	37.2	2
R338L	R170L	121	6	5%	6.3	2
K316N	K148N	56	2	4%	2.9	2
K316A	K148A	63	15	24%	3.2	2
K316E	K148E	183	2	1%	9.5	2
K316S	K148S	77	15	19%	4.0	2
K316M	K148M	9	2	24%	0.5	2
E239S	E74S	101	12	12%	5.2	2
E239A	E74A	30	14	47%	1.6	3
E239R	E74R	65	17	26%	3.3	2
E239K	E74K	19	4	22%	1.0	2
H257F	H92F	12	1	11%	0.6	2
H257Y	H92Y	20	2	12%	1.0	2
H257E	H92E	25	12	48%	1.3	3
H257S	H92S	23	21	89%	1.2	3
T412A	T242A	25	3	14%	1.3	4
T412V	T242V	23	4	16%	1.2	4
E410N/T412A	E240N/T242A	10	1	7%	0.5	2
E410N/T412V	E240N/T242V	11	3	24%	0.6	2
E410Q	E240Q	24	14	60%	1.2	4
E410S	E240S	26	16	63%	1.3	7
E410A	E240A	42	24	58%	2.2	6
E410D	E240D	41	2	5%	2.1	2
N346D	N178D	222	176	79%	11.5	5
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	223	102	46%	11.5	2
N346Y	N178Y	36	2	7%	1.9	4
Y345A	Y177A	96	87	90%	5.0	13
Y345T	Y177T	16	0	0%	0.8	2
T343R	T175R	7	1	10%	0.4	2
T343E	T175E	55	8	15%	2.8	2
T343Q	T175Q	13	3	25%	0.7	2
F344I	F174I	98	10	11%	5.1	2
T343R/Y345T	T175R/Y177T	6	0	4%	0.3	2
R318Y/R338E	R150Y/R170E	397	50	12%	20.5	2
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	6	0	2%	0.3	2
K228N/I251S	K63N/I86S	73	16	22%	3.8	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
E/E410N						
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	3
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	5855	3889	66%	302.7	7
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	8985	1436	16%	464.5	2
F314N/K316S	F145N/K148S	1221	505	41%	63.1	4
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8076	2967	37%	417.6	9
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	3
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2497	772	31%	129.1	4
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	1514	631	42%	78.3	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	3875	846	22%	200.4	2
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	5402	2785	52%	279.3	5
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	85	19	22%	4.4	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	32	12	37%	1.6	4
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	41	18	45%	2.1	10
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	27	6	22%	1.4	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	7661	3243	42%	396.1	9
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	4871	4173	86%	251.8	9
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	3
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9696	527	5%	501.3	3
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	157	38	24%	8.1	3
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	152	39	26%	7.9	3
D104N/K106S/K247N/N249S/N260	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	1262	40	3%	65.3	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{0.5}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{0.5\text{-mut}}/K_{0.5\text{-wt}}$	n
S						
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	692	84	12%	35.8	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5560	3872	70%	287.5	3
Y155F/N260S/N346D	Y[155]F/N95S/N178D	1382	477	35%	71.4	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	4
R338E/T343R	R170E/T175R	12	6	46%	0.6	4
T343R/N346Y	T175R/N178Y	3	1	32%	0.1	4
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
T343R/N346D	T175R/N178D	22	4	18%	1.1	2
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2
R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/N178D/R233E/E240N	10000	0	0%	517.0	2

* $K_{0.5}$值 999 nM 指示在標準分析條件（35 nM-0 nM AT-III）下具有小於10%之抑制率之彼等變異體的下限值。

*具有> 50% WT k_{cat}/K_M（參見實施例 4，表 14）且初始賦予 $K_{0.5}$值 999 nM之變異體在更高 AT-III 濃度下再測試，從而擴增分析之靈敏性。

* $K_{0.5}$值 10000 nM 指示在擴增靈敏性分析條件（1000 nM-0 nM AT-III 及5000-0 nM AT-III）下具有小於 10%之抑制率之彼等變異體的下限值。

C.測定抗凝血酶/UFH 複合物對 FIXa 抑制之二級速率常數（k_{app}）

進行其他實驗以使用如以上在實施例 5B 中所述之相同分析，在加以微小修改之情況下量測 AT-III/UFH 對 FIXa 變異體抑制之二級速率常數(k_{app})。此方法比傳統競爭性動力學或不連續方法（參見例如 Olson 等人, (2004) *Thromb Haemost* 92(5), 929-939）更適於同時評估多個變異體之二級速率常數。

對於在 UFH 存在下之抑制反應，藉由將 20 μM 血漿純化之人類 AT-III（Molecular Innovations）之儲備物稀釋入過量 UFH（2 μM）於 1.0 mL 體積之 1×緩衝液 A（50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20，pH 7.4）中之溶液中來製備 1000 nM AT-III/UFH 之溶液。AT-III/UFH 溶液在室溫下培育 30 分鐘，隨後於 96 深孔聚丙烯盤中用最終體積 500 μL 之含有 2 μM UFH 之 1×緩衝液 A 連續稀釋 2.0 倍。用於經修改 k_{app} 分析之 AT-III 之最終稀釋度在 500 nM-0 nM（亦即第 A-H 列）之範圍內。總計 35 μL 之各 AT-III 稀釋液等分入其 96 孔 V 形底存儲盤之各別列中以填充所有行（亦即 1-12）。FIXa 變異體初始於 1×緩衝液 A 中稀釋至 100 nM。隨後，50 μL 之各 100 nM FIXa 變異體於 2.5 mL 1×緩衝液 A 中稀釋至濃度 2.0 nM 且接著 70 μL 此溶液根據與以上相同之預定盤佈局圖等分入 96 孔 V 形底存儲盤中(每個盤 4 個 FIXa 變異體)。

分析反應係使用經程控以將 35 μL FIXa 溶液分配入每孔含有 35 μL 各 AT-III/UFH 稀釋液之盤中的 BioMek FX 液體處理系統起始，各 FIXa 變異體對應總計兩個一式兩份分析盤。最終抑制分析條件為：1.0 nM FIXa 及於 1

μM UFH 中之在 500 nM 至 0 nM 之範圍內之 AT-III 稀釋液以使肝素保持過量。視預期抑制速率常數而定，抑制反應在室溫（約 25℃）下再培育各種時間且加以調整以使可在分析中之最高 AT-III 濃度（500 nM）下達到> 90% 抑制。逐一確定各變異體或各類別變異體之典型培育時間，但通常遵循表 23 中概述之培育時間。

表 23：基於預期 k_{app} 值之分析培育時間

預期 k_{app}（$M^{-1}s^{-1}$）	FIXa/ATIII 培育（s）
1.0E-07	10
1.0E-06	30
1.0E-05	120
1.0E-04	600
1.0E-03	3600
1.0E-02	7200

在所要培育時間之後，藉由 BioMek FX 將 40 μL 反應物等分試樣轉移至每孔含有 20 μL 含 2.5 mM 甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC 之分析緩衝液 C（50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20（pH7.4）、82% 乙二醇及 5 mg/mL 凝聚胺）的 96 孔黑色半區盤中。添加最終濃度為 5 mg/mL 之凝聚胺（海美溴銨）至緩衝液 C 中以中止 AT-III/UFH 反應物。藉由在設置為 25℃之螢光讀取器中追蹤初始受質分解速率 60 分鐘來評估 FIXa 之殘餘活性。測定殘餘活性之最終分析條件為 0.67 nM FIXa 變異體、0.83 mM 甲磺醯基-D-CHG-Gly-Arg-AMC、30%乙二醇及 5 mg/mL 凝聚胺，於 50 mM Tris、100 mM NaCl、10 mM $CaCl_2$、0.01%吐溫-20（pH 7.4）中進行。使用 ActivityBase 套裝軟體及 XE Runner 資料分析模組（IDBS Software），以與以上在實施例 B

中關於AT-III/UFH抑制分析所述之方式類似的方式進行計算 $K_{0.5}$ 值之資料分析。在假一級條件下使用實施例 5B 中概述之分析方案及測試各種培育時間，因此有可能使用下列方程式計算由 AT-III 所致之抑制的表觀二級速率常數（k_{app}）：

方程式（1）

$$k_{app} = \frac{k_{obs}}{\left(\frac{[\text{AT-III}]}{\text{S.I.}}\right)}$$

方程式（2）

$$k_{obs} = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$$

假定在 $t_{1/2}$（由分析時間確定）下之 $K_{0.5}$ 擬合值= [AT-III]，則為計算 k_{obs} 及因此 AT-III 對既定 FIXa 變異體之抑制之 k_{app} 所必需的所有值皆可用。所計算之 k_{app} 值未考慮抑制之化學計量（S.I.）之變化的任何潛在影響，在當前計算中對抑制之化學計量賦予恆定值 1.2，因為此值反映文獻（參見例如 Olson 等人, (2004) *Thromb Haemost* 92(5), 929-939）中典型地加以報導之值。

表 24 提供使用 AT-III/UFH 進行之二級速率分析之結果。結果係以擬合 k_{app} 參數形式及以各變異體相較於野生型 FIXa 之表示為其擬合 k_{app} 值之比率（k_{app} 野生型/k_{app} 變異體）的 AT-III 抗性程度之表示形式加以呈現。相較於野生型 FIXa，若干 FIXa 變異體展現對 AT-III 之抗性增加 10,000-20,000 倍以上。舉例而言，FIXa-R318A、FIXa-R318Y、FIXa-R338A/R403A、FIXa-R318Y/R338E/R403E、FIXa-R318Y/R338E/R403E、FIXa-K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E、FIXa-R318Y/R338E/R403E、FIXa-K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N、FIXa-R318Y/R338E/E410N 及

FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N 處於展現對 AT-III 之顯著抗性之此組中。

表 24：由 AT-III/UFH 所致之抑制之二級速率常數

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	k_{app}（$M^{-1}s^{-1}$）	±S.D.（$M^{-1}s^{-1}$）	%CV	$k_{app\text{-}wt}/k_{app\text{-}mut}$	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX(T[148]A)	1.6E+07	1.7E+07	105%	1	8
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	2.4E+07	8.0E+06	33%	1	4
T148A	T[148]A	1.6E+07	1.1E+07	69%	1	4
D203N/F205T	D39N/F41T	8.1E+05	5.3E+05	66%	30	3
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	2.7E+06	4.5E+05	17%	9	2
N260S	N95S	1.1E+06	2.1E+04	2%	21	2
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	7.0E+06	1.9E+06	27%	3	3
R318A	R150A	6.9E+05	5.6E+04	8%	35	2
R318E	R150E	1.6E+04	1.2E+03	7%	1,452	2
R318Y	R150Y	6.4E+05	3.5E+05	55%	37	5
R312Y	R143Y	2.3E+05	4.5E+04	19%	102	3
R403A	R233A	1.4E+06	3.1E+05	23%	18	2
R403E	R233E	1.1E+05	2.4E+04	21%	209	2
K400E	K230E	4.1E+05	3.3E+04	8%	58	2
K293E	K126E	1.2E+06	8.4E+04	7%	20	2
R338E	R170E	2.7E+05	1.7E+05	64%	88	3
R338A/R403A	R170A/R233A	8.4E+05	4.6E+04	5%	28	2
R338E/R403E	R170E/R233E	6.8E+04	1.9E+04	28%	353	2
K293A/R403A	K126A/R233A	8.1E+04	1.5E+04	18%	294	2
K293A/R338A/R403A	K126A/R170A/R233A	4.7E+04	7.9E+03	17%	511	2
K293E/R338E/R403E	K126E/R170E/R233E	3.1E+04	6.3E+03	20%	768	2
R318A/R403A	R150A/R233A	1.7E+04	4.7E+03	27%	1,390	2
R318Y/E410N	R150Y/E240N	1.1E+06	7.9E+03	1%	22	2
R338E/E410N	R170E/E240N	6.3E+06	7.4E+06	117%	4	10
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	1.3E+05	1.5E+05	115%	180	14
Y155F/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/R233E/E240N	3.2E+04	1.7E+03	5%	755	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	1.2E+03	9.9E+02	80%	19,396	7

Y155F/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E	1.0E+03	5.4E+01	5%	23,242	2
D203N/F205T/K228N	D39N/F41T/K63N	1.1E+06	3.7E+05	33%	21	2
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	2.0E+06	2.1E+05	10%	12	2
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	3.6E+05	2.8E+04	8%	66	2
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	8.6E+05	1.6E+05	18%	28	2
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	6.1E+04	2.0E+04	33%	391	2
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	2.0E+03	n.d.	n.d.	12,250	1
K228N/R318Y	K63N/R150Y	1.2E+06	2.1E+05	17%	19	2
K228N/R338E/R403E	K63N/R170E/R233E	4.2E+04	1.3E+04	31%	567	2
R403E/E410N	R233E/E240N	4.8E+06	2.5E+06	53%	5	5
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	2.8E+05	2.4E+05	85%	84	8
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	2.1E+05	4.2E+04	20%	113	2
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	4.5E+05	6.9E+04	15%	53	2
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	1.9E+06	n.d.	n.d.	12	1
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	2.8E+04	1.8E+04	63%	856	6
Y155F/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R233E/E240N	8.1E+03	1.4E+02	2%	2,963	2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	3.2E+03	2.0E+03	63%	7,385	6
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2.6E+03	1.7E+02	7%	9,060	2
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.9E+03	1.6E+01	0%	6,154	2
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.2E+03	8.1E+02	25%	7,464	3
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.2E+03	6.7E+00	0%	7,531	2
D104N/K106S/Y1	D[104]N/K[106]S/Y	2.9E+03	1.8E+02	6%	8,147	2

55F/R318Y/R338E/R403E/E410N	[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N					
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	5.3E+04	5.8E+03	11%	454	3
N346D	N178D	3.4E+06	1.6E+06	48%	7	4
Y155F/N346D	Y[155]F/N178D	4.0E+06	5.4E+05	13%	6	2
N346Y	N178Y	8.4E+05	n.d.	n.d.	28	1
Y345T	Y177T	1.8E+06	7.8E+03	0%	13	2
T343R	T175R	4.2E+06	1.0E+04	0%	6	2
T343Q	T175Q	2.1E+06	5.4E+05	25%	11	2
T343R/Y345T	T175R/Y177T	5.0E+06	1.8E+05	4%	5	2
R318Y/R338E	R150Y/R170E	6.2E+05	5.4E+04	9%	39	2
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	2.9E+03	2.2E+02	7%	8,212	2
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	4.6E+03	6.1E+02	13%	5,161	2
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.0E+03	3.2E+02	11%	7,932	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.0E+03	3.5E+02	12%	7,940	2
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	5.7E+03	8.4E+02	15%	4,225	2
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3.3E+03	1.4E+02	4%	7,306	2
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	2.4E+05	2.1E+05	89%	100	6
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	3.2E+03	4.5E+02	14%	7,567	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2.0E+03	1.0E+03	53%	12,122	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.6E+03	5.9E+02	37%	15,058	4
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.7E+03	2.4E+02	14%	14,063	3
D104N/K106S/K247N/N249S/R318	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R	3.1E+03	7.6E+02	24%	7,646	3

Y/R338E/R403E/E410N	170E/R233E/E240N					
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.0E+03	2.8E+02	28%	23,776	6
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	8.6E+05	1.2E+05	14%	28	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	1.8E+05	2.2E+04	13%	136	2
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	1.6E+03	1.1E+03	64%	14,483	7
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	7.2E+05	4.8E+05	66%	33	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.1E+03	4.5E+02	41%	21,766	12
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	6.8E+02	3.3E+02	48%	35,018	4
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.1E+03	3.9E+01	4%	21,856	4
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	2.9E+03	5.4E+02	19%	8,296	5
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	3.8E+03	1.2E+03	31%	6,322	5
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	1.6E+03	3.8E+02	23%	14,529	2
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	3.5E+05	7.2E+04	21%	69	3
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	3.9E+05	2.6E+04	7%	61	2
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	4.4E+03	8.5E+02	19%	5,407	2
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2.1E+03	3.9E+02	18%	11,173	2
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E2	2.1E+03	2.4E+02	11%	11,456	2

E410N	40N					
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	1.1E+03	5.5E+02	49%	21,504	6
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	1.6E+03	6.6E+02	41%	14,831	3
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	1.7E+06	8.7E+04	5%	14	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	3.2E+06	2.1E+05	6%	7	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.3E+03	3.8E+02	30%	18,567	2
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	4.3E+02	3.8E+00	1%	55,342	4
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	3.2E+04	2.2E+04	69%	749	6
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	8.6E+03	5.4E+03	63%	2,774	6
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	9.1E+03	2.4E+03	27%	2,636	4
R338E/T343R	R170E/T175R	3.4E+06	4.8E+05	14%	7	2
T343R/N346Y	T175R/N178Y	4.2E+06	4.0E+06	95%	6	4
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	2.8E+03	4.4E+02	16%	8,498	2
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	1.1E+04	4.3E+03	37%	2,086	4
T343R/N346D	T175R/N178D	1.3E+06	2.3E+05	18%	18	2
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	5.1E+03	3.7E+01	1%	4,726	2
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	7.9E+03	1.2E+03	16%	3,015	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R2	8.1E+02	1.6E+02	20%	29,512	4

/R403E	33E					
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	3.1E+02	2.1E+02	67%	76,373	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	7.3E+03	2.0E+01	0%	3,291	2
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	2.7E+03	9.3E+02	35%	8,942	6
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	4.2E+04	4.3E+02	1%	572	2
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	2.1E+04	1.5E+03	7%	1,148	2
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	5.8E+03	8.6E+02	15%	4,118	2
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	2.8E+03	3.8E+02	14%	8,515	6
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	5.4E+05	3.2E+05	58%	44	8
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	7.8E+05	6.1E+05	79%	31	4
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	9.3E+04	1.2E+04	13%	257	2
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	5.5E+04	7.8E+03	14%	436	4
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	3.4E+05	2.7E+03	1%	70	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	2.8E+05	1.7E+04	6%	85	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	8.7E+03	1.9E+03	22%	2,733	8
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	9.6E+03	2.4E+03	25%	2,499	4
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9.0E+02	2.2E+02	25%	26,598	4
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1.3E+03	2.8E+02	21%	17,778	6
N260S/R318Y/R3	N95S/R150Y/R170E	2.6E+03	5.6E+02	22%	9,317	4

38E/T343R/R403E/E410N	/T175R/R233E/E240N					
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2.6E+03	6.6E+02	25%	9,148	4
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	5.3E+03	1.8E+03	34%	4,468	10
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2.2E+03	1.4E+03	62%	10,758	4
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	9.3E+04	1.2E+04	13%	257	4
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	1.9E+05	7.1E+02	0%	125	2
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	2.2E+05	2.6E+04	12%	110	6
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	4.0E+04	7.6E+03	19%	601	4
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	1.6E+05	1.5E+04	9%	146	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	9.9E+03	2.9E+03	30%	2,417	22
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	1.4E+05	2.3E+04	16%	168	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	2.3E+03	1.7E+02	8%	10,415	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	1.7E+03	2.0E+02	12%	14,156	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	8.9E+04	1.1E+04	13%	268	4
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	8.6E+04	1.1E+04	13%	276	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	2.7E+04	1.4E+04	50%	889	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	4.0E+05	2.9E+05	72%	60	8
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	2.1E+03	5.3E+01	2%	11,125	2
Y155F/K247N/N2	Y[155]F/K82N/N84	1.3E+05	9.5E+04	75%	188	6

49S/R318Y/E410N	S/R150Y/E240N					
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	1.3E+04	1.0E+03	8%	1,819	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	1.2E+07	6.2E+06	51%	2	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	2.2E+05	1.0E+05	45%	107	4
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	2.1E+05	8.2E+04	39%	114	4
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	2.8E+04	5.6E+03	20%	842	4
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	2.5E+04	8.0E+03	32%	962	6
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	2.9E+06	2.2E+06	77%	8	6
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	1.2E+04	1.0E+03	9%	2,011	4
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	9.8E+03	2.5E+03	26%	2,430	12
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	3.6E+05	1.2E+05	32%	66	4
K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	4.9E+04	6.5E+03	13%	487	4
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	4.4E+04	1.1E+04	26%	549	4
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	5.0E+04	1.7E+04	35%	482	4
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	1.4E+07	7.2E+06	53%	2	5
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	6.2E+05	5.6E+04	9%	39	4
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	4.2E+05	8.1E+04	19%	58	4
Y155F/R318Y/R3	Y[155]F/R150Y/R17	4.4E+05	1.9E+05	43%	55	6

38E/T343R	0E/T175R					
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	1.8E+06	8.6E+05	48%	13	4
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	1.1E+04	9.1E+02	8%	2,114	2
Y155F/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/T175R/R233E/E240N	8.8E+05	3.3E+03	0%	27	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	3.7E+05	1.1E+05	28%	64	6
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	3.2E+05	1.4E+05	44%	74	6
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	3.5E+06	4.8E+05	14%	7	2
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	1.3E+05	3.3E+04	26%	191	14
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	1.3E+07	1.0E+07	78%	2	6
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	2.0E+07	6.3E+06	31%	1	4
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	2.0E+05	5.9E+04	29%	118	4
R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	1.2E+06	1.1E+05	9%	20	2
K228N/R150Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	7.1E+03	3.3E+02	5%	3,343	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	1.0E+03	2.3E+02	22%	23,389	2
K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	6.3E+05	1.0E+05	17%	38	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	1.7E+04	2.4E+03	14%	1,422	2

實施例 6

FIXa 多胜肽之藥物動力學及藥力學分析

藉由在靜脈內投藥之後量測在各種時間點時小鼠血漿中之變異 FIX 之

量來評估 FIXa 變異多胜肽之藥物動力學（PK）及藥力學（PD）性質。兩種分析用於定量血漿中之 FIXa。ELISA 用於定量小鼠血漿中之總 FIX 蛋白質以評估藥物動力學性質，且 FIX 依賴性凝結分析（使用 FIX 去除型血漿進行之活化部分凝血激酶時間（aPTT）分析）用於定量血漿中之 FIX 多胜肽之凝血活性，由此評估藥力學性質。

動物。在治療之前至少 3 天對由 Charles River Laboratories（Hollister, CA）供應之雄性 CD-1 小鼠（30-40 g）進行檢疫。在連續 PK 研究中，對雄性 CD-1 小鼠（30-37 g）安插留置頸靜脈套管。在 PD 或 PK 實驗中使用之前，經過濾之自來水及食物任意可得。

A.給藥及血液收集

經由尾靜脈向小鼠（N =每個時間點 3 隻）靜脈內投予 FIX 多胜肽（對於 PK 研究約 1.4 mg/kg 且對於 PD 研究約 400 IU/kg，劑量體積 2 ml/kg）。在給藥之後的適當時間，使動物麻醉且使用終末心臟穿刺將血液（0.5-1 mL）抽取入含有檸檬酸鹽之注射器中。在無足量蛋白質可用之一些實驗中，總計僅 4-6 個動物用於在交錯時間點連續放血；兩個小鼠用於各全部時間過程以在不移除過量血容量之情況下收集所有時間點。藉由首先將少量血液移入含有 0.9%生理鹽水之 0.1 mL 注射器中來對意識受限動物之血液取樣。接著連接含有 4.5 μl 0.1 M 檸檬酸鈉之注射器且將 0.05 mL 血液抽取入注射器中並將血液轉移至 1.5 mL 管中。再連接初始注射器且 0.07 mL 生理鹽水經由套管推回。封蓋套管直至重複過程所處之下一時間點。對於所有研究，在收集之 15 分鐘內離心（9000 rpm，8 分鐘，4℃）血液樣品且移除血漿並急驟冷凍於液氮中且接著冷凍儲存（-70℃）等待分析。

A. PK 評估

在直至給藥後 1440 分鐘之各種時間（亦即給藥前、2、4、10、30、60、120、240、360、480、960 及 1440 分鐘）藉由心臟穿刺（針對終末實驗）或留置導管（針對連續實驗）收集含檸檬酸鹽之血液樣品。使用第九因子特異性 ELISA，利用配對之偵測及捕捉抗體（#FIX-EIA，Affinity Biologicals, Ancaster, ON）測定 rFIX 之血漿濃度。簡言之，針對 FIX 之親和純化多株抗體塗佈於盤之各孔上。洗滌盤且施加含有 FIX 之血漿樣品。血漿樣品在盤上稀釋 750 及 1500 倍。在洗滌盤以移除未結合之物質之後，添加針對 FIX 之過氧化酶結合之偵測抗體至盤中以結合捕捉之 FIX。在洗滌盤以移除未結合之經結合抗體之後，過氧化酶活性係藉由與化學發光受質一起培育加以表現且在 EnVision 盤讀取器上在 425 nM 下讀取。標準曲線在整個濃度範圍內呈線性且跨過 0.82 pg/ml 至 30 ng/ml 之濃度。FIX 變異體自身用於標準曲線以消除抗體親和力之差異。量測兩個單獨分析盤上之各樣品且在標準曲線之範圍內之彼等量測結果用於計算血漿樣品中之 FIX 變異體之濃度。

PD 評估。根據製造商說明書使用活化部分凝血激酶時間（aPTT）分析及缺乏 FIX 之人類血漿（STACLOT C.K. PREST 套組，Diagnostica Stago, Asnières, France）定量 rFIX 之血漿藥力學活性。簡言之，aPTT 分析涉及在腦磷脂（血小板替代物）及活化劑（高嶺土（koalin））存在下使血漿再鈣化。使用缺乏 FIX 之人類血漿，aPTT 分析具有 FIX 特異性。如製造商之產品插頁中所述進行 aPTT 分析。簡言之，在關於 PK 評估所述之相同時間點收集含檸檬酸鹽之血液樣品。血漿樣品於含有 0.1%牛血清白蛋白（Probumin，Millipore, Billerica, MA）之 Tris 緩衝鹽水中稀釋 100 倍。經稀釋之血漿或標

準物與缺乏 FIX 之人類血漿及腦磷脂/高嶺土試劑組合且培育 180 秒。藉由添加鈣（$CaCl_2$）來起始凝血。使用 STArt4 儀器（Diagnostica Stago, Asnières, France）量測以秒計之凝血時間。使用由 rFIX 之已知濃度製作之標準曲線，血漿 FIX 濃度自對數濃度對對數時間標準曲線圖內插且接著減去背景 FIX 活性（給藥前動物之 FIX 活性）。定量第九因子活性之下限為約 10 ng/mL。

PD 及 PK 資料分析。使用 WinNonLin(v5.1，Pharsight 公司, Mountain View, CA）之非隔室分析計算來自用 rFIX 變異體進行之小鼠研究之 PD（aPTT）及 PK（ELISA）參數。rFIX 變異體之 PD 與 PK 兩者均遵循表觀雙指數血漿衰變。測試之各變異體之 PD 選擇參數提供於表 25 中（使用 aPTT 分析）且 PK 選擇參數提供於表 26-27 中（使用 ELISA 分析）。表 26 反映其他 FIXa 變異體之資料且提供經計算以包括表26中之FIXa變異體之其他實驗平行測定值（n）的新總平均值。PD 參數包括半衰期(終末，分鐘)、MRT（$MRT_{0\text{-無窮}}$，分鐘）、0-末尾之曲線下面積（AUC）（min. μg/mL）/劑量（mg/kg）、最大濃度（C_{max}；（μg/mL））/劑量（μg/kg）、Vd（mL/kg）及清除率（Cl，mL/min/kg）。

用於計算藥物動力學參數之定義及公式。

血漿半衰期（在血漿 FIX 濃度對時間特徵之末期期間之 FIX 多胜肽的半衰期；$T_{½\beta}$（計算為-ln2 除以在血漿 FIX 濃度對時間曲線之對數線性曲線之末期期間的負斜率））；$MRT_{0\text{-末尾}}$為 FIX 多胜肽駐留在體內之平均時間，計算為 $AUMC_{0\text{-末尾}}/AUC_{0\text{-末尾}}$，其中 $AUMC_{0\text{-末尾}}$為一階矩對時間曲線下總面積且 AUC 如隨後所述；$AUC_{0\text{-末尾}}$/劑量計算為$[AUC_{(0\text{-}t)}]$，其中 t 為 FIX 多胜肽之可量測血漿濃度除以 IV 劑量（mg/kg）之末個時間點；$AUC_{0\text{-無窮}}$/劑量計算為$[AUC_{(0\text{-}t)} + Ct/(ln2/T_{½\beta})]$，其中 t 為 FIX 多胜肽之可量測血漿濃度除以 IV 劑量

（mg/kg）之末個時間點；C_{max}/劑量（每 mg/kg 之 μg/mL），其中 C_{max} 為對應於最大量測血漿 FIX 濃度之時間後劑量；Cl 為計算為(劑量/$AUC_{0-無窮}$)之全身清除率；V_{ss} 為穩態分佈體積，計算為 MRT × Cl；且 V_z 為基於終末消除常數（β）之分佈體積，計算為 Cl/(ln2/$T_{½\beta}$)。

表 25：藉由 aPTT 分析評估之 FIX 變異體之 PD 性質

突變（成熟 FIX 編號）	N	$T_{1/2}$	$MRT_{0-無窮}$	C_{max}/劑量	$AUC_{0-無窮}$	Cl	Vz	Vss
BeneFIX ® 凝血 FIX（T148A）	2	296	354	19.3	2641	0.41	169	142

表 26：藉由 ELISA 評估之 FIX 變異體之 PK 性質

突變	N	$T1/2_{\beta}$	MRT 0-無窮	Cmax/ 劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
BeneFIX ® 凝血 FIX（T148A）	3	314 ± 128	366 ± 105	9.1 ± 1.5	1298 ± 298	1522 ± 158	308 ± 160	0.74 ± 0.06
T148A	8	383 ± 109	435 ± 128	10.2 ± 2.1	1620 ± 195	1747 ± 234	317 ± 82	0.58 ± 0.08
Catalyst Biosciences WT	2	329	360	11.9	2036	2121	229	0.48
A103N/N105S	2	375	481	12.5	2841	3068	177	0.33
D104N/K106S	2	428	558	13.9	3379	3786	164	0.26
K106N/V108S	2	510	629	12.8	2748	3202	234	0.32
D85N	2	528	607	9.5	1798	2046	372	0.49
D64N	2	447	519	11.8	1933	2152	304	0.47
D64A	2	364	372	11.5	1351	1466	359	0.68
N167D	2	334	318	8.9	1129	1176	410	0.85
N167Q	3	337 ± 8.8	323 ± 4.2	8.2 ± 1.2	1495 ± 258	1554 ± 268	318 ± 42	0.66 ± 0.10
S61A	2	397	412	10.0	1685	1800	325	0.57
S53A	2	382	462	11.2	2146	2321	238	0.43

突變	N	T1/2β	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
T159A	2	232	227	10.5	1036	1048	315	0.97
T169A	2	348	319	8.3	836	889	567	1.15
T172A	3	494 ± 187	571 ± 214	11.2 ± 2.9	2055 ± 408	2366 ± 676	295 ± 31	0.45 ± 0.13
T179A	2	377	431	12.5	2291	2458	223	0.42
Y155H	2	465	552	11.6	2365	2638	253	0.38
Y155Q	1	552	645	13.6	2583	3045	262	0.33
S158E	2	433	471	14.5	2029	2222	291	0.46
N157Q	2	335	352	11.3	1185	1238	395	0.83
N157D	2	290	265	9.9	1166	1211	393	0.93
Y155F	2	443	567	18.1	3941	4375	149	0.23
A103N/N105S/Y155F	2	562	619	13.1	2427	2496	325	0.40
D104N/K106S/Y155F	3	514 ± 80	581 ± 81	13.8 ± 1.0	3057 ± 1032	3181 ± 989	243 ± 47	0.34 ± 0.13
D203N/F205T	3	481 ± 69	566 ± 29	9.4 ± 1.9	2028 ± 448	2289 ± 489	314 ± 91	0.45 ± 0.09
D203N/F205T/D85N	1	291	406	12.4	1538	2044	205	0.49
K228N/D85N	2	459	565	11.3	2616	2926	227	0.35
K228N/A103N/N105S	2	583	701	14.4	3032	3301	255	0.30
K228N/D104N/K106S	2	801	913	13.6	2050	2238	513	0.45
K228N/Y155F	2	626	679	8.6	2073	2149	431	0.47
K228N/D104N/K106S/Y155F	2	551	614	14.0	3730	3822	211	0.27
I251S	2	565	718	10.1	2646	3137	260	0.32
I251S/A103N/N105S	2	444	542	14.3	2445	2719	241	0.38
I251S/D104N/K106S	2	692	802	13.9	2533	2664	375	0.38
I251S/Y155F	2	572	660	12.2	2591	2790	291	0.37
A262S	3	373 ± 87	453 ± 91	14.4 ± 3.8	2716 ± 732	2926 ± 908	188 ± 29	0.36 ± 0.10
E410N*	2	439	551	7.4	893	1365	469	0.75
E239N	2	338	416	10.7	1657	1908	257	0.54
K247N/N24	6	627 ± 174	734 ± 244	10.8 ±	2196 ±	2545 ±	387 ±	0.42 ±

突變	N	T1/2β	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
9S				3.4	737	795	154	0.11
Y155F/K247N/N249S	2	538	608	10.6	1752	1880	420	0.53
K247N/N249S/A103N/N105S	2	736	852	21.5	4369	4699	226	0.21
K247N/N249S/D104N/K106S/Y155F	2	603	714	16.8	3744	3889	233	0.27
S319N/L321S	2	351	427	11.4	2270	2409	210	0.42
N260S	3	496 ± 157	619 ± 170	11.5 ± 3.8	3364 ± 1300	3687 ± 1457	231 ± 156	0.30 ± 0.11
D104N/K106S/N260S	2	805	1001	16.1	4736	5248	220	0.20
Y155F/N260S	2	607	682	18.4	3408	3530	257	0.27
Y284N	2	400	478	9.0	2052	2210	270	0.46
R318Y/E410N	1	428	474	6.1	575	686	900	1.46
R338E/E410N	2	334	376	6.2	718	844	570	1.18
R338E/R403E/E4100N	5	436 ± 24	507 ± 29	13.4 ± 2.0	3052 ± 522	3302 ± 656	196 ± 49	0.31 ± 0.06
D203N/F205T/E240N	2	600	679	6.8	671	799	1080	1.25
D203N/F205T/R338E	2	307	419	9.3	1186	1586	281	0.63
D203N/F205T/R338A	2	317	403	9.0	1063	1397	327	0.72
D203N/F205T/R318Y	2	258	286	8.7	508	601	732	1.91
D203N/F205T/R338E/R403E	2	303	419	11.3	2105	2804	156	0.36
K228N/E410N	2	373	479	6.0	721	1025	522	0.98
K228N/R338E	2	248	340	10.4	1403	1736	207	0.58
R318Y/R338E/E410N	5	424 ± 306	515 ± 378	5.8 ± 1.6	645 ± 310	774 ± 454	778 ± 272	1.6 ± 0.73
R318Y/R338	2	502	531	8.9	2008	2041	355	0.49

突變	N	T1/2$_\beta$	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
E/E410N/D104N/K106S								
R318Y/R338E/E410N/Y155F	2	555	584	6.5	678	721	1136	1.53
K228N/R318Y/E410N	1	304	408	6.0	686	906	485	1.10
R318Y/R338E/R403E/E410N	5	442 ± 22	534 ± 28	16.4 ± 3.7	3902 ± 867	4232 ± 996	157 ± 38	0.25 ± 0.05
A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	421	527	16.2	3605	3935	157	0.26
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	417	517	15.1	3114	3392	183	0.30
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	565	649	12.4	3687	3772	226	0.27
R318Y/R338E/R403E/E410N/A103N/N105S/Y155F	3	669 ± 145	819 ± 223	17.2 ± 2.0	5844 ± 1064	6204 ± 1393	156 ± 8.7	0.17 ± 0.04
R318Y/R338E/R403E/E410N/D104N/K106S/Y155F	2	472	575	14.4	5885	5967	114	0.17
D203N/F205T/R318Y/E410N	1	431	475	8.0	637	761	816	1.31
R338L	2	368	377	11.2	1761	1861	285	0.54
K316M	2	527	665	7.9	1846	2142	356	0.47
E239S	2	462	542	11.3	2184	2416	278	0.41
E239A	2	538	544	13.1	1973	2209	353	0.45
E239R	2	431	709	8.9	1668	2020	307	0.50
E239K	2	400	370	14.4	2107	2222	278	0.48
H257F	2	328	357	10.3	1689	1820	273	0.70
H257Y	2	352	353	13.6	1971	2063	245	0.49

突變	N	T1/2β	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
H257E	2	491	520	10.9	2185	2411	294	0.42
H257S	2	435	511	8.2	1630	1769	358	0.57
T412A	2	473	539	7.1	1561	1756	379	0.58
T412V	2	579	665	8.3	1258	1454	565	0.69
E410N/T412A	2	461	514	2.8	364	398	1679	2.51
E410N/T412V	2	340	390	3.7	431	487	906	2.27
E410Q	2	276	283	7.2	445	484	836	2.19
E410S	2	310	286	7.2	753	775	587	1.32
E410A	2	363	328	8.6	528	554	946	1.81
E410D	2	348	377	9.2	1473	1596	320	0.63
N346D	2	349	395	13.3	2817	2956	170	0.34
Y155F/N346D	2	472	478	17.0	3934	3986	176	0.26
N346Y	2	329	325	11.7	1246	1297	365	0.77
Y345T	2	359	453	6.1	1124	1200	438	0.85
T343R	2	402	504	6.5	1143	1234	487	0.85
T343E	2	414	461	12.6	1740	1877	318	0.53
T343Q	2	434	442	9.0	1626	1737	408	0.63
F344I	2	400	476	8.3	1133	1224	491	0.88
T343R/Y345T	2	325	324	9.1	1094	1130	422	0.90
R318Y/R338E	2	340	313	11.2	1402	1452	336	0.69
K228N/I251S	2	586	657	11.3	1473	1588	551	0.65
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	476	647	9.1	2400	2726	261	0.37
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N/Y155F	3	615 ± 135	750 ± 191	18.6 ± 2.1	5496 ± 2044	5970 ± 2260	158 ± 50	0.18 ± 0.06
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N/D85N	2	587	713	24.8	6153	6725	125	0.15
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	3	412 ± 140	542 ± 181	15.7 ± 4.9	2306 ± 884	2636 ± 1261	242 ± 89	0.44 ± 0.17
D104N/K10	4	687 ± 60	874 ± 82	17.2 ±	7653 ±	8127 ±	122 ±	0.12 ±

突變	N	T1/2$_\beta$	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
6S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N				2.2	456	520	10	0.01
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N/Y155F	2	492	620	19.9	5704	6510	110	0.15
I251S/R318Y/R338E/E410N	2	591	630	7.5	1245	1292	664	0.78
D104N/K106S/D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N/	2	726	819	16.4	1512	1612	650	0.62
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	637	807	15.4	5283	5541	170	0.18
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	613	758	13.8	5335	5549	160	0.18
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	615	783	18.6	7319	7612	117	0.13
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	626	754	19.4	6332	6580	140	0.15
K228N/N84S/R318Y/R338E/E410N	2	512	539	18.1	1925	1967	396	0.54
Y155F/K228N/N84S/R318Y/R338E/E410N	2	617	685	8.1	1170	1221	745	0.83
R318Y/R338	2	382	395	14.7	2897	2971	184	0.34

突變	N	T1/2β	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
E/R403E/E410S								
R318Y/R338E/E410S	2	356	326	7.7	488	511	1066	2.08
K228N/K247N/N249S	2	662	753	19.6	3390	3578	268	0.28
K228N/K247N/N249S/D104N/K106S/Y155F	3	781 ± 55	939 ± 48	18.5 ± 3.8	6111 ± 1900	6606 ± 1949	183 ± 63	0.16 ± 0.04
K228N/K247N/N249S/D104N/K106S	2	758	838	17.9	3792	4035	271	0.25
K228N/K247N/N249S/Y155F	2	549	643	17.2	3002	3269	246	0.31
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N/Y155F	3	599 ± 89	753 ± 121	21.7 ± 3.2	8567 ± 2834	9233 ± 2860	96.6 ± 15.4	0.11 ± 0.03
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	2	424	456	20.0	4730	4892	124	0.20
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	2	380	439	17.5	4994	5115	107	0.20
R318Y/R338E/R403E/T412A	3	399 ± 88	477 ± 108	19.7 ± 0.7	4320 ± 2385	4505 ± 2357	144 ± 48	0.27 ± 0.15
R318Y/R3380E/T412A	2	462	401	13.6	1674	1691	398	0.60
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	583	743	23.9	6821	7488	111	0.13
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	779	999	17.2	7100	7728	145	0.12
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	628	758	21.4	5214	5465	167	0.21

突變	N	T1/2$_\beta$	MRT 0-無窮	Cmax/劑量	AUC/劑量 0-末尾	AUC/劑量 0-無窮	Vz	Cl
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	2	474	575	25.2	7623	8140	86	0.12
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	2	540	641	18.2	5039	5172	154	0.20
K247N/N249S/N260S	2	549	632	17.4	4156	4262	186	0.23
Y155F/K247N/N249S/N260S	2	691	814	24.0	3857	4085	244	0.22
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	2	712	859	16.5	4187	4458	235	0.23
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	2	680	856	23.3	7026	7423	134	0.14
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	2	691	875	18.9	6353	6737	149	0.13
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	2	531	560	20.5	3766	3862	200	0.27
R338E/T343R	2	534	453	12.8	798	813	949	1.23

* E410N 之 80%糖基化形式

表 27：藉由 ELISA 評估之 FIX 變異體之 PK 性質

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
N157D	N[157]D	2	290	1166	1211	265	9.9	393	0.93
Y155F	Y[155]F	2	443	3941	4375	567	18.1	149	0.23
A103N/N105S/Y155F	A[103]N/N[105]S/Y[155]F	2	562	2427	2496	619	13.1	325	0.40
D104N/K106S/Y155F	D[104]N/K[106]S/Y[155]F	3	514 ± 79.8	3060 ± 1030	3180 ± 989	581 ± 81.0	13.8 ± 1.02	243 ± 47.4	0.341 ± 0.128
WT	Catalyst Biosciences WT	2	329	2036	2121	360	11.9	229	0.48
A103N/N105S	A[103]N/N[105]S	2	375	2841	3068	481	12.5	177	0.33
D104N/K106S	D[104]N/K[106]S	2	428	3379	3786	558	13.9	164	0.26
K106N/V108S	K[106]N/V[108]S	2	510	2748	3202	629	12.8	234	0.32
D85N	D[85]N	4	575 ± 89.3	1530 ± 321	1680 ± 83.3	623 ± 83.3	9.10 ± 0.518	528 ± 184	0.619 ± 0.156
T148A	BeneFIX，T[148]A	3	314 ± 128	1300 ± 298	1520 ± 158	366 ± 105	9.12 ± 1.52	308 ± 160	0.662 ± 0.071
T148A	T[148]A	8	383 ± 109	1620 ± 195	1750 ± 234	435 ± 128	10.2 ± 2.09	317 ± 82.3	0.582 ± 0.084
K5A	K[5]A	2	271	1548	1583	311	10.5	251	0.64
D64N	D[64]N	2	447	1933	2152	519	11.8	304	0.47
D64A	D[64]A	2	364	1351	1466	372	11.5	359	0.68
N167D	N[167]D	2	334	1129	1176	318	8.9	410	0.85
N167Q	N[167]Q	3	337 ± 8.75	1500 ± 258	1550 ± 268	323 ± 4.25	8.20 ± 1.17	318 ± 42.5	0.655 ± 0.103
S61A	S[61]A	2	397	1685	1800	412	10.0	325	0.57
S53A	S[53]A	2	382	2146	2321	462	11.2	238	0.43

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/ 劑量（0-末尾）	AUC/ 劑量（0-無窮）	MRT（0- 無窮）	Cmax/ 劑量	Vz	Cl
T159A	T[159]A	2	232	1036	1048	227	10.5	315	0.97
T169A	T[169]A	2	348	836	889	319	8.3	567	1.15
T172A	T[172]A	3	494 ± 187	2050 ± 408	237 ± 676	571 ± 214	11.2 ± 2.89	295 ± 31.5	0.447 ± 0.132
T179A	T[179]A	2	377	2291	2458	431	12.5	223	0.42
Y155H	Y[155]H	2	465	2365	2638	552	11.6	253	0.38
Y155Q	Y[155]Q	1	552	2583	3045	645	13.6	262	0.33
S158E	S[158]E	2	433	2029	2222	471	14.5	291	0.46
N157Q	N[157]Q	2	335	1185	1238	352	11.3	395	0.83
D203N/F205T	D39N/F41T	3	481 ± 69.0	2030 ± 448	2290 ± 489	566 ± 28.6	9.43 ± 1.93	314 ± 91.3	0.449 ± 0.087
D85N/D203N/F205T	D[85]N/D39N/F41T	1	291	1538	2044	406	12.4	205	0.49
K228N	K63N	3	490 ± 57.8	2340 ± 519	2570 ± 682	570 ± 27.9	12.3 ± 1.58	296 ± 119	0.410 ± 0.118
A103N/N105S/K228N	A[103]N/N[105]S/K63N	2	583	3032	3301	701	14.4	255	0.30
D104N/K106S/K228N	D[104]N/K[106]S/K63N	2	801	2050	2238	913	13.6	513	0.45
Y155F/K228N	Y[155]F/K63N	2	626	2073	2149	679	8.6	431	0.47
D104N/K106S/Y155F/K228N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N	2	551	3730	3822	614	14.0	211	0.27
I251S	I86S	2	565	2646	3137	718	10.1	260	0.32
A103N/N105S/I251S	A[103]N/N[105]S/I86S	2	444	2445	2719	542	14.3	241	0.38
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	2	692	2533	2664	802	13.9	375	0.38
Y155F/I	Y[155]F/I86	2	572	2591	2790	660	12.2	291	0.37

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
251S	S								
A262S	A95bS	2	373	2716	2926	453	14.4	188	0.36
E410N	E240N	2	439	893	1365	551	7.4	469	0.75
E239N	E74N	2	338	1657	1908	416	10.7	257	0.54
K247N/N249S	K82N/N84S	6	627 ± 174	2200 ± 737	2540 ± 795	734 ± 244	10.8 ± 3.41	387 ± 154	0.420 ± 0.106
Y155F/K247N/N249S	Y[155]F/K82N/N84S	2	538	1752	1880	608	10.6	420	0.53
A103N/N105S/K247N/N249S	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S	2	736	4369	4699	852	21.5	226	0.21
D104N/K106S/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S	2	571	2052	2109	632	16.2	426	0.51
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S	2	603	3744	3889	714	16.8	233	0.27
S319N/L321S	S151N/L153S	2	351	2270	2409	427	11.4	210	0.42
N260S	N95S	3	496 ± 157	3360 ± 1300	3690 ± 1460	619 ± 170	11.5 ± 3.18	231 ± 156	0.295 ± 0.105
D104N/K106S/N260S	D[104]N/K[106]S/N95S	2	805	4736	5248	1001	16.1	220	0.20
Y155F/N260S	Y[155]F/N95S	2	607	3408	3530	682	18.4	257	0.27
Y284N	Y117N	2	400	2052	2210	478	9.0	270	0.46
R318Y/E410N	R150Y/E240N	1	428	575	686	474	6.1	900	1.46
R338E/E410N	R170E/E240N	2	334	718	844	376	6.2	570	1.18
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	5	436 ± 24.4	3050 ± 522	3300 ± 656	507 ± 28.9	13.4 ± 2.03	196 ± 49.2	0.312 ± 0.06

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
									3
D203N/F205T/E410N	D39N/F41T/E240N	2	600	671	799	679	6.8	1080	1.25
D203N/F205T/R338E	D39N/F41T/R170E	2	307	1186	1586	419	9.3	281	0.63
D203N/F205T/R338A	D39N/F41T/R170A	2	317	1063	1397	403	9.0	327	0.72
D203N/F205T/R318Y	D39N/F41T/R150Y	2	258	508	601	286	8.7	732	1.91
D203N/F205T/R338E/R403E	D39N/F41T/R170E/R233E	2	303	2105	2804	419	11.3	156	0.36
K228N/E410N	K63N/E240N	2	373	721	1025	479	6.0	522	0.98
K228N/R338E	K63N/R170E	2	248	1403	1736	340	10.4	207	0.58
R318Y/R338E/E410N	R150Y/E240N/R170E	5	424 ± 306	645 ± 310	774 ± 454	515 ± 378	5.78 ± 1.56	778 ± 272	1.62 ± 0.730
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N/	2	502	2008	2041	531	8.9	355	0.49
Y155F/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	2	555	678	721	584	6.5	1136	1.53
K228N/R318Y/E410N	K63N/R150Y/E240N	1	304	686	906	408	6.0	485	1.10
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	5	442 ± 22.1	3900 ± 867	4230 ± 996	534 ± 28.0	16.4 ± 3.72	157 ± 38.3	0.246 ± 0.051
A103N/N105S/R	A[103]N/N[105]S/R150	2	421	3605	3935	527	16.2	157	0.26

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
318Y/R338E/R403E/E410N	Y/R170E/R233E/E240N								
D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	417	3114	3392	517	15.1	183	0.30
Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	565	3687	3772	649	12.4	226	0.27
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	3	669 ± 145	5840 ± 1060	6200 ± 1390	819 ± 223	17.2 ± 2.02	156 ± 8.74	0.167 ± 0.039
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	472	5885	5967	575	14.4	114	0.17
D203N/F205T/R318Y/E410N	D39N/F41T/R150Y/E240N	1	431	637	761	475	8.0	816	1.31
R338L	R170L	2	368	1761	1861	377	11.2	285	0.54
K316M	K148M	2	527	1846	2142	665	7.9	356	0.47
E239S	E74S	2	462	2184	2416	542	11.3	278	0.41
E239A	E74A	2	538	1973	2209	544	13.1	353	0.45
E239R	E74R	2	431	1668	2020	709	8.9	307	0.50
E239K	E74K	2	400	2107	2222	370	14.4	278	0.48
H257F	H92F	2	328	1689	1820	357	10.3	273	0.70
H257Y	H92Y	2	352	1971	2063	353	13.6	245	0.49
H257E	H92E	2	491	2185	2411	520	10.9	294	0.42
H257S	H92S	2	435	1630	1769	511	8.2	358	0.57
T412A	T242A	2	473	1561	1756	539	7.1	379	0.58
T412V	T242V	2	579	1258	1454	665	8.3	565	0.69

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
E410N/T412A	E240N/T242A	2	461	364	398	514	2.8	1679	2.51
E410N/T412V	E240N/T242V	2	340	431	487	390	3.7	906	2.27
E410Q	E240Q	2	276	445	484	283	7.2	836	2.19
E410S	E240S	2	310	753	775	286	7.2	587	1.32
E410A	E240A	2	363	528	554	328	8.6	946	1.81
E410D	E240D	2	348	1473	1596	377	9.2	320	0.63
N346D	N178D	2	349	2817	2956	395	13.3	170	0.34
Y155F/N346D	178D/Y[155]F	2	472	3934	3986	478	17.0	176	0.26
N346Y	N178Y	2	329	1246	1297	325	11.7	365	0.77
Y345T	Y177T	2	359	1124	1200	453	6.1	438	0.85
T343R	Y175R	2	402	1143	1234	504	6.5	487	0.85
T343E	T175E	2	414	1740	1877	461	12.6	318	0.53
T343Q	Y175Q	2	434	1626	1737	442	9.0	408	0.63
F344I	F174I	2	400	1133	1224	476	8.3	491	0.88
T343R/Y345T	T175R/Y177T	2	325	1094	1130	324	9.1	422	0.90
R318Y/R338E	R150Y/R170E	2	340	1402	1452	313	11.2	336	0.69
K228N/I251S	K63N/I86S	2	586	1473	1588	657	11.3	551	0.65
K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	476	2400	2726	647	9.1	261	0.37
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	3	615 ± 135	5500 ± 2040	5970 ± 2260	750 ± 191	18.6 ± 2.14	158 ± 50.1	0.183 ± 0.062
D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[85]N/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	587	6153	6725	713	24.8	125	0.15
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3	412 ± 140	2310 ± 884	2640 ± 1260	542 ± 181	15.7 ± 4.89	242 ± 89.4	0.438 ± 0.171

突變(成熟 FIX 編號)	突變(胰凝乳蛋白酶編號)	N	終末 T1/2	AUC/劑量(0-末尾)	AUC/劑量(0-無窮)	MRT(0-無窮)	Cmax/劑量	Vz	Cl
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	4	687 ± 60.2	7650 ± 456	8130 ± 520	874 ± 81.7	17.2 ± 2.24	122 ± 10.1	0.123 ± 0.008
Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	492	5704	6510	620	19.9	110	0.15
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	2	591	1245	1292	630	7.5	664	0.78
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]SI86S/R150Y/R170E/E240N	2	726	1512	1612	819	16.4	650	0.62
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	637	5283	5541	807	15.4	170	0.18
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	613	5335	5549	758	13.8	160	0.18
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]SK82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N/	2	615	7319	7612	783	18.6	117	0.13
D104N/K106S/K247N/N2	D[104]N/K[106]SK82N/N84S/R150	2	626	6332	6580	754	19.4	140	0.15

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
49S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y/R170E/R233E/E240N/								
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	846	8069	8807	1020	18.4	139	0.11
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	2	512	1925	1967	539	18.1	396	0.54
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N/	2	617	1170	1221	685	8.1	745	0.83
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	2	382	2897	2971	395	14.7	184	0.34
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	2	356	488	511	326	7.7	1066	2.08
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	2	662	3390	3578	753	19.6	268	0.28
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	3	781 ± 55.2	6110 ± 1900	6610 ± 1950	939 ± 48.2	18.5 ± 3.84	183 ± 63.3	0.160 ± 0.045
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S	2	758	3792	4035	838	17.9	271	0.25

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
Y155F/K228N/K247N/N249S	Y[155]F/K63N/K82N/N84S	2	549	3002	3269	643	17.2	246	0.31
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N/	3	599 ± 88.6	8570 ± 2830	9230 ± 2860	753 ± 120	21.7 ± 3.19	96.6 ± 15.4	0.115 ± 0.030
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	3	806 ± 88.6	9330 ± 2830	9990 ± 2860	912 ± 120	24.4 ± 3.19	116 ± 15.4	0.100 ± 0.030
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1	559	10704	11042	710	27.3	73	0.09
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	2	424	4730	4892	456	20.0	124	0.20
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	2	380	4994	5115	439	17.5	107	0.20
R318Y/R338E/R403E/T412A	R150Y/R170E/R233E/T242A	3	399 ± 88.1	4320 ± 2380	4500 ± 2360	477 ± 108	19.7 ± 0.684	144 ± 47.8	0.270 ± 0.145
R318Y/R338E/T412A	R150Y/R170E/T242A	2	462	1674	1691	401	13.6	398	0.60

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
R318Y/R338E/E410N/T412V	150Y/R170E/E240N/T242V	2	251	524	555	226	16.3	772	2.31
N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	583	6821	7488	743	23.9	111	0.13
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	779	7100	7728	999	17.2	145	0.12
Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	628	5214	5465	758	21.4	167	0.21
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	2	474	7623	8140	575	25.2	86	0.12
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	2	540	5039	5172	641	18.2	154	0.20
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	2	549	4156	4262	632	17.4	186	0.23
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	2	691	3857	4085	814	24.0	244	0.22
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	2	712	4187	4458	859	16.5	235	0.23
D104N/	D[104]N/K[	2	680	7026	7423	856	23.3	134	0.14

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	106]S/Y[155]F/K82NN84S/N95S/								
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	691	6353	6737	875	18.9	149	0.13
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	1	1038	8401	9376	1068	21.0	160	0.11
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	T175R/R233E/E240N/R150Y/R170E	2	531	3766	3862	560	20.5	200	0.27
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	1	182	3223	4335	259	20.5	61	0.23
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	3	666 ± 89.9	7270 ± 729	7550 ± 708	699 ± 88.0	21.7 ± 4.71	128 ± 21.1	0.133 ± 0.013
R338E/T343R	R170E/T175R	2	534	798	813	453	12.8	949	1.23
T343R/N346Y	T175R/N178Y	3	276 ± 19.9	1080 ± 331	1100 ± 333	228 ± 7.76	12.3 ± 5.14	394 ± 156	0.989 ± 0.360
R318Y/R338E/N346Y/R40	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	2	324	2394	2487	335	24.7	189	0.40

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
3E/E410N									
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	2	303	3569	3691	329	22.2	118	0.27
T343R/N346D	T175R/N178D	2	388	2903	2917	356	17.0	192	0.34
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	2	450	6645	6717	506	20.7	97	0.15
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	1	475	4989	5058	511	22.3	135	0.20
R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/N178D/R233E/E240N	2	492	6249	6347	607	22.1	112	0.16
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	2	622	10477	10973	791	26.9	85	0.10
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	2	805	8099	8569	814	20.0	137	0.12
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	2	618	9233	9709	801	22.4	92	0.10
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	2	421	6107	6153	473	19.9	99	0.16

突變(成熟 FIX 編號)	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	N	終末 T1/2	AUC/劑量（0-末尾）	AUC/劑量（0-無窮）	MRT（0-無窮）	Cmax/劑量	Vz	Cl
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	2	529	793	815	391	5.6	931	1.23
R150Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	2	431	5020	5060	434	20.7	130	0.21
R170E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	2	484	5008	5060	450	19.8	141	0.20
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	2	628	5406	5509	521	17.9	164	0.18
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2	513	9067	9267	642	24.7	82	0.11
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2	536	8604	8824	672	24.4	89	0.12
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	2	780	9033	9557	854	20.5	123	0.11
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2	539	8325	8537	675	24.0	92	0.12
Y155F/N260S/R3	Y[155]F/N95S/R150Y/R	1	578	3266	6295	733	20.4	133	0.16

突變(成熟 FIX 編號)	突變(膜凝乳蛋白酶編號)	N	終末 T1/2	AUC/劑量(0-末尾)	AUC/劑量(0-無窮)	MRT(0-無窮)	Cmax/劑量	Vz	Cl
18Y/R338E/T343R/R403E/E410N	170E/T175R/R233E/E240N								
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	2	753	8972	9391	757	26.0	117	0.11
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	2	503	5350	5412	506	16.7	135	0.19
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	2	589	5447	5546	526	22.9	156	0.18
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	2	485	9590	9749	619	24.0	74	0.10
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	2	732	7531	7926	807	21.0	134	0.13
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	2	618	4657	4728	466	19.9	199	0.23
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	2	866	7007	7391	751	18.3	169	0.14
K247N/N249S/R338E/T3	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E2	2	804	9554	10051	776	20.4	116	0.10

突變(成熟 FIX 編號)	突變(胰凝乳蛋白酶編號)	N	終末 T1/2	AUC/劑量(0-末尾)	AUC/劑量(0-無窮)	MRT(0-無窮)	Cmax/劑量	Vz	Cl
43R/R403E/E410N	40N								
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	2	662	2965	3048	578	13.6	313	0.33
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	1	717	8404	8790	783	16.9	118	0.11
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	2	676	7455	7702	676	20.3	131	0.13
K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	2	680	7758	8085	747	18.0	122	0.13

實施例 7

活體內評估 FIX 多胜肽促凝血活性

建立使用缺乏 FIX 之小鼠（$FIX^{-/-}$小鼠）之小鼠 B 型血友病模型以評估 FIX 多胜肽之促凝血活性。小鼠用 FIX 多胜肽治療且量測在 20 分鐘內之失血量以測定 FIX 多胜肽之促凝血活性。

A.活體內評估野生型 FIX 促凝血活性

藉由腹膜內投予氯胺酮(ketamine)/甲苯噻嗪(xylazine)混合物(45 mg/ml 及 3.6 mg/ml 於生理鹽水中)使雄性 $FIX^{-/-}$小鼠麻醉且置放在加熱平台(39℃)

上以確保體溫不下降。程序室保持在 82°F 之溫度下。在尾部切割之前十分鐘使尾部浸漬於 10 mL 預加溫之 PBS（15 mL 離心管；39℃）中。七至十五隻小鼠經由尾靜脈以單次注射方式用重組人類 FIX（Benefix®第九凝血因子（重組），Wyeth）或於與 Benefix®第九凝血因子（重組）之緩衝液相同之緩衝液（0.234%氯化鈉、8 mM L-組胺酸、0.8%蔗糖、208 mM 甘胺酸、0.004%聚山梨醇酯 80）中稀釋的經修飾之 FIX 多胜肽注射。一組陰性對照小鼠僅接受緩衝液。在遺漏注射之情況下，自研究中排除動物。

在尾部切割之前 5 分鐘用 FIX 多胜肽或緩衝液進行注射。使用 5 mm 剃刀片自尾部末端進行尾部切割且持續 20 分鐘之時期將血液收集入 PBS 中。在收集時期結束時，評估總失血。混合收集管且獲取各樣品之 1 ml 等分試樣並分析血色素（hemoglobin）含量。曲通 X-100（Triton X-100）於無菌水中稀釋 4 倍且添加 100 μL 至 1 mL 樣品中以引起溶血。接著在 546 nm 之波長下量測樣品之吸光度。為計算失血量，相對於藉由在 546 nm 下量測已知體積之於 PBS 中稀釋且如上用曲通 X 100 溶血之鼠類血液的吸光度所產生之標準曲線讀取吸光度。值表示為平均值± SEM。

1.評估野生型 FIX 凝血活性之劑量反應研究

進行用以評估 Benefix®第九凝血因子（重組）在 0.03、0.1、0.3 及 1 mg/kg 下於 $FIX^{-/-}$小鼠中之凝血活性的劑量反應研究。在此實驗中，僅緩衝液組中之失血為 835.42 ± 24.55 μl，其藉由 Benefix®（第九凝血因子（重組））在 0.1、0.3 及 1 mg/kg 下之治療顯著降低（至 558.59 ± 56.63 μL、415.81 ± 66.72 μL 及 270.75 ± 57.48 μL；依次使用克拉斯卡-瓦立斯（Kruskal-Wallis）及鄧恩氏事後檢定（Dunn'spost test）獲得之 $p < 0.05$）。在最低測試劑量 0.03 mg/kg

下，值為 731.66 ± 59.16 μL。使用非線性回歸計算之 ED_{50} 值展示於下表 28 中。

2.評估 FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N、FIXa-R318Y/R338E/E410N 及 FIXa-Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N 之凝血活性之劑量反應

進行劑量反應研究，其中評估不同劑量之 FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N（根據胰凝乳蛋白酶編號為 R150Y/R170E/R233E/E240N）、FIXa-R318Y/R338E/E410N（根據胰凝乳蛋白酶編號為 R150Y/R170E/E240N）及 FIXa-Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N（根據胰凝乳蛋白酶編號為 Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N）之凝血活性。

相較於僅緩衝液對照組（811.45 ± 26.63 μL；依次使用克拉斯卡-瓦立斯及鄧恩氏事後檢定獲得之 $p < 0.05$），在 0.01、0.03、0.1、0.3 及 1 mg/kg 下用 FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N 之治療導致失血顯著受抑制（分別為 434.65 ± 73.75 μL、497.28 ± 50.92 μL、230.81 ± 39.67 μL、261.94 ± 58.79 μL 及 251.56 ± 41.81 μL）。劑量降低至 0.003 mg/kg 導致接近對照量之失血值 786.83 ± 44.39 μL。

相較於僅緩衝液對照組（845.14 ± 23.63 μL；依次使用克拉斯卡-瓦立斯及鄧恩氏事後檢定獲得之 $p < 0.05$），在 0.03、0.1、0.3 及 1 mg/kg 下用 FIXa-R318Y/R338E/E410N 之治療亦導致失血顯著受抑制（分別為 571.67 ± 50.45 μL、425.42 ± 43.65 μL、263.47 ± 42.66 μL 及 78.19 ± 13.42 μL）。劑量降低至 0.001 mg/kg 導致接近對照量之失血值 777.16 ± 53.72 μL。

相較於僅緩衝液對照組（851.38 ± 44.25 μL；依次使用克拉斯卡-瓦立斯及鄧恩氏事後檢定獲得之 $p < 0.05$），用 FIXa-Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N 之治療導致測試之突變體對失血的最顯著抑制：在 0.01、0.03 及 0.1 mg/kg 下分別為 460.03 ± 74.60 μL、393.48 ± 75.16 μL 及 157.28 ± 28.89 μL。使用非線性回歸計算之 ED_{50} 值展示於下表 28 中。

表 28

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	n（實驗）	失血；ED_{50}（mg/kg）
BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix®凝血 FIX（T[148]A）	7-20	2	0.2
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	19-38	3	0.02
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	8-42	4	0.06
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	18-21	2	0.01

3.評估野生型 FIX 凝血活性之持續時間反應

進行用以評估 Benefix®第九凝血因子（重組）在 0.5 mg/kg 下於 $FIX^{-/-}$ 小鼠中之效應之持續時間的研究。在尾部切割之前 48 小時、24 小時、16 小時、8 小時、4 小時、2 小時、30 分鐘及 5 分鐘對小鼠靜脈內給藥。在此實驗中，測定對照組之抑制率，其中將對照組設為 0%抑制率。媒劑對照組之失血抑制率在 5 分鐘、30 分鐘、2、4、8、16、24 及 48 小時時分別為 59.7 ± 11.9%、48.25 ± 12.84%、57.74 ± 9.10%、56.04 ± 8.46%、32.09 ± 7.92%、12.94 ± 7.33%、38.75 ± 11.47%及 0.64 ± 11.3%（平均值及 SEM，n=8-33 隻小鼠，自 3 個實驗獲得）。

4.評估 FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N 凝血活性之持續時間反應

進行用以評估 FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N 在 0.5 mg/kg 下於 $FIX^{-/-}$ 小鼠中之效應之持續時間的研究。在尾部切割之前 96 小時、72 小時、48 小時、32 小時、24 小時、16 小時、8 小時、4 小時、2 小時、30 分鐘及 5 分鐘對小鼠靜脈內給藥。在此實驗中，測定對照組之抑制率，其中將對照組設為 0%抑制率。媒劑對照組之失血抑制率在 5 分鐘、30 分鐘、2、4、8、16、24、32、48、72 及 96 小時時分別為 93.26 ± 2.04%、96.30 ± 3.70%、85.86 ± 6.52%、69.4 ± 9.92%、89.05 ± 3.69%、78.48 ± 8.71%、63.33 ± 6.70%、47.97 ± 10.07%、3.1 ± 8.22%、-13.52 ± 10.59%及-12.82 ± 7.31%（平均值及 SEM，n=8-45 隻小鼠，自 4 個實驗獲得）。

關於 $FIX^{-/-}$ 小鼠之附注：

藉由使用雄性 FIX 基因剔除小鼠之低溫保藏精子進行試管內受精來產生 FIX 基因剔除小鼠群體。使用 PCR 基方案確定所有後代之基因型以選擇含有 FIX 基因剔除對偶基因之彼等動物。此等動物及其後代之進一步雜交（在 PCR 基基因型確定之後）產生 FIX 基因剔除動物（亦即半合子雄性及同種接合子雌性，因為 FIX 基因位於 X 染色體上），如藉由 PCR 所確認。在 PCR 確認此初始 FIX 群體之所有成員的基因型之後，停止 PCR 確認所有群體後代，因為正常（legitimate）基因剔除動物僅可產生基因剔除後代。然而，數次確定來自群體之「退休種畜（Retired breeders）」。在停止確定所有群體後代之基因型之後約 7 個月，退休種畜之基因型確定明確指示在群體中存在非基因剔除（或野生型）動物。基於此結果，確定基因剔除群體之所有成員之基因型且鑑別任何非基因剔除動物並自群體去除。群體基因型

確定之結果指示 19%雄性小鼠為野生型且 4%雄性動物由於 DNA 製劑不良而不明確。野生型雄性與「不明確（ambiguous）」雄性（及雌性）兩者均自群體去除。

因此，FIX 基因剔除群體在某一程度上受一或多個非基因剔除動物污染且因此含有隨時間增加直至群體中介於 19-23%之間的雄性含有野生型 FIX 基因（活體內實驗僅使用雄性小鼠）之小部分非基因剔除動物。就本申請案中產生及報導之 FIX 資料而言，所有試管內資料皆未受影響。就活體內資料而言，假定且預期污染類似地影響所有化合物且因此不影響變異體之等級順序或其與 BeneFIX 之比較。因為污染動物已具有內源性 FIX，其在功效及持續時間實驗中將比真正血友病動物喪失少得多之血液且自外源性 FIX 之投藥之受益將少得多，因此增加所有化合物之資料的「分佈（spread）」或可變性。污染亦可使得所有化合物之有效性似乎略微小於其實際有效性，但其與 BeneFIX 之比率不應改變（亦即吾人之領先分子（lead molecules）之效能及持續時間優點應未受影響）。

B.活體內評估野生型 FIX 促凝血活性-新群體資料

下述資料來自於自上述經確認 $FIX^{-/-}$小鼠再建之新群體。小鼠在用作種畜之前藉由基因型確定加以雙重確認。下述所有資料皆來自於自親本已經雙重確認所處之育種單元出生的小鼠。所有置換種畜在起始新育種單元之前亦經雙重確認為 $FIX^{-/-}$。

藉由腹膜內投予氯胺酮/甲苯噻嗪混合物（45 mg/ml 及 3.6 mg/ml 於生理鹽水中）使雄性 $FIX^{-/-}$小鼠麻醉且置放在加熱平台（39℃）上以確保體溫不下降。程序室保持在 82°F 之溫度下。在尾部切割之前十分鐘使尾部浸漬於

10 mL 預加溫之 PBS（15 mL 離心管；39℃）中。七至十五隻小鼠經由尾靜脈以單次注射方式用重組人類 FIX（Benefix®第九凝血因子（重組），Wyeth）或於與 Benefix®第九凝血因子（重組）之緩衝液相同之緩衝液（0.234%氯化鈉、8 mM L-組胺酸、0.8%蔗糖、208 mM 甘胺酸、0.004%聚山梨醇酯 80）中稀釋的經修飾之 FIX 多胜肽注射。一組陰性對照小鼠僅接受緩衝液。在遺漏注射之情況下，自研究中排除動物。

在尾部切割之前 5 分鐘用 FIX 多胜肽或緩衝液進行注射。使用 5 mm 剃刀片自尾部末端進行尾部切割且持續 20 分鐘之時期將血液收集入 PBS 中。在收集時期結束時，評估總失血。混合收集管且獲取各樣品之 1 ml 等分試樣並分析血色素含量。曲通 X-100 於無菌水中稀釋 4 倍且添加 100 μL 至 1 mL 樣品中以引起溶血。接著在 546 nm 之波長下量測樣品之吸光度。為計算失血量，相對於藉由在 546 nm 下量測已知體積之於 PBS 中稀釋且如上用曲通 X 100 溶血之鼠類血液的吸光度所產生之標準曲線讀取吸光度。值表示為平均值± SEM。

1.評估 FIX 凝血活性之劑量反應研究

進行用以評估 Benefix®第九凝血因子（重組）及 FIX 多胜肽在不同劑量下於 $FIX^{-/-}$小鼠中之凝血活性的劑量反應研究。在此等實驗中，使用非線性回歸計算 ED_{50} 值且展示於下表 29 中。

表 29：劑量反應 ED_{50} 值

突變	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組/實驗	N（實驗）	平均 ED_{50}（mg/kg）
BeneFIX	BeneFIX	10-14	2	0.4
WT	Catalyst Biosciences WT	8-15	4	1.6
T148A	T[148]A	10-15	2	1.0
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	10-13	2	0.14
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	13-15	2	0.095
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	7-14	6	0.02
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	9-14	4	0.05
T343R	T175R	9-15	4	0.9
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	10-14	2	0.08
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	9-18	3	1.0
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9-14	4	0.06
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	9-15	4	0.03
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8-10	2	0.08
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	12-15	2	0.055
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	10-15	2	0.055
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	10-12	1	1.64
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8-15	5	0.08
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	13-15	2	0.125
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	12-15	2	0.035
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	8-14	3	0.03
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	11-15	2	0.04

突變	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組/實驗	N（實驗）	平均 ED_{50}（mg/kg）
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	8-15	4	0.26
Y155F/K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	13-15	3	0.06
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	7-15	5	0.025
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10-14	2	0.0045
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10-15	3	0.07
R338E/T343R	R170E/T175R	11-14	2	0.83
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	9-13	3	0.03
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	11-15	2	0.145
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	12-15	3	0.08
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	10-15	2	0.025
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	10-14	2	0.007
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	11-15	5	0.13
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	10-15	2	0.03
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	13-15	2	0.07
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	11-15	2	0.045
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	10-15	2	0.055
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	11-15	2	0.04
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	11-15	2	0.035
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	10-15	3	0.01
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	13-15	2	0.04
N260S/R318Y/R338E/T34	N95S/R150Y/R170E/T175R/R	12-15	2	0.03

突變	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組/實驗	N（實驗）	平均 ED_{50}（mg/kg）
3R/R403E/E410N	233E/E240N			
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	10-15	2	0.02
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	12-15	3	0.03
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	12-15	1	0.06
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	10-15	2	0.195
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	12-15	3	0.06
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	12-15	1	0.1
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	13-15	2	0.145
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	11-15	2	0.015
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	12-14	2	0.26
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	10-14	2	0.006
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	10-13	2	0.009
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	12-13	1	0.2
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	11-14	1	0.01
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	13-15	2	0.04
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	10-15	2	0.18
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	12-15	2	0.22
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	12-15	2	0.12
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	11-14	2	0.12
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	10-15	2	0.07
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	14-15	1	0.02
Y155F/K247N/N249S/R31	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/	11-14	2	0.065

突變	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組/實驗	N（實驗）	平均 ED_{50}（mg/kg）
8Y/T343R/R403E	T175R/R233E			
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	12-15	1	0.25
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	10-15	2	0.125
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	13-14	1	0.1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	13-14	2	0.07
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	11-15	1	0.11

2.評估野生型 FIX 凝血活性之持續時間反應

進行用以評估 Benefix®第九凝血因子（重組）在 0.5 mg/kg 下於 $FIX^{-/-}$ 小鼠中之效應之持續時間的研究。在尾部切割之前 48 小時、32 小時、24 小時、16 小時、8 小時、4 小時、2 小時及 5 分鐘對小鼠靜脈內給藥。在此實驗中，測定對照組之抑制率，其中將對照組設為 0%抑制率。媒劑對照組之失血抑制率在 5 分鐘、2、4、8、16、24、32 及 48 小時時分別為 68.6 ± 5.8%、64 ± 6.98%、54.7 ± 6.13%、43.4 ± 6.86%、13.7 ± 5.53%、24.9 ± 6.11%、11.7 ± 4.88% 及 5.6 ± 4.17%（平均值及 SEM，n=10-35 隻小鼠，自 3 個實驗獲得）。

3.評估 FIX 多胜肽促凝血活性之持續時間反應

進行用以評估 FIX 多胜肽在 0.5 mg/kg 下於 $FIX^{-/-}$ 小鼠中之效應之持續時間的研究。在尾部切割之前 72 小時、48 小時、32 小時、24 小時、8 小時及 5 分鐘或在尾部切割之前 72 小時、48 小時及 1 小時對小鼠靜脈內給藥。在此實驗中，測定對照組之抑制率，其中將對照組設為 0%抑制率。對失血之抑制在表 30 中展示為抑制%（平均值及 SEM）。

表 30：對失血之抑制

突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	N（實驗）	在各時間點（小時）時之抑制（媒劑（0）之% +/-SEM）						
			0.08	1	8	24	32	48	72
R150Y/R170E/R233E	24-30	2	85+/-3.2		88.8+/-2.8	59.5+/-7.3	71.8+/-7.0	40.2+/-7.8	7.8+/-5.2
R150Y/R170E/E240N	37-44	3	71.6+/-3.9		85.0+/-3.8	59.4+/-6.8	55.3+/-6.1	21.0+/-6.2	27.7+/-7.3
Y[155]F/R150Y/R170E/E240N	26-29	2		74.2+/-6.5				56.8+/-9.0	15.6+/-8.2
R150Y/R233E/E240N	23-29	2	71.0+/-3.7		71.4+/-6.6	31.1+/-6.1	15.8+/-4.3	4.8+/-5.4	-0.4+/-2.9
R150Y/R170E/R233E/E240N	75-86	7	75.9+/-2		82.7+/-2.6	58+/-4.8	63.6+/-4.4	31.1+/-4.9	3.5+/-2.7
Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	25-30	2		88.5+/-1.7				22.2+/-8.2	-17.6+/-3.6
D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	35-44	3	70.8+/-3.0		85.5+/-3.5	55.1+/-5.4	48.3+/-7.2	27.3+/-5.7	12.1+/-3.0
T175R	23-28	2	43.7+/-6.3		30.9+/-6.6	23.8+/-3.8	12.3+/-6.1	14.8+/-7.1	3.4+/-3.1
Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	36-43	3	65.2+/-3.0		72.2+/-4.5	59.2+/-6.5	42.4+/-8.3	41.2+/-7.6	4.7+/-5.6
K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	37-41	3	78.7+/-2.5		85.9+/-2.6	52.5+/-5.5	49.9+/-6.8	31.4+/-5.9	5.0+/-4.2
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	57-65	5	79.1+/-2.2		79.5+/-2.7	66.7+/-4.0	61.1+/-4.8	38.2+/-5.2	17.1+/-4.0
D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	20-29	2	71.2+/-4.5		74.2+/-6.6	61.2+/-7.2	48.7+/-8.2	54.1+/-7.7	12.3+/-6.5
K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	23-28	2		76.0+/-6.6				26.2+/-8.7	22.3+/-7.1
Y[155]F/K82N	26-30	2		77.7+/				16.0+/	-2.2+/

突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	N（實驗）	在各時間點（小時）時之抑制（媒劑（0）之% +/-SEM）						
			0.08	1	8	24	32	48	72
/N84S/R150Y/R170E/E240N				-5.1				-7.3	-4.3
R150Y/R170E/R233E/E240S	35-42	3	79.3+/-1.9		75.6+/-4.6	51.0+/-5.4	48.3+/-6.5	12.3+/-5.3	-5.6+/-2.4
K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	32-38	3	72.6+/-2.9		78.6+/-3.7	44.2+/-7	53.9+/-7.1	42.9+/-6.9	10.4+/-5.4
D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	26-28	2	81.6+/-3.5		86.0+/-3.6	46.8+/-8.0	59.7+/-7.7	33.8+/-8.3	26.2+/-5.8
Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	23-29	2	85.5+/-2.2		75.6+/-4.0	70.6+/-6.5	58.4+/-6.3	27.0+/-7.7	14.1+/-7.8
R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	40-44	3	69.5+/-3.2		85.5+/-2.6	37.5+/-5.1	42.8+/-6.2	9.0+/-6.6	-3.8+/-3.4
R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	29-38	3	81.3+/-2.5		85.6+/-3.3	45.2+/-6.2	35.6+/-6.3	29.3+/-6.0	3.7+/-3.1
K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	20-28	2	46.4+/-6.6		37.7+/-7.5	4.0+/-2.6	16.0+/-4.7	0.08+/-3.8	-6.1+/-2.4
Y[155]F/K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	37-43	3	72.2+/-4.4		69.1+/-5.4	47.0+/-6.1	44.3+/-6.2	27.0+/-6.4	8.1+/-5.3
R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	32-38	3	80.3+/-2.6		78.2+/-3.8	68.3+/-5.5	69.4+/-6.0	23.2+/-7.2	4.9+/-5.8
Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	21-27	2	84.8+/-2.5		87.8+/-2.8	76.6+/-4.2	66.7+/-6.6	56.8+/-8.0	8.2+/-8.0
D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	26-30	2	80.4+/-2.8		81.5+/-4.8	69.5+/-7.6	60.4+/-7.9	54.8+/-6.7	12.8+/-6.3
R150Y/R170E/T175R/N178Y	35-43	3	76.6+/-3.1		85.1+/-3.3	43.9+/-5.7	47.9+/-6.8	14.9+/-6.2	-12.1+/-2.9

突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	N（實驗）	在各時間點（小時）時之抑制（媒劑（0）之% +/-SEM）						
			0.08	1	8	24	32	48	72
/R233E/E240N									
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	24-30	2	76.2+/-3.0		85.6+/-4.7	49.6+/-6.5	61.1+/-7.4	46.0+/-6.9	0.4+/-4.9
K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	27-29	2		70.0+/-5.8				18.8+/-6.3	2.1+/-2.7
Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	38-44	3	69.8+/-4.7		78.4+/-4.1	56.4+/-5.9	58.4+/-5.8	51.1+/-6.6	26.9+/-5.4
K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	28-30	2		63.9+/-7.2				16.7+/-6.3	-7.0+/-2.0
R150Y/R170E/T175R/R233E	37-43	3	80.0+/-2.1		83.5+/-3.5	62.1+/-5.6	62.6+/-5.3	50.5+/-5.9	1.9+/-4.0
Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	24-28	2	80.4+/-3.0		90.7+/-2.1	65.7+/-6.6	67.2+/-7.3	52.2+/-8.2	41.1+/-8.3
R150Y/R170E/T175R/E240N	35-44	3	65.5+/-4.7		74.1+/-5.3	55.8+/-5.6	53.1+/-6.8	46.4+/-6.7	34.9+/-6.0
R150Y/T175R/R233E/E240N	29-30	2	74.1+/-3.6		77.7+/-3.9	55.3+/-7.5	39.4+/-8.1	24.5+/-7.6	6.8+/-4.8
Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	25-29	2		92.7+/-2.1				29.3+/-6.1	7.7+/-3.2
R170E/T175R/R233E/E240N	26-30	2	67+/-5.3		87.4+/-4.2	55.9+/-8.7	47.2+/-8.6	33.0+/-8.4	9.2+/-5.3
Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	34-43	3	77.8+/-4.2		90.8+/-2.8	68.6+/-5.2	61.3+/-5.8	35.6+/-8.3	5.9+/-5.0
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	39-43	3	76.0+/-3.0		80.4+/-3.3	72.7+/-3.8	64.2+/-5.4	51.4+/-5.7	33.1+/-7.3
K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	42-44	3	83.0+/-2.4		81.0+/-2.4	73.8+/-5.2	57.1+/-5.7	48.5+/-6.1	16.9+/-6.8
K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	21-26	2	71.9+/-3.6		85.8+/-4.0	71.3+/-6.8	54.8+/-7.3	40.3+/-10.3	23.1+/-10.4
Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/	26-29	2	82.1+/-2.7		83.6+/-3.7	65.6+/-5.5	57.2+/-7.9	38.4+/-8.9	16.5+/-7.7

突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	N（實驗）	在各時間點（小時）時之抑制（媒劑（0）之% +/-SEM）						
			0.08	1	8	24	32	48	72
E240N									
N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	24-29	2	75.5+/-4.5		76.6+/-4.3	82.2+/-5.8	84.7+/-3.9	41.6+/-8.6	20.1+/-6.0
Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	21-27	2	85.2+/-2.5		89.7+/-3.6	46.5+/-7.0	63.3+/-8.0	41.6+/-8.8	9.1+/-6.5
K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	34-45	3	83.9+/-1.8		79.8+/-3.6	75.2+/-4.9	80.9+/-3.0	73.0+/-4.4	43.8+/-6.6
Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	24-26	2		84.6+/-3.4				70.6+/-7.5	50.9 +/-8.6
Y[155]F/R170E/T175R/R233E	22-30	2	81.9+/-3.6		79.2+/-6.2	55.0+/-8.0	44.4+/-9.9	26.8+/-6.8	-6.5+/-2.7
R170E/T175R/R233E	23-28	2	60.6+/-6.4		86.5+/-4.3	35.6+/-8.3	35.8+/-8.5	18.9+/-6.8	12.1+/-6.0
Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	24-27	2	71.2+/-4.5		77.8+/-5.3	54.6+/-8.2	58.3+/-8.1	21.9+/-7.1	-11.0+/-3.4
Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	25-29	2	58.2+/-7.9		65.5+/-8.3	48.2+/-10.0	29.3+/-9.3	21.0+/-6.7	-14.8+/-5.3
Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	23-30	2	84.1+/-5.1		90.9+/-2.7	76.6+/-6.4	62.4+/-6.7	55.2+/-7.9	23.7+/-6.5
R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	27-43	3	80.2+/-2.5		87.1+/-3.2	76.9+/-4.0	67.9+/-5.6	48.3+/-5.5	21.0+/-5.0
Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	12-29	2	70.5+/-6.9	84.2+/-5.4	53.2+/-12.3	39.5+/-11.1	18.0+/-7.3	17.0+/-5.4	-7.4+/-3.1
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	36-41	3	79.6+/-3.2		90.5+/-2.4	73.8+/-4.6	75.0+/-5.0	74.4+/-4.7	27.5+/-6.5
K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	22-28	2	84.3+/-3.1		91.8+/-1.4	60.1+/-6.7	54.0+/-8.1	43.6+/-8.8	35.7+/-8.7

突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	N（實驗）	在各時間點（小時）時之抑制（媒劑（0）之% +/-SEM）						
			0.08	1	8	24	32	48	72
Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	25-30	2		91.1+/-1.8				22.7+/-6.6	12.8+/-6.2
K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	25-28	2		82.7+/-4.5				67.1+/-7.7	21.6+/-8.0
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	20-29	2		83.3+/-3.9				47.8+/-7.0	19.4+/-6.2
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	24-28	2		43.6+/-6.5				4.9+/-4.6	7.2+/-1.9
Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	15-30	2	47.2+/-8.0	64.7+/-9.7	90.8+/-4.5	78.4+/-7.5	49.2+/-11.5	19.7+/-7.9	-5.8+/-4.2
Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	25-27	2		70.5+/-7.0				34.0+/-7.4	27.9+/-6.4
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	28-30	2		73.7+/-6.7				30.1+/-8.4	43.1+/-7.9
K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	25-29	2		77.2+/-6.0				29.5+/-7.2	29.0+/-5.5
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	26-28	2		87.6+/-2.4				42.6+/-8.6	14.5+/-6.4
K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	28-30	2		91.3+/-2.6				52.4+/-7.7	6.6+/-4.5
Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	25-30	2		74.6+/-6.4				30.1+/-7.1	12.4+/-6.3
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	27-30	2		85.2+/-4.4				31.1+/-7.8	-7.9+/-2.6
K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	25-30	2		51.9+/-8.2				9.4+/-4.9	3.2+/-4.5
Y[155]F/K82N/N84S/R170E/	27-29	2		84.6+/-5.0				26.8+/-8.5	10.9+/-6.9

突變（胰凝乳蛋白酶編號）	n/組	N（實驗）	在各時間點（小時）時之抑制（媒劑（0）之% +/-SEM）						
			0.08	1	8	24	32	48	72
T175R/R233E									
K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	27-29	2		73.0+/-6.6				27.3+/-7.7	23.4+/-5.6
K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	24-29	2		59.1+/-8.0				29.6+/-7.4	12.2+/-5.2
Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	28-30	2		86.5+/-3.9				34.6+/-8.1	-2.3+/-4.0
K82N/N84S/T175R/R233E/E240N	25-29	2		59.2+/-8.2				1.0+/-4.0	-7.3+/-2.8
Y[155]F/T175R/R233E/E240N	24-28	2		78.7+/-4.9				-5.7+/-2.8	-4.2+/-3.7
Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	28-30	2		82.3+/-5.4				64.6+/-7.4	41.4+/-7.7
K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	37-43	3		79.3+/-4.2				47.7+/-5.3	20.9+/-5.5
R170E/T175R/E240N	37-41	3		66.9+/-6				28.1+/-7.8	9.2+/-3.8
R150Y/T175R/E240N	24-28	2		83.5+/-5.1				36.7+/-8.9	20.0+/-6.7
K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	23-29	2		84.5+/-3.1				66.3+/-7.8	41.2+/-8.5
K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	22-28	2		81.9+/-4.1				62.2+/-8.2	28.6+/-8.0

實施例 8

測定 FIXa 對其輔因子第八 a 因子之功能性輔因子結合（$K_{D\text{-}app}$）

藉由分析在由 FIXa 活化後產生之 FXa 對合成受質 Spectrafluor FXa 的活性來在螢光分析中間接評估 FIXa 變異體在存在飽和受質第十因子（FX）下

對輔因子第八 a 因子（FVIIIa）之功能性輔因子結合（$K_{D\text{-}app}$）。一定範圍之 FVIIIa 濃度用於計算表觀動力學速率常數（$K_{D\text{-}app}$），其中輔因子（FVIIIa）超過活化蛋白酶（FIXa）之濃度至少 1000 倍。實驗設計為在實施例 4（測定 FIXa 對其受質第十因子之催化活性）中所述之分析的變化形式，其中在各種濃度下之輔因子（FVIIIa）在磷脂微脂粒存在下與 FIXa 一起預培育，從而形成第十因子酶（Xase）複合物，隨後用飽和含量之受質 FX 評估催化活性。簡言之，經活化且活性位點滴定之 FIXa 與磷脂微脂粒一起在含鈣緩衝液中培育，而重組 FVIII 單獨用 α-凝血酶活化（以獲得 FVIIIa）。α-凝血酶之活性接著藉由添加高度特異性凝血酶抑制劑水蛭素來中止，隨後起始分析。FIXa 變異體接著與各種濃度之 FVIIIa 混合以形成 Xase 複合物且隨後與飽和濃度之 FX 及螢光受質 Spectrafluor FXa（CH_3SO_2-D-CHA-Gly-Arg-AMC）混合以起始分析。接著在一段時期內連續評估在由 FXa 催化 Spectrafluor FXa 之後之自由螢光團 AMC（7-胺基-4-甲基香豆素）的釋放，且測定 FIXa 變異體之動力學速率常數。

A.分析方案

對於評估在各種 FVIIIa 濃度及磷脂存在下 FIXa 活化 FX 之動力學速率之分析，重組 FVIII（Kogenate FS®；Bayer healthcare）首先再懸浮於 1 mL 提供之稀釋劑中。接著使用消光係數 1.567 mg^{-1} mL cm^{-1} 及分子量 163.6 kDa 藉由 280 nm 下之吸光度確定 FVIII 之莫耳濃度。如以上實施例 1-3 中所述對 FIX 變異體進行表現、純化、活化及活性位點滴定。FIXa 變異體接著連續稀釋至於 1 mL 體積之 1×緩衝液 A（20 mM Hepes/150 mM NaCl/5 mM $CaCl_2$/0.1% BSA/0.1% PEG-8000，pH 7.4）中之濃度為 8 pM（4×）。在為在磷

脂存在下將 FVIII 活化成 FVIIIa 作準備時，α-凝血酶（Heamatologic Technologies 公司）及水蛭素（American Diagnostica）各自自製造商之儲備濃度於 1x緩衝液 A 中稀釋 100 倍。復原之 FVIII 於 1.6 mL 體積之含有 400 μM 新鮮再懸浮之磷脂（75%磷脂醯膽鹼（PC）/25%磷脂醯絲胺酸（PS）；PS/PC 微脂粒直徑約 120 nm；Avanti Polar Lipids）的 1x緩衝液 A 中進一步稀釋至濃度 1600 nM（最高劑量之 4 倍）。藉由混合以上 FVIII/PC/PS 溶液與最終濃度 15 nM α-凝血酶溶液，隨後在 25℃下培育 15 分鐘來將 FVIII 活化成 FVIIIa。活化反應物隨後藉由在 25℃下添加水蛭素至最終濃度 150 nM 持續 5 分鐘加以中止，隨後於 12 通道深孔聚丙烯盤中以最終體積 0.5 mL 之活化 FVIIIa 加入含有 400 μM PC/PS 微脂粒之 1x緩衝液 A 中來起始 1.5 倍稀釋系列。FVIIIa 之最終濃度（4x）為用於 12 點分析之 1600 nM、1066.7 nM、711.1 nM、474.1 nM、316.1 nM、210.7 nM、140.5 nM、93.6 nM、62.43 nM、41.6 nM、27.8 nM 及 0 nM，或對於替代性 8 點分析而言，使用 2 倍稀釋系列，即 1600 nM、600 nM、400 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM 及 0 nM。FVIIIa 之稀釋系列隨後以 1:1 與 4x FIXa 稀釋液（各 12.5 μL）於 96 孔半區黑色分析盤中根據預定盤佈局圖混合（4 個 FIXa 變異體/盤）且在 25℃下與不同濃度之 FVIIIa 一起預培育 15 分鐘以形成 Xase 複合物。最終 2x溶液（25 μL）如下：4 pM FIXa 變異體、1600-0 nM FVIIIa、200 μM PC/PS 微脂粒、7.5 nM α-凝血酶（經抑制）及 75 nM 水蛭素。

製備 1000 nM（2x）經活性位點滴定且 DFP/EGR-cmk 處理之 FX（參見以上實施例 2）於 20 mL 含有 1.0 mM Spectrafluor Xa 受質之 1x緩衝液 A 中之溶液，從而提供足夠供 4 個分析用之體積。此代表將在實施例 4 表 16 中報

導之 K_M 值以上至少 5-20 倍之 FX 的 2x飽和濃度。分析反應典型地係使用經程控以將 25 μL FX/Spectrafluor Xa 稀釋液分配入含有 25 μL 各 FIXa 變異體及 FVIIIa 稀釋液（Xase 複合物）之 4 個分析盤中的 BioMek FX 液體處理系統起始。分析中之試劑之最終濃度如下：2 pM FIXa、400-0 nM FVIIIa、100 μM PC/PS 微脂粒、0.5 mM Spectrafluor Xa、3.8 nM α-凝血酶（經抑制）、38 nM 水蛭素及 500 nM FX。在 37℃下在 SpectraMax 螢光盤讀取器中監測反應 30 分鐘。自由 AMC 之標準曲線在使用涵蓋 0 μM 至 100 μM AMC 之劑量範圍進行之後續資料分析計算中充當 RFU 至 μM 之換算因數。

B.資料分析

為測定 FIXa 變異體對 FVIIIa 之基於其催化活性的功能性親和力，用 SoftMax Pro 應用程式（Molecular Devices）收集之原始資料以.TXT 檔案形式輸出。使用 XE Runner 資料分析模組直接在 ActivityBase 套裝軟體（IDBS Software）內進行進一步非線性資料分析。資料分析係基本上如實施例 4B 中所述並加以微小修改。創建 Abase 模板以相對於藉由方程式（1）給出之標準等軸雙曲線之函數（亦即麥卡里斯夢騰方程式）自動擬合測試之 FIXa 變異體在各 FVIIIa 濃度下之拋物線反應速度（μM/sec²）以產生 V_{max} 及 $K_{D\text{-}app}$ 之擬合值。

方程式（1）

$$\text{反應速度（}\mu\text{M/sec}^2\text{）} = \frac{V_{max}[S_0]}{K_{D\text{-}app}+[S_0]}$$

表 31 展示分析之各 FIXa 變異體之功能性親和力（$K_{D\text{-}app}$）。亦分析重組野生型 FIXa（稱為 Catalyst Biosciences WT；如以上在實施例 1 中所述產生）、

血漿純化之 FIXa（Haematologic Technologies 公司）及 BeneFIX®（第九凝血因子（重組）；Wyeth）。表 XX 呈現表示為親和力之動力學常數 $K_{D\text{-}app}$（nM）以及表示為野生型FIXa之功能性親和力相較於FIXa變異體之功能性親和力之比率的結果，其中各 FIXa 變異體之功能性親和力係由使受質 FX 活化之 $K_{D\text{-}app}$（nM）確定。當 FIXa 變異體之活性與野生型 FIXa 進行比較時，其與使用與用於變異FIXa多胜肽相同之條件表現及純化之重組野生型FIXa多胜肽進行比較以確保任何活性差異皆為突變之結果，而非例如與不同表現系統相關之轉譯後修飾之差異的結果。因此，用於比較之野生型 FIXa 多胜肽為如實施例 1 中所述，由選殖 SEQ ID NO:1 所示之 FIX 基因產生且自 CHOX 細胞以胺基酸序列於 SEQ ID NO:3 所示之多胜肽形式表現的重組野生型 FIXa（亦即 Catalyst Biosciences WT FIX 多胜肽）。亦提供標準偏差（S.D.）、變化係數（呈百分比形式；%CV）及進行之分析數（n）。

儘管一些變異體顯示與野生型類似之親和力或極小 $K_{D\text{-}app}$ 增加（例如 FIXa-R318Y/R338E 及 FIXa-R318Y/R338E/R403E/E410N），但若干變異體顯示功能性親和力顯著增加，$K_{D\text{-}app}$ 增加 6-10 倍以上。具有 R338E、T343R 及 E410N 突變之組合之變異體顯示功能性親和力最大改良。舉例而言，FIXa-R338E/T343R、FIXa-R318Y/R338E/T343R/E410N、FIXa-R318Y/R338E/E410N、FIXa-Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N、FIXa-R338E/E410N 及 FIXa-K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N 處於此組中。

表 31：FIXa 變異體之功能性輔因子親和力（$K_{D\text{-}app}$）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{D\text{-}app}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{D\text{-}WT}/K_{D\text{-}mut}$	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T[148]A）	90.2	13.5	15%	1.1	4
血漿純化之 FIXa	血漿純化之 FIXa	101.6	5.8	6%	0.9	3
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	95.5	4.6	5%	1.0	2
T148A	T[148]A	79.7	27.1	34%	1.2	2
D104N/K106S/I251S	D[104]N/K[106]S/I86S	305.5	119.5	39%	0.3	2
A262S	A95bS	94.1	18.3	19%	1.0	2
E410N	E240N	74.2	0.6	1%	1.3	2
E239N	E74N	77.3	40.6	53%	1.2	2
T241N/H243S	T76N/H78S	75.5	26.2	35%	1.3	2
S319N/L321S	S151N/L153S	52.4	0.7	1%	1.8	2
R318E	R150E	67.0	5.2	8%	1.4	2
R318Y	R150Y	192.0	55.2	29%	0.5	2
R312Q	R143Q	45.2	5.6	12%	2.1	2
R312A	R143A	52.9	5.9	11%	1.8	2
R312Y	R143Y	85.2	36.5	43%	1.1	2
R312L	R143L	68.9	15.6	23%	1.4	2
V202Y	V38Y	61.5	3.5	6%	1.6	2
D203Y	D39Y	77.4	11.8	15%	1.2	2
A204M	A40M	60.6	9.0	15%	1.6	2
K400A/R403A	K230A/R233A	129.5	13.4	10%	0.7	2
K400E/R403E	K230E/R233E	298.0	58.0	19%	0.3	2
R403E	R233E	654.0	131.6	20%	0.1	3
K400A	K230A	98.9	7.2	7%	1.0	2
K293A	K126A	86.6	4.0	5%	1.1	2
R338E	R170E	43.0	7.2	17%	2.2	2
R338E/R403E	R170E/R233E	183.0	42.4	23%	0.5	2
R338E/E410N	R170E/E240N	4.1	1.4	33%	23.5	3
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	54.9	3.0	6%	1.7	2
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R233E	340.0	244.7	72%	0.3	2
R403E/E410N	R233E/E240N	910.5	197.3	22%	0.1	2
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	7.7	4.6	60%	12.4	17
D104N/K106S/R318Y/R338E/E4	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E2	12.4	n.d.	n.d.	7.7	1

突變（成熟FIX編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{D\text{-}app}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{D\text{-}WT}/K_{D\text{-}mut}$	n
10N	40N					
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	47.0	12.4	26%	2.0	12
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/R150Y/R170E/R233E/E240N	61.6	n.d.	n.d.	1.6	1
K316N	K148N	66.4	8.3	13%	1.4	2
H257E	H92E	81.3	2.5	3%	1.2	2
E410S	E240S	99.6	2.0	2%	1.0	2
N346D	N178D	126.5	3.5	3%	0.8	2
N346Y	N178Y	65.7	n.d.	n.d.	1.5	1
Y345A	Y177A	29.6	2.3	8%	3.2	2
T343R	T175R	58.4	16.2	28%	1.6	3
T343R/Y345T	T175R/Y177T	68.1	n.d.	n.d.	1.4	1
R318Y/R338E	R150Y/R170E	28.9	n.d.	n.d.	3.3	1
Y259F/K265T/Y345T	Y94F/K98T/Y177T	115.2	n.d.	n.d.	0.8	1
K228N/I251S	K63N/I86S	89.7	1.3	1%	1.1	2
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	31.2	4.8	15%	3.1	2
I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	62.7	0.6	1%	1.5	2
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	54.7	19.9	36%	1.7	5
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	5.7	1.1	20%	16.7	3
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/E240N	12.4	1.1	9%	7.7	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	68.6	17.3	25%	1.4	3
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	45.8	4.6	10%	2.1	7
A103N/N105S/K247N/N249S/R3	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150	93.1	8.4	9%	1.0	2

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{D\text{-}app}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{D\text{-}WT}/K_{D\text{-}mut}$	n
18Y/R338E/R403E/E410N	Y/R170E/R233E/E240N					
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	87.4	10.3	12%	1.1	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	7.4	n.d.	n.d.	12.8	1
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	53.1	10.4	20%	1.8	3
R318Y/R338E/E410S	R150Y/R170E/E240S	6.8	0.2	3%	14.1	3
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	113.0	0.0	0%	0.8	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	100.5	n.d.	n.d.	0.9	1
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	55.0	n.d.	n.d.	1.7	1
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	8.9	n.d.	n.d.	10.7	1
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	109.7	44.3	40%	0.9	2
K247N/N249S/N260S	K82N/N84S/N95S	147.0	60.8	41%	0.6	2
Y155F/K247N/N249S/N260S	Y[155]F/K82N/N84S/N95S	167.0	97.7	58%	0.6	2
D104N/K106S/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/K82N/N84S/N95S	330.0	319.6	97%	0.3	2
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/N95S	142.0	73.5	52%	0.7	2
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	65.0	10.8	17%	1.5	2
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	14.5	4.0	28%	6.6	7

突變（成熟FIX編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{D\text{-}app}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{D\text{-}WT}/K_{D\text{-}mut}$	n
R338E/T343R	R170E/T175R	3.4	0.6	18%	28.0	2
T343R/N346Y	T175R/N178Y	38.6	n.d.	n.d.	2.5	1
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	39.6	n.d.	n.d.	2.4	1
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	15.6	0.1	1%	6.1	2
T343R/N346D	T175R/N178D	78.4	n.d.	n.d.	1.2	1
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	76.2	n.d.	n.d.	1.3	1
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	6.1	n.d.	n.d.	15.7	1
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	7.4	n.d.	n.d.	12.8	1
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	84.1	17.8	21%	1.1	2
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	29.4	n.d.	n.d.	3.2	1
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240N	28.5	n.d.	n.d.	3.3	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	15.3	1.3	9%	6.3	3
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	29.1	0.3	1%	3.3	2
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	37.0	5.7	16%	2.6	2
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	72.1	n.d.	n.d.	1.3	1
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	55.0	n.d.	n.d.	1.7	1
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	23.2	n.d.	n.d.	4.1	1

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	$K_{D\text{-}app}$（nM）	±S.D.（nM）	%CV	$K_{D\text{-}WT}/K_{D\text{-}mut}$	n
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	15.4	n.d.	n.d.	6.2	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	13.9	n.d.	n.d.	6.9	1
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	24.9	n.d.	n.d.	3.8	1
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	14.0	n.d.	n.d.	6.8	1
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	8.4	n.d.	n.d.	11.3	1
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	9.8	n.d.	n.d.	9.7	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	14.0	n.d.	n.d.	6.8	1
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	14.7	n.d.	n.d.	6.5	1
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	8.5	n.d.	n.d.	11.2	1
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	7.5	n.d.	n.d.	12.8	1
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	38.0	n.d.	n.d.	2.5	1
K228N/R150Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	17.5	n.d.	n.d.	5.4	1
K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	7.8	n.d.	n.d.	12.2	1

實施例 9

測定 FIX 變異體在 B 型血友病血漿中之凝結活性

根據製造商說明書，藉由活化部分凝血激酶時間（aPTT）分析來測定

FIX 變異體在凝結活性< 1%之單一供體之人類 B 型血友病血漿（George King Bio-Medical 公司, Overland Park, Kansas）中的凝結活性。簡言之，aPTT 分析涉及在經純化磷脂（血小板替代物）與活化劑（高嶺土及硫脂）之摻合物存在下使血漿再鈣化。基本上如製造商之產品插頁中所述使用 Dapttin®TC aPTT 試劑（Technoclone 股份有限公司, Vienna, Austria），且將 FIX 變異體在 100 nM、10 nM 或 1 nM FIX 變異體之最終濃度下外加入 B 型血友病血漿中來進行 aPTT 分析。簡言之，基於活性位點滴定之酶原濃度（實施例 2），將 FIX 變異體於 1x緩衝液 A（20 mM Hepes/150 mM NaCl/0.5% BSA，pH 7.4）中稀釋至 1 μM。FIX 變異體隨後直接於含檸檬酸鹽之人類 B 型血友病血漿（George King Bio-Medical）中連續稀釋至 100 nM、10 nM 及 1 nM。100 μL 體積之各 FIX 於血漿中之稀釋液與 100 μL Dapttin®TC aPTT 試劑混合且在 37℃下培育 180 秒。藉由添加 100 μL 25 mM 鈣（Diagnostica Stago, Asnières, France）起始凝血。使用 STArt4 儀器（Diagnostica Stago, Asnières, France）量測凝血時間（以秒計）。各實驗呈現兩個獨立凝結時間量測結果之平均值，其典型地顯示< 5% CV。

表 32 展示所分析之各 FIX 變異體之凝結活性。亦分析重組野生型 FIX（稱為 Catalyst Biosciences WT；如以上在實施例 1 中所述產生）及 BeneFIX®（第九凝血因子（重組）；Wyeth）。表 XX 呈現表示為在三個所測 FIX 濃度 100 nM、10 nM 及 1 nM 之各者下之凝結時間的結果，其中各 FIX 濃度為彙集正常血漿（PNP）中之 FIX 之正常濃度的約 100%、約 10%及約 1%。在相同分析條件下，100% PNP 顯示凝結時間為 31.3 ± 2.0 秒，而 10%及 1%稀釋度之 PNP 在 B 型血友病血漿中之凝結時間分別為 42.7 ± 1.7 及 55.0 ± 4.7 秒

（n = 4）。用於此等分析中之 B 型血友病血漿之凝結時間經評估為 83.2 ± 9.2 秒（n = 5）。相較於野生型 FIXa，許多所測變異體顯示凝結時間類似或略微延長，其中用於比較之野生型 FIXa 多胜肽為如實施例 1 中所述，自 CHOX 細胞以胺基酸序列如 SEQ ID NO:3 所示之多胜肽形式表現的重組野生型 FIXa（亦即 Catalyst Biosciences WT FIX 多胜肽）。另一方面，若干變異體顯示凝結時間顯著縮短。在此組變異體中有 FIXa-R318Y/R338E/T343R、FIXa-R318Y/R338E/E410N、FIXa-R338E/T343R/E410N、FIXa-R318Y/R338E/T343R/E410N、FIXa-K247N/N249S/R338E/T343R/E410N 及 FIXa-K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N。

表 32：FIX 變異體在 B 型血友病血漿中之凝結活性（aPTT）

突變（成熟 FIX 編號）	突變（胰凝乳蛋白酶編號）	aPTT（100 nM）（s）	±S.D.	aPTT（10 nM）（s）	±S.D.	aPTT（1.0 nM）（s）	±S.D.	n
BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T148A）	BeneFIX Benefix® 凝血 FIX（T[148]A）	35.2	n.d.	47.4	n.d.	63.5	n.d.	1
Catalyst Biosciences WT	Catalyst Biosciences WT	35.5	n.d.	46.9	n.d.	60.6	n.d.	1
T148A	T[148]A	33.2	n.d.	43.1	n.d.	59.2	n.d.	1
R338E/R403E	R170E/R233E	34.3	n.d.	46.2	n.d.	58.8	n.d.	1
R338E/R403E/E410N	R170E/R233E/E240N	35.6	n.d.	46.6	n.d.	57.1	n.d.	1
Y155F/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/R170E/R233E/E240N	31.1	n.d.	41.2	n.d.	52.6	n.d.	1
R318Y/R338E/R403E	R150Y/R170E/R23	41.7	n.d.	52.7	n.d.	68.4	n.d.	1

	3E							
Y155F/R318Y/R338E/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/R233E	38.6	n.d.	48.6	n.d.	64.1	n.d.	1
R318Y/R338E/E410N	R150Y/R170E/E240N	21.2	n.d.	24.8	n.d.	34.3	n.d.	1
D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/E240N	24.5	n.d.	30.8	n.d.	40.0	n.d.	1
R318Y/R403E/E410N	R150Y/R233E/E240N	46.1	n.d.	61.7	n.d.	78.3	n.d.	1
Y155F/R318Y/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R233E/E240N	42.3	n.d.	57.1	n.d.	74.5	n.d.	1
R318Y/R338E/R403E/E410N	R150Y/R170E/R233E/E240N	25.4	1.2	33.0	2.1	43.0	1.1	3
T343R	T175R	41.3	2.1	53.3	2.9	67.2	6.2	2
T343R/Y345T	T175R/Y177T	46.8	2.8	56.3	9.6	75.5	1.8	2
R318Y/R338E	R150Y/R170E	26.7	n.d.	31.5	n.d.	45.3	n.d.	1
Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/R150Y/R170E/R233E/E240N	35.6	n.d.	45.1	n.d.	60.1	n.d.	1
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	36.0	n.d.	46.8	n.d.	61.8	n.d.	1
I251S/R318Y/R338E/E410N	I86S/R150Y/R170E/E240N	28.0	n.d.	30.1	n.d.	40.7	n.d.	1
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N	D[104]N/K[106]S/I86S/R150Y/R170E/	25.0	n.d.	31.0	n.d.	43.1	n.d.	1

	E240N							
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	33.7	n.d.	43.8	n.d.	58.4	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	34.1	n.d.	46.2	n.d.	62.4	n.d.	1
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	A[103]N/N[105]S/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	36.1	n.d.	48.1	n.d.	62.6	n.d.	1
D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	34.8	n.d.	45.6	n.d.	59.3	n.d.	1
K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	26.1	n.d.	34.3	n.d.	44.7	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/E240N	24.0	n.d.	29.2	n.d.	41.1	n.d.	1
R318Y/R338E/R403E/E410S	R150Y/R170E/R233E/E240S	26.9	n.d.	34.7	n.d.	47.0	n.d.	1
K228N/K247N/N249S	K63N/K82N/N84S	44.4	n.d.	57.2	n.d.	70.2	n.d.	1
D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S	D[104]N/K[106]S/Y[155]F/K63N/K82N/N84S	46.9	n.d.	60.0	n.d.	73.6	n.d.	1

K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	35.3	5.1	46.1	8.0	60.6	8.9	2
D104N/K106S/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	38.4	n.d.	50.1	n.d.	67.1	n.d.	1
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E/E240N	34.9	n.d.	44.7	n.d.	59.1	n.d.	1
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242V	28.7	n.d.	37.6	n.d.	47.6	n.d.	1
R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A	R150Y/R170E/R233E/E240N/T242A	30.5	n.d.	40.6	n.d.	52.8	n.d.	1
R318Y/R338E/E410N/T412V	R150Y/R170E/E240N/T242V	25.5	n.d.	30.7	n.d.	40.3	n.d.	1
R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	42.5	n.d.	54.2	n.d.	68.9	n.d.	1
Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/N178D/R233E/E240N	37.8	n.d.	48.9	n.d.	65.2	n.d.	1
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N	44.7	n.d.	56.9	n.d.	75.7	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/	Y[155]F/K82N/N8	49.3	n.d.	59.6	n.d.	75.5	n.d.	1

N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N	4S/N95S/R150Y/R170E/R233E/E240N							
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	23.7	2.7	29.7	3.3	39.7	6.5	4
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	26.2	3.6	32.0	3.9	42.4	1.8	2
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	D[104]N/K[106]S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	27.3	n.d.	34.9	n.d.	48.0	n.d.	1
R338E/T343R	R170E/T175R	27.9	n.d.	33.8	n.d.	45.1	n.d.	1
T343R/N346Y	T175R/N178Y	40.8	3.8	54.9	0.8	74.9	2.2	2
R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/N178Y/R233E/E240N	28.8	n.d.	41.0	n.d.	54.4	n.d.	1
R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178Y/R233E/E240N	24.5	n.d.	32.5	n.d.	41.7	n.d.	1
T343R/N346D	T175R/N178D	39.9	1.4	51.3	4.8	65.0	4.1	2
R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N	R150Y/R170E/T175R/N178D/R233E/E240N	34.8	n.d.	45.1	n.d.	57.9	n.d.	1
R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N	R150Y/R170E/Y177A/R233E/E240N	41.2	n.d.	47.9	n.d.	61.9	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R33	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y	40.2	n.d.	51.6	n.d.	62.2	n.d.	1

8E/R403E	/R170E/R233E							
K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/R233E	42.0	n.d.	55.6	n.d.	70.3	n.d.	1
K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R233E/E240N	44.6	3.0	57.2	4.2	71.5	6.1	3
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	31.0	n.d.	42.1	n.d.	55.6	n.d.	1
K247N/N249S/R338E/R403E/E410N	K82N/N84S/R170E/R233E/E240N	32.7	n.d.	42.2	n.d.	56.2	n.d.	1
R318Y/R338E/T343R/R403E	R150Y/R170E/T175R/R233E	30.1	n.d.	37.9	n.d.	51.4	n.d.	1
Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/R233E	32.0	n.d.	41.5	n.d.	53.7	n.d.	1
R318Y/R338E/T343R/E410N	R150Y/R170E/T175R/E240N	24.7	2.9	27.2	2.9	36.5	3.8	5
Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R/E240N	25.9	2.1	28.8	3.5	38.5	4.2	2
R318Y/T343R/R403E/E410N	R150Y/T175R/R233E/E240N	31.7	n.d.	43.3	n.d.	60.7	n.d.	1
Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E/E240N	40.3	n.d.	52.0	n.d.	68.7	n.d.	1
R338E/T343R/R403E/E410N	R170E/T175R/R233E/E240N	25.5	n.d.	30.4	n.d.	41.9	n.d.	1
Y155F/R338E/T343R/R403E/E41	Y[155]F/R170E/T175R/R233	27.5	n.d.	33.3	n.d.	42.3	n.d.	1

0N	E/E240N							
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	24.2	0.9	29.7	1.4	40.5	2.4	5
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	28.7	n.d.	36.2	n.d.	50.2	n.d.	1
K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	34.5	n.d.	44.9	n.d.	58.2	n.d.	1
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/I86S/R150Y/R170E/R233E/E240N	34.5	n.d.	46.5	n.d.	60.3	n.d.	1
N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	31.4	n.d.	41.1	n.d.	55.4	n.d.	1
Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/N95S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	35.3	0.6	45.3	2.5	59.1	3.2	2
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	28.0	2.0	35.5	3.9	47.7	6.0	8
Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	30.7	2.3	40.6	2.0	53.5	2.5	2

	/E240N							
Y155F/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/R170E/T175R/R233E	29.8	n.d.	37.9	n.d.	50.1	n.d.	1
R338E/T343R/R403E	R170E/T175R/R233E	29.4	n.d.	37.0	n.d.	49.8	n.d.	1
Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S	Y[155]F/R170E/T175R/R233E/E240S	28.3	n.d.	33.3	n.d.	44.4	n.d.	1
Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/N95S/R170E/T175R/R233E	40.5	n.d.	52.9	n.d.	70.1	n.d.	1
Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/I86S/R170E/T175R/R233E	31.9	n.d.	40.1	n.d.	54.5	n.d.	1
R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S	R150Y/R170E/T175R/R233E/E240S	27.4	n.d.	34.0	n.d.	43.3	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/R233E	43.2	n.d.	58.6	n.d.	74.2	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	32.5	n.d.	41.4	n.d.	55.4	n.d.	1
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	30.8	4.2	39.1	6.9	52.5	9.1	2
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E/E240N	27.3	n.d.	34.9	n.d.	47.7	n.d.	1
K247N/N24	K82N/N8	28.2	n.d.	35.1	n.d.	47.3	n.d.	1

9S/R338E/T343R/R403E/E410N	4S/R170E/T175R/R233E/E240N							
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E	29.6	n.d.	37.4	n.d.	48.7	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R	39.6	n.d.	49.7	n.d.	65.0	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R233E	52.2	n.d.	67.9	n.d.	79.9	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/E240N	32.9	n.d.	43.8	n.d.	55.8	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/R233E	39.2	n.d.	50.4	n.d.	62.6	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R	27.4	n.d.	31.5	n.d.	41.8	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	28.7	0.4	32.7	0.1	41.8	0.9	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	28.0	0.8	32.7	0.8	42.4	0.3	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	38.9	n.d.	50.4	n.d.	65.5	n.d.	1
K247N/N24	K82N/N8	35.9	4.2	46.6	6.0	60.9	7.8	2

9S/R318Y/T343R/R403E/E410N	4S/R150Y/T175R/R233E/E240N							
Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/E240N	27.1	1.9	31.8	2.0	41.2	0.8	2
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	44.3	n.d.	60.7	n.d.	75.5	n.d.	1
K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E	K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E	45.3	n.d.	57.5	n.d.	75.7	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	44.9	0.1	52.5	3.7	64.9	0.5	2
K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N	K82N/N84S/R150Y/T175R/E240N	42.7	n.d.	50.2	n.d.	64.6	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	31.1	n.d.	40.9	n.d.	56.2	n.d.	1
K247N/N249S/R338E/T343R/R403E	K82N/N84S/R170E/T175R/R233E	32.0	n.d.	43.2	n.d.	56.1	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	28.5	n.d.	32.2	n.d.	45.9	n.d.	1
K247N/N249S/R338E/T343R/E410N	K82N/N84S/R170E/T175R/E240N	25.1	3.9	29.9	5.0	41.1	8.0	2
Y155F/K247N/N249S/	Y[155]F/K82N/N8	36.7	n.d.	49.3	n.d.	65.4	n.d.	1

T343R/R403E/E410N	4S/T175R/R233E/E240N							
Y155F/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/R150Y/R170E/T175R	27.4	1.0	31.4	1.7	40.7	0.4	2
R318Y/R338E/T343R	R150Y/R170E/T175R	20.5	n.d.	24.3	n.d.	32.2	n.d.	1
Y155F/R318Y/T343R/R403E	Y[155]F/R150Y/T175R/R233E	43.4	n.d.	56.1	n.d.	71.3	n.d.	1
Y155F/T343R/R403E/E410N	Y[155]F/T175R/R233E/E240N	36.1	n.d.	47.5	n.d.	63.0	n.d.	1
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	Y[155]F/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	28.0	1.4	32.9	0.8	42.6	0.4	2
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R	K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R	27.4	1.2	32.7	0.2	42.4	3.1	2
Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/T175R/E240N	36.2	4.5	44.8	5.9	54.4	4.2	5
Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N	Y[155]F/K82N/N84S/R233E/E240N	47.2	n.d.	60.7	n.d.	74.2	n.d.	1
Y155F/R338E/T343R/E410N	Y[155]F/R170E/T175R/E240N	24.9	4.4	27.5	4.4	34.9	4.4	4
R338E/T343R/E410N	R170E/T175R/E240N	19.8	n.d.	23.9	n.d.	34.7	n.d.	1
Y155F/R318Y/T343R/E410N	Y[155]F/R150Y/T175R/E240N	41.3	5.7	49.5	6.0	63.4	6.0	2

R318Y/T343R/E410N	R150Y/T175R/E240N	34.5	n.d.	44.8	n.d.	61.0	n.d.	1
K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N	K63N/R150Y/R170E/T175R/R233E/E240N	23.4	n.d.	28.8	n.d.	38.9	n.d.	1
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/R233E	28.6	n.d.	37.3	n.d.	47.9	n.d.	1
K228N/247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/R170E/T175R/E240N	21.4	n.d.	25.8	n.d.	34.3	n.d.	1
K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N	K63N/K82N/N84S/R150Y/T175R/R233E/E240N	35.4	n.d.	44.0	n.d.	61.4	n.d.	1

因為修改將為熟習此項技術者所顯而易知，所以意欲本發明僅受隨附申請專利範圍之範疇限制。

【符號說明】

無

序列表

<110> 介控生化科技公司(Catalyst Biosciences, Inc.)
馬迪森 愛德恩(Madison, Edwin)
丹諾斯 克利斯多福(Thanos, Christopher)
布勞斯 葛蘭特 艾爾斯沃斯(Blouse, Grant Ellsworth)

<120> 經修飾之第九因子多胜肽及其用途

<130> TW100139924

<140> 尚未指定
<141> 隨附

<150> 61/456,298
<151> 2010-11-03

<160> 417

<170> 適用於Windows之FastSEQ 4.0版

<210> 1
<211> 1383
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子mRNA

<400> 1
atgcagcgcg tgaacatgat catggcagaa tcaccaggcc tcatcaccat ctgcctttta 60
ggatatctac tcagtgctga atgtacagtt tttcttgatc atgaaaacgc caacaaaatt 120
ctgaatcggc caaagaggta taattcaggt aaattggaag agtttgttca agggaacctt 180
gagagagaat gtatggaaga aaagtgtagt tttgaagaag cacgagaagt ttttgaaaac 240
actgaaagaa caactgaatt ttggaagcag tatgttgatg gagatcagtg tgagtccaat 300
ccatgtttaa atggcggcag ttgcaaggat gacattaatt cctatgaatg ttggtgtccc 360
tttggatttg aaggaaagaa ctgtgaatta gatgtaacat gtaacattaa gaatggcaga 420
tgcgagcagt tttgtaaaaa tagtgctgat aacaaggtgg tttgctcctg tactgaggga 480
tatcgacttg cagaaaacca gaagtcctgt gaaccagcag tgccatttcc atgtggaaga 540
gtttctgttt cacaaacttc taagctcacc cgtgctgaga ctgtttttcc tgatgtggac 600
tatgtaaatt ctactgaagc tgaaaccatt ttggataaca tcactcaaag cacccaatca 660
tttaatgact tcactcgggt tgttggtgga gaagatgcca aaccaggtca attcccttgg 720
caggttgttt tgaatggtaa agttgatgca ttctgtggag gctctatcgt taatgaaaaa 780
tggattgtaa ctgctgccca ctgtgttgaa actggtgtta aaattacagt tgtcgcaggt 840
gaacataata ttgaggagac agaacataca gagcaaaagc gaaatgtgat tcgaattatt 900
cctcaccaca actacaatgc agctattaat aagtacaacc atgacattgc ccttctggaa 960
ctggacgaac ccttagtgct aaacagctac gttacaccta tttgcattgc tgacaaggaa 1020
tacacgaaca tcttcctcaa atttggatct ggctatgtaa gtggctgggg aagagtcttc 1080
cacaaaggga gatcagcttt agttcttcag taccttagag ttccacttgt tgaccgagcc 1140
acatgtcttc gatctacaaa gttcaccatc tataacaaca tgttctgtgc tggcttccat 1200
gaaggaggta gagattcatg tcaaggagat agtgggggac cccatgttac tgaagtggaa 1260
gggaccagtt tcttaactgg aattattagc tggggtgaag agtgtgcaat gaaaggcaaa 1320
tatggaatat ataccaaggt atcccggtat gtcaactgga ttaaggaaaa aacaaagctc 1380
act 1383

<210> 2
<211> 461
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 前驅第九因子

<400> 2

```
Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
 1               5                  10                  15
Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu
            20                  25                  30
Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
        35                  40                  45
Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
    50                  55                  60
Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65                  70                  75                  80
Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
                85                  90                  95
Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile
            100                 105                 110
Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
        115                 120                 125
Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe
    130                 135                 140
Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145                 150                 155                 160
Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
                165                 170                 175
Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala
            180                 185                 190
Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
        195                 200                 205
Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
    210                 215                 220
Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225                 230                 235                 240
Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
                245                 250                 255
Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly
            260                 265                 270
Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
        275                 280                 285
His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
    290                 295                 300
Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305                 310                 315                 320
Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
                325                 330                 335
Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
            340                 345                 350
Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
```

```
        355                 360                 365
Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
    370                 375                 380
Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385                 390                 395                 400
Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
                405                 410                 415
Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
            420                 425                 430
Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
        435                 440                 445
Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
    450                 455                 460


<210> 3
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 成熟第九因子

<400> 3
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
```

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

<210> 4
<211> 461
<212> PRT
<213> 黑猩猩

<220>
<223> 黑猩猩第九因子

<400> 4

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

```
                180                 185                 190
Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
        195                 200                 205
Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
    210                 215                 220
Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225                 230                 235                 240
Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
                245                 250                 255
Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Asp Thr Gly
            260                 265                 270
Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
        275                 280                 285
His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
    290                 295                 300
Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305                 310                 315                 320
Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
                325                 330                 335
Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
            340                 345                 350
Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
        355                 360                 365
Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
    370                 375                 380
Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385                 390                 395                 400
Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
                405                 410                 415
Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
            420                 425                 430
Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
        435                 440                 445
Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
    450                 455                 460
```

<210> 5
<211> 461
<212> PRT
<213> 恆河獼猴

<220>
<223> 恆河猴第九因子

<400> 5

```
Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
 1               5                  10                  15
Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys Thr Val Phe Leu
            20                  25                  30
Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
        35                  40                  45
Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
    50                  55                  60
Met Glu Glu Lys Cys Asn Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
```

65 70 75 80
Thr Glu Lys Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
85 90 95
Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile
100 105 110
Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
115 120 125
Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Lys Gln Phe
130 135 140
Cys Lys Asn Thr Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145 150 155 160
Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Arg Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
165 170 175
Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Thr Leu Thr Arg Ala
180 185 190
Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Glu Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
195 200 205
Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
210 215 220
Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225 230 235 240
Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
245 250 255
Val Asn Glu Lys Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Asp
260 265 270
Ala Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
275 280 285
His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
290 295 300
Tyr Asn Ala Thr Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305 310 315 320
Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
325 330 335
Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
340 345 350
Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe Asn Lys Gly Arg Ser Ala Ser Val
355 360 365
Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
370 375 380
Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385 390 395 400
Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
405 410 415
Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
420 425 430
Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
435 440 445
Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
450 455 460

<210> 6
<211> 471
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<223> 小鼠第九因子

<400> 6

```
Met Lys His Leu Asn Thr Val Met Ala Glu Ser Pro Ala Leu Ile Thr
 1               5                  10                  15
Ile Phe Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Thr Glu Cys Ala Val Phe Leu
            20                  25                  30
Asp Arg Glu Asn Ala Thr Lys Ile Leu Thr Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
        35                  40                  45
Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Arg Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
    50                  55                  60
Ile Glu Glu Arg Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65                  70                  75                  80
Thr Glu Lys Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
                85                  90                  95
Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ile Cys Lys Asp Asp Ile
            100                 105                 110
Ser Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Gln Val Gly Phe Glu Gly Arg Asn Cys
        115                 120                 125
Glu Leu Asp Ala Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Lys Gln Phe
    130                 135                 140
Cys Lys Asn Ser Pro Asp Asn Lys Val Ile Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145                 150                 155                 160
Tyr Gln Leu Ala Glu Asp Gln Lys Ser Cys Glu Pro Thr Val Pro Phe
                165                 170                 175
Pro Cys Gly Arg Ala Ser Ile Ser Tyr Ser Ser Lys Lys Ile Thr Arg
            180                 185                 190
Ala Glu Thr Val Phe Ser Asn Met Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Glu Ala
        195                 200                 205
Val Phe Ile Gln Asp Asp Ile Thr Asp Gly Ala Ile Leu Asn Asn Val
    210                 215                 220
Thr Glu Ser Ser Glu Ser Leu Asn Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly
225                 230                 235                 240
Glu Asn Ala Lys Pro Gly Gln Ile Pro Trp Gln Val Ile Leu Asn Gly
                245                 250                 255
Glu Ile Glu Ala Phe Cys Gly Gly Ala Ile Ile Asn Glu Lys Trp Ile
            260                 265                 270
Val Thr Ala Ala His Cys Leu Lys Pro Gly Asp Lys Ile Glu Val Val
        275                 280                 285
Ala Gly Glu Tyr Asn Ile Asp Lys Lys Glu Asp Thr Glu Gln Arg Arg
    290                 295                 300
Asn Val Ile Arg Thr Ile Pro His His Gln Tyr Asn Ala Thr Ile Asn
305                 310                 315                 320
Lys Tyr Ser His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Lys Pro Leu Ile
                325                 330                 335
Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Val Ala Asn Arg Glu Tyr Thr
            340                 345                 350
Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Lys
        355                 360                 365
Val Phe Asn Lys Gly Arg Gln Ala Ser Ile Leu Gln Tyr Leu Arg Val
    370                 375                 380
Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr Thr Phe Thr Ile
385                 390                 395                 400
```

```
Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Arg Glu Gly Gly Lys Asp Ser
                405                 410                 415
Cys Glu Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr
            420                 425                 430
Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys
        435                 440                 445
Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile
    450                 455                 460
Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
465                 470
```

<210> 7
<211> 282
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<220>
<223> 大鼠第九因子

<400> 7

```
Arg Val Ser Val Ala Tyr Asn Ser Lys Lys Ile Thr Arg Ala Glu Thr
 1               5                  10                  15
Val Phe Ser Asn Thr Asp Tyr Gly Asn Ser Thr Glu Leu Ile Leu Asp
            20                  25                  30
Asp Ile Thr Asn Ser Thr Ile Leu Asp Asn Leu Thr Glu Asn Ser Glu
        35                  40                  45
Pro Ile Asn Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asn Ala Lys Pro
    50                  55                  60
Gly Gln Ile Pro Trp Gln Val Ile Leu Asn Gly Glu Ile Glu Ala Phe
65                  70                  75                  80
Cys Gly Gly Ala Ile Ile Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His
                85                  90                  95
Cys Leu Lys Pro Gly Asp Lys Ile Glu Val Val Ala Gly Glu His Asn
            100                 105                 110
Ile Asp Glu Lys Glu Asp Thr Glu Gln Arg Arg Asn Val Ile Arg Thr
        115                 120                 125
Ile Pro His His Gln Tyr Asn Ala Thr Ile Asn Lys Tyr Ser His Asp
    130                 135                 140
Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Lys Pro Leu Ile Leu Asn Ser Tyr Val
145                 150                 155                 160
Thr Pro Ile Cys Val Ala Asn Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys
                165                 170                 175
Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Lys Val Phe Asn Lys Gly
            180                 185                 190
Arg Gln Ala Ser Ile Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg
        195                 200                 205
Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr Lys Phe Ser Ile Tyr Asn Asn Met Phe
    210                 215                 220
Cys Ala Gly Tyr Arg Glu Gly Gly Lys Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
225                 230                 235                 240
Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly
                245                 250                 255
Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile
            260                 265                 270
```

```
Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp
        275                 280
```

<210> 8
<211> 285
<212> PRT
<213> 天竺鼠

<220>
<223> 天竺鼠第九因子

<400> 8

```
Arg Val Ser Ile Pro Ser Val Ser Lys Glu His Asn Arg Ala Asn Ala
 1               5                  10                  15
Ile Phe Ser Arg Met Gly Tyr Val Asn Phe Thr Asp Asp Glu Thr Ile
            20                  25                  30
Trp Asp Asp Asn Asp Asp Asp Glu Thr Ile Trp Asp Asn Ser Thr Glu
        35                  40                  45
Ser Thr Lys Pro Ser Asp Glu Phe Phe Arg Val Val Gly Gly Glu Asp
    50                  55                  60
Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val Leu Leu Asn Gly Glu Thr
65                  70                  75                  80
Glu Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr
                85                  90                  95
Ala Ala His Cys Ile Leu Pro Gly Ile Lys Ile Glu Val Val Ala Gly
            100                 105                 110
Lys His Asn Ile Glu Lys Lys Glu Asp Thr Glu Gln Arg Arg Asn Val
        115                 120                 125
Thr Gln Ile Ile Leu His His Ser Tyr Asn Ala Ser Phe Asn Lys Tyr
    130                 135                 140
Ser His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Lys Pro Leu Ser Leu Asn
145                 150                 155                 160
Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asn Arg Glu Tyr Thr Asn Ile
                165                 170                 175
Phe Leu Lys Phe Gly Ala Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Lys Leu Phe
            180                 185                 190
Ser Gln Gly Arg Thr Ala Ser Ile Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu
        195                 200                 205
Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn
    210                 215                 220
Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln
225                 230                 235                 240
Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Asn Phe
                245                 250                 255
Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys
            260                 265                 270
Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp
        275                 280                 285
```

<210> 9
<211> 409
<212> PRT
<213> 野豬

<220>
<223> 豬第九因子

<400> 9

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Ser Phe Val Arg Gly Asn Leu Glu
 1               5                  10                  15
Arg Glu Cys Ile Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val
            20                  25                  30
Phe Glu Asn Thr Glu Lys Thr Asn Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp
        35                  40                  45
Gly Asp Gln Cys Glu Pro Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Leu Cys Lys
    50                  55                  60
Asp Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Gln Val Gly Phe Glu Gly
65                  70                  75                  80
Lys Asn Cys Glu Leu Asp Ala Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys
                85                  90                  95
Lys Gln Phe Cys Lys Thr Gly Ala Asp Ser Lys Val Leu Cys Ser Cys
            100                 105                 110
Thr Thr Gly Tyr Arg Leu Ala Pro Asp Gln Lys Ser Cys Lys Pro Ala
        115                 120                 125
Val Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser His Ser Pro Thr Thr
    130                 135                 140
Leu Thr Arg Ala Glu Ile Ile Phe Ser Asn Met Asp Tyr Glu Asn Ser
145                 150                 155                 160
Thr Glu Val Glu Pro Ile Leu Asp Ser Leu Thr Glu Ser Asn Gln Ser
                165                 170                 175
Ser Asp Asp Phe Ile Arg Ile Val Gly Gly Glu Asn Ala Lys Pro Gly
            180                 185                 190
Gln Phe Pro Trp Gln Val Leu Leu Asn Gly Lys Ile Asp Ala Phe Cys
        195                 200                 205
Gly Gly Ser Ile Ile Asn Glu Lys Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys
    210                 215                 220
Ile Glu Pro Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu Tyr Asn Thr
225                 230                 235                 240
Glu Glu Thr Glu Pro Thr Glu Gln Arg Arg Asn Val Ile Arg Ala Ile
                245                 250                 255
Pro His His Ser Tyr Asn Ala Thr Val Asn Lys Tyr Ser His Asp Ile
            260                 265                 270
Ala Leu Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Thr Leu Asn Ser Tyr Val Thr
        275                 280                 285
Pro Ile Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe
    290                 295                 300
Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe Asn Arg Gly Arg
305                 310                 315                 320
Ser Ala Thr Ile Leu Gln Tyr Leu Lys Val Pro Leu Val Asp Arg Ala
                325                 330                 335
Thr Cys Leu Arg Ser Thr Lys Val Thr Ile Tyr Ser Asn Met Phe Cys
            340                 345                 350
Ala Gly Phe His Glu Gly Gly Lys Asp Ser Cys Leu Gly Asp Ser Gly
        355                 360                 365
Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile
    370                 375                 380
Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Val Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr
385                 390                 395                 400
```

Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp
405

<210> 10
<211> 452
<212> PRT
<213> 家犬

<220>
<223> 狗第九因子

<400> 10
Met Ala Glu Ala Ser Gly Leu Val Thr Val Cys Leu Leu Gly Tyr Leu
1 5 10 15
Leu Ser Ala Glu Cys Ala Val Phe Leu Asp Arg Glu Asn Ala Thr Lys
20 25 30
Ile Leu Ser Arg Pro Lys Arg Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe
35 40 45
Val Arg Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys Ile Glu Glu Lys Cys Ser Phe
50 55 60
Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn Thr Glu Lys Thr Thr Glu Phe
65 70 75 80
Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu
85 90 95
Asn Asp Gly Val Cys Lys Asp Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys
100 105 110
Arg Ala Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn
115 120 125
Ile Lys Asn Gly Arg Cys Lys Gln Phe Cys Lys Leu Gly Pro Asp Asn
130 135 140
Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Thr Gly Tyr Gln Leu Ala Glu Asp Gln
145 150 155 160
Arg Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val
165 170 175
Pro His Ile Ser Met Thr Arg Thr Arg Ala Glu Thr Leu Phe Ser Asn
180 185 190
Met Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Glu Val Glu Lys Ile Leu Asp Asn Val
195 200 205
Thr Gln Pro Leu Asn Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Lys Asp Ala
210 215 220
Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val Leu Leu Asn Gly Lys Val Asp
225 230 235 240
Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Ile Asn Glu Lys Trp Val Val Thr Ala
245 250 255
Ala His Cys Ile Glu Pro Asp Val Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Glu
260 265 270
His Asn Thr Glu Lys Arg Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile
275 280 285
Arg Thr Ile Leu His His Ser Tyr Asn Ala Thr Ile Asn Lys Tyr Asn
290 295 300
His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Thr Leu Asn Ser
305 310 315 320
Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asp Arg Glu Tyr Ser Asn Ile Phe
325 330 335

```
Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe Asn
            340                 345                 350
Lys Gly Arg Ser Ala Ser Ile Leu Gln Tyr Leu Lys Val Pro Leu Val
        355                 360                 365
Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn
    370                 375                 380
Met Phe Cys Ala Gly Phe His Glu Gly Gly Lys Asp Ser Cys Gln Gly
385                 390                 395                 400
Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Ile Ser Phe Leu
                405                 410                 415
Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr
            420                 425                 430
Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys
        435                 440                 445
Thr Lys Leu Thr
    450
```

<210> 11
<211> 466
<212> PRT
<213> 家貓

<220>
<223> 貓第九因子

<400> 11

```
Met Arg Cys Leu Asn Met Ile Met Ala Glu Pro Pro Gly Leu Ile Thr
 1               5                  10                  15
Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Gly Ala Asp Cys Thr Val Phe Leu
            20                  25                  30
Asp His Glu Asp Ala Thr Lys Val Leu Ser Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
        35                  40                  45
Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
    50                  55                  60
Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65                  70                  75                  80
Thr Glu Lys Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
                85                  90                  95
Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ile Cys Lys Asp Asp Ile
            100                 105                 110
Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Gln Thr Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
        115                 120                 125
Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Lys Gln Phe
    130                 135                 140
Cys Lys Leu Asp Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Thr Gly
145                 150                 155                 160
Tyr Gln Leu Ala Glu Asp Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
                165                 170                 175
Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Pro His Ile Ser Thr Thr His Thr Arg
            180                 185                 190
Ala Glu Thr Leu Phe Leu Asn Met Asp Tyr Glu Asn Ser Thr Thr Asp
        195                 200                 205
Tyr Glu Asn Ser Ala Glu Ala Glu Lys Asn Val Asp Asn Val Thr Gln
    210                 215                 220
```

Pro Leu Asn Asp Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Lys Thr Ala Lys Pro
225 230 235 240
Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val Leu Leu Lys Gly Lys Ile Asp Ala Phe
245 250 255
Cys Gly Gly Ser Ile Ile Asn Glu Lys Trp Val Val Thr Ala Ala His
260 265 270
Cys Ile Asn Pro Asp Val Glu Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn
275 280 285
Thr Glu Glu Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Thr
290 295 300
Ile Leu His His Ser Tyr Asn Ala Ser Val Asn Lys Tyr Ser His Asp
305 310 315 320
Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Thr Leu Asn Ser Tyr Val
325 330 335
Thr Pro Ile Cys Val Ala Asp Arg Glu Tyr Thr Asn Thr Phe Leu Lys
340 345 350
Phe Gly Tyr Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Lys Val Phe Asn Lys Gly
355 360 365
Arg Pro Ala Thr Ile Leu Gln Tyr Leu Lys Val Pro Leu Val Asp Arg
370 375 380
Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe
385 390 395 400
Cys Ala Gly Phe His Glu Gly Gly Lys Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
405 410 415
Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Ile Asn Phe Leu Thr Gly
420 425 430
Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile
435 440 445
Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys
450 455 460
Leu Thr
465

<210> 12
<211> 275
<212> PRT
<213> 穴兔

<220>
<223> 兔第九因子

<400> 12
Gly Val Ser Val Ser His Ala Ser Lys Lys Ile Thr Arg Ala Thr Thr
1 5 10 15
Ile Phe Ser Asn Thr Glu Tyr Glu Asn Phe Thr Glu Ala Glu Thr Ile
20 25 30
Arg Gly Asn Val Thr Gln Arg Ser Gln Ser Ser Asp Asp Phe Thr Arg
35 40 45
Ile Val Gly Gly Glu Asn Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val
50 55 60
Leu Leu Asn Gly Lys Val Glu Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Ile Asn
65 70 75 80
Glu Lys Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys Ile Lys Pro Asp Asp Asn
85 90 95

```
Ile Thr Val Val Ala Gly Glu Tyr Asn Ile Gln Glu Thr Glu Asn Thr
            100                 105                 110
Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro Tyr His Lys Tyr Asn
        115                 120                 125
Ala Thr Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp
    130                 135                 140
Lys Pro Leu Thr Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asn
145                 150                 155                 160
Arg Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Asn Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser
                165                 170                 175
Gly Trp Gly Arg Val Phe Asn Arg Gly Arg Gln Ala Ser Ile Leu Gln
            180                 185                 190
Tyr Leu Arg Val Pro Phe Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr
        195                 200                 205
Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe Asp Val Gly
    210                 215                 220
Gly Lys Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu
225                 230                 235                 240
Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu
                245                 250                 255
Cys Ala Ile Lys Gly Lys Tyr Gly Val Tyr Thr Arg Val Ser Trp Tyr
            260                 265                 270
Val Asn Trp
        275
```

<210> 13
<211> 471
<212> PRT
<213> 雞

<220>
<223> 雞 第九因子

<400> 13

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

```
Lys Ser Cys Lys Pro Ala Val Pro Tyr Pro Cys Gly Arg Ile Thr Ala
                165                 170                 175
Pro Glu Met Arg Gly Lys Val Thr Arg Thr Glu Asn Thr Ile Glu Arg
            180                 185                 190
Trp Asn Ile Thr Ala His Asp Glu Gly Asp Ala His Asp Glu Ala Leu
        195                 200                 205
Asp Ile Thr Glu Pro Pro Pro Pro Pro Thr Thr Ser Ala Ala Pro Ala
    210                 215                 220
Lys Ile Val Pro Ile Thr Lys Asn Asp Thr Arg Val Val Gly Gly Tyr
225                 230                 235                 240
Asp Ser Val Lys Gly Gln Leu Pro Trp Gln Val His Leu Val Asp Ser
                245                 250                 255
Arg Gly Leu Gly Phe Cys Gly Gly Ser Ile Ile Asn Glu Lys Trp Val
            260                 265                 270
Val Thr Ala Ala His Cys Leu Glu Pro Gly Asp Asn Val Thr Ala Val
        275                 280                 285
Ala Gly Glu Tyr Asn Thr Lys Glu Asp Asp His Thr Glu Gln Arg Arg
    290                 295                 300
Gln Val Val Lys Ile Leu Pro Tyr Pro Thr Tyr Asn Arg Thr Arg Asn
305                 310                 315                 320
Lys His His Asn Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Gln Pro Leu Thr
                325                 330                 335
Phe Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Gly Ser Arg Asp Phe Thr
            340                 345                 350
Asn Asn Leu Leu Ser Asn Gly Pro Gly Thr Val Ser Gly Trp Gly Ser
        355                 360                 365
Met Leu Tyr Arg Gly Arg Ser Ala Ile Val Leu Gln Val Leu Thr Val
    370                 375                 380
Pro Phe Val Asp Arg Val Thr Cys Leu Lys Ser Thr Ser Thr Thr Ile
385                 390                 395                 400
Leu His Ser Met Phe Cys Ala Gly Tyr Thr Ala Gly Gly Lys Asp Thr
                405                 410                 415
Cys Gly Gly Asp Ser Gly Gly Pro Tyr Thr Asn Ser Ile Gly Glu Thr
            420                 425                 430
Trp Phe Leu Thr Gly Val Thr Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Lys Pro
        435                 440                 445
Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ala Lys Tyr Val Lys Trp Ile
    450                 455                 460
Arg Glu Thr Thr Arg Leu Thr
465                 470
```

<210> 14
<211> 416
<212> PRT
<213> 歐洲牛

<220>
<223> 母牛 第九因子

<400> 14

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Arg Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Lys Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
```

Glu Asn Thr Glu Lys Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Met Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Gln Ala Gly Phe Glu Gly Thr
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Ala Thr Cys Ser Ile Lys Asn Gly Arg Cys Lys
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Arg Asp Thr Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Asp Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asp Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser His Ile Ser Lys Lys Leu
130 135 140
Thr Arg Ala Glu Thr Ile Phe Ser Asn Thr Asn Tyr Glu Asn Ser Ser
145 150 155 160
Glu Ala Glu Ile Ile Trp Asp Asn Val Thr Gln Ser Asn Gln Ser Phe
165 170 175
Asp Glu Phe Ser Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Glu Arg Gly Gln
180 185 190
Phe Pro Trp Gln Val Leu Leu His Gly Glu Ile Ala Ala Phe Cys Gly
195 200 205
Gly Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys Ile
210 215 220
Lys Pro Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Thr Glu
225 230 235 240
Lys Pro Glu Pro Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ala Ile Pro
245 250 255
Tyr His Ser Tyr Asn Ala Ser Ile Asn Lys Tyr Ser His Asp Ile Ala
260 265 270
Leu Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Glu Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro
275 280 285
Ile Cys Ile Ala Asp Arg Asp Tyr Thr Asn Ile Phe Ser Lys Phe Gly
290 295 300
Tyr Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Lys Val Phe Asn Arg Gly Arg Ser
305 310 315 320
Ala Ser Ile Leu Gln Tyr Leu Lys Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr
325 330 335
Cys Leu Arg Ser Thr Lys Phe Ser Ile Tyr Ser His Met Phe Cys Ala
340 345 350
Gly Tyr His Glu Gly Gly Lys Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly
355 360 365
Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile
370 375 380
Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr
385 390 395 400
Lys Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 15
<211> 274
<212> PRT
<213> 綿羊

<220>
<223> 綿羊第九因子

<400> 15

```
Arg Ala Ser Val Leu His Thr Ser Lys Lys Leu Thr Arg Ala Glu Thr
 1               5                  10                  15
Ile Phe Ser Asn Met Asn Tyr Glu Asn Ser Ser Glu Ala Glu Ile Ile
            20                  25                  30
Trp Asp Asn Val Thr Gln Ser Asn Gln Ser Phe Asp Asp Phe Asn Arg
        35                  40                  45
Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Ala Arg Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val
    50                  55                  60
Leu Leu His Gly Glu Ile Ala Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Val Asn
65                  70                  75                  80
Glu Lys Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys Ile Lys Pro Gly Val Lys
                85                  90                  95
Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Thr Glu Lys Pro Glu Pro Thr
            100                 105                 110
Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ala Ile Pro Tyr His Gly Tyr Asn
        115                 120                 125
Ala Ser Ile Asn Lys Tyr Ser His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp
    130                 135                 140
Glu Pro Leu Glu Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asp
145                 150                 155                 160
Arg Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Tyr Gly Tyr Val Ser
                165                 170                 175
Gly Trp Gly Arg Val Phe Asn Arg Gly Arg Ser Ala Ser Ile Leu Gln
            180                 185                 190
Tyr Leu Lys Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr
        195                 200                 205
Lys Phe Thr Ile Tyr Asn His Met Phe Cys Ala Gly Tyr His Glu Gly
    210                 215                 220
Gly Lys Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu
225                 230                 235                 240
Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu
                245                 250                 255
Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser Arg Tyr
            260                 265                 270
Glu Val
```

<210> 16
<211> 463
<212> PRT
<213> 熱帶爪蟾

<220>
<223> 蛙第九因子

<400> 16

```
Met Val Ala Phe Ser Ser Ile Leu Ile Ile Tyr Leu Leu Thr Ser Leu
 1               5                  10                  15
Cys Ser Thr Glu Lys Ala Val Phe Leu Ser Asp Glu Ser Ala Ser Ser
            20                  25                  30
```

```
Leu Leu Val Arg Gln Lys Arg Tyr Asn Thr Gly Arg Leu Glu Glu Trp
        35                  40                  45
Val Ala Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys Leu Glu Glu Lys Cys Asn Tyr
    50                  55                  60
Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn Asp Asp Lys Thr Lys Glu Phe
65                  70                  75                  80
Trp Lys Gln Tyr Ile Asp Gly Asp Gln Cys Leu Ser Asn Pro Cys Leu
                85                  90                  95
Asn Gly Gly Val Cys Lys Asp Asp Val Ser Asp Tyr Val Cys Trp Cys
            100                 105                 110
Gln Gln Gly Tyr Ser Gly Lys Asn Cys Glu Leu Glu Leu Pro Val Ile
        115                 120                 125
Cys Ser Ile Met Asn Gly Gly Cys Asp His Met Cys Arg Asp Asp Pro
    130                 135                 140
Val Lys Lys Val Ile Cys Ser Cys Ala Ser Gly Tyr Lys Leu Ala Glu
145                 150                 155                 160
Asn Gly Lys Thr Cys Glu Ala Ala Val Pro Tyr Pro Cys Gly Arg Val
                165                 170                 175
Ser Ser Pro Glu Ala Leu Pro Lys Glu Glu Thr Arg Ser Phe Leu Asp
            180                 185                 190
Ser Leu Glu Gln Asn Leu Thr Ser Ala Ala His Pro Asn Ile Thr Asp
        195                 200                 205
Gln Glu Lys Pro Lys Glu Asp Ile Val Pro Val Thr Val Asp Pro Asn
    210                 215                 220
Val Arg Ile Val Gly Gly Thr Asp Ser Leu Lys Gly Glu Phe Pro Trp
225                 230                 235                 240
Gln Val His Leu Val Asn Lys Asp Asn Leu Gly Phe Cys Ser Gly Ser
                245                 250                 255
Ile Ile Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Phe Leu Ile
            260                 265                 270
Arg Gly Glu Phe Lys Val Val Ala Gly Glu His Asn Thr Glu Val Ser
        275                 280                 285
Asp Gly Thr Glu Gln His His Lys Val Thr Arg Ile Ile Leu Tyr Pro
    290                 295                 300
Ala Tyr Asn Ala Thr Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Asp Ile Ala Leu Leu
305                 310                 315                 320
Glu Leu Glu Lys Pro Leu Glu Leu Asn Asp Tyr Val Arg Pro Val Cys
                325                 330                 335
Ile Gly Asn Met Asp Phe Thr Glu Lys Leu Leu Lys Arg Asn Ala Phe
            340                 345                 350
Ser Met Val Ser Gly Trp Gly Asp Leu Gly Tyr Lys Gly Arg Pro Ala
        355                 360                 365
Val Ile Leu Gln Lys Leu Ala Val Pro Tyr Ile Asn Gln Ala Ala Cys
    370                 375                 380
Lys Lys Ser Ser Arg Phe Ser Ile Tyr Ala Asn Met Phe Cys Ala Gly
385                 390                 395                 400
Tyr Ser Asp Glu Ser Lys Asp Thr Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
                405                 410                 415
His Val Thr Glu Tyr Lys Asn Leu Trp Phe Leu Thr Gly Ile Thr Ser
            420                 425                 430
Trp Gly Glu Lys Cys Ala Glu Lys Asp Lys Tyr Gly Val Tyr Thr Arg
        435                 440                 445
Leu Ser Arg Phe Thr Asp Trp Ile Arg Thr Thr Thr Lys Ile Ser
    450                 455                 460
```

<210> 17
<211> 503
<212> PRT
<213> 斑馬魚

<220>
<223> 斑馬魚第九因子

<400> 17

```
Met Ala Ser Phe Ile Leu Val Leu Phe Pro Phe Leu Leu Leu Gln Ala
 1               5                  10                  15
Ala Leu Gly Ser Val Phe Leu Asp Gly Glu Lys Ala Asp Ser Val Leu
            20                  25                  30
Trp Arg Arg Arg Arg Ala Asn Thr Trp Leu Phe Glu Glu Phe Leu Pro
        35                  40                  45
Gly Asn Val Glu Arg Glu Cys Ile Glu Glu Lys Cys Val Leu Glu Glu
    50                  55                  60
Ala Arg Glu Ala Phe Glu Asn Asp Glu Lys Thr Met Glu Phe Trp Ala
65                  70                  75                  80
Ser Tyr Val Asp Gly Asn Gln Cys Lys Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gln
                85                  90                  95
Gly Thr Cys Glu Asp Gln Met Gly Thr Tyr Ser Cys Asn Cys Leu Ala
            100                 105                 110
Arg Phe Cys Trp Gln Asn Cys Glu Ile Val Thr Ala Lys Lys Cys Asp
        115                 120                 125
Val Asp Asn Gly Gly Cys Glu His Phe Cys Val Leu Leu Glu Ser His
    130                 135                 140
Lys Thr Gln Cys Arg Val His Met Asp Thr Asn Ser Gln Lys Met Asp
145                 150                 155                 160
Phe Thr Cys Glu Pro Ile Val Lys Phe Pro Cys Gly Lys Thr Ser Lys
                165                 170                 175
Pro Ala Val Lys Thr Phe Gly Thr Ala Ser Val Thr Asn Thr Thr Ala
            180                 185                 190
Gln Ser Ser Asn Lys Thr Ile Lys Ser Thr Ser Ser Ile Pro Lys Pro
        195                 200                 205
Asp Asn Leu Thr Asn Pro Thr Asn Ser Lys Asp Ile Lys Glu Lys Leu
    210                 215                 220
Ala Pro Pro Arg Ala Lys Leu Pro Lys Trp Ala Phe Glu Glu Tyr Leu
225                 230                 235                 240
Thr Ser Pro Ala Pro Thr Val Ser Gly Leu Lys Ser Arg Ile Ile Gly
                245                 250                 255
Gly Asn Ser Ala Leu Pro Gly Glu Ile Pro Trp Gln Val Ala Leu Val
            260                 265                 270
Ser Arg Ser Thr Gln Gln Val Phe Cys Gly Gly Ser Ile Leu Asn Pro
        275                 280                 285
Leu Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Leu Leu Gly Asn His Asn Gly
    290                 295                 300
Ser Phe Tyr Ile Arg Val Gly Glu His Asp Val Ser Lys Ile Glu Gly
305                 310                 315                 320
Thr Glu Gln Asn Val Asp Val Ile Lys Leu Ile Ser His Pro Arg Tyr
                325                 330                 335
Asn Ser Lys Val Ser Leu Phe Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Arg Leu
            340                 345                 350
Arg Ser Pro Ile Arg Leu Thr Pro Thr Val Arg Pro Ile Cys Leu Gly
```

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

<210> 18
<211> 537
<212> PRT
<213> 虎河魨

<220>
<223> 日本尖鼻魨第九因子

<400> 18

```
Met Ala Arg Asp Phe Leu Leu Ala Leu Ile Ala Ala Leu Leu Leu Glu
 1               5                  10                  15
Val Ser Gly Leu Pro Thr Glu Gly Ser Thr Gly Gly Val Phe Val Ser
            20                  25                  30
Pro Gln Ala Ala Asn Met Val Leu Leu Arg Gln Arg Arg Tyr Asn Ser
        35                  40                  45
Gly His Leu Glu Glu Leu Gln Lys Asp Asn Leu Glu Arg Glu Cys Lys
    50                  55                  60
Glu Glu Gln Cys Thr Met Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Asp
65                  70                  75                  80
Glu Lys Thr Ala Glu Phe Trp Val Gly Tyr Ile Asp Gly Asp Gln Cys
                85                  90                  95
Val Pro Pro Pro Cys Gln Asn Glu Gly Val Cys Lys Asp Gly Ile Asn
            100                 105                 110
Ser Tyr Val Cys Trp Cys Lys Pro Asp Phe Ser Gly Arg Asn Cys Glu
        115                 120                 125
Ile Glu Val Ser Lys Gln Cys Ser Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser His
    130                 135                 140
Phe Cys Val Met Gln Gly Asp Ile Ser Val Cys His Cys Ala Val Gly
145                 150                 155                 160
His Arg Leu Gly Leu Asp Lys Lys Ser Cys Glu Pro Thr Asp Gln Phe
                165                 170                 175
Ser Cys Gly His Ile Asn Met Ser Phe Ser Ser Lys Ser Asn Val Gln
            180                 185                 190
Arg Arg Ser Leu Met Gln Lys Leu Glu Ala Asn Arg Thr Phe Ser Ser
```

195 200 205
Ile Leu Leu Gly Asp Tyr Ser Asp Asn Ser Thr Glu Leu Tyr Asp Tyr
210 215 220
Ile Glu Ser Met Asp Trp Ala Pro Pro Asn Thr Thr Met Ile Asp Pro
225 230 235 240
Arg Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Gly Pro Asp Gln Asn Arg Ser Ser
245 250 255
Leu Thr Glu Asp Leu Ile Ser Val Ser Glu Thr Glu Ile Pro Tyr Trp
260 265 270
Ala Phe Pro Thr Leu Pro Thr Ile Pro Glu Lys Glu Asn Thr Asp Gln
275 280 285
Arg Ile Val Gly Gly Asp Glu Ala Leu Pro Gly Glu Ile Pro Trp Gln
290 295 300
Val Thr Leu Met Ser His Ser Val Ile Leu Gln Arg Ala Glu Pro Phe
305 310 315 320
Cys Gly Gly Ser Leu Phe Ser Asp Leu Trp Val Ile Thr Ala Ala His
325 330 335
Cys Leu Ile Asn Glu Lys Ile Ala Lys Gln Gly Ile Leu His Ser Ser
340 345 350
Arg Glu His Asp Val Ser Lys Asp Glu Gly Pro Glu Arg Asp His Thr
355 360 365
Val Ala Glu Gln His Ile His Phe Met Tyr Asp Tyr Lys Lys Ser Pro
370 375 380
Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Asn Lys Pro Val Glu Leu
385 390 395 400
Ser Asn Lys Arg Arg Pro Ile Cys Leu Gly Pro Lys Asp Phe Thr Glu
405 410 415
Thr Leu Leu Arg Glu Ser Thr Ser Ser Leu Val Ser Gly Trp Gly Arg
420 425 430
Ile Lys Phe Phe Gly Leu Glu Ala Thr Lys Leu Gln Lys Leu Glu Val
435 440 445
Pro Tyr Val Asp Arg Thr Arg Cys Lys Gln Ser Ser Arg Glu Gln Val
450 455 460
Thr Arg Tyr Met Phe Cys Ala Gly Tyr Gln Leu Gln Ala Lys Asp Ser
465 470 475 480
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Ala Thr Lys Tyr Lys Asp Thr
485 490 495
Trp Phe Leu Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Lys Asp
500 505 510
Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Arg Val Ser Arg Tyr Tyr Pro Trp Ile
515 520 525
Ser Gln Lys Thr Gly Leu Gln Met Ser
530 535

<210> 19
<211> 245
<212> PRT
<213> 歐洲牛

<220>
<223> 成熟胰凝乳蛋白酶

<400> 19
Cys Gly Val Pro Ala Ile Gln Pro Val Leu Ser Gly Leu Ser Arg Ile

```
 1               5                  10                  15
Val Asn Gly Glu Glu Ala Val Pro Gly Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser
            20                  25                  30
Leu Gln Asp Lys Thr Gly Phe His Phe Cys Gly Gly Ser Leu Ile Asn
        35                  40                  45
Glu Asn Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys Gly Val Thr Thr Ser Asp
    50                  55                  60
Val Val Val Ala Gly Glu Phe Asp Gln Gly Ser Ser Ser Glu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Gln Lys Leu Lys Ile Ala Lys Val Phe Lys Asn Ser Lys Tyr Asn Ser
                85                  90                  95
Leu Thr Ile Asn Asn Asp Ile Thr Leu Leu Lys Leu Ser Thr Ala Ala
            100                 105                 110
Ser Phe Ser Gln Thr Val Ser Ala Val Cys Leu Pro Ser Ala Ser Asp
        115                 120                 125
Asp Phe Ala Ala Gly Thr Thr Cys Val Thr Thr Gly Trp Gly Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Tyr Thr Asn Ala Asn Thr Pro Asp Arg Leu Gln Gln Ala Ser Leu
145                 150                 155                 160
Pro Leu Leu Ser Asn Thr Asn Cys Lys Lys Tyr Trp Gly Thr Lys Ile
                165                 170                 175
Lys Asp Ala Met Ile Cys Ala Gly Ala Ser Gly Val Ser Ser Cys Met
            180                 185                 190
Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Lys Asn Gly Ala Trp Thr
        195                 200                 205
Leu Val Gly Ile Val Ser Trp Gly Ser Ser Thr Cys Ser Thr Ser Thr
    210                 215                 220
Pro Gly Val Tyr Ala Arg Val Thr Ala Leu Val Asn Trp Val Gln Gln
225                 230                 235                 240
Thr Leu Ala Ala Asn
                245
```

<210> 20
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> BeneFIX，重組第九因子

<400> 20

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
```

```
                100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
            115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
        130                 135                 140
Arg Ala Glu Ala Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 21
<211> 464
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 抗凝血酶III

<400> 21

```
Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg Lys Val
 1               5                  10                  15
Tyr Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Gly Phe Trp Asp Cys Val Thr Cys
            20                  25                  30
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
```

```
          35                  40                  45
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
      50                  55                  60
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
65                  70                  75                  80
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
                85                  90                  95
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
            100                 105                 110
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
    130                 135                 140
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
145                 150                 155                 160
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
                165                 170                 175
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
            180                 185                 190
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
        195                 200                 205
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
    210                 215                 220
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
225                 230                 235                 240
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
                245                 250                 255
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
            260                 265                 270
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
        275                 280                 285
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
    290                 295                 300
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
305                 310                 315                 320
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
                325                 330                 335
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
            340                 345                 350
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
        355                 360                 365
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
    370                 375                 380
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
385                 390                 395                 400
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
                405                 410                 415
Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val
            420                 425                 430
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
        435                 440                 445
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
    450                 455                 460
```

<210> 22
<211> 432
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 經分解之抗凝血酶III (33-464)

<400> 22

```
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
 1               5                  10                  15
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
            20                  25                  30
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
        35                  40                  45
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
    50                  55                  60
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
65                  70                  75                  80
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
                85                  90                  95
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
            100                 105                 110
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
        115                 120                 125
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
    130                 135                 140
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
                165                 170                 175
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
            180                 185                 190
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
        195                 200                 205
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
    210                 215                 220
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
225                 230                 235                 240
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
                245                 250                 255
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
            260                 265                 270
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
        275                 280                 285
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
    290                 295                 300
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
305                 310                 315                 320
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
                325                 330                 335
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
            340                 345                 350
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
        355                 360                 365
```

```
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
    370                 375                 380
Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val
385                 390                 395                 400
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
                405                 410                 415
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
            420                 425                 430
```

<210> 23
<211> 4194
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pFUSE-hIgG1-Fc2載體

<400> 23

```
ggatctgcga tcgctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg 60
agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa 120
actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt 180
atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac 240
agctgaagct tcgaggggct cgcatctctc cttcacgcgc ccgccgccct acctgaggcc 300
gccatccacg ccggttgagt cgcgttctgc cgcctcccgc ctgtggtgcc tcctgaactg 360
cgtccgccgt ctaggtaagt ttaaagctca ggtcgagacc gggcctttgt ccggcgctcc 420
cttggagcct acctagactc agccggctct ccacgctttg cctgaccctg cttgctcaac 480
tctacgtctt tgtttcgttt tctgttctgc gccgttacag atccaagctg tgaccggcgc 540
ctacctgaga tcaccggcga aggagggcca ccatgtacag gatgcaactc ctgtcttgca 600
ttgcactaag tcttgcactt gtcacgaatt cgatatcggc catggttaga tctgacaaaa 660
ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct 720
tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg 780
tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg 840
aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg 900
tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg 960
tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc 1020
cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg 1080
tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga 1140
gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct 1200
ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct 1260
tctcatgctc cgtgatgcac gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc 1320
tgtctccggg taaatgagtg ctagctggcc agacatgata agatacattg atgagtttgg 1380
acaaaccaca actagaatgc agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat 1440
tgctttattt gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca 1500
ttttatgttt caggttcagg gggaggtgtg ggaggttttt taaagcaagt aaaacctcta 1560
caaatgtggt atggaattaa ttctaaaata cagcatagca aaactttaac ctccaaatca 1620
agcctctact tgaatccttt tctgagggat gaataaggca taggcatcag gggctgttgc 1680
caatgtgcat tagctgtttg cagcctcacc ttctttcatg gagtttaaga tatagtgtat 1740
tttcccaagg tttgaactag ctcttcattt ctttatgttt taaatgcact gacctcccac 1800
attccctttt tagtaaaata ttcagaaata atttaaatac atcattgcaa tgaaaataaa 1860
tgttttttat taggcagaat ccagatgctc aaggcccttc ataatatccc ccagtttagt 1920
agttggactt agggaacaaa ggaaccttta atagaaattg gacagcaaga aagcgagctt 1980
ctagcttatc ctcagtcctg ctcctctgcc acaaagtgca cgcagttgcc ggccgggtcg 2040
cgcagggcga actcccgccc ccacggctgc tcgccgatct cggtcatggc cggcccggag 2100
gcgtcccgga agttcgtgga cacgacctcc gaccactcgg cgtacagctc gtccaggccg 2160
```

cgcacccaca cccaggccag ggtgttgtcc ggcaccacct ggtcctggac cgcgctgatg 2220
aacagggtca cgtcgtcccg gaccacaccg gcgaagtcgt cctccacgaa gtcccgggag 2280
aacccgagcc ggtcggtcca gaactcgacc gctccggcga cgtcgcgcgc ggtgagcacc 2340
ggaacggcac tggtcaactt ggccatgatg gctcctcctg tcaggagagg aaagagaaga 2400
aggttagtac aattgctata gtgagttgta ttatactatg cagatatact atgccaatga 2460
ttaattgtca aactagggct gcagggttca tagtgccact tttcctgcac tgccccatct 2520
cctgcccacc ctttcccagg catagacagt cagtgactta ccaaactcac aggagggaga 2580
aggcagaagc ttgagacaga cccgcgggac cgccgaactg cgaggggacg tggctagggc 2640
ggcttctttt atggtgcgcc ggccctcgga ggcagggcgc tcggggaggc ctagcggcca 2700
atctgcggtg gcaggaggcg gggccgaagg ccgtgcctga ccaatccgga gcacatagga 2760
gtctcagccc cccgccccaa agcaagggga agtcacgcgc ctgtagcgcc agcgtgttgt 2820
gaaatggggg cttgggggggg ttggggccct gactagtcaa aacaaactcc cattgacgtc 2880
aatggggtgg agacttggaa atccccgtga gtcaaaccgc tatccacgcc cattgatgta 2940
ctgccaaaac cgcatcatca tggtaatagc gatgactaat acgtagatgt actgccaagt 3000
aggaaagtcc cataaggtca tgtactgggc ataatgccag gcgggccatt taccgtcatt 3060
gacgtcaata gggggcgtac ttggcatatg atacacttga tgtactgcca agtgggcagt 3120
ttaccgtaaa tactccaccc attgacgtca atggaaagtc cctattggcg ttactatggg 3180
aacatacgtc attattgacg tcaatgggcg ggggtcgttg ggcggtcagc caggcgggcc 3240
atttaccgta agttatgtaa cgcctgcagg ttaattaaga acatgtgagc aaaaggccag 3300
caaaaggcca ggaaccgtaa aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag gctccgcccc 3360
cctgacgagc atcacaaaaa tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta 3420
taaagatacc aggcgtttcc ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt tccgaccctg 3480
ccgcttaccg gatacctgtc cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct ttctcatagc 3540
tcacgctgta ggtatctcag ttcggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgcac 3600
gaaccccccg ttcagcccga ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct tgagtccaac 3660
ccggtaagac acgacttatc gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagcg 3720
aggtatgtag gcggtgctac agagttcttg aagtggtggc ctaactacgg ctacactaga 3780
agaacagtat ttggtatctg cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa aagagttggt 3840
agctcttgat ccggcaaaca aaccaccgct ggtagcggtg gtttttttgt ttgcaagcag 3900
cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt tgatctttc tacggggtct 3960
gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg tcatggctag ttaattaaca 4020
tttaaatcag cggccgcaat aaaatatctt tattttcatt acatctgtgt gttggttttt 4080
tgtgtgaatc gtaactaaca tacgctctcc atcaaaacaa aacgaaacaa aacaaactag 4140
caaaataggc tgtccccagt gcaagtgcag gtgccagaac atttctctat cgaa 4194

<210> 24
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pFUSE-Acc-F1正向引子

<400> 24
gtgctagctg gccagacatg ataag 25

<210> 25
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> pFUSE-Acc-R3反向引子

<400> 25

catggtggcc ctccttcgcc ggtgatc 27

<210> 26
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子-wtsp-Invivo-F1正向引子

<400> 26
cgaaggaggg ccaccatgca gcgcgtgaac atgatc 36

<210> 27
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子-Invivo-R1反向引子

<400> 27
tgtctggcca gctagcactt aagtgagctt tgtttttcc 40

<210> 28
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-A[103]N/N[105]S-For

<400> 28
gtaaaaatag taatgatagc aaggtggttt g 31

<210> 29
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D[104]N/K[106]S-For

<400> 29
gtaaaaatag tgctaataac agtgtggttt gctcctgtac tg 42

<210> 30
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K[106]N/V[108]S-For

<400> 30

gtgctgataa caatgtgagt tgctcctgta ctg 33

<210> 31
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D[85]N-For

<400> 31
gaactgtgaa ttaaatgtaa catgtaac 28

<210> 32
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T[148]A-For

<400> 32
ctcacccgtg ctgaggctgt ttttcctgat gtg 33

<210> 33
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D39N/F41T-For

<400> 33
gaatggtaaa gttaatgcaa cctgtggagg ctctatc 37

<210> 34
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K63N-For

<400> 34
gaaactggtg ttaacattac agttgtcgc 29

<210> 35
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-I86S-For

<400> 35

gcgaaatgtg agtcgaatta ttcctc 26

<210> 36
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-A95bS-For

<400> 36
caactacaat gcaagtatta ataagtacaa c 31

<210> 37
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K243N-For

<400> 37
aaggaaaaaa caaatctcac ttaagtgcta gctg 34

<210> 38
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240N-For

<400> 38
ctggattaag aataaaacaa agctc 25

<210> 39
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E74N-For

<400> 39
caggtgaaca taatattaac gagacagaac atacag 36

<210> 40
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T76N/H78S-For

<400> 40

gaacataata ttgaggagaa cgaaagtaca gagcaaaag 39

<210> 41
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K82N/N84S-For

<400> 41
cagaacatac agagcaaaat cgatctgtga ttcgaattat tc 42

<210> 42
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-L153N-For

<400> 42
gggagatcag ctaatgttct tcagtac 27

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

<220>
<223> F9-F145N/H147S-For

<400> 43
ctggggaaga gtcaactcca aagggagatc ag 32

<210> 44
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K222N/K224S-For

<400> 44
gagtgtgcaa tgaacggctc atatggaata tatac 35

<210> 45
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-S151N/L153S-For

<400> 45

cttccacaaa gggagaaatg cttcagttct tca 33

<210> 46
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N95S-For

<400> 46
cctcaccaca actacagtgc agctattaat aagtacaacc 40

<210> 47
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y117N-For

<400> 47
cttagtgcta aacagcaacg ttacacctat ttgc 34

<210> 48
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-G149N-For

<400> 48
ggaagagtct tccacaaaaa cagatcagct ttagttc 37

<210> 49
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R150N/A152S-For

<400> 49
gtcttccaca aagggaactc atctttagtt cttcagtac 39

<210> 50
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R150A-For

<400> 50

gtcttccaca aaggggcatc agctttagtt cttcag 36

<210> 51
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R150E-For

<400> 51
gtcttccaca aaggggaatc agctttagtt cttcag 36

<210> 52
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R150Y-For

<400> 52
gtcttccaca aagggtactc agctttagtt cttcag 36

<210> 53
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R143Q-For

<400> 53
gtaagtggct ggggacaagt cttccacaaa ggg 33

<210> 54
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R143A-For

<400> 54
gtaagtggct ggggagcagt cttccacaaa ggg 33

<210> 55
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R143Y-For

<400> 55

gtaagtggct ggggatacgt cttccacaaa ggg 33

<210> 56
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R143L-For

<400> 56
gtaagtggct ggggactggt cttccacaaa ggg 33

<210> 57
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-V38M-For

<400> 57
gttttgaatg gtaaaatgga tgcattctgt ggaggc 36

<210> 58
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-V38Y-For

<400> 58
gttttgaatg gtaaatacga tgcattctgt ggaggc 36

<210> 59
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D39M-For

<400> 59
gttttgaatg gtaaagttat ggcattctgt ggaggc 36

<210> 60
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D39Y-For

<400> 60

gttttgaatg gtaaagttta cgcattctgt ggaggc 36

<210> 61
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-A40M-For

<400> 61
gttttgaatg gtaaagttga tatgttctgt ggaggctcta tc 42

<210> 62
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-A40Y-For

<400> 62
gttttgaatg gtaaagttga ttacttctgt ggaggctcta tc 42

<210> 63
<211> 49
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R233A/K230A-For

<400> 63
caaatatgga atatataccg cagtatccgc atatgtcaac tggattaag 49

<210> 64
<211> 49
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R233E/K230E-For

<400> 64
caaatatgga atatataccg aagtatccga atatgtcaac tggattaag 49

<210> 65
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R233A-For

<400> 65

gaatatatac caaggtatcc gcatatgtca actggattaa g 41

<210> 66
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R233E-For

<400> 66
gaatatatac caaggtatcc gaatatgtca actggattaa g 41

<210> 67
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K230A-For

<400> 67
caaatatgga atatataccg cagtatcccg gtatgtc 37

<210> 68
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K230E-For

<400> 68
caaatatgga atatataccg aagtatcccg gtatgtc 37

<210> 69
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K126E-For

<400> 69
cctatttgca ttgctgacga agaatacacg aacatc 36

<210> 70
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K126A-For

<400> 70

cctatttgca ttgctgacgc agaatacacg aacatc 36

<210> 71
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R165A-For

<400> 71
gttccacttg ttgacgcagc cacatgtctt cgatct 36

<210> 72
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R165E-For

<400> 72
gttccacttg ttgacgaagc cacatgtctt cgatct 36

<210> 73
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R170A-For

<400> 73
cgagccacat gtcttgcatc tacaaagttc acc 33

<210> 74
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R170E-For

<400> 74
cgagccacat gtcttgaatc tacaaagttc acc 33

<210> 75
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 N157D

<400> 75

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asp Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 76

<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F

<400> 76

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
```

370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 77
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 A103N/N105S

<400> 77
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 78
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S

<400> 78
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His

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

<210> 79
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K106N/V108S

<400> 79

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

```
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 80
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D85N

<400> 80

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asn Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
```

```
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 81
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T148A

<400> 81

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
```

```
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Ala Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 82
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K5A

<400> 82

```
Tyr Asn Ser Gly Ala Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 83
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D64N

<400> 83

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asn
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 84
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D64A

<400> 84
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Ala
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300

Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 85
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 N167D

<400> 85
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asp Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240

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

<210> 86
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 N167Q

<400> 86

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

Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 87
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 S61A

<400> 87
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ala Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110

```
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 88
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 S53A

<400> 88

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
```

```
Asp Gln Cys Glu Ala Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 89
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T159A

<400> 89
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Ala Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 90
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T169A

<400> 90

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Ala Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
```

```
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 91
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T172A

<400> 91

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Ala Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
```

290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 92
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T179A

<400> 92
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Ala Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu

225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 93
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155H

<400> 93
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp His Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn

165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 94
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155Q

<400> 94
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr

```
          100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Gln Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 95
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 S158A

<400> 95

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
```

```
          35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
      50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
           100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
      115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
  130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ala Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
           180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
      195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
  210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
           260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
      275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
  290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
           340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
      355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
  370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 96
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> 第九因子 S158D

<400> 96

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Asp Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 97
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 S158E

<400> 97

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Glu Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
```

Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 98
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 N157Q

<400> 98
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Gln Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285

```
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 99
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T

<400> 99

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
```

```
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 100
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D85N/D203N/F205T

<400> 100

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

Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 101
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N

<400> 101
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95

Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 102
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D85N/K228N

<400> 102
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30

```
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
          35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
      50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asn Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 103
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 I251S

<400> 103

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 104
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D85N/I251S

<400> 104

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asn Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
```

```
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 105
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D85N/D104N/K106S/I251S

<400> 105

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asn Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
```

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

<210> 106
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 A262S

<400> 106

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
```

```
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ser Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 107
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K413N

<400> 107

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

145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Asn Leu Thr
405 410 415

<210> 108
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 E410N

<400> 108
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

```
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 109
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 E239N

<400> 109

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
```

```
                20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Asn Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 110
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T241N/H243S

<400> 110

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Asn Glu Ser Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
```

Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 111
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S

<400> 111
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335

Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 112
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 L321N

<400> 112
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270

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

<210> 113
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 F314N/H315S

<400> 113
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205

Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Asn Ser Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 114
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K392N/K394S

<400> 114
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

```
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Asn Gly Ser Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 115
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 S319N/L321S

<400> 115

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
```

```
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Asn Ala
305                 310                 315                 320
Ser Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 116
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 N260S

<400> 116

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 117
<211> 415
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y284N

<400> 117

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Asn Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
```

385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 118
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 G317N

<400> 118
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Asn Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys

325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 119
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318N/A320S

<400> 119
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu

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

<210> 120
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318A

<400> 120
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly

```
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Ala Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 121
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318E

<400> 121

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
```

```
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Glu Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 122
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y

<400> 122

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
```

65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 123
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R312Q

<400> 123
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Gln Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 124
<211> 415

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R312A

<400> 124

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Ala Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
```

```
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 125
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R312Y

<400> 125

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Tyr Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
```

```
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 126
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R312L

<400> 126

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
```

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

<210> 127
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 V202M

<400> 127

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
```

Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Met Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 128
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 V202Y

<400> 128
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125

Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Tyr Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 129
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203M

<400> 129
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60

```
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Met Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 130
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203Y

<400> 130

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Tyr Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 131

<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 A204M

<400> 131
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Met Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser

370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 132
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 A204Y

<400> 132
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Tyr Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 133
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K400A/R403A

<400> 133
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His

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

<210> 134
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K400E/R403E

<400> 134
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe

```
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Glu
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 135
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R403A

<400> 135

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
```

```
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Ala Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 136
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R403E

<400> 136

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
```

```
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 137
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K400A

<400> 137

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Ala
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 138
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K400E

<400> 138

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

```
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Glu
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 139
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K293E

<400> 139

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Glu Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
```

Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 140
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K293A

<400> 140
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240

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

<210> 141
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R333A

<400> 141

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

```
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Ala Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 142
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R333E

<400> 142

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
```

```
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Glu Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 143
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338A

<400> 143

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
```

Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Ala Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 144
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E

<400> 144

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 145
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338A/R403A

<400> 145
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Ala Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro

355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Ala Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 146
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E/R403E

<400> 146
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser

290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 147
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K293A/R403A

<400> 147
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu

225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Ala Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Ala Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 148
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K293E/R403E

<400> 148
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn

```
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Glu Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 149
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K293A/R338A/R403A

<400> 149

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
```

```
                100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
            115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Ala Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Ala Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Ala Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 150
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K293E/R338E/R403E

<400> 150

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
```

```
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Glu Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 151
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> 第九因子 R318A/R403A

<400> 151

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Ala Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Ala Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 152
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318E/R403E

<400> 152

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Glu Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 153
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/E410N

<400> 153

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
```

```
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 154
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E/E410N

<400> 154

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
```

Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 155
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E/R403E/E410N

<400> 155
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160

```
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 156
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/R403E

<400> 156

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
```

```
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 157
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/K228N

<400> 157

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
```

Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 158
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/E410N

<400> 158

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 159
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/R338E

<400> 159
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly

```
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 160
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/R338A

<400> 160

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
```

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

<210> 161
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/R318Y

<400> 161

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
```

```
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 162
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/R338E/R403E

<400> 162

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

145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 163
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/E410N

<400> 163
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 164
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/R338E

<400> 164
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe

```
                20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 165
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/R338A

<400> 165

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Ala Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
```

Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 166
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/R318Y

<400> 166
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335

Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 167
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/R338E/R403E

<400> 167
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270

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

<210> 168
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R403E/E410N

<400> 168

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
```

Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 169
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/E410N

<400> 169
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

```
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 170
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/R318Y/E410N

<400> 170

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
```

Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 171
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R403E/E410N

<400> 171
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15

```
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 172
<211> 415
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 172

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
```

385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 173
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D203N/F205T/R318Y/E410N

<400> 173
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asn Ala Thr Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys

325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 174
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 E410Q

<400> 174
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu

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

<210> 175
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 E410S

<400> 175

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
```

```
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Ser Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 176
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 E410A

<400> 176

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
```

```
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Ala Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 177
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 F314N/K316S

<400> 177

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
```

65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Asn His Ser Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 178
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 A103N/N105S/K247N/N249S

<400> 178
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 179
<211> 415

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/K247N/N249S

<400> 179

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
```

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 180
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K228N/I251S

<400> 180
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320

Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 181
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 A103N/N105S/I251S

<400> 181
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
245 250 255

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

<210> 182
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/I251S

<400> 182

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
```

Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 183
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K228N/K247N/N249S

<400> 183
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125

```
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 184
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/K228N/K247N/N249S

<400> 184

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
```

```
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 185
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/N260S

<400> 185

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 186

<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R333S

<400> 186

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Ser Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
```

370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 187
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R333L

<400> 187
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Leu Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 188
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E

<400> 188
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His

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

<210> 189
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K316N

<400> 189

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

```
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Asn Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 190
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K316A

<400> 190

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
```

```
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Ala Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 191
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K316E

<400> 191

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
```

```
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Glu Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 192
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K316S

<400> 192
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Ser Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 193
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K316M

<400> 193

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Met Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 194
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 E239S

<400> 194
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Ser Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300

Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 195
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 E239A

<400> 195
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Ala Glu
225 230 235 240

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

<210> 196
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 E239R

<400> 196
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175

```
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Arg Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 197
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 E239K

<400> 197

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
```

```
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Lys Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 198
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 H257F

<400> 198

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
```

```
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
Phe Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 199
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 H257Y

<400> 199
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
Tyr Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 200
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 H257E

<400> 200

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
Glu Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
```

```
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 201
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 H257S

<400> 201

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
Ser Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
```

290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 202
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 T412A

<400> 202
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu

225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Ala Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 203
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 T412V

<400> 203
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn

165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Val Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 204
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 E410N/T412A

<400> 204
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr

```
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Ala Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 205
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 E410N/T412V

<400> 205

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
```

```
         35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
     50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Val Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 206
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 第九因子 E410D

<400> 206

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asp Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 207
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 N346D

<400> 207

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
```

Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 208
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 N346Y

<400> 208
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285

Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Tyr Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 209
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 T343R

<400> 209
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220

Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 210
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 T343E

<400> 210
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160

```
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Glu Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 211
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 T343Q

<400> 211

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
```

```
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Gln Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 212
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 F342I

<400> 212

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
```

```
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Ile Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 213
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y345A

<400> 213

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Ala Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 214
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y345T

<400> 214

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Thr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
```

```
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 215
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 T343R/Y345T

<400> 215

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
```

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

<210> 216
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y259F/K265T/Y345T

<400> 216

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
```

```
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Phe Asn Ala Ala Ile Asn Thr Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Thr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 217
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 A103N/N105S/K228N

<400> 217

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

145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 218
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/K228N

<400> 218
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

```
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 219
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 A103N/N105S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 219

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
```

```
                20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 220
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 220

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
```

Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 221
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 221
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335

```
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 222
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 222

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
```

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

<210> 223
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 223
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly

195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 224
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/R318Y/R338E/E410N

<400> 224
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr

```
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 225
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 I251S/R318Y/R338E/E410N

<400> 225

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
```

65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 226
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/I251S/R318Y/R338E/E410N

<400> 226
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 227
<211> 415

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 A103N/N105S/Y155F

<400> 227

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
```

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 228
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F

<400> 228
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320

Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 229
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K228N

<400> 229
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255

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

<210> 230
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/I251S

<400> 230

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
```

```
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 231
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S

<400> 231

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
```

```
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 232
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
A103N/N105S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 232

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
```

```
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 233
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
D104N/K106S/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 233

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 234
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 234

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 235
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
A103N/N105S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 235

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Asn Asp Ser Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
```

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

<210> 236
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
D104N/K106S/Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 236

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                  5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
```

```
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 237
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 237

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

```
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 238
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 238

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
```

```
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 239
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 239
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 240
<211> 415

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 240

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
```

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 241
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 241
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320

```
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 242
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N

<400> 242

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
```

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

<210> 243
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/E410N

<400> 243

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
```

Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 244
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/E410N

<400> 244
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125

```
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 245
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F/K228N/K247N/N249S

<400> 245

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
```

Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 246
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S

<400> 246

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 247

<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F/K228N

<400> 247

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
```

```
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 248
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K228N/K247N/N249S

<400> 248

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
```

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 249
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/R403E/E410S

<400> 249
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His

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

<210> 250
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/R403E/E410N/T412V

<400> 250

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

```
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Val Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 251
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/R403E/E410N/T412A

<400> 251

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
```

```
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Ala Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 252
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/R403E/T412A

<400> 252

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
```

```
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Ala Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 253
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/E410S

<400> 253

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Ser Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 254
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T412A

<400> 254

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Ala Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 255
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/E410N/T412V

<400> 255
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300

Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Val Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 256
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D85N/K228N/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 256
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asn Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240

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

<210> 257
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 257

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

```
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 258
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N

<400> 258

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
```

```
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 259
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/N346D

<400> 259

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
```

```
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 260
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/N346D/R403E/E410N

<400> 260
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 261
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/N260S/N346D

<400> 261

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
```

```
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 262
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/N260S

<400> 262

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
```

```
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 263
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/N260S

<400> 263

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
```

225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 264
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
K247N/N249S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 264
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160

Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 265
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子
D104N/K106S/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 265
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

```
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 266
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/N260S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 266

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
```

```
                20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 267
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 267

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
```

Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 268
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 R338E/T343R

<400> 268
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335

```
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 269
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F/N260S

<400> 269

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
```

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

<210> 270
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/N260S

<400> 270
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205

Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 271
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/K247N/N249S/N260S

<400> 271
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

```
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 272
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F/K247N/N249S/N260S

<400> 272

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
```

Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 273
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D[64]N-For

<400> 273
ggcggcagtt gcaagaacga cattaattcc tatg 34

<210> 274
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-D[64]A-For

<400> 274
ggcggcagtt gcaaggctga cattaattcc tatg 34

<210> 275
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N[157]Q-For

<400> 275
cctgatgtgg actatgtaca gtctactgaa gctgaaacc 39

<210> 276
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N[157]D-For

<400> 276
cctgatgtgg actatgtaga ctctactgaa gctgaaacc 39

<210> 277
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N[167]Q-For

<400> 277
gaaaccattt tggatcagat cactcaaagc acc 33

<210> 278
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N[167]D-For

<400> 278
gaaaccattt tggatgacat cactcaaagc acc 33

<210> 279
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-S[61]A-For

<400> 279
ccatgtttaa atggcggcgc ttgcaaggat gacattaatt cc 42

<210> 280
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-S[53]A-For

<400> 280
gatggagatc agtgtgaggc taatccatgt ttaaatggc 39

<210> 281
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T[159]A-For

<400> 281
gtggactatg taaattctgc tgaagctgaa accattttg 39

<210> 282
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T[169]A-For

<400> 282
cattttggat aacatcgctc aaagcaccca atcatttaat gac 43

<210> 283
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T[172]A-For

<400> 283
gataacatca ctcaaagcgc tcaatcattt aatgac 36

<210> 284
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T[179]A-For

<400> 284
caatcattta atgacttcgc tcgggttgtt ggtggagaag 40

<210> 285
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y[155]F-For

<400> 285
gtttttcctg atgtggactt cgtaaattct actgaagctg 40

<210> 286
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y[155]H-For

<400> 286
gtttttcctg atgtggacca cgtaaattct actgaagctg 40

<210> 287
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y[155]Q-For

<400> 287
gtttttcctg atgtggacca ggtaaattct actgaagctg 40

<210> 288
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-S[158]A-For

<400> 288
gtggactatg taaatgctac tgaagctgaa acc 33

<210> 289
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-S[158]D-For

<400> 289
gtggactatg taaatgacac tgaagctgaa acc 33

<210> 290
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-S[158]E-For

<400> 290
gtggactatg taaatgagac tgaagctgaa acc 33

<210> 291
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R165S-For

<400> 291
gttccacttg ttgacagcgc cacatgtctt cgatct 36

<210> 292
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-R170L-For

<400> 292
cgagccacat gtcttctgtc tacaaagttc acc 33

<210> 293
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K148N-For

<400> 293
ggaagagtct tccacaacgg gagatcagct ttag 34

<210> 294
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K148A-For

<400> 294
ggaagagtct tccacgctgg gagatcagct ttag 34

<210> 295
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K148E-For

<400> 295
ggaagagtct tccacgaggg gagatcagct ttag 34

<210> 296
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K148S-For

<400> 296
ggaagagtct tccacagcgg gagatcagct ttag 34

<210> 297
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-K148M-For

<400> 297
ggaagagtct tccacatggg gagatcagct ttag 34

<210> 298
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E74S-For

<400> 298
ggtgaacata atattagcga gacagaacat acag 34

<210> 299
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E74A-For

<400> 299
ggtgaacata atattgctga gacagaacat acag 34

<210> 300
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E74R-For

<400> 300
ggtgaacata atattaggga gacagaacat acag 34

<210> 301
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E74K-For

<400> 301
ggtgaacata atattaagga gacagaacat acag 34

<210> 302
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-H92F-For-Corr

<400> 302
cgaattattc ctcacttcaa ctacaatgca gc 32

<210> 303
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-H92Y-For-Corr

<400> 303
cgaattattc ctcactacaa ctacaatgca gc 32

<210> 304
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-H92E-For-Corr

<400> 304
cgaattattc ctcacgaaaa ctacaatgca gc 32

<210> 305
<211> 32
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-H92S-For-Corr

<400> 305
cgaattattc ctcacagcaa ctacaatgca gc 32

<210> 306
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T242A-For

<400> 306
ctggattaag gaaaaagcta agctcactta agtg 34

<210> 307
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T242V-For

<400> 307
ctggattaag gaaaaagtga agctcactta agtg 34

<210> 308
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240N/T242A-For

<400> 308
gtcaactgga ttaagaacaa agctaagctc acttaagtg 39

<210> 309
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240N/T242V-For

<400> 309
gtcaactgga ttaagaacaa agtgaagctc acttaagtg 39

<210> 310
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240Q-For

<400> 310
gtcaactgga ttaagcagaa aacaaagctc acttaag 37

<210> 311
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240S-For

<400> 311
gtcaactgga ttaagagcaa aacaaagctc acttaag 37

<210> 312
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240A-For

<400> 312
gtcaactgga ttaaggctaa aacaaagctc acttaag 37

<210> 313
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-E240D-For

<400> 313
gtcaactgga ttaaggacaa aacaaagctc acttaag 37

<210> 314
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N178D-For

<400> 314
caaagttcac catctatgac aacatgttct gtgctggc 38

<210> 315
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-N178Y-For

<400> 315
caaagttcac catctattac aacatgttct gtgctggc 38

<210> 316
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y177A-For

<400> 316
ctacaaagtt caccatcgct aacaacatgt tctgtgc 37

<210> 317
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y177T-For

<400> 317
ctacaaagtt caccatcacc aacaacatgt tctgtgc 37

<210> 318
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T175R-For

<400> 318
cttcgatcta caaagttcag gatctataac aacatgttc 39

<210> 319
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T175E-For

<400> 319
cttcgatcta caaagttcga aatctataac aacatgttc 39

<210> 320
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T175Q-For

<400> 320
cttcgatcta caaagttcca gatctataac aacatgttc 39

<210> 321
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-F174I/Y177T-For

<400> 321
gtcttcgatc tacaaagatc accatctata acaacatg 38

<210> 322
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-T175R/Y177T-For

<400> 322
cgatctacaa agttcaggat caccaacaac atgttctgtg 40

<210> 323
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-Y94F/K98T-For

<400> 323
gaattattcc tcaccacaac ttcaatgcag ctattaatac ctacaaccat gacattg 57

<210> 324
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> F9-F145N/K148S-For

<400> 324
ggctggggaa gagtcaacca cagcgggaga tcagctttag 40

<210> 325
<211> 461
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> BeneFIX precursor

<400> 325

Met	Gln	Arg	Val	Asn	Met	Ile	Met	Ala	Glu	Ser	Pro	Gly	Leu	Ile	Thr
1				5				10						15	
Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Tyr	Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Cys	Thr	Val	Phe	Leu
			20					25					30		
Asp	His	Glu	Asn	Ala	Asn	Lys	Ile	Leu	Asn	Arg	Pro	Lys	Arg	Tyr	Asn
		35					40					45			
Ser	Gly	Lys	Leu	Glu	Glu	Phe	Val	Gln	Gly	Asn	Leu	Glu	Arg	Glu	Cys
	50					55					60				
Met	Glu	Glu	Lys	Cys	Ser	Phe	Glu	Glu	Ala	Arg	Glu	Val	Phe	Glu	Asn
65					70					75					80
Thr	Glu	Arg	Thr	Thr	Glu	Phe	Trp	Lys	Gln	Tyr	Val	Asp	Gly	Asp	Gln
				85					90					95	
Cys	Glu	Ser	Asn	Pro	Cys	Leu	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Lys	Asp	Asp	Ile
			100					105					110		
Asn	Ser	Tyr	Glu	Cys	Trp	Cys	Pro	Phe	Gly	Phe	Glu	Gly	Lys	Asn	Cys
		115					120					125			
Glu	Leu	Asp	Val	Thr	Cys	Asn	Ile	Lys	Asn	Gly	Arg	Cys	Glu	Gln	Phe
	130					135					140				
Cys	Lys	Asn	Ser	Ala	Asp	Asn	Lys	Val	Val	Cys	Ser	Cys	Thr	Glu	Gly
145					150					155					160
Tyr	Arg	Leu	Ala	Glu	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Glu	Pro	Ala	Val	Pro	Phe
				165					170					175	
Pro	Cys	Gly	Arg	Val	Ser	Val	Ser	Gln	Thr	Ser	Lys	Leu	Thr	Arg	Ala
			180					185					190		
Glu	Ala	Val	Phe	Pro	Asp	Val	Asp	Tyr	Val	Asn	Ser	Thr	Glu	Ala	Glu
		195					200					205			
Thr	Ile	Leu	Asp	Asn	Ile	Thr	Gln	Ser	Thr	Gln	Ser	Phe	Asn	Asp	Phe
	210					215					220				
Thr	Arg	Val	Val	Gly	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Pro	Gly	Gln	Phe	Pro	Trp
225					230					235					240
Gln	Val	Val	Leu	Asn	Gly	Lys	Val	Asp	Ala	Phe	Cys	Gly	Gly	Ser	Ile
				245					250					255	
Val	Asn	Glu	Lys	Trp	Ile	Val	Thr	Ala	Ala	His	Cys	Val	Glu	Thr	Gly
			260					265					270		
Val	Lys	Ile	Thr	Val	Val	Ala	Gly	Glu	His	Asn	Ile	Glu	Glu	Thr	Glu

```
        275                 280                 285
His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
    290                 295                 300
Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305                 310                 315                 320
Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
                325                 330                 335
Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
            340                 345                 350
Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
        355                 360                 365
Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg
    370                 375                 380
Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385                 390                 395                 400
Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
                405                 410                 415
Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
            420                 425                 430
Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
        435                 440                 445
Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
    450                 455                 460
```

<210> 326
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/Y155F/K247N/
N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 326

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

Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 327
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 D104N/K106S/K228N/K247N/
N249S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 327
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

```
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 328
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K228N/K247N/N249S/
R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 328

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 329
<211> 415
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/N260S/
R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 329

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
```

370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 330
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 330
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 331
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
D104N/K106S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 331
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asn Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240

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

<210> 332
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T343R/N346Y

<400> 332
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175

```
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Tyr Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 333
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/N346Y/R403E/E410N

<400> 333

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
```

Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Tyr Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 334
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T343R/N346Y/R403E/E410N

<400> 334
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45

Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Tyr Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 335
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T343R/N346D

<400> 335
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 336
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T343R/N346D/R403E/E410N

<400> 336
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro

```
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 337
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/Y345A/R403E/E410N

<400> 337

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
```

290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Ala Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 338
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/Y345A/N346D/R403E/E410N

<400> 338
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu

225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Ala Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 339
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E

<400> 339
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn

```
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 340
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R338E/R403E

<400> 340

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
```

```
                100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 341
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N

<400> 341

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
```

```
          35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
      50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 342
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R403E/E410N

<400> 342

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 343
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E/E410N

<400> 343

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
```

Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 344
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R338E/R403E/E410N

<400> 344
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285

```
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 345
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T343R/R403E

```
<400> 345
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
```

```
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 346
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/T343R/R403E

<400> 346

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

Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 347
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T343R/E410N

<400> 347
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95

```
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
                100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
            115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
        130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 348
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/T343R/E410N

<400> 348

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
```

Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 349
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/T343R/R403E/E410N

<400> 349

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 350
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/T343R/R403E/E410N

<400> 350
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly

```
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 351
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 351

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
```

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

<210> 352
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 352

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
```

210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 353
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/
T343R/R403E/E410N

<400> 353
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

```
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 354
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 354

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
```

65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 355
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 355
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 356
<211> 415

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
Y155F/K228N/I251S/R318Y/R338E/R403E/E410N

<400> 356

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
```

```
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 357
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 N260S/R318Y/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 357

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
```

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 358
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/N260S/R318Y/R338E/T343R/
R403E/E410N

<400> 358
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240

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

<210> 359
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/
T343R/R403E/E410N

<400> 359

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

```
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 360
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K228N/K247N/N249S/R318Y/
R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 360

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
```

```
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 361
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R338E/T343R/R403E

<400> 361

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
```

```
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 362
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E/T343R/R403E

<400> 362

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 363
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S

<400> 363

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly

```
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Ser Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 364
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/N260S/R338E/T343R/R403E

<400> 364

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Ser Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
```

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

<210> 365
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E

<400> 365

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                   5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
```

```
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ser Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 366
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/R338E/T343R/R403E/E410S

<400> 366

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

145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Ser Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 367
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E

<400> 367
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

```
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 368
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E

<400> 368
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 369
<211> 415

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/R403E

<400> 369

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
```

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 370
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/
R403E/E410N

<400> 370
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala

305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 371
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N

<400> 371
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His

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

<210> 372
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E

<400> 372

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

```
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 373
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R

<400> 373

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
```

```
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 374
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R403E

<400> 374

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
```

```
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 375
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/E410N

<400> 375

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 376
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/R403E

<400> 376

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
```

```
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 377
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R

<400> 377

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
```

```
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 378
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N

<400> 378

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
```

225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 379
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/ E410N

<400> 379
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn

```
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 380
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N

<400> 380

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
```

```
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 381
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E/E410N

<400> 381

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
```

```
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 382
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/E410N

<400> 382

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 383
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/ R403E

<400> 383

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
```

340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 384
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/T343R/R403E

<400> 384
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile

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

<210> 385
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N

<400> 385

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
```

```
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 386
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/T343R/E410N

<400> 386

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

145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 387
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/ R403E

<400> 387
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu

```
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 388
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R338E/T343R/R403E

<400> 388

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
```

```
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 389
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/ E410N

<400> 389

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
```

Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 390
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R338E/T343R/E410N

<400> 390
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335

Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 391
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/ E410N

<400> 391
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270

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

<210> 392
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/T343R/R403E/E410N

<400> 392
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205

Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 393
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/T343R

<400> 393
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

```
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 394
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子　R318Y/R338E/T343R

<400> 394

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
```

```
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 395
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/T343R/R403E

<400> 395

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

```
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 396
<211> 415
<212> PRT

<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/T343R/R403E/E410N

<400> 396

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
```

385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 397
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R318Y/R338E/ T343R

<400> 397
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys

325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 398
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R

<400> 398
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu

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

<210> 399
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N

<400> 399
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly

195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 400
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/K247N/N249S/R403E/E410N

<400> 400
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr

```
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 401
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R338E/T343R/E410N

<400> 401

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
```

65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 402
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R338E/T343R/E410N

<400> 402
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg

```
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 403
<211> 415

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/T343R/E410N

<400> 403

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
```

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 404
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318Y/T343R/E410N

<400> 404
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320

Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 405
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/R318Y/R338E/T343R/R403E/ E410N

<400> 405
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255

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

<210> 406
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/
T343R/R403E

<400> 406

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

180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 407
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子
K228N/K247N/N249S/R318Y/R338E/T343R/E410N

<400> 407
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110

Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 408
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 K228N/K247N/N249S/R318Y/T343R/
R403E/E410N

<400> 408
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly

```
         35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Asn Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Asn Arg Ser Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Arg Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 409
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> 第九因子 Y155F/R338E/R403E/E410N

<400> 409

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Glu Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 410
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R338E/R403E

<400> 410

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Glu Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
```

```
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 411
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155F/R318Y/R403E/E410N

<400> 411

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Phe Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
```

Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Tyr Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Glu Tyr Val Asn Trp Ile Lys Asn Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 412
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y1N

<400> 412
Asn Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220

Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 413
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318F

<400> 413
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160

```
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Phe Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 414
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R318W

<400> 414

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1                5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
```

Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Trp Ser Ala
305 310 315 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 415
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 Y155L

<400> 415
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30

```
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Leu Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

<210> 416
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 T343D

<400> 416

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Asp Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
            340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
```

405 410 415

<210> 417
<211> 415
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 第九因子 R403D

<400> 417

```
Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
 1               5                  10                  15
Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
            20                  25                  30
Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
        35                  40                  45
Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
    50                  55                  60
Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65                  70                  75                  80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
                85                  90                  95
Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
            100                 105                 110
Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
        115                 120                 125
Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
    130                 135                 140
Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145                 150                 155                 160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
                165                 170                 175
Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
            180                 185                 190
Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
        195                 200                 205
Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
    210                 215                 220
Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225                 230                 235                 240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
                245                 250                 255
His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
            260                 265                 270
Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
        275                 280                 285
Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
    290                 295                 300
Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305                 310                 315                 320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
                325                 330                 335
Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
```

```
                340                 345                 350
Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
        355                 360                 365
His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
    370                 375                 380
Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385                 390                 395                 400
Val Ser Asp Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

I595004

公告本

發明摘要

※ 申請案號：105114562(由100139924分割)

※ 申請日：100、11、2　　※IPC 分類：C07K 16/45 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經修飾之第九因子多胜肽及其用途

MODIFIED FACTOR IX POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供經修飾之第九因子（FIX）多胜肽及其用途。此等經修飾之FIX 多胜肽包括FIXa 及其他形式之 FIX。在所提供之經修飾之 FIX 多胜肽中有活性已改變，典型地為促凝血活性已改變，包括促凝血活性增加之經修飾之 FIX 多胜肽。因此，此等經修飾之多胜肽為治療劑。

【英文】

Modified Factor IX (FIX) polypeptides and uses thereof are provided. Such modified FIX polypeptides include FIXa and other forms of FIX. Among the modified FIX polypeptides provided are those that have altered activities, typically altered procoagulant activity, including increased procoagulant activities. Hence, such modified polypeptides are therapeutics.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

公告本

106年5月2日替換頁

申請專利範圍

1.一種經修飾之因子 IX (FIX)多胜肽，其在具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽中包含胺基酸置換 T343R，或是在未經修飾的 FIX 多胜肽中之對應胺基酸殘基上的相同置換，其中：

對應胺基酸殘基係藉由將該未經修飾之FIX多胜肽與SEQ ID NO:3之多胜肽比對加以鑑別；

該未經修飾的 FIX 多胜肽包含 SEQ ID NO:2、3、20 及 325 中任一者所示之胺基酸序列或其活化形式，或與包含 SEQ ID NO:2、3、20 及 325 中之任一者所示之胺基酸序列的多胜肽具有至少 95%序列一致性的 FIX 多胜肽；

該經修飾之 FIX 多胜肽不包含修飾 F342I/T343R/Y345T；且

該經修飾之 FIX 多胜肽相較於 SEQ ID NO:2、3、20 及 325 中之任一者之多胜肽的活化形式展現增加的促凝血活性。

2.如申請專利範圍第 1 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含胺基酸置換 R338D/T343R。

3.如申請專利範圍第 1 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含胺基酸置換 R338E/T343R 或 R338D/T343R。

4.如申請專利範圍第 3 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含胺基酸置換 R338E/T343R。

5.如申請專利範圍第 3 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其在殘基 E410 或在未經修飾的 FIX 多胜肽中對應於 410 之胺基酸殘基包含胺基酸置換，其中該置換胺基酸為 N 或 S。

6.如申請專利範圍第 5 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該胺基酸置換為

N。

7.如申請專利範圍第 3 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其在具有 SEQ ID NO:3 所示之序列之成熟 FIX 多胜肽的殘基 403 或在未經修飾的 FIX 多胜肽中對應於殘基 403 之胺基酸殘基包含胺基酸置換，其中該置換為 E。

8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該未經修飾的多胜肽包含 SEQ ID NO:2、3、20 及 325 中之任一者所示之胺基酸序列。

9.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該未經修飾的多胜肽由 SEQ ID NO:2、3、20 及 325 中之任一者所示之胺基酸序列組成。

10.如申請專利範圍第 1 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其進一步包含胺基酸置換 Y155F 或在未經修飾的 FIX 多胜肽中對應的胺基酸殘基上之相同置換。

11.如申請專利範圍第 1 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其在選自以下者之胺基酸殘基包含胺基酸置換：D203、F205 及 K228，或對應於未經修飾之 FIX 多胜肽中的胺基酸殘基 D203、F205 或 K228 的胺基酸殘基。

12.如申請專利範圍第 11 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含選自以下者之胺基酸置換：D203N、F205T 及 K228N，或在未經修飾之 FIX 多胜肽中之對應胺基酸殘基上的相同胺基酸置換。

13.如申請專利範圍第 1-7 及 10-12 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含選自以下者之胺基酸置換：A103N、D104N、N105S、K106S、K228N、I251S、N260S 及 N346D，或在未經修飾之 FIX 多胜肽中之對應胺基酸殘基

上的相同置換。

14.如申請專利範圍第1-7及10-12項中任一項之經修飾之FIX多胜肽，其在選自以下者之胺基酸殘基包含胺基酸置換：K247、N249、R403及E410，或對應於未經修飾之FIX多胜肽中的胺基酸殘基K247、N249、R403或E410的胺基酸殘基。

15.如申請專利範圍第14項之經修飾之FIX多胜肽，其包含選自以下者之胺基酸置換：K247N、N249S、R403E及E410N，或在未經修飾之FIX多胜肽中之對應胺基酸殘基上的相同置換。

16.如申請專利範圍第3項之經修飾之FIX多胜肽，其包含相較於未經修飾的FIX多胜肽引入及/或消除一或多個糖基化位點的一或多個修飾。

17.如申請專利範圍第16項之經修飾之FIX多胜肽，其中該修飾引入一或多個糖基化位點。

18.如申請專利範圍第1項之經修飾之FIX多胜肽，其包含選自以下者之胺基酸置換：R338E/T343R/E410N、Y155F/R338E/T343R/E410N、Y155F/K247N/N249S/T343R/E410N、Y155F/T343R/R403E/E410N、K247N/N249S/T343R/R403E/E410N、Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E/E410N、K247N/N249S/R338E/T343R/E410N、Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/E410N、K247N/N249S/R338E/T343R/R403E、Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E、Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R、K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N、Y155F/K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N、Y155F/K247N/N249S/T343R/R403E、Y155F/I251S/R338E/T343R/R403E、Y155F/R338E/T343R/R403E/E410S、R338E/T343R/R403E、

Y155F/R338E/T343R/R403E 、 Y155F/R338E/T343R/R403E/E410N 、 R338E/T343R/R403E/E410N 及 R338E/T343R。

19.如申請專利範圍第 18 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含選自 K247N/N249S/R338E/T343R/R403E/E410N 、 R338E/T343R/E410N 及 R338E/T343R 之胺基酸置換。

20.如申請專利範圍第 1 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含 SEQ ID NO: 209、215、268、332、335、351、352、361-363、365、367、370、371、377、387-392、396、399、401 及 402 中任一者所示之胺基酸序列。

21.如申請專利範圍第 20 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該胺基酸殘基序列由以下任一者所示之序列組成：SEQ ID NO: 209、215、268、332、335、351、352、361-363、365、367、370、371、377、387-392、396、399、401 及 402。

22.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其在由 SEQ ID NO:2、3、20 及 325 中之任一者所示之胺基酸序列組成的多胜肽中僅包含 15 個胺基酸置換。

23.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其為雙鏈多胜肽。

24.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其為單鏈多胜肽。

25.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其為活化的 FIX（FIXa）。

26.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多

胜肽，其經高糖基化(hyperglycosylated)。

27.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中僅一級序列經修飾。

28.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含化學修飾或轉譯後修飾。

29.如申請專利範圍第 28 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該經修飾之 FIX 多胜肽被糖基化、羧基化、羥基化、硫酸化、磷酸化、白蛋白化（albuminated）或與聚乙二醇（PEG）部分結合。

30.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其包含至多 10 個胺基酸置換（包含對應於 T343 之殘基上的置換）。

31.如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽，其係用於治療以投予 FIX 來治療的疾病或病狀，其中欲治療之疾病或病狀係選自凝血病症、血液學病症、出血性病症（hemorrhagic disorders）、血友病及出血病症（bleeding disorders）。

32.如申請專利範圍第 31 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該疾病或病狀為 B 型血友病。

33.如申請專利範圍第 31 項之經修飾之 FIX 多胜肽，其中該 FIX 為活化的 FIX (FIXa)。

34.一種核酸分子，其包含編碼如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽的核苷酸序列。

35.一種載體，其包含如申請專利範圍第 34 項之核酸分子。

36.如申請專利範圍第 35 項之載體，其中該載體為原核載體、病毒載體

或真核載體。

37.如申請專利範圍第 35 項之載體，其中該載體為哺乳動物載體。

38.如申請專利範圍第 35 項之載體，其為選自腺病毒（adenovirus）、腺相關病毒、反轉錄病毒（retrovirus）、疱疹病毒（herpes virus）、慢病毒（lentivirus）、痘病毒（poxvirus）及細胞巨大病毒（cytomegalovirus）的病毒載體。

39.一種經分離之細胞或細胞培養物，其包含如申請專利範圍第 35 項之載體。

40.如申請專利範圍第 39 項之細胞或細胞培養物，其為真核細胞。

41.如申請專利範圍第 40 項之細胞或細胞培養物，其中該真核細胞為哺乳動物細胞。

42.一種生產經修飾之 FIX 多胜肽的方法，其包含：

在使經修飾之 FIX 多胜肽表現的條件下培養如申請專利範圍第 39 項之細胞或細胞培養物；並

視情況分離該 FIX 多胜肽。

43.一種醫藥組成物，其於醫藥學上可接受之媒劑中包含如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽。

44.一種如申請專利範圍第 1-7、10-12 及 16-21 項中任一項之經修飾之 FIX 多胜肽的用途，其係用於製備用於治療以投予 FIX 來治療的疾病或病狀的醫藥品，其中欲治療之疾病或病狀係選自凝血病症、血液學病症、出血性病症、血友病及出血病症。

45.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該 FIX 為活化的 FIX (FIXa)。

46.如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該疾病或病狀為 B 型血友病。