(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110651036 A
(43)申请公布日 2020.01.03

(21)申请号 201880033153.2

(22)申请日 2018.03.20

(30)优先权数据
62/473,899 2017.03.20 US
62/484,258 2017.04.11 US
62/583,233 2017.11.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.11.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/023442 2018.03.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/175505 EN 2018.09.27

(71)申请人 健诺西生物科学公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J•B•弗利切纳
M•洛斯基-埃利亚斯
P•M•卡罗尔 H•拉姆
L•K•迈克奈尔 W•J•布鲁姆

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 黄遵玲 顾云峰

(51)Int.Cl.
C12N 5/0783(2006.01)
C12N 5/0784(2006.01)
G01N 33/53(2006.01)
C07K 16/00(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书26页 说明书194页 附图30页

(54)发明名称

治疗方法

(57)摘要

本文提供了用于鉴定人淋巴细胞的肿瘤抗原以及用于鉴定癌症疗法的受试者的方法和组合物。

CN 110651036 A

1.一种获得或产生受试者应答谱的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述文库的所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

3.一种获得或产生目标应答谱的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述文库的所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,所述受试者表现出或先前表现出对癌症的应答,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生目标应答谱。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述受试者表现出或先前表现出对癌症的至少一种有益应答。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答(例如一个或多个阳性临床终点)。

6.根据权利要求4所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症的自发应答。

7.根据权利要求4所述的方法,其中所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。

8.根据权利要求4所述的方法,其中所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至

少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)，癌症没有复发、再现和/或转移。

9.根据权利要求4所述的方法，其中所述有益应答包括阳性癌症预后。

10.根据权利要求4所述的方法，其中所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的可测量的毒性应答或副作用。

11.根据权利要求3所述的方法，其中所述受试者对癌症表现出或先前表现出至少一种有害或无益应答。

12.根据权利要求11所述的方法，其中所述有害应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。

13.根据权利要求11所述的方法，其中所述有害应答包括缺乏癌症清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。

14.根据权利要求11所述的方法，其中所述有害应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。

15.根据权利要求11所述的方法，其中所述有害应答包括阴性癌症预后。

16.根据权利要求11所述的方法，其中所述有害应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

17.根据权利要求3-16中任一项所述的方法，其中用于获得所述目标应答谱的文库与根据权利要求1所述的用于获得受试者应答谱的文库相同。

18.根据权利要求3-17中任一项所述的方法，其还包括用来自额外受试者的抗原呈递细胞(APC)和/或淋巴细胞重复步骤a)至e)的步骤，以获得基于群体或复合的目标应答谱。

19.根据权利要求2-18中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

20.一种鉴定受试者作为癌症疗法候选者的方法，所述方法包括：

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得或产生受试者应答谱；和

f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较，以选择所述受试者作为启动、继续、改变、中止或不启动癌症疗法的候选受试者。

21.根据权利要求20所述的方法，其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

22.根据权利要求20或21所述的方法，其还包括通过包括以下步骤的方法产生目标应答谱：

g)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；

h)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触；

i)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；和

j)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得或产生所述目标应答谱。

23.根据权利要求22所述的方法，其中所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

24.根据权利要求20-23中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。

25.根据权利要求24所述的方法，其中所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。

26.根据权利要求24所述的方法，其中所述有益应答包括对癌症的自发应答。

27.根据权利要求24所述的方法，其中所述有益应答包括癌症的清除，例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。

28.根据权利要求24所述的方法，其中所述有益应答包括，例如，在限定的时间段内(例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)，癌症没有复发、再现和/或转移。

29.根据权利要求24所述的方法，其中所述有益应答包括阳性癌症预后。

30.根据权利要求24所述的方法，其中所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

31.根据权利要求20-23中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害和/或无益应答的一个或多个目标受试者。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。

33.根据权利要求31所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。

34.根据权利要求31所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。

35.根据权利要求31所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。

36.根据权利要求31所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答和/或副作

用)。

37.根据权利要求20-36中任一项所述的方法,其还包括选择所述候选受试者以启动癌症疗法或癌症疗法的组合。

38.根据权利要求20-36中任一项所述的方法,其还包括选择所述候选受试者以继续癌症疗法或癌症疗法的组合。

39.根据权利要求37或38所述的方法,其包括在以下情况下选择所述受试者作为候选受试者:(i)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱相似,所述目标受试者对所述癌症疗法或组合表现出或先前表现出一种或多种有益应答,和/或(ii)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱不相似,所述目标受试者对所述癌症疗法或组合表现出或先前表现的一种或多种有害应答。

40.根据权利要求20-36中任一项所述的方法,其还包括为改变癌症疗法而选择所述候选受试者。

41.根据权利要求20-36中任一项所述的方法,还包括为中止或不启动癌症疗法而选择所述候选受试者。

42.根据权利要求40或41所述的方法,其包括在以下情况下选择所述受试者作为改变、中止和/或不启动癌症疗法的候选受试者:(i)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱相似,所述目标受试者对所述癌症疗法表现出或先前表现出一种或多种有害应答,和/或(ii)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱不相似,所述目标受试者对所述癌症疗法表现出或先前表现出一种或多种有益应答。

43.根据权利要求37-39中任一项所述的方法,其还包括向所述候选受试者施用所述癌症疗法或癌症疗法的组合。

44.根据权利要求40-42中任一项所述的方法,其还包括改变施用给所述候选受试者的癌症疗法。

45.根据权利要求40-42中任一项所述的方法,其还包括向候选受试者中止或不启动所述癌症疗法。

46.一种选择肿瘤抗原的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;

f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较;和

g)基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

48.根据权利要求46或47所述的方法,其还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:

h)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

i)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;

j)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和

k)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。

49.根据权利要求48所述的方法,其中所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

50.根据权利要求46-49中任一项所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有益应答的一个或多个目标受试者。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。

52.根据权利要求50所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症的自发应答。

53.根据权利要求50所述的方法,其中所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。

54.根据权利要求50所述的方法,其中所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)的癌症复发、再现和/或转移。

55.根据权利要求50所述的方法,其中所述有益应答包括阳性癌症预后。

56.根据权利要求50所述的方法,其中所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

57.根据权利要求46-49中任一项所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害或无益应答的一个或多个目标受试者。

58.根据权利要求57所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。

59.根据权利要求57所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症清除,例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。

60.根据权利要求57所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/

或转移中的至少一种。

61.根据权利要求57所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。

62.根据权利要求57所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

63.根据权利要求46-62中任一项所述的方法,其包括选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

64.根据权利要求46-62中任一项所述的方法,其包括选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

65.根据权利要求63所述的方法,其还包括向所述第一受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

66.根据权利要求64所述的方法,其还包括向所述第一受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

67.根据权利要求65或66所述的方法,其还包括向所述第一受试者施用癌症疗法或组合疗法。

68.一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;

f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较;

g)基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原;和

h)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

69.根据权利要求68所述的方法,其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

70.根据权利要求68或69所述的方法,其还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:

i)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

j)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;

k)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和

l)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

72.根据权利要求68-71中任一项所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。

73.根据权利要求72所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。

74.根据权利要求72所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症的自发应答。

75.根据权利要求72所述的方法,其中所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。

76.根据权利要求72所述的方法,其中所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年),癌症没有复发、再现和/或转移。

77.根据权利要求72所述的方法,其中所述有益应答包括阳性癌症预后。

78.根据权利要求72所述的方法,其中所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

79.根据权利要求68-78中任一项所述的方法,其包括选择和施用(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的一种或多种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的一种或多种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

80.一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者对是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;

f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较;

g)基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原;和

h)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

81.根据权利要求80所述的方法,其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

82.根据权利要求80或81所述的方法,其还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:

i)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

j)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;

k)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和

l)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。

83.根据权利要求82所述的方法,其中所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

84.根据权利要求80-83中任一项所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害和/或无益应答的一个或多个目标受试者。

85.根据权利要求84所述的方法,其中所述有害和/或无益的应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。

86.根据权利要求84所述的方法,其中所述有害和/或无益的应答包括缺乏癌症的清除,例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。

87.根据权利要求84所述的方法,其中所述有害和/或无益的应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。

88.根据权利要求84所述的方法,其中所述有害和/或无益的应答包括阴性癌症预后。

89.根据权利要求84所述的方法,其中所述有害和/或无益的应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答和/或副

作用)。

90.根据权利要求80-89中任一项所述的方法,其包括选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的有害或无益的应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

91.根据权利要求56-90中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

92.一种选择肿瘤抗原的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得受试者应答谱;和

f)从所鉴定的肿瘤抗原中选择一种或多种抗原,所述抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益的应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

93.根据权利要求92所述的方法,其还包括将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较,并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

94.根据权利要求93所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。

95.根据权利要求94所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。

96.根据权利要求94所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症的自发应答。

97.根据权利要求94所述的方法,其中所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。

98.根据权利要求94所述的方法,其中所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年),癌症没有复发、再现和/或转移。

99.根据权利要求94所述的方法,其中所述有益应答包括阳性癌症预后。

100.根据权利要求94所述的方法,其中所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

101.根据权利要求92-101中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

102.一种选择肿瘤抗原的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得受试者应答谱;和

f)从所鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种抗原,所述抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

103.根据权利要求102所述的方法,其还包括将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较,并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

104.根据权利要求103所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害的和/或无益的应答的一个或多个目标受试者。

105.根据权利要求104所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。

106.根据权利要求104所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症清除,例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。

107.根据权利要求104所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。

108.根据权利要求104所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。

109.根据权利要求104所述的方法,其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

110.根据权利要求102-109中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

111.根据权利要求101或110所述的方法,其还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

112.一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤

抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得受试者应答谱;

f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种抗原,所述抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;和

g)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

113.根据权利要求112所述的方法,其还包括在施用所述免疫原性组合物之前,将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较,并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

114.根据权利要求113所述的方法,其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。

115.根据权利要求113所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。

116.根据权利要求113所述的方法,其中所述有益应答包括对癌症的自发应答。

117.根据权利要求113所述的方法,其中所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。

118.根据权利要求113所述的方法,其中所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年),癌症没有复发、再现和/或转移。

119.根据权利要求113所述的方法,其中所述有益应答包括阳性癌症预后。

120.根据权利要求113所述的方法,其中所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

121.一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与

来自所述受试者的淋巴细胞接触；

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得受试者应答谱；

f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较；

g)从鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(i)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；和

h)向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

122.根据权利要求121所述的方法，其还包括将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较，并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

123.根据权利要求122所述的方法，其中所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害和/或无益应答的一个或多个目标受试者。

124.根据权利要求122所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。

125.根据权利要求122所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症的清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。

126.根据权利要求122所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。

127.根据权利要求122所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。

128.根据权利要求122所述的方法，其中所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

129.根据权利要求112、113、121或122中任一项所述的方法，其还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

130.一种鉴定肿瘤抗原的方法，所述方法包括：

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位；

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原。

131.一种选择肿瘤抗原的方法,所述方法包括:

a)提供包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原;和

f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

132.根据权利要求131所述的方法,其还包括从所鉴定的多肽中选择一种或多种多肽,所述一种或多种多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

133.一种选择潜在的肿瘤抗原的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水

平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的一种或多种多肽鉴定为肿瘤抗原;和

f)从所述鉴定的多肽中选择一种或多种多肽,所述一种或多种多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

134.根据权利要求133所述的方法,其还包括用来自所述受试者的淋巴细胞重复步骤b)至e),或步骤c)至e),其中所述淋巴细胞之前已经经历了一轮或多轮对APC的暴露。

135.根据权利要求133或134所述的方法,其还包括从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

136.根据权利要求133-135中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或选择的多肽或其免疫原性片段。

137.根据权利要求133-135中任一项所述的方法,其还包括向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或选择的多肽或其免疫原性片段的组合。

138.根据权利要求136或137所述的方法,其还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

139.一种选择肿瘤抗原的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的一种或多种多肽鉴定为肿瘤抗原;和

f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相

关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

140.根据权利要求139所述的方法，其还包括向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所选择的肿瘤抗原或其免疫原性片段。

141.根据权利要求140所述的方法，其还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

142.根据权利要求1-141中任一项所述的方法，其中所述APC是分离自所述受试者的人APC。

143.根据权利要求1-142中任一项所述的方法，其中所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽。

144.根据权利要求143所述的方法，其中所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)。

145.根据权利要求1-144中任一项所述的方法，其中所述APC以阵列形式提供，并且其中所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原。

146.根据权利要求1-145中任一项所述的方法，其中所述APC和淋巴细胞分离自外周血。

147.根据权利要求1-145中任一项所述的方法，其中所述APC包含永生化细胞。

148.根据权利要求1-147中任一项所述的方法，其中所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

149.根据权利要求1-148中任一项所述的方法，其中所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽。

150.根据权利要求1-148中任一项所述的方法，其中所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段。

151.根据权利要求1-148中任一项所述的方法，其中所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽。

152.根据权利要求1-148中任一项所述的方法，其中所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段。

153.根据权利要求1-148中任一项所述的方法，其中所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽。

154.根据权利要求1-148中任一项所述的方法，其中所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

155.一种在受试者中诱导免疫应答的方法，所述方法包括：

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位；

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的多肽鉴定为肿瘤抗原;

f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;和

g)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

156.一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原;

f)从所述鉴定的多肽中选择一种或多种多肽,所述一种或多种多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和

g)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的多肽或其免疫原性片段。

157.一种在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来

确定；

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽，其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原；

f)从所述鉴定的肿瘤抗原和多肽中选择(i)一种或多种多肽，所述多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应，(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；和

g)向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的肿瘤抗原和多肽，或其免疫原性片段。

158.一种在受试者中诱导免疫应答的方法，所述方法包括：

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位；

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；

d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；

e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽，并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的多肽鉴定为肿瘤抗原；

f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；和

g)向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

159.根据权利要求156-158中任一项所述的方法，其还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

160.根据权利要求1-159中任一项所述的方法，其中所述多种肿瘤抗原包括至少1、3、5、10、15、20、25、30、50、100、150、250、500、750、1000种或更多种不同的肿瘤抗原，或其部分。

161.根据权利要求1-160中任一项所述的方法，其中确定一种或多种淋巴细胞是否被一种或多种肿瘤抗原激活或者是否对一种或多种肿瘤抗原没有应答包括测量一种或多种

免疫介质的水平。

162.根据权利要求1-161中任一项所述的方法，其中所述一种或多种免疫介质选自下组：细胞因子、可溶性介质和由淋巴细胞表达的细胞表面标志物。

163.根据权利要求1-162中任一项所述的方法，其中所述一种或多种免疫介质是细胞因子。

164.根据权利要求163所述的方法，其中所述一种或多种细胞因子选自下组：TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE(也称为RANK L)、MIP3-α和不规则趋化因子(fractalkine)。

165.根据权利要求1-164中任一项所述的方法，其中所述一种或多种免疫介质是可溶性介质。

166.根据权利要求165所述的方法，其中所述一种或多种可溶性介质选自下组：颗粒酶A、颗粒酶B、sFas、sFasL、穿孔素和颗粒溶素。

167.根据权利要求1-164中任一项所述的方法，其中所述一种或多种免疫介质是细胞表面标志物。

168.根据权利要求167所述的方法，其中所述一种或多种细胞表面标志物选自下组：CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137(4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154(CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122(IL-2RB)、CD28、IL7Ra(CD127)、CD38、CD26、CD134(OX-40)、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3(CD366)、CD39、PD1(CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4(CD244)和KLRG1。

169.根据权利要求1-168中任一项所述的方法，其中所述淋巴细胞包含CD4+ T细胞。

170.根据权利要求1-168中任一项所述的方法，其中所述淋巴细胞包含CD8+ T细胞。

171.根据权利要求1-168中任一项所述的方法，其中所述淋巴细胞包含NKT细胞、γ-δT细胞或NK细胞。

172.根据权利要求1-168中任一项所述的方法，其中所述淋巴细胞包含CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、NKT细胞、γ-δ T细胞和NK细胞的任意组合。

173.根据权利要求1-172中任一项所述的方法，其中通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的激活，所述免疫介质的水平比对照水平高或者低至少20％、40％、60％、80％、100％、120％、140％、160％、180％或200％。

174.根据权利要求1-172中任一项所述的方法，其中通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的激活，所述免疫介质的水平比对照水平的均值大或者低至少一个、两个或三个标准差。

175.根据权利要求1-172中任一项所述的方法，其中通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的激活，所述免疫介质的水平比对对照的中位应答水平大或者低至少1、2、3、4或5个绝对中位差(Median absolute deviation,MAD)。

176.根据权利要求1-172中任一项所述的方法，其中通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的无应答性，所述免疫介质的水平在对照水平的5％、10％、15％或20％内。

177.根据权利要求1-172中任一项所述的方法，其中通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的无应答性，所述免疫介质的水平比对照水平的均值高或者低小于一个或两个标准差。

178.根据权利要求1-172中任一项所述的方法，其中通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的无应答性，所述免疫介质的水平比对对照的中位应答水平高或者低小于一个或两个绝对中位差。

179.根据权利要求1-178中任一项所述的方法，其中所述受试者应答谱包含提升一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原。

180.根据权利要求1-178中任一项所述的方法，其中所述受试者应答谱包含抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原。

181.根据权利要求1-178中任一项所述的方法，其中所述受试者应答谱包含对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种不同的肿瘤抗原。

182.根据权利要求1-178中任一项所述的方法，其中所述受试者应答谱包含一种或多种不同肿瘤抗原的组合，所述肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

183.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包含提升一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原。

184.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包含抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原。

185.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包含对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种不同的肿瘤抗原。

186.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包含一种或多种不同肿瘤抗原的组合，所述肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

187.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体，或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的不同肿瘤抗原的平均数量，所述不同肿瘤抗原提升一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

188.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体，或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的不同肿瘤抗原的平均数量，所述不同肿瘤抗原抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

189.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体，或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的不同肿瘤抗原的平均数量，所述不同肿瘤抗原对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

190.根据权利要求1-182中任一项所述的方法，其中所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体，或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的不同肿瘤抗原的组合，所述不同肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的

表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

191.根据权利要求1-190中任一项所述的方法，其中如果所述受试者应答谱的肿瘤抗原数与所述目标应答谱的抗原数相差不超过1、2、3、4、5或10，则所述受试者应答谱与所述目标应答谱相似。

192.根据权利要求1-191中任一项所述的方法，其中所述受试者应答谱包括针对多种细胞因子中每一种的不同肿瘤抗原的数目，所述细胞因子由激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌。

193.根据权利要求192所述的方法，其中所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原数。

194.根据权利要求192所述的方法，其中所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原平均数，所述细胞因子由来自临床上对所述癌症疗法作出应答的受试者群体的激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌。

195.根据权利要求192所述的方法，其中所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原平均数，所述细胞因子由来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者群体的激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌。

196.根据权利要求192所述的方法，其中所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原的组合，所述细胞因子由来自临床上对所述癌症疗法作出应答的受试者群体，或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者群体的激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌。

197.根据权利要求1-190中任一项所述的方法，其中如果所述受试者应答谱的针对所述多种细胞因子中的至少两种的肿瘤抗原数与所述目标应答谱的针对所述相应的多种细胞因子中的抗原数相差不超过1、2、3、4、5或10，则所述受试者应答谱与所述目标应答谱相似。

198.根据权利要求1-197中任一项所述的方法，其中受试者表现出对所述癌症疗法的临床应答性的至少一种测量或指示。

199.根据权利要求1-197中任一项所述的方法，其中受试者表现出对所述癌症疗法的临床应答性失败的至少一种测量或指示。

200.根据权利要求1-199中任一项所述的方法，其中所述癌症疗法包括免疫检查点阻断疗法。

201.根据权利要求200所述的方法，其中所述免疫检查点阻断疗法包括施用派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、替西木单抗(tremelimumab)或cemiplimab。

202.根据权利要求200或201所述的方法，其中所述免疫检查点阻断疗法包括施用两种或更多种免疫检查点抑制剂。

203.根据权利要求1-202中任一项所述的方法，其中所述癌症疗法包括免疫抑制阻断疗法。

204.根据权利要求203所述的方法，其中所述免疫抑制阻断疗法包括施用Vista(B7-H5，T细胞活化的v-结构域Ig抑制剂)抑制剂、Lag-3(淋巴细胞活化基因3，CD223)抑制剂、

IDO(吲哚胺-吡咯-2,3,-双加氧酶-1,2)抑制剂、或KIR受体家族(杀伤细胞免疫球蛋白样受体)抑制剂、CD47抑制剂或Tigit(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)抑制剂。

205.根据权利要求203或204所述的方法,其中免疫抑制阻断疗法包括施用两种或更多种免疫抑制的抑制剂。

206.根据权利要求1-205中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括免疫激活疗法。

207.根据权利要求206所述的方法,其中所述免疫激活疗法包括施用CD40激动剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNF-R相关蛋白,CD357)激动剂、OX40(CD134)激动剂、4-1BB(CD137)激动剂、ICOS(诱导型T细胞刺激剂,CD278)激动剂、IL-2(白细胞介素2)激动剂、或干扰素激动剂。

208.根据权利要求206或207所述的方法,其中免疫激活包括施用两种或更多种免疫激活剂。

209.根据权利要求1-208中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括辅助疗法。

210.根据权利要求209所述的方法,其中所述辅助疗法包括施用TLR激动剂(例如,CpG或聚I:C)、STING激动剂、先天免疫的非特异性刺激剂、树突细胞、GM-CSF、IL-12、IL-7、Flt-3或其他细胞因子。

211.根据权利要求1-210中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括溶瘤病毒疗法。

212.根据权利要求211所述的方法,其中所述溶瘤病毒疗法包括施用talimogene leherparepvec。

213.根据权利要求1-212中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括施用一种或多种化疗剂。

214.根据权利要求1-213中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括放射。

215.根据权利要求1-214中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括外科手术切除。

216.根据权利要求1-215中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括基于细胞的疗法。

217.根据权利要求216所述的方法,其中所述基于细胞的疗法包括施用树突细胞、嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞、转导有T细胞受体的细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)或天然杀伤(NK)细胞。

218.根据权利要求1-217中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括局部高温或低温。

219.根据权利要求1-218中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括施用一种或多种抗肿瘤抗体。

220.根据权利要求219所述的方法,其中所述抗肿瘤抗体包括双特异性抗体。

221.根据权利要求1-220中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括施用一种或多种抗血管生成剂。

222.根据权利要求1-221中任一项所述的方法,其中所述癌症疗法包括以下的任意组合:免疫检查点阻断、免疫抑制阻断、免疫激活、辅助疗法、溶瘤病毒、化疗、放射、外科手术、基于细胞的疗法、高温、低温、抗肿瘤抗体和抗血管生成疗法。

223.一种用一种或多种选择的抗原在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:

a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤

抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;

b)使所述细菌细胞或珠粒与来自第一受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使细菌细胞或珠粒内化;

c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述第一受试者的淋巴细胞接触;

d)鉴定刺激淋巴细胞的一种或多种刺激性肿瘤抗原,并鉴定不刺激淋巴细胞的一种或多种非刺激性肿瘤抗原,以产生受试者应答谱;

e)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较,其中所述目标应答谱来自临床上对癌症疗法作出应答的第二受试者,并且其中所述目标应答谱包括一种或多种鉴定的刺激淋巴细胞的刺激性肿瘤抗原,并且包括一种或多种鉴定的不刺激淋巴细胞的非刺激性肿瘤抗原;

f)选择一种或多种抗原,其中所述一种或多种抗原在所述受试者应答谱中被鉴定为是非刺激性的,并且同样的一种或多种抗原在所述目标应答谱中被鉴定为是刺激性的;和

g)向所述第一受试者施用包含一种或多种所选择的抗原的免疫原性组合物。

224.根据权利要求223所述的方法,其还包括向所述受试者施用癌症疗法。

225.根据权利要求223或224所述的方法,其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

226.一种本发明所述的免疫原性组合物,其包含根据权利要求1-225中任一项所述获得或产生的目标应答谱的一种或多种抗原。

227.一种本发明所述的免疫原性组合物,其包含根据权利要求1-225中任一项所述选择的一种或多种抗原。

228.一种免疫原性组合物,其包含(i)一种或多种乙酰肝素酶多肽或其免疫原性片段和(ii)SMAD4多肽或其免疫原性片段。

229.根据权利要求228所述的免疫原性组合物,其中所述一种或多种乙酰肝素酶多肽或片段以及SMAD4多肽或片段的长度各自为8-29个氨基酸。

230.根据权利要求229或229所述的免疫原性组合物,其中所述乙酰肝素酶多肽包含SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。

231.根据权利要求228-230中任一项所述的免疫原性组合物,其中所述SMAD4多肽包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。

232.根据权利要求228-231中任一项所述的免疫原性组合物,其包含一种或多种免疫原性片段,所述免疫原性片段由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8所示氨基酸总数的约70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%组成。

233.根据权利要求228-232中任一项所述的免疫原性组合物,其包含一种或多种免疫原性片段,所述免疫原性片段由缺少约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或更多个氨基酸的SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8组成。

234.根据权利要求228-233中任一项所述的免疫原性组合物,其中所述一种或多种乙酰肝素酶多肽包含与SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7至少85%、90%、95%、97%或99%相同的氨基酸序列。

235.根据权利要求228-234中任一项所述的免疫原性组合物,其中所述SMAD4多肽包含

与SEQ ID NO:8至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。

236.一种免疫原性组合物，其包含乙酰肝素酶同种型1多肽或免疫原性片段、乙酰肝素酶同种型2多肽或免疫原性片段和SMAD4多肽或免疫原性片段。

237.根据权利要求236所述的免疫原性组合物，其中所述乙酰肝素酶同种型1多肽或免疫原性片段、乙酰肝素酶同种型2多肽或免疫原性片段和SMAD4多肽或免疫原性片段的长度各自为8-29个氨基酸。

238.根据权利要求236或237所述的免疫原性组合物，其中所述乙酰肝素酶同种型1多肽包含SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列，并且所述乙酰肝素酶同种型2多肽包含SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

239.根据权利要求236-238中任一项所述的免疫原性组合物，其中所述SMAD4多肽包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

240.根据权利要求236-239中任一项所述的免疫原性组合物，其包含一种或多种免疫原性片段，所述免疫原性片段由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8所示氨基酸总数的约70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％组成。

241.根据权利要求236-240中任一项所述的免疫原性组合物，其包含一种或多种免疫原性片段，所述免疫原性片段由缺少约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或更多个氨基酸的SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8组成。

242.根据权利要求236-241中任一项所述的免疫原性组合物，其中所述乙酰肝素酶同种型1多肽包含与SEQ ID NO:6至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列，并且其中所述乙酰肝素酶同种型1多肽包含与SEQ ID NO:7至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。

243.根据权利要求236-242中任一项所述的免疫原性组合物，其中所述SMAD4多肽包含与SEQ ID NO:8至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。

244.根据权利要求288-242中任一项所述的免疫原性组合物，其还包含佐剂。

245.一种治疗癌症的方法，其包括向受试者施用权利要求228-244中任一项所述的免疫原性组合物。

246.根据权利要求245所述的方法，其中所述受试者患有癌症或具有患癌症的风险，和/或表现出癌症的一种或多种体征或症状，和/或表现出癌症的一种或多种风险因子。

247.根据权利要求245或246所述的方法，其中所述癌症是结肠直肠癌、黑色素瘤或肺癌。

248.一种在受试者中诱导免疫应答的方法，其包括向受试者施用权利要求228-244中任一项所述的免疫原性组合物。

249.根据权利要求248所述的方法，其中所述免疫应答包括一种或多种淋巴细胞的激活。

250.根据权利要求249所述的方法，其中所述一种或多种淋巴细胞包含CD4+ T细胞。

251.根据权利要求249或250所述的方法，其中所述一种或多种淋巴细胞包含CD8+ T细胞。

252.根据权利要求249-251中任一项所述的方法，其中所述一种或多种淋巴细胞包含NKT细胞、γ-δ T细胞或NK细胞。

253.根据权利要求249-252中任一项所述的方法，其中所述一种或多种淋巴细胞包含CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、NKT细胞、γ-δ T细胞和NK细胞的任何组合。

254.根据权利要求248所述的方法，其中所述免疫应答包括一种或多种免疫介质的表达和/或分泌相对于对照升高。

255.根据权利要求254所述的方法，其中所述淋巴细胞信号分子选自免疫介质。

256.根据权利要求254或255所述的方法，其中所述一种或多种免疫介质是细胞因子。

257.根据权利要求255或256所述的方法，其中所述一种或多种细胞因子选自下组：TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE(也称为RANK L)、MIP3-α、MCP1和不规则趋化因子(fractalkine)。

258.根据权利要求254或255所述的方法，其中所述一种或多种免疫介质是可溶性介质。

259.根据权利要求255或258所述的方法，其中所述一种或多种可溶性介质选自颗粒酶A、颗粒酶B、sFas、sFasL、穿孔素和颗粒溶素。

260.根据权利要求254或255的方法，其中所述一种或多种免疫介质是细胞表面标志物。

261.根据权利要求255或260所述的方法，其中所述一种或多种细胞表面标志物选自下组：CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137(4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154(CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122(IL-2RB)、CD28、IL7Ra(CD127)、CD38、CD26、CD134(OX-40)、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3(CD366)、CD39、PD1(CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4(CD244)和KLRG1。

262.根据权利要求248-261中任一项所述的方法，其中一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平比对照水平高至少20％、40％、60％、80％、100％、120％、140％、160％、180％或200％。

263.根据权利要求248-261中任一项所述的方法，其中一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平比对照水平的平均值高至少一个、二个或三个标准差表明淋巴细胞激活。

264.根据权利要求248-261中任一项所述的方法，其中一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平比对照的中值应答水平高或低至少1、2、3、4或5个绝对中位差表明淋巴细胞激活。

265.根据权利要求248所述的方法，其中所述免疫应答包括体液应答和/或细胞应答。

266.根据权利要求254所述的方法，其中所述体液应答包括应答幅度升高或从抗原特异性免疫球蛋白G(IgG)水平和/或抗原特异性中和抗体水平的基线倍数上升。

267.根据权利要求265或266所述的方法，其中所述体液应答包括IgG滴度从基线上升4倍或更高。

268.根据权利要求265-267中任一项所述的方法，其中所述体液应答包括50％中和抗体滴度从基线上升2倍或更高。

269.根据权利要求265-268中任一项所述的方法，其中所述细胞应答包括颗粒酶B(GrB)的分泌。

270.根据权利要求265-269中任一项所述的方法，其中所述细胞应答包括应答幅度升高或从颗粒酶B(GrB)水平的基线倍数上升。

271.根据权利要求265-270中任一项所述的方法，其中所述细胞应答包括T细胞的IFN-γ分泌增加。

272.根据权利要求248-271中任一项所述的方法，其中所述受试者患有癌症或具有患癌症的风险，和/或表现出癌症的一种或多种体征或症状，和/或表现出一种或多种癌症风险因子。

273.根据权利要求272所述的方法，其中所述癌症是结肠直肠癌、黑素瘤或肺癌。

274.一种制造免疫原性组合物的方法，所述方法包括将通过权利要求1-255所述的方法鉴定的一种或多种抗原与运载体组合。

275.根据权利要求274所述的方法，其中使用重组DNA技术在合适的宿主细胞中产生所述抗原。

276.根据权利要求274或275所述的方法，其包括将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

277.一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：

a.提供、制备或获得包含多种抗原的多种抗原性组合物，每种组合物包含不同的抗原；

b.提供、制备或获得目标应答谱，其中所述目标应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如，测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；

c.提供、制备或获得受试者应答谱，其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如，测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；

d.将所述目标应答谱与所述受试者应答谱进行比较；

e.基于所述比较选择一种或多种抗原；和

f.将一种或多种抗原性组合物的至少一部分配制成药物组合物，所述抗原性组合物包含一种或多种选择的抗原。

278.根据权利要求277所述的方法，其中所述选择步骤包括选择一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的有益应答相关的免疫介质的表达或分泌，和/或一种或多种抗原，所述抗原抑制和/或遏制与对癌症的有害或无益应答相关的免疫介质的表达或分泌。

279.根据权利要求277或278所述的方法，其中所述多种抗原性组合物是溶液、冻干的或在合成基质上。

280.一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：

制备一种或多种通过根据权利要求1-225中任一项所述的方法鉴定得到的抗原或其片段；

组合一种或多种根据所述受试者的应答谱选择得到的抗原或其片段；和

将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

281.一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：

制备一种或多种通过根据权利要求1-225中任一项所述的方法鉴定得到的抗原或其片段；

组合一种或多种抗原或其片段，其中根据以下选择得到所述一种或多种抗原或其片段：所述一种或多种抗原是否已显示刺激、抑制和/或遏制所述受试者的淋巴细胞对一种或

多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或所述受试者的淋巴细胞对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和

将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

282.一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法,所述方法包括:

制备一种或多种通过根据权利要求1-225中任一项所述的方法鉴定得到的抗原或其片段;

组合一种或多种根据所述受试者的应答谱选择得到的抗原或其片段;和

将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

治疗方法

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年11月8日提交的美国临时申请62/583,233、2017年4月11提交的美国临时申请62/484,258以及2017年3月20日提交的美国临时申请62/473,899的优先权，每件申请的内容均在此通过引用整体并入。

背景技术

[0003] 癌症的特征在于异常细胞的增殖。许多治疗包括昂贵且痛苦的手术和化疗。虽然使用患者自身免疫系统靶向癌细胞的癌症疗法越来越受到人们关注，但这种疗法仅取得有限的成功。

[0004] 发明简述

[0005] 本发明特征尤其在于鉴定人淋巴细胞的肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原的方法、选择肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原以及包含所述肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原的组合物的方法、制备这种组合物的方法、以及使用所述肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原的方法。本发明的特征还在于评估癌症受试者中的免疫应答的方法，例如，用于识别和/或选择癌症受试者，以启动、继续、改变和/或中止癌症疗法。

[0006] 因此，在一个方面，本公开的特征在于一种获得或产生受试者应答谱的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；b)使所述文库的所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；和e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得或产生受试者应答谱。

[0007] 在一些实施方案中，所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0008] 在一些实施方案中，APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0009] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤

中的病毒或其他感染物编码的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0010] 在另一个方面,本公开的特征在于一种获得或产生目标应答谱的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;b)使所述文库的所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,所述受试者表现出或先前表现出对癌症的应答,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生目标应答谱。

[0011] 在一些实施方案中,所述受试者表现出或先前表现出对癌症的至少一种有益应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答(例如一个或多个阳性临床终点)。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症的自发应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中,所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年),癌症没有复发、再现和/或转移。在一些实施方案中,所述有益应答包括阳性癌症预后。在一些实施方案中,所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的可测量的毒性应答或副作用。

[0012] 在一些实施方案中,所述受试者对癌症表现出或先前表现出至少一种有害或无益应答。在一些实施方案中,所述有害应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。在一些实施方案中,所述有害应答包括缺乏癌症清除,例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中,所述有害应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。在一些实施方案中,所述有害应答包括阴性癌症预后。在一些实施方案中,所述有害应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

[0013] 在一些实施方案中,用于获得所述目标应答谱的文库与用于获得受试者应答谱的文库相同。

[0014] 在一些实施方案中,所述方法还包括用来自额外受试者的抗原呈递细胞(APC)和/或淋巴细胞重复步骤a)至e)的步骤,以获得基于群体或复合的目标应答谱。

[0015] 在一些实施方案中,所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0016] 在一些实施方案中,所述APC是分离自所述受试者的人APC;和/或所述细菌细胞还

包含溶细胞素多肽;和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO);和/或所述APC以阵列形式提供,和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触,每组包含不同的肿瘤抗原;和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血;和/或所述APC包含永生化细胞;和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0017] 在一些实施方案中,所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0018] 在另一个方面,本公开的特征在于一种鉴定受试者作为癌症疗法候选者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;和f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较,以选择所述受试者作为启动、继续、改变、中止或不启动癌症疗法的候选受试者。在一些实施方案中,所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0019] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:g)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;h)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;i)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和j)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。在一些实施方案中,所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0020] 在一些实施方案中,所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症的自发应答。在一

些实施方案中，所述有益应答包括癌症的清除，例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有益应答包括，例如，在限定的时间段内(例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)，癌症没有复发、再现和/或转移。在一些实施方案中，所述有益应答包括阳性癌症预后。在一些实施方案中，所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

[0021] 在一些实施方案中，所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害和/或无益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

[0022] 在一些实施方案中，所述方法还包括选择所述候选受试者以启动癌症疗法或癌症疗法的组合。在一些实施方案中，所述方法还包括选择所述候选受试者以继续癌症疗法或癌症疗法的组合。在一些实施方案中，所述方法包括在以下情况下选择所述受试者作为候选受试者：(i)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱相似，所述目标受试者对所述癌症疗法或组合表现出或先前表现出一种或多种有益应答，和/或(ii)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱不相似，所述目标受试者对所述癌症疗法或组合表现出或先前表现的一种或多种有害应答。在一些实施方案中，所述方法还包括向所述候选受试者施用癌症疗法或癌症疗法的组合。

[0023] 在一些实施方案中，所述方法还包括为改变癌症疗法而选择所述候选受试者。在一些实施方案中，所述方法还包括为中止或不启动癌症疗法而选择所述候选受试者。在一些实施方案中，所述方法包括在以下情况下选择所述受试者作为改变、中止和/或不启动癌症疗法的候选受试者：(i)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱相似，所述目标受试者对所述癌症疗法表现出或先前表现出一种或多种有害应答，和/或(ii)如果所述受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱不相似，所述目标受试者对所述癌症疗法表现出或先前表现出一种或多种有益应答。在一些实施方案中，所述方法还包括改变向所述候选受试者施用的癌症疗法。在一些实施方案中，所述方法还包括中止或不启动对所述候选受试者的癌症疗法。

[0024] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0025] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤

中的病毒或其他感染物编码的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0026] 在另一个方面,本公开提供了一种选择肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较;和g)基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。在一些实施方案中,所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0027] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:h)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;i)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;j)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和k)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。在一些实施方案中,所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0028] 在一些实施方案中,所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症的自发应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中,所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)的癌症复发、再现和/或转移。在一些实施方案中,所述有益应答包括阳性癌症预后。在一些实施方案中,所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

[0029] 在一些实施方案中,所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多

种有害或无益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

[0030] 在一些实施方案中，所述方法还包括选择(i)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原提升与对癌症的有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0031] 在一些实施方案中，所述方法还包括选择(i)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原提升与对癌症的有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0032] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0033] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0034] 在另一个方面，本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/

或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较;g)基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原;和h)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。在一些实施方案中,所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0035] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:i)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;j)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;k)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和l)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。在一些实施方案中,所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0036] 在一些实施方案中,所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括对癌症的自发应答。在一些实施方案中,所述有益应答包括癌症的清除,例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中,所述有益应答包括,例如,在限定的时间段内(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周,或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年),癌症没有复发、再现和/或转移。在一些实施方案中,所述有益应答包括阳性癌症预后。在一些实施方案中,所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

[0037] 在一些实施方案中,所述方法还包括选择和施用给所述受试者(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的一种或多种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的一种或多种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0038] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0039] 在一些实施方案中,所述APC是分离自所述受试者的人APC;和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽;和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO);和/或所述APC以阵列形式提供,和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触,每组包含不同的肿瘤抗原;和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血;和/或所述APC包含永生化细胞;和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0040] 在一些实施方案中,所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中

的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0041] 在另一个方面,本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者对是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生受试者应答谱;f)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较;g)基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原;和h)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。在一些实施方案中,所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0042] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过包括以下步骤的方法产生所述目标应答谱:i)使所述细菌细胞或珠粒与来自目标受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;j)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;k)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;和l)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原,以获得或产生所述目标应答谱。在一些实施方案中,所述目标应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0043] 在一些实施方案中,所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害和/或无益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中,所述有害和/或无益的应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。在一些实施方案中,所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症的清除,例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中,所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。在一些实施方案中,所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。在一些实施方案中,所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如,一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

[0044] 在一些实施方案中，所述方法还包括选择一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原提升与对癌症的有害或无益的应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或选择一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0045] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0046] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0047] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0048] 在另一个方面，本公开的特征在于一种选择肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活；e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得受试者应答谱；和f)从所鉴定的肿瘤抗原中选择一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或选择一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益的应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0049] 在一些实施方案中，所述方法还包括将所述受试者应答谱与目标应答谱(例如，使用本文所述的方法产生的目标应答谱)进行比较，并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

[0050] 在一些实施方案中，所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中，所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。在一些实施方案中，所述有益应答包括对癌症的自发应答。在一些实施方案中，所述有益应答包括癌症的清除，例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有益应答包括，例如，在限定的时间段内(例如，至少

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)，癌症没有复发、再现和/或转移。在一些实施方案中，所述有益应答包括阳性癌症预后。在一些实施方案中，所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

[0051] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

[0052] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0053] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0054] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0055] 在另一个方面，本公开的特征在于一种选择肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活；和e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得受试者应答谱；和f)从所鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0056] 在一些实施方案中，所述方法还包括将所述受试者应答谱与目标应答谱(例如，使用本文所述的方法产生的目标应答谱)进行比较，并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

[0057] 在一些实施方案中，所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害的和/或无益的应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。在一些实施方案中，

所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

[0058] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

[0059] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0060] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0061] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0062] 在另一个方面，本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得受试者应答谱；f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；和g)向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

[0063] 在一些实施方案中，所述方法还包括在施用所述免疫原性组合物之前，将所述受试者应答谱与目标应答谱(例如，使用本文所述的方法产生的目标应答谱)进行比较，并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

[0064] 在一些实施方案中，所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出至少一种有益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中，所述有益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阳性临床应答。在一些实施方案中，所述有益应答包括对癌症的自发应答。在一些实施方案中，所述有益应答包括癌症的清除，例如与癌症的清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有益应答包括，例如，在限定的时间段内(例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12周，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个月或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12年)，癌症没有复发、再现和/或转移。在一些实施方案中，所述有益应答包括阳性癌症预后。在一些实施方案中，所述有益应答包括缺乏对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答或副作用)。

[0065] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0066] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0067] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0068] 在另一个方面，本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种肿瘤抗原，以获得受试者应答谱；f)将所述受试者应答谱与目标应答谱(例如使用本文所述方法产生的目标应答谱)进行比较；g)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(i)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；和h)向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

[0069] 在一些实施方案中，所述方法还包括将所述受试者应答谱与目标应答谱(例如，使用本文所述的方法产生的目标应答谱)进行比较，并基于所述比较选择一种或多种肿瘤抗原。

[0070] 在一些实施方案中，所述目标应答谱来自于对癌症表现出或先前表现出一种或多种有害和/或无益应答的一个或多个目标受试者。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的阴性临床应答和/或应答失败。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括缺乏癌症的清除，例如与缺乏癌症清除相关的一种或多种临床测量的水平。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括癌症复发、再现和/或转移中的至少一种。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括阴性癌症预后。在一些实施方案中，所述有害和/或无益应答包括对癌症疗法或组合疗法的一种或多种毒性应答和/或副作用(例如，一种或多种可测量的毒性应答和/或副作用)。

[0071] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0072] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0073] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0074] 在另一个方面，本公开的特征在于一种鉴定肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽，其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原。

[0075] 在另一个方面，本公开的特征在于一种选择肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)提供包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种

突变、剪接变体或易位;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原;和f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0076] 在一些实施方案中,所述方法还包括从所鉴定的多肽中选择一种或多种多肽,所述一种或多种多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应。

[0077] 在一些实施方案中,所述APC是分离自所述受试者的人APC;和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽;和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO);和/或所述APC以阵列形式提供,和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触,每组包含不同的肿瘤抗原;和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血;和/或所述APC包含永生化细胞;和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0078] 在一些实施方案中,所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0079] 在另一个方面,本公开的特征在于一种选择潜在的肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的一种或多种多肽鉴定为肿瘤抗原;和f)从所述鉴定的多肽中选择一种或多种多肽,所述一种或多种多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最

小效应。

[0080] 在一些实施方案中,所述方法还包括用来自所述受试者的淋巴细胞重复步骤b)至e),或步骤c)至e),其中所述淋巴细胞之前已经经历了一轮或多轮对APC的暴露。

[0081] 在一些实施方案中,所述方法还包括从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0082] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的肿瘤抗原或选择的多肽或其免疫原性片段。在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的肿瘤抗原和选择的多肽或其免疫原性片段的组合。在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0083] 在一些实施方案中,所述APC是分离自所述受试者的人APC;和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽;和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO);和/或所述APC以阵列形式提供,和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触,每组包含不同的肿瘤抗原;和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血;和/或所述APC包含永生化细胞;和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0084] 在一些实施方案中,所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段;和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽;和/或所述肿瘤抗原包含多肽,所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0085] 在另一个方面,本公开的特征在于一种选择肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的一种或多种多肽鉴定为肿瘤抗原;和f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或

分泌水平。

[0086] 在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物不包含一种或多种所选择的肿瘤抗原或其免疫原性片段。在一些实施方案中，所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0087] 在一些实施方案中，所述APC是分离自所述受试者的人APC；和/或所述细菌细胞还包含溶细胞素多肽；和/或所述溶细胞素多肽是李斯特菌溶血素O(LLO)；和/或所述APC以阵列形式提供，和/或所述阵列的每个位置中的所述APC与一组细菌细胞接触，每组包含不同的肿瘤抗原；和/或所述APC和淋巴细胞分离自外周血；和/或所述APC包含永生化细胞；和/或所述淋巴细胞源自癌症或肿瘤。

[0088] 在一些实施方案中，所述肿瘤抗原包含编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码存在于癌症或肿瘤中的突变、剪接变体或易位的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是由存在于癌症或肿瘤中的病毒或其他感染物编码的全长多肽的片段；和/或所述肿瘤抗原包含编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽；和/或所述肿瘤抗原包含多肽，所述多肽是编码与癌症或肿瘤相关的自身抗原的全长多肽的片段。

[0089] 在另一个方面，本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触；d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活，或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答，例如通过评估(例如，检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如，相对于对照增加或降低的水平)来确定；e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽，并将具有刺激、抑制和/或遏制作用的多肽鉴定为肿瘤抗原；f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；和g)向所述受试者施用免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

[0090] 在另一个方面，本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中，所述方法包括：a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库，其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽，所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位；b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触，其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化；c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下，使所述APC与来自所述受试者的淋巴

细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原;f)从所述鉴定的多肽中选择一种或多种多肽,所述一种或多种多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和g)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的多肽或其免疫原性片段。

[0091] 在另一个方面,本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,其中刺激、抑制和/或遏制表明所述多肽是肿瘤抗原;f)从所述鉴定的肿瘤抗原和多肽中选择(i)一种或多种多肽,所述多肽对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应,(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(iii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;和g)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物包含一种或多种所述选择的肿瘤抗原和多肽,或其免疫原性片段。

[0092] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0093] 在另一个方面,本公开的特征在于一种在受试者中诱导免疫应答的方法。在一些实施方案中,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的异源多肽,所述异源多肽包含在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达的一种或多种突变、剪接变体或易位;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自所述受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使所述细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的多肽激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽激活,或者是否对由一种或多种APC呈递的一种或多种多肽没有应答,例如通过评估(例如,检测或测量)一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平(例如,相对于对照增加或降低的水平)来确定;e)鉴定刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种多肽,并将具有

刺激、抑制和/或遏制作用的多肽鉴定为肿瘤抗原;f)从所述鉴定的肿瘤抗原中选择(i)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原提升与对癌症的至少一种有害和/或无益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或(ii)一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原抑制和/或遏制与对癌症的至少一种有益应答相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;和g)向所述受试者施用免疫原性组合物,所述免疫原性组合物不包含一种或多种所述选择的抗原或其免疫原性片段。

[0094] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法或组合疗法。

[0095] 在本文描述的任何方面,所述多种肿瘤抗原包括至少1、3、5、10、15、20、25、30、50、100、150、250、500、750、1000种或更多种不同的肿瘤抗原,或其部分;和/或确定一种或多种淋巴细胞是否被一种或多种肿瘤抗原激活或者是否对一种或多种肿瘤抗原没有应答包括测量一种或多种免疫介质的水平;和/或所述一种或多种免疫介质选自下组:细胞因子、可溶性介质和由淋巴细胞表达的细胞表面标志物;和/或所述一种或多种免疫介质是细胞因子;和/或所述一种或多种细胞因子选自下组:TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE(也称为RANK L)、MIP3-α和不规则趋化因子(fractalkine);和/或所述一种或多种免疫介质是可溶性介质;和/或所述一种或多种可溶性介质选自下组:颗粒酶A、颗粒酶B、sFas、sFasL、穿孔素和颗粒溶素;和/或所述一种或多种免疫介质是细胞表面标志物;和/或所述一种或多种细胞表面标志物选自下组:CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137(4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154(CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122(IL-2RB)、CD28、IL7Ra(CD127)、CD38、CD26、CD134(OX-40)、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3(CD366)、CD39、PD1(CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4(CD244)和KLRG1;和/或所述淋巴细胞包含CD4+ T细胞;和/或所述淋巴细胞包含CD8+ T细胞;和/或所述淋巴细胞包含NKT细胞、γ-δ T细胞或NK细胞;和/或所述淋巴细胞包含CD4+ T细胞、CD8+ T细胞、NKT细胞、γ-δ T细胞和NK细胞的任意组合;和/或通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的激活,所述免疫介质的水平比对照水平高或者低至少20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%或200%;和/或通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的激活,所述免疫介质的水平比对照水平的均值大或者低至少一个、两个或三个标准差;和/或通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的激活,所述免疫介质的水平比对对照的中位应答水平高或者低至少1、2、3、4或5个绝对中位差(Median absolute deviation,MAD);和/或通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的无应答性,所述免疫介质的水平在对照水平的5%、10%、15%或20%内;和/或通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的无应答性,所述免疫介质的水平比对照水平的均值高或者低小于一个或两个标准差;和/或通过评估一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平来确定淋巴细胞的无应答性,所述免疫介质的水平比对对照的中位应答水平高或者低小于一个或两个绝对中位差;和/或所述受试者应答谱包含提升一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原;和/或所述受试者应答谱包含抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原;和/或所述受试者应答谱包含对一种或

多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种不同的肿瘤抗原;和/或所述受试者应答谱包含一种或多种不同肿瘤抗原的组合,所述肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和/或所述目标应答谱包含提升一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原;和/或所述目标应答谱包含抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平的一种或多种不同的肿瘤抗原;和/或所述目标应答谱包含对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应的一种或多种不同的肿瘤抗原;和/或所述目标应答谱包含一种或多种不同肿瘤抗原的组合,所述肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和/或所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体,或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的平均数量的不同肿瘤抗原,所述不同肿瘤抗原提升一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;和/或所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体,或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的平均数量的不同肿瘤抗原,所述不同肿瘤抗原抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;和/或所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体,或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的平均数量的不同肿瘤抗原,所述不同肿瘤抗原对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和/或所述目标应答谱包括来自临床上对所述癌症疗法有应答的受试者群体,或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者的不同肿瘤抗原的组合,所述不同肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平,和/或对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应;和/或如果所述受试者应答谱的肿瘤抗原数与所述目标应答谱的抗原数相差不超过1、2、3、4、5或10,则所述受试者应答谱与所述目标应答谱相似;和/或所述受试者应答谱包括针对多种细胞因子中每一种的不同肿瘤抗原的数目,所述细胞因子由激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌;和/或所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原数;和/或所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原平均数,所述细胞因子由来自临床上对所述癌症疗法作出应答的受试者群体的激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌;和/或所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原平均数,所述细胞因子由来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者群体的激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌;和/或所述目标应答谱包括针对所述相应的多种细胞因子中每种的抗原的组合,所述细胞因子由来自临床上对所述癌症疗法作出应答的受试者群体,或来自临床上未能对所述癌症疗法作出应答的受试者群体的激活的和/或无应答性淋巴细胞表达和/或分泌;和/或如果所述受试者应答谱的针对所述多种细胞因子中的至少两种的肿瘤抗原数与所述目标应答谱的针对所述相应的多种细胞因子中的抗原数相差不超过1、2、3、4、5或10,则所述受试者应答谱与所述目标应答谱相似;和/或受试者表现出对所述癌症疗法的临床应答性的至少一种测量或指示;和/或受试者表现出对所述癌症疗法的临床应答性失败的至少一种测量或指示;和/或所述癌症疗法包括免疫检查点阻断疗法;和/或所述免疫检查点阻断疗法包括施用派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗

(durvalumab)、替西木单抗(tremelimumab)或cemiplimab;和/或所述免疫检查点阻断疗法包括施用两种或更多种免疫检查点抑制剂;和/或所述癌症疗法包括免疫抑制阻断疗法;和/或所述免疫抑制阻断疗法包括施用Vista(B7-H5,T细胞活化的v-结构域Ig抑制剂)抑制剂、Lag-3(淋巴细胞活化基因3,CD223)抑制剂、IDO(吲哚胺-吡咯-2,3,-双加氧酶-1,2)抑制剂、或KIR受体家族(杀伤细胞免疫球蛋白样受体)抑制剂、CD47抑制剂或Tigit(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)抑制剂;和/或免疫抑制阻断疗法包括施用两种或更多种免疫抑制的抑制剂;和/或所述癌症疗法包括免疫激活疗法;和/或所述免疫激活疗法包括施用CD40激动剂、GITR(糖皮质激素诱导的TNF-R相关蛋白,CD357)激动剂、OX40(CD134)激动剂、4-1BB(CD137)激动剂、ICOS(诱导型T细胞刺激剂,CD278)激动剂、IL-2(白细胞介素2)激动剂、或干扰素激动剂;和/或免疫激活包括施用两种或更多种免疫激活剂;和/或所述癌症疗法包括辅助疗法;和/或所述辅助疗法包括施用TLR激动剂(例如,CpG或聚I:C)、STING激动剂、先天免疫的非特异性刺激剂、树突细胞、GM-CSF、IL-12、IL-7、Flt-3或其他细胞因子;和/或所述癌症疗法包括溶瘤病毒疗法;和/或所述溶瘤病毒疗法包括施用talimogene leherparepvec;和/或所述癌症疗法包括施用一种或多种化疗剂;和/或所述癌症疗法包括放射;和/或所述癌症疗法包括外科手术切除;和/或所述癌症疗法包括基于细胞的疗法;和/或所述基于细胞的疗法包括施用树突细胞、嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞、转导有T细胞受体的细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)或天然杀伤(NK)细胞;和/或所述癌症疗法包括局部高温或低温;和/或所述癌症疗法包括施用一种或多种抗肿瘤抗体;和/或所述抗肿瘤抗体包括双特异性抗体;和/或所述癌症疗法包括施用一种或多种抗血管生成剂;和/或所述癌症疗法包括以下的任意组合:免疫检查点阻断、免疫抑制阻断、免疫激活、辅助疗法、溶瘤病毒、化疗、放射、外科手术、基于细胞的疗法、高温、低温、抗肿瘤抗体和抗血管生成疗法。

[0096] 在另一个方面,本公开的特征在于用一种或多种选择的抗原在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括:a)获得、提供或产生包含细菌细胞或珠粒的文库,所述细菌细胞或珠粒包含多种肿瘤抗原,其中所述文库的每个细菌细胞或珠粒包含不同的肿瘤抗原;b)使所述细菌细胞或珠粒与来自第一受试者的抗原呈递细胞(APC)接触,其中所述APC使细菌细胞或珠粒内化;c)在适于通过由一种或多种APC呈递的肿瘤抗原激活淋巴细胞的条件下,使所述APC与来自所述第一受试者的淋巴细胞接触;d)鉴定刺激淋巴细胞的一种或多种刺激性肿瘤抗原,并鉴定不刺激淋巴细胞的一种或多种非刺激性肿瘤抗原,以产生受试者应答谱;e)将所述受试者应答谱与目标应答谱进行比较,其中所述目标应答谱来自临床上对癌症疗法作出应答的第二受试者,并且其中所述目标应答谱包括一种或多种鉴定的刺激淋巴细胞的刺激性肿瘤抗原,并且包括一种或多种鉴定的不刺激淋巴细胞的非刺激性肿瘤抗原;f)选择一种或多种抗原,其中所述一种或多种抗原在所述受试者应答谱中被鉴定为是非刺激性的,并且同样的一种或多种抗原在所述目标应答谱中被鉴定为是刺激性的;和g)向所述第一受试者施用包含一种或多种所选择的抗原的免疫原性组合物。

[0097] 在一些实施方案中,所述方法还包括向所述受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中,所述受试者应答谱包括展示与所述多种肿瘤抗原相关的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0098] 在另一个方面,本公开的特征在于一种本发明所述的免疫原性组合物,其包含根据本文描述的任何方法所获得或产生的目标应答谱的一种或多种抗原。

[0099] 在另一个方面，本公开的特征在于一种本发明所述的免疫原性组合物，其包含根据本文描述的任何方法所选择的一种或多种抗原。

[0100] 在另一个方面，本公开的特征在于一种免疫原性组合物，其包含(i)一种或多种乙酰肝素酶(heparanse)多肽或其免疫原性片段和(ii)SMAD4多肽或其免疫原性片段。

[0101] 在一些实施方案中，所述一种或多种乙酰肝素酶多肽或片段以及SMAD4多肽或片段的长度各自为8-29个氨基酸。在一些实施方案中，所述乙酰肝素酶多肽包含SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述SMAD4多肽包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫原性片段由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8所示氨基酸总数的约70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％组成。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫原性片段由缺少约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或更多个氨基酸的SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8组成。在一些实施方案中，所述一种或多种乙酰肝素酶多肽包含与SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述SMAD4多肽包含与SEQ ID NO:8至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。

[0102] 在另一个方面，本公开的特征在于一种免疫原性组合物，其包含乙酰肝素酶同种型1多肽或免疫原性片段、乙酰肝素酶同种型2多肽或免疫原性片段和SMAD4多肽或免疫原性片段。

[0103] 在一些实施方案中，所述乙酰肝素酶同种型1多肽或免疫原性片段、乙酰肝素酶同种型2多肽或免疫原性片段和SMAD4多肽或免疫原性片段的长度各自为8-29个氨基酸。在一些实施方案中，所述乙酰肝素酶同种型1多肽包含SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列，并且所述乙酰肝素酶同种型2多肽包含SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述SMAD4多肽包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫原性片段由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8所示氨基酸总数的约70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％组成。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫原性片段由缺少约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或更多个氨基酸的SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8组成。在一些实施方案中，所述乙酰肝素酶同种型1多肽包含与SEQ ID NO:6至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列，并且其中所述乙酰肝素酶同种型1多肽包含与SEQ ID NO:7至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述SMAD4多肽包含与SEQ ID NO:8至少85％、90％、95％、97％或99％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述组合物还包含佐剂。

[0104] 在本发明的另一个方面，治疗癌症的方法包括向受试者施用本文所述的免疫原性组合物。在一些实施方案中，所述受试者患有癌症或具有患癌症的风险，和/或表现出癌症的一种或多种体征或症状，和/或表现出癌症的一种或多种风险因子。在一些实施方案中，所述癌症是结肠直肠癌、黑色素瘤或肺癌。

[0105] 在本发明的另一个方面，在受试者中诱导免疫应答的方法包括向受试者施用本文描述的免疫原性组合物。在一些实施方案中，所述免疫应答包括一种或多种淋巴细胞的激活。在一些实施方案中，所述一种或多种淋巴细胞包含CD4+ T细胞。在一些实施方案中，所述一种或多种淋巴细胞包含CD8+ T细胞。在一些实施方案中，所述一种或多种淋巴细胞包含NKT细胞、γ-δ T细胞或NK细胞。在一些实施方案中，所述一种或多种淋巴细胞包含CD4+

T细胞、CD8+ T细胞、NKT细胞、γ-δ T细胞和NK细胞的任何组合。在一些实施方案中，所述免疫应答包括一种或多种免疫介质的表达和/或分泌相对于对照升高。在一些实施方案中，所述淋巴细胞信号分子选自免疫介质。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫介质是细胞因子。在一些实施方案中，所述一种或多种细胞因子选自下组：TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-β、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE(也称为RANK L)、MIP3-α、MCP1和不规则趋化因子(fractalkine)。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫介质是可溶性介质。在一些实施方案中，所述一种或多种可溶性介质选自颗粒酶A、颗粒酶B、sFas、sFasL、穿孔素和颗粒溶素。在一些实施方案中，所述一种或多种免疫介质是细胞表面标志物。在一些实施方案中，所述一种或多种细胞表面标志物选自下组：CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137(4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154(CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122(IL-2RB)、CD28、IL7Ra(CD127)、CD38、CD26、CD134(OX-40)、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3(CD366)、CD39、PD1(CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4(CD244)和KLRG1。在一些实施方案中，一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平比对照水平高至少20％、40％、60％、80％、100％、120％、140％、160％、180％或200％。在一些实施方案中，一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平比对照水平的平均值高至少一个、二个或三个标准差表明淋巴细胞激活。在一些实施方案中，一种或多种表达或分泌的免疫介质的水平比对照的中值应答水平高或低至少1、2、3、4或5个绝对中位差(MAD)表明淋巴细胞激活。在一些实施方案中，所述免疫应答包括体液应答和/或细胞应答。在一些实施方案中，所述体液应答包括应答幅度升高或从抗原特异性免疫球蛋白G(IgG)水平和/或抗原特异性中和抗体水平的基线倍数上升。在一些实施方案中，所述体液应答包括IgG滴度从基线上升4倍或更高。在一些实施方案中，所述体液应答包括50％中和抗体滴度从基线上升2倍或更高。在一些实施方案中，所述细胞应答包括颗粒酶B(GrB)的分泌。在一些实施方案中，所述细胞应答包括应答幅度升高或从颗粒酶B(GrB)水平的基线倍数上升。在一些实施方案中，所述细胞应答包括T细胞的IFN-γ分泌增加。在一些实施方案中，所述受试者患有癌症或具有患癌症的风险，和/或表现出癌症的一种或多种体征或症状，和/或表现出一种或多种癌症风险因子。在一些实施方案中，所述癌症是结肠直肠癌、黑素瘤或肺癌。

[0106] 在另一个方面，本公开的特征在于一种制造免疫原性组合物的方法，所述方法包括将通过本文所述的方法鉴定的一种或多种抗原与运载体组合。

[0107] 在一些实施方案中，使用重组DNA技术在合适的宿主细胞中产生所述抗原。在一些实施方案中，所述方法包括将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

[0108] 在另一个方面，本公开的特征在于一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：a.提供、制备或获得包含多种抗原的多种抗原性组合物，每种组合物包含不同的抗原；b.提供、制备或获得目标应答谱，其中所述目标应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如，测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；c.提供、制备或获得受试者应答谱，其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如，测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平；d.将所述目标应答谱与所述受试者应答谱进行比较；e.基于所述比较选择一种或多种抗原；和f.将

一种或多种抗原性组合物的至少一部分配制成药物组合物，所述抗原性组合物包含一种或多种选择的抗原。

[0109] 在一些实施方案中，所述选择步骤包括选择一种或多种抗原，所述抗原提升与对癌症的有益应答相关的免疫介质的表达或分泌，和/或一种或多种抗原，所述抗原抑制和/或遏制与对癌症的有害或无益应答相关的免疫介质的表达或分泌。在一些实施方案中，所述多种抗原性组合物是溶液、冻干的或在合成基质上。

[0110] 在另一个方面，本公开的特征在于一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：制备一种或多种通过本文描述的任何方法鉴定得到的抗原或其片段；组合一种或多种根据所述受试者应答谱选择得到的抗原或其片段；和将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

[0111] 在另一个方面，本公开的特征在于一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：制备一种或多种通过本文描述的任何方法鉴定得到的抗原或其片段；组合一种或多种抗原或其片段，其中根据以下选择得到所述一种或多种抗原或其片段：所述一种或多种抗原是否已显示刺激、抑制和/或遏制所述受试者的淋巴细胞对一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平，和/或是否对所述一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平具有最小效应；和将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

[0112] 在另一个方面，本公开的特征在于一种制造用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法，所述方法包括：制备一种或多种通过本文描述的任何方法鉴定得到的抗原或其片段；组合一种或多种根据所述受试者应答谱选择得到的抗原或其片段；和将所述免疫原性组合物配制成药物组合物。

附图说明

[0113] 当与附图一起阅读时，通过以下各种说明性实施方案的描述，将更全面地理解本文描述的教导。应当理解，下面描述的附图仅用于说明目的，并不旨在以任何方式限制本教导的范围。

[0114] 图1是显示来自接受了免疫检查点阻断疗法的代表性黑素瘤患者的T细胞在上清液中分泌IFNγ的图。将T细胞与自体抗原呈递细胞共培养，所述自体抗原呈递细胞经过了表达各种肿瘤相关抗原的大肠杆菌的诱导(pulsed)。

[0115] 图2是显示刺激$CD4^+$ T细胞在上清液中分泌细胞因子的T细胞抗原数量的图，所述$CD4^+$ T细胞来自于黑素瘤患者，所述黑素瘤患者是免疫检查点阻断疗法的无应答者或应答者。将T细胞与自体抗原呈递细胞共培养，所述自体抗原呈递细胞经过了表达各种肿瘤相关抗原的大肠杆菌的诱导。

[0116] 图3是显示刺激$CD8^+$ T细胞在上清液中分泌细胞因子的T细胞抗原数量的图，所述$CD8^+$ T细胞来自于黑素瘤患者，所述黑素瘤患者是免疫检查点阻断疗法的无应答者或应答者。将T细胞与自体抗原呈递细胞共培养，所述自体抗原呈递细胞经过了表达各种肿瘤相关抗原的大肠杆菌的诱导。

[0117] 图4是显示在经自体抗原呈递细胞刺激后，来自代表性NSCLC患者的T细胞分泌的细胞因子在重复测量间具有良好的一致性的散点图，所述自体抗原呈递细胞经过了表达推定(putative)的新抗原的大肠杆菌的诱导。

[0118] 图5显示了在与经表达有推定的新抗原的大肠杆菌诱导后的自体抗原呈递细胞共培养后，来自代表性NSCLC患者的$CD8^+$ T细胞分泌IFNγ和TNFα的结果，所述$CD8^+$ T细胞在检查点阻断疗法之前和之后收集。

[0119] 图6显示了在与经表达有推定的新抗原的大肠杆菌诱导后的自体抗原呈递细胞共培养后，来自代表性NSCLC患者的$CD4^+$ T细胞分泌IFNγ和TNFα的结果，所述$CD4^+$ T细胞在检查点阻断疗法之前和之后收集。

[0120] 图7是显示通过使用本公开的方法和表位预测算法鉴定的来自代表性NSCLC患者的$CD8^+$特异性T细胞新抗原之间的有限重合的维恩图。

[0121] 图8显示表位预测具有高假阳性率、会遗漏相关抗原并且未能鉴定遏制性和/或抑制性新抗原。

[0122] 图9显示了来自患有结肠直肠癌的代表性患者的T细胞在上清液中分泌的IFNγ和TNF-α。将T细胞与自体抗原呈递细胞共培养，所述自体抗原呈递细胞经过了表达各种肿瘤相关抗原的大肠杆菌的诱导。NG＝霓虹绿。

[0123] 图10显示了对每种TAA产生应答的结肠直肠癌患者的百分比，其通过测量超出平均阴性对照应答三个标准差的IFNγ分泌得到。

[0124] 图11显示了在与抗原呈递细胞共培养后，来自结肠直肠癌患者的$CD8^+$ T细胞的IFNγ和TNF-α分泌的结果，所述抗原呈递细胞经过了表达所述患者独有的31种突变的大肠杆菌的诱导。

[0125] 图12A和12B是展示通过ATLAS和表位预测算法鉴定的$CD8^+$特异性T细胞新抗原之间的有限重合的维恩图。图12A展示预测的表位，所述表位对突变肽(新抗原)的结合亲和力预计低于500nM但对其野生型对应物并不是如此，并且对突变肽的IEDB百分位数等级≤1，但野生型并不是如此。图12B表示这样的表位：无论野生型对应物预测如何，这些表位预测具有低于500nM的结合亲和力或IEDB百分数等级≤1。

[0126] 图13A和13B是展示通过ATLAS和表位预测算法鉴定的$CD8^+$特异性T细胞抑制性和/或遏制性新抗原之间的有限重合的维恩图。图13A展示预测的表位，所述表位对突变肽(新抗原)的结合亲和力预计低于500nM但对其野生型对应物并不是如此，并且其对突变肽的IEDB百分位数等级≤1，但对野生型并不是如此。图13B表示这样的表位：无论野生型对应物预测如何，这些表位预测具有低于500nM的结合亲和力或IEDB百分数等级≤1。

[0127] 图14显示了当使用TNF-α和IFN-γ的分泌作为对推定抗原的回忆应答(recall response)的指标时，在具有疾病的所有阶段的CRC患者中对25个CRC相关TAA的应答谱。

[0128] 图15A和15B显示了对三种新型的经ATLAS鉴定的TAA的高频率T细胞刺激性应答，其与作为治疗性疫苗处于或曾处于临床开发中的三种TAA形成对比。

[0129] 图16显示了来自患有早期或晚期疾病的CRC患者的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞亚群对4种选择的TAA的刺激性应答率，以及TNF-α和IFN-γ细胞因子的释放。

[0130] 图17显示了针对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞亚群以及TNF-α和IFN-γ释放，在健康个体和具有各种疾病状态(息肉或CRC)的供体中针对4种选择的TAA而释放的基准化细胞因子浓度。

[0131] 图18显示了对针对被分析的TAA的T细胞应答的示例性实证性(empirical)确定。显示了单个肺癌患者的示例性数据。以自然对数浓度的形式报告T细胞应答，所述自然对数浓度由MSD标准曲线推得，并相对于患者对阴性对照蛋白的应答进行基准化。

[0132] 图19显示了与先前描述的TAA(NY-ESO-1、MUC1和MAGEA3)相比，$CD4^+$ T细胞对两种新型TAA频繁应答。每个点代表患者对该TAA的应答，所述应答相对于患者对阴性对照蛋白的应答进行了基准化。刺激性应答标为黑色。

[0133] 图20显示了$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞对来自肺癌患者的广泛TAA的应答。

[0134] 图21显示了在肺癌患者的大多数分析的TAA中检测到的抑制性和/或遏制性T细胞应答。

[0135] 图22显示了采用ATLAS鉴定患者特异性的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞应答的新抗原筛选。每个点代表一个技术重复。水平虚线表示临界值，所述临界值分别用于定义在+3和-3绝对中位差(MAD)处的刺激性新抗原和抑制性和/或遏制性新抗原。

[0136] 图23A、23B、23C和23D显示了对I类MHC结合的算法预测不能准确地预测$CD8^+$ T细胞的应答或应答类型。图23A和23C显示了通过算法预测并在ATLAS中观察到的新抗原的总数和重叠。图23B和23D显示将预测结果分为强结合(<150nM)、弱结合(<500nM)或无结合(>＝500nM)。在各个结合预测组中，$CD8^+$ T细胞中没有富集刺激性或抑制性和/或遏制性应答。

[0137] 图24A和24B显示了对于任何突变类型，由ATLAS鉴定的针对候选新抗原的$CD8^+$ T细胞应答均不富集。

[0138] 图25A和25B显示了DNA突变等位基因频率与$CD8^+$ T细胞应答频率不相关。

[0139] 图26A和26B显示了在RNA中检测到突变不能预测候选新抗原是否在$CD8^+$ T细胞中引发回忆应答。

[0140] 图27A和27B显示了由ATLAS鉴定的针对候选新抗原的CD8+ T细胞应答与基因表达不相关。

[0141] 图28显示了在对来自单个患者的$CD8^+$ T细胞的筛选中由6种代表性新抗原引发的不同的细胞因子应答谱。

[0142] 图29显示了健康供体和癌症患者的$CD8^+$ T细胞数据。当按照IFNγ分泌进行分析时，在健康供体队列(cohort)中存在较大的抑制性应答，其大大超过癌症患者队列中的抑制性应答。相反，当考虑TNFα分泌时，癌症队列中存在更强的中位抑制性应答。

[0143] 定义

[0144] 激活：如本文所用，在允许发生抗原特异性识别的条件下，如果在暴露于由抗原呈递细胞(APC)呈递的肽之后，淋巴细胞的活性能够被检测到被调节了，则认为由所述APC呈递的所述肽“激活”了淋巴细胞。可以评估淋巴细胞活性的任何指标以确定淋巴细胞是否被激活，所述指标为例如，T细胞的增殖、受体的磷酸化或去磷酸化、钙通量、细胞骨架重排、免疫介质(如细胞因子或可溶性介质)的表达和/或分泌升高或降低、一种或多种细胞表面标志物的表达升高或降低。

[0145] 施用：本文使用的术语“施用”通常是指将组合物施用给受试者或系统。本领域普通技术人员应当意识到，在适当的情况下，可以使用各种途径向受试者(例如人)施用。例如，在一些实施方案中，施用可以是全身性的或局部的。在一些实施方案中，施用可以是肠内或肠胃外的。在一些实施方案中，可以通过注射(例如，肌肉内、静脉内或皮下注射)进行施用。在一些实施方案中，注射可以包括推注、滴注、灌注或输注。在一些实施方案中，施用可以是局部的。本领域技术人员应当知道用于本文所述特定疗法的合适的施用途径，例如

在www.fda.gov中列出的施用途径中的施用途径，其包括耳穴(耳部)、颊部、结膜、皮肤、牙部、宫颈内膜、内窦、气管内、肠内、硬膜外、羊膜外、体外(extracorporeal)、间质、腹腔内、羊膜腔内、动脉内、关节内、胆管内、支气管内、囊内(intrabursal)、心内、软骨内、尾部内、海绵体内、腔内、脑内、脑池内、角膜内、冠状动脉内、阴茎海绵体内(intracorporus cavernosum)、皮内、结内、椎间盘内、管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、牙龈内、病灶内、管腔内、淋巴内、髓内、脑膜内、肌肉内、眼内、卵巢内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、鼻窦内、脊柱内、滑膜内、腱内、睾丸内、鞘内、胸腔内、管内、肿瘤内、鼓室内、子宫内、血管内、静脉内、静脉推注、静脉滴注、心室内、玻璃体内、喉部、鼻腔、鼻胃管、眼部、口腔、口咽部、肠外、经皮、关节周围、硬膜外、神经周围、牙周、直肠、呼吸(如吸入)、眼球后部、软组织、蛛网膜下腔、结膜下、皮下、舌下、粘膜下、局部、透皮、经粘膜、经胎盘、经气管、输尿管、尿道或阴道施用。在一些实施方案中，施用可涉及电渗透、血液透析、渗透、离子电渗疗法、冲洗和/或封闭敷料。在一些实施方案中，施用可涉及间歇给药(例如，在时间上分开的多个剂量)和/或定期(例如，以相同的时间段分开的个体剂量)给药。在一些实施方案中，施用可以涉及连续给药。

[0146] 抗原：本文使用的术语“抗原”是指引发特异性免疫应答的分子(例如，多肽)。抗原特异性免疫应答也称为适应性免疫应答，由表达抗原受体(例如，T细胞受体、B细胞受体)的淋巴细胞(例如，T细胞、B细胞、NK细胞)介导。在某些实施方案中，抗原是T细胞抗原，并引发细胞免疫应答。在某些实施方案中，抗原是B细胞抗原，并引发体液(即抗体)应答。在某些实施方案中，抗原既是T细胞抗原又是B细胞抗原。本文使用的术语“抗原”包括全长多肽以及所述多肽的部分或免疫原性片段，以及所述多肽内的肽表位(例如，与主要组织相容性复合物(MHC)分子(例如，MHC I类或MHC II类)结合的肽表位)。

[0147] 抗原呈递细胞：“抗原呈递细胞”或“APC”是指呈递MHC I类和/或MHC II类分子上的肽以供T细胞识别的细胞。APC包括具有刺激初始淋巴细胞能力的专职APC(例如，树突细胞、巨噬细胞、B细胞)，以及非专职APC(例如成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、神经胶质细胞)。在某些实施方案中，APC能够内化(例如，内吞)表达有充当候选抗原的异源多肽的文库的成员(例如，细菌细胞文库的细胞)。

[0148] 自溶素多肽：“自溶素多肽”是促进或介导已被真核细胞内化的细胞(例如细菌细胞)的自溶的多肽。在一些实施方案中，自溶素多肽是细菌自溶素多肽。自溶素多肽包括，但不限于，在GenBank®上公开序列编号为NP_388823.1、NP_266427.1和P0AGC3.1的多肽。

[0149] 癌症：本文使用的术语“癌症”是指疾病、障碍或病症，所述疾病、障碍或病症中细胞表现出相对异常的、不受控制的和/或自主的生长，使得它们显示出异常升高的增殖率和/或以细胞增殖显著失控为特征的异常生长表型。在一些实施方案中，癌症可以以一种或多种肿瘤为特征。本领域技术人员知道多种类型的癌症，包括，例如，肾上腺皮质癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、类癌、心脏(cardiac)癌、胆管癌、脊索瘤、慢性骨髓增生性肿瘤、颅咽管瘤、原位导管癌、室管膜瘤、眼内黑色素瘤、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤(GIST)、妊娠滋养细胞疾病、胶质瘤、组织细胞增生症、白血病(例如，急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓性(myeloid)白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性(myelogenous)白血病(CML)、毛细胞白血病、髓性白血病、骨髓性白血病)、淋巴瘤(例如，Burkitt淋巴瘤[非霍奇金淋巴瘤]、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、蕈样真菌病、Sezary综合征、AIDS-相关淋巴

瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤)、黑色素瘤、merkel细胞癌、间皮瘤、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、骨髓增生异常综合征、乳头状瘤病、副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、胸膜肺母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肉瘤(例如,尤文肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、子宫肉瘤、血管肉瘤)、Wilms肿瘤,和/或以下部位的癌症:肾上腺皮质、肛门、阑尾、胆管、膀胱、骨、脑、乳腺、支气管、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、眼、输卵管、胆囊、胃肠道、生殖细胞、头颈部、心脏、肠、肾(例如,Wilms肿瘤)、喉、肝、肺(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、嘴、鼻腔、口腔、卵巢、胰腺、直肠、皮肤、胃、睾丸、喉咙、甲状腺、阴茎、咽、腹膜、垂体、前列腺、直肠、唾液腺、输尿管、尿道、子宫、阴道或外阴。

[0150] 溶细胞素多肽:“溶细胞素多肽”是具有在真核细胞的膜中形成孔的能力的多肽。当在已被真核细胞内化的宿主细胞(例如,细菌细胞)中表达时,溶细胞素多肽能促进将宿主细胞组分(例如,宿主细胞大分子如宿主细胞多肽)释放到所述具有内化作用的胞质溶胶中。在一些实施方案中,溶细胞素多肽是细菌溶细胞素多肽。在一些实施方案中,溶细胞素多肽是细胞质溶细胞素多肽。溶细胞素多肽包括但不限于在美国专利号6,004,815中以及在GenBank®编号NP_463733.1、NP_979614、NP_834769、YP_084586、YP_895748、YP_694620、YP_012823、NP_346351、YP_597752、BAB41212.2、NP_561079.1、YP_001198769和NP_359331.1中公开的序列的多肽。

[0151] 细胞质溶细胞素多肽:“细胞质溶细胞素多肽”是这样的溶细胞素多肽:其具有在真核细胞的膜中形成孔的能力,并且在细菌细胞中被表达成细胞质多肽。细菌细胞不会显著分泌细胞质溶细胞素多肽。细胞质溶细胞素多肽可通过多种方式提供。在一些实施方案中,细胞质溶细胞素多肽是以编码所述细胞质溶细胞素多肽的核酸提供。在一些实施方案中,提供的细胞质溶细胞素多肽附着于珠粒。在一些实施方案中,细胞质溶细胞素多肽具有相对于分泌的溶细胞素多肽的序列改变的序列(例如,通过信号序列的缺失或变化而发生改变,从而使其无功能)。在一些实施方案中,细胞质溶细胞素多肽是细胞质的,因为它在分泌不能的细胞中表达。在一些实施方案中,细胞质溶细胞素多肽是细胞质的,因为其表达所在的细胞不识别与溶细胞素多肽连接的信号序列,也不介导其分泌。在一些实施方案中,细胞质溶细胞素多肽是细菌溶细胞素多肽。

[0152] 异源:本文中提及基因或多肽而使用的术语“异源”是指这样的基因或多肽:在其存在的和/或表达其的生物体中其不是天然存在的,和/或其已经被人为引入了生物体中。在一些实施方案中,异源多肽是本文所述的肿瘤抗原。

[0153] 免疫介质:本文使用的术语“免疫介质”是指影响免疫应答中涉及的细胞和过程的任何分子。免疫介质包括细胞因子、趋化因子、可溶性蛋白质和细胞表面标志物。

[0154] 改善、提升、抑制、刺激、遏制或减少:本文使用的术语“改善”、“提升”、“抑制”、“刺激”、“遏制”、“减少”或其语法等同物指示相对于基线或其他参考测量的值。在一些实施方案中,适宜的参考测量可以是或者包括在除了不存在特定试剂或处理(例如,在其之前和/或之后)外其它都相当的条件下,或者在存在适宜的相当的参考试剂的条件下,在特定系统中(例如,在单个个体中)的测量。特定试剂或处理的效应可以是直接的或间接的。在一些实施方案中,适宜的参考测量可以是或者可以包括在相当的系统中的测量,所述系统已知或预期在存在相关药剂或处理的条件下以特定方式进行应答。在一些实施方案中,如果在允许发生抗原特异性识别的条件下,淋巴细胞在暴露于由抗原呈递细胞(APC)呈递的肽后被

激活至与有益应答相关的表型，则由所述APC呈递的所述肽“刺激”所述淋巴细胞或对所述淋巴细胞是“刺激性的”，所述表型通过例如相对于对照的T细胞的增殖、受体的磷酸化或去磷酸化、钙通量、细胞骨架重排、免疫介质(如细胞因子或可溶性介质)的表达和/或分泌的增加或减少、一种或多种细胞表面标志物的表达的增加或减少观察得到。在一些实施方案中，如果在允许发生抗原特异性识别的条件下，淋巴细胞在暴露于由抗原呈递细胞(APC)呈递的肽后被激活至与有害或无益应答相关的表型，则由所述APC呈递的所述肽“遏制”、“抑制”所述淋巴细胞或对所述淋巴细胞是“抑制性的”，所述表型通过例如相对于对照的T细胞的增殖、受体的磷酸化或去磷酸化、钙通量、细胞骨架重排、免疫介质(如细胞因子或可溶性介质)的表达和/或分泌的增加或减少、一种或多种细胞表面标志物的表达的增加或减少观察得到。

[0155] 侵袭素多肽：“侵袭素多肽”是促进或介导真核细胞摄取细胞(例如，细菌细胞)的多肽。侵袭素多肽在非侵入性细菌细胞中的表达赋予所述细胞进入真核细胞的能力。在一些实施方案中，侵袭素多肽是细菌的侵袭素多肽。在一些实施方案中，侵袭素多肽是耶尔森氏菌侵袭素多肽(例如，包含在GenBank®公开号YP_070195.1中公开的序列的耶尔森氏菌侵袭素多肽)。

[0156] 李斯特菌溶血素O(LLO)：术语“李斯特菌溶血素O”或“LLO”是指单核细胞增生性李斯特菌(Listeria monocytogenes)的李斯特菌溶血素O多肽及保留了成孔能力的其截短形式(例如，LLO的细胞质形式、包括缺乏信号序列的截短形式)。在一些实施方案中，LLO是细胞质LLO。示例性LLO序列示于下面的表1中。

[0157] 多肽：本文使用的术语“多肽”通常具有其本领域公认的含义，即具有至少三个氨基酸的聚合物。但是，本领域普通技术人员应当理解，术语“多肽”应当足够通用至不仅包括具有本文(或在本文中具体提及的参考或数据库中)所述完整序列的多肽，而且还包括代表这些完整多肽的功能片段(即保留至少一种活性的片段)和免疫原性片段的多肽。此外，本领域普通技术人员理解，蛋白质序列通常能耐受一些取代而不破坏活性。因此，本文使用的相关术语“多肽”包括任何这样的多肽：其保留了活性并且与同一类的另一多肽享有至少约30-40％的总体序列同一性，所述总体序列同一性通常大于约50％、60％、70％或80％，并且还通常包括至少一个具有更高同一性的区域(在一个或多个高度保守的区域中通常大于90％或甚至95％、96％、97％、98％或99％)，所述区域通常包括至少3-4个(通常多达20个或更多个)氨基酸。通过分析各种多肽的序列，本领域普通技术人员可以确定具有相似性和/或同一性的其它区域。

[0158] 原代细胞：本文使用的“原代细胞”是指来自生物体的在体外尚未永生化的细胞。在一些实施方案中，原代细胞是直接取自受试者(例如人)的细胞。在一些实施方案中，原代细胞是取自受试者的细胞的后代(例如，已经在体外传代的细胞)。原代细胞包括在培养过程中已被刺激增殖的细胞。

[0159] 应答：在受试者(患者或实验生物体)的情形下使用的“应答”、“应答的”或“应答性”是指由治疗导致或与治疗相关的受试者的病症改变。在某些实施方案中，应答是有益应答。在某些实施方案中，有益应答可以包括稳定受试者的病症(例如，防止或延迟预期或通常在没有治疗的情况下被观察到发生的恶化)、缓解(例如，频率和/或强度的降低)病症的一种或多种症状、和/或病症治愈前景的改善等。在某些实施方案中，对于患有癌症的受试

者，有益应答可包括：所述受试者对癌症疗法或组合疗法具有阳性临床应答；所述受试者对癌症有自发的应答；所述受试者的癌症部分或完全缓解；所述受试者已经清除了癌症；所述受试者未发生过癌症的复发、再现或转移；所述受试者具有阳性癌症预后；所述受试者未经历过对癌症疗法或组合疗法的毒性应答或副作用。在某些实施方案中，对于患过癌症的受试者，过去有过有益应答，或者有益应答正在进行中。

[0160] 在某些实施方案中，应答是有害或无益的应答。在某些实施方案中，有害或无益的应答可包括受试者病症的恶化、病症的一种或多种症状没有改善(例如，频率和/或强度没有降低)、和/或病症的治愈前景退化等。在某些实施方案中，对于患有癌症的受试者，有害或无益的应答可包括：所述受试者对癌症疗法或组合疗法具有阴性临床应答；所述受试者的癌症没有缓解；所述受试者尚未清除癌症；受试者已经发生了癌症的复发、再现或转移；所述受试者具有阴性的癌症预后；所述受试者经历过对癌症疗法或组合疗法的毒性应答或副作用。在某些实施方案中，对于患有癌症的受试者，过去有过有害或无益的应答，或者有害或无益的应答正在进行中。

[0161] 在细胞、器官、组织或细胞组分(例如淋巴细胞)的情形下使用的“应答”、“应答的”或“应答性”是指细胞活性的改变，所述改变的发生是施用或接触试剂(例如肿瘤抗原)的结果或与施用或接触试剂(例如肿瘤抗原)相关。在某些实施方案中，有益应答可以包括与受试者中的阳性临床应答或结果相关的免疫介质表达和/或分泌的增加。在某些实施方案中，有益应答可以包括与受试者中的阴性临床应答或结果相关的免疫介质表达和/或分泌的减少。在某些实施方案中，有害或无益的应答可包括与受试者中的阴性临床应答或结果相关的免疫介质表达和/或分泌的增加。在某些实施方案中，有害或无益的应答可包括与受试者中的阳性临床应答或结果相关的免疫介质表达和/或分泌的减少。在某些实施方案中，应答是临床应答。在某些实施方案中，应答是细胞应答。在某些实施方案中，应答是直接应答。在某些实施方案中，应答是间接应答。在某些实施方案中，“无应答”、“无应答的”或“无应答性”是指最小应答或没有可测得的应答。在某些实施方案中，“最小(minimal)应答”包括没有可测得的应答。在某些实施方案中，可以根据特定标准测量和/或表征应答的存在情况、程度和/或性质。在某些实施方案中，此类标准可包括临床标准和/或客观标准。在某些实施方案中，用于评估应答的技术可包括，但不限于，临床检查、正电子发射断层扫描、胸部X射线、CT扫描、MRI、超声、内窥镜检查、腹腔镜检查、样品中特定标志物的存在情况或水平、细胞学和/或组织学。当目的应答是肿瘤对疗法的应答时，本领域技术人员应当知晓用于评估此类应答(包括例如用于确定肿瘤负荷、肿瘤大小、肿瘤阶段等)的各种已建立的技术。在Therasse et al.,J.Natl.Cancer Inst.,2000,92(3):205-216;和Seymour et al.,Lancet Oncol.,2017,18:e143-52中讨论了用于评估对治疗的应答的方法和指南。可以以任何适当的方式选择具体的应答标准，条件是当比较肿瘤、患者或实验生物体，和/或细胞、器官、组织或细胞组分的组别时，要基于相同或相当的应答率确定标准来评估待比较的组。本领域普通技术人员应能够选择适当的标准。

[0162] 肿瘤：本文使用的术语“肿瘤”是指细胞或组织的异常生长。在一些实施方案中，肿瘤可包括癌前(例如，良性)的、恶性的、转移前的、转移的和/或非转移的细胞。在一些实施方案中，肿瘤与癌症相关或是癌症的表现。在一些实施方案中，肿瘤可以是分散肿瘤或液体肿瘤。在一些实施方案中，肿瘤可以是实体瘤。

具体实施方式

[0163] 免疫检查点抑制剂疗法(例如用于癌症免疫疗法的伊匹单抗、纳武单抗和派姆单抗)的最新进展显示,已经在患有NSCLC以及其他适应症的受试者中产生了显著的功效。美国食品药品管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)已经批准将纳武单抗和派姆单抗用于先前接受过化疗的晚期NSCLC患者。它们证实了T细胞应答在控制肿瘤中的重要性。新抗原(Neoantigen),即,在正常人类基因组中完全不存在的潜在的癌症排斥抗原,被认为与肿瘤的控制有关;但是,由于缺乏可用的工具来以生物学相关且无偏倚的方式确定新抗原,所以很难确定它们以及它们在肿瘤清除中的作用(Schumacher and Schreiber,2015Science 348:69-74,Gilchuk et al.,2015Curr Opin Immunol 34:43-51)

[0164] 以非小细胞肺癌(NSCLC)为例,来自用派姆单抗治疗的患者的NSCLC肿瘤的全外显子组测序显示,肿瘤中较高的非同义突变负荷与改善的客观应答、持久的临床益处和无进展生存期有关(Rizvi et al.,(2015)Science 348(6230):124-8)。在这项研究中,该发现队列的中位非同义突变负荷为209,验证队列的为200。但是,由于突变是通过测序鉴定的,并不意味着它所产生的表位能够被T细胞识别或充当T细胞应答的保护性抗原(Gilchuk et al.,2015Curr Opin Immunol 34:43-51),这使得对新抗原这个词的使用有些不太恰当。在NSCLC中具有200个或更多个T细胞的潜在靶点,不可能对每个预测的表位都进行测试以确定哪些突变充当新抗原,以及哪些新抗原与肿瘤控制的临床证据相关。最近,McGranahan等人的一项研究表明,原发性肺腺癌的克隆性新抗原负荷与总体存活率相关。但是,即使对克隆性新抗原进行富集化,仍然得到50个至约400个范围的潜在抗原靶点(McGranahan et al.,2016Science351:1463-69)。在对伊匹单抗疗法有应答的黑素瘤患者(Snyder et al.,2015NEJM;Van Allen et al.,2015Science)和用派姆单抗治疗的错配修复缺陷性结肠直肠癌患者(Le et al.,2015NEJM)中也描述了类似的发现。

[0165] 本公开提供用于快速鉴定引发T细胞应答特别是引发人类T细胞应答的肿瘤抗原(例如,肿瘤特异性抗原(TSA,或新抗原)、肿瘤相关抗原(TAA)或癌症/睾丸抗原(CTA)),以及可能是潜在的肿瘤抗原的多肽的方法和系统。出于本公开的目的,“肿瘤抗原”包括肿瘤抗原和潜在的肿瘤抗原。如本文所述,本公开所述的方法鉴定出了已知算法未鉴定出的刺激性肿瘤抗原。此外,本公开所述的方法鉴定出了已知算法无法鉴定的遏制性和/或抑制性肿瘤抗原。本公开所述的方法还鉴定出了可能是潜在肿瘤抗原的多肽,即,激活非癌症受试者的T细胞但不激活癌症受试者的T细胞的多肽。本公开还提供了选择肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原的方法、使用所选的肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原的方法、包含所选的肿瘤抗原和潜在肿瘤抗原的免疫原性组合物、以及制备免疫原性组合物的方法。本公开还提供了评估癌症受试者中免疫应答的方法,例如用于鉴定或选择受试者用于启动、继续、改变和/或中止癌症疗法。

[0166] 文库的产生

[0167] 文库是成员(例如,细胞或非细胞颗粒,如病毒颗粒、脂质体或珠粒(例如,用多肽(例如体外翻译的多肽)包被的珠粒,例如,亲和珠粒,例如,抗体包被的珠粒,或结合目的多肽的NTA-Ni珠粒))的集合。根据本公开,文库的成员包括(例如,内部表达或携带)本文所述的目的多肽。在一些实施方案中,文库成员是内部表达本文所述目的多肽的细胞。在一些实施方案中,文库成员是携带目的多肽,和/或与目的多肽结合的颗粒。在测定系统中使用文

库可以在体外同时评估针对多个候选抗原的细胞应答。根据本公开内容，将文库设计成被人抗原呈递细胞内化，使得来自文库成员的肽(包括来自内部表达的目的多肽的肽)被呈递在所述抗原呈递细胞的MHC分子上以供T细胞识别。

[0168] 文库可用于检测由人MHC I类和MHC II类分子呈递的肽的测定中。由内化的文库成员表达的多肽在人细胞的细胞内内吞区室(例如，吞噬体、内体、溶酶体)中被消化，并呈递在MHC II类分子上，其被人$CD4^+$ T细胞识别。在一些实施方案中，除目的多肽外，文库成员还包括溶细胞素多肽。在一些实施方案中，除目的多肽外，文库成员还包括侵袭素多肽。在一些实施方案中，除目的多肽外，文库成员还包括自溶素多肽。在一些实施方案中，向文库成员提供表达溶细胞素多肽的细胞(即，溶细胞素和目的多肽不在同一个细胞中表达，并且将抗原呈递细胞暴露于包括溶细胞素的成员和包括目的多肽的成员，使得所述抗原呈递细胞将两者都内化，并且使得溶细胞素促进目的多肽向抗原呈递细胞的MHC I类途径的递送)。溶细胞素多肽可以在细胞中组成型表达，或者它可以受诱导型表达系统(例如诱导型启动子)的控制。在一些实施方案中，溶细胞素在诱导型启动子的控制下表达，以使对表达所述溶细胞素的细胞的细胞毒性最小化。

[0169] 一旦被人细胞内化，溶细胞素多肽便穿透所述人细胞中的细胞内区室，从而允许由文库成员表达的多肽进入所述人细胞的胞质溶胶。释放到胞质溶胶中的多肽被呈递在MHC I类分子上，其被$CD8^+$ T细胞识别。

[0170] 文库可以包括任何类型的细胞或颗粒，所述细胞或颗粒能被抗原呈递细胞内化并将目的多肽(和在需要溶细胞素多肽的应用中的溶细胞素多肽)递送给抗原呈递细胞以用于本文所述的方法。虽然在本说明书中通篇使用术语“细胞”来指代文库成员，但是应当理解，在一些实施方案中，所述文库成员是非细胞颗粒，例如病毒颗粒、脂质体或珠粒。在一些实施方案中，文库的成员包括编码目的多肽(和溶细胞素多肽)的多核苷酸，并且可以在被抗原呈递细胞内化之前和/或期间被诱导以表达目的多肽(和溶细胞素多肽)。

[0171] 在一些实施方案中，所述溶细胞素多肽对于表达它的文库细胞来说是异源的，并且有助于将由所述文库细胞表达的多肽递送到已经内化了所述文库细胞的人细胞的胞质溶胶中。溶细胞素多肽包括细菌溶细胞素多肽，例如李斯特菌溶血素O(LLO)、链球菌溶血素O(SLO)和穿孔溶解素O(PFO)。其他的溶细胞素多肽描述于美国专利号6,004,815中。在某些实施方案中，文库成员表达LLO。在一些实施方案中，溶细胞素多肽不被文库细胞显著分泌(例如，细胞产生的溶细胞素多肽的分泌少于20％、10％、5％或1％)。例如，溶细胞素多肽是细胞质溶细胞素多肽，例如细胞质LLO多肽(例如，缺乏N-末端信号序列的LLO形式，如Higgins et al.,Mol.Microbiol.31(6):1631-1641,1999中的描述)。示例性的溶细胞素多肽序列示于表1中。表1第二行中所示的李斯特菌溶血素O(Δ3-25)序列与表1第一行中所示的LLO序列相比缺失第3-25位残基，并且是细胞质LLO多肽。在一些实施方案中，溶细胞素在文库宿主细胞中组成型表达。在其他实施方案中，溶细胞素在诱导型启动子的控制下表达。溶细胞素多肽可由与目的多肽相同的载体或不同的载体在文库细胞中表达。

[0172] 表1.示例性溶细胞素多肽

[0173]

多肽名称 （物种）	多肽编号 GI No.	多肽序列
李斯特菌溶血素 O（单核细胞增生性李斯特菌（*Listeria Monocytogenes*））	NP_463733.1 GI:16802248	MKKIMLVFITLILVSLPIAQQTEAKDASAFNKENSISSMAPPA SPPASPKTPIEKKHADEIDKYIQGLDYNKNNVLVYHGDAVT NVPPRKGYKDGNEYIVVEKKKKSINQNNADIQVVNAISSLT YPGALVKANSELVENQPDVLPVKRDSLTLSIDLPGMTNQDN KIVVKNATKSNVNNAVNTLVERWNEKYAQAYPNVSAKIDY DDEMAYSESQLIAKFGTAFKAVNNSLNVNFGAISEGKMQEE VISFKQIYYNVNVNEPTRPSRFFGKAVTKEQLQALGVNAENP PAYISSVAYGRQVYLKLSTNSHSTKVKAAFDAAVSGKSVSG DVELTNIIKNSSFKAVIYGGSAKDEVQIIDGNLGDLRDILKKG ATFNRETPGVPIAYTTNFLKDNELAVIKNNSEYIETTSKAYT DGKINIDHSGGYVAQFNISWDEVNYDPEGNEIVQHKNWSEN NKSKLAHFTSSIYLPGNARNINVYAKECTGLAWEWWRTVID DRNLPLVKNRNISIWGTTLYPKYSNKVDNPIE (SEQ ID NO:1)
李斯特菌溶血素 O（Δ3-25）		MKDASAFNKENSISSMAPPASPPASPKTPIEKKHADEIDKYIQ GLDYNKNNVLVYHGDAVTNVPPRKGYKDGNEYIVVEKKK KSINQNNADIQVVNAISSLTYPGALVKANSELVENQPDVLPV KRDSLTLSIDLPGMTNQDNKIVVKNATKSNVNNAVNTLVER WNEKYAQAYPNVSAKIDYDDEMAYSESQLIAKFGTAFKAV NNSLNVNFGAISEGKMQEEVISFKQIYYNVNVNEPTRPSRFF GKAVTKEQLQALGVNAENPPAYISSVAYGRQVYLKLSTNSH STKVKAAFDAAVSGKSVSGDVELTNIIKNSSFKAVIYGGSAK DEVQIIDGNLGDLRDILKKGATFNRETPGVPIAYTTNFLKDN ELAVIKNNSEYIETTSKAYTDGKINIDHSGGYVAQFNISWDE VNYDPEGNEIVQHKNWSENNKSKLAHFTSSIYLPGNARNIN VYAKECTGLAWEWWRTVIDDRNLPLVKNRNISIWGTTLYP KYSNKVDNPIE(SEQ ID NO:2)
链球菌溶血素 O （化脓性链球菌（*Streptococcus pyogenes*））	BAB41212.2 GI:71061060	MSNKKTFKKYSRVAGLLTAALIIGNLVTANAESNKQNTAST ETTTTSEQPKPESSELTIEKAGQKMDDMLNSNDMIKLAPKE MPLESAEKEEKKSEDKKKSEEDHTEEINDKIYSLNYNELEVL AKNGETIENFVPKEGVKKADKFIVIERKKKNINTTPVDISIIDS VTDRTYPAALQLANKGFTENKPDAVVTKRNPQKIHIDLPGM GDKATVEVNDPTYANVSTAIDNLVNQWHDNYSGGNTLPAR TQYTESMVYSKSQIEAALNVNSKILDGTLGIDFKSISKGEKK VMIAAYKQIFYTVSANLPNNPADVFDKSVTFKDLQRKGVSN EAPPLFVSNVAYGRTVFVKLETSSKSNDVEAAFSAALKGTD VKTNGKYSDILENSSFTAVVLGGDAAEHNKVVTKDFDVIRN VIKDNATFSRKNPAYPISYTSVFLKNNKIAGVNNRTEYVETT STEYTSGKINLSHQGAYVAQYEILWDEINYDDKGKEVITKR RWDNNWYSKTSPFSTVIPLGANSRNIRIMARECTGLAWEW WRKVIDERDVKLSKEINVNISGSTLSPYGSITYK (SEQ ID NO:3)

[0174]

穿孔溶解素 O （产气荚膜梭菌（*Clostridium perfringens*））	NP_561079.1 GI:18309145	MIRFKKTKLIASIAMALCLFSQPVISFSKDITDKNQSIDSGISSL SYNRNEVLASNGDKIESFVPKEGKKTGNKFIVVERQKRSLTT SPVDISIIDSVNDRTYPGALQLADKAFVENRPTILMVKRKPIN INIDLPGLKGENSIKVDDPTYGKVSGAIDELVSKWNEKYSST HTLPARTQYSESMVYSKSQISSALNVNAKVLENSLGVDFNA VANNEKKVMILAYKQIFYTVSADLPKNPSDLFDDSVTFNDL KQKGVSNEAPPLMVSNVAYGRTIYVKLETTSSSKDVQAAFK ALIKNTDIKNSQQYKDIYENSSFTAVVLGGDAQEHNKVVTK DFDEIRKVIKDNATFSTKNPAYPISYTSVFLKDNSVAAVHNK TDYIETTSTEYSKGKINLDHSGAYVAQFEVAWDEVSYDKEG NEVLTHKTWDGNYQDKTAHYSTVIPLEANARNIRIKARECT GLAWEWWRDVISEYDVPLTNNINVSIWGTTLYPGSSITYN (SEQ ID NO:4)
肺炎球菌溶血素 （肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*））	NP_359331.1 GI:933687	MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPD EFVVIERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVVDETLLE NNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGA VNDLLAKWHQDYGQVNNVPARMQYEKITAHSMEQLKVKF GSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDAV KNPGDVFQDTVTVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYL KLETTSKSDEVEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKA VILGGDPSSGARVVTGKVDMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISY TTSFLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAY VAQYYITWDELSYDHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTS IPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWWRTVYEKTDLPLVRKRT ISIWGTTLYPQVEDKVEND (SEQ ID NO:5)

[0175] 在一些实施方案中，文库成员(例如，是细菌细胞的文库成员)包括促进被抗原呈递细胞摄取的侵袭素。在一些实施方案中，文库成员包括促进抗原呈递细胞内文库成员自溶的自溶素。在一些实施方案中，文库成员包括侵袭素和自溶素两者。在一些实施方案中，文库成员是大肠杆菌细胞，其包括侵袭素和/或自溶素。在各种实施方案中，在也利用非专职抗原呈递细胞或来自细胞系的抗原呈递细胞的方法中，使用表达侵袭素和/或自溶素的文库细胞。Isberg et al.(Cell,1987,50:769-778)，Sizemore et al.(Science,1995,270:299-302)和Courvalin et al.(C.R.Acad.Sci.Paris,1995,318:1207-12)描述了侵袭素的表达以实现靶细胞对细菌的内吞作用。以下文献描述了自溶素：Cao et al.,Infect.Immun.1998,66(6):2984-2986;Margot et al.,J.Bacteriol.1998,180(3):749-752;Buist et al.,Appl.Environ.Microbiol.,1997,63(7):2722-2728;Yamanaka et al.,FEMS Microbiol.Lett.,1997,150(2):269-275;Romero et al.,FEMS Microbiol.Lett.,1993,108(1):87-92;Betzner and Keck,Mol.Gen.Genet.,1989,219(3):489-491;Lubitz et al.,J.Bacteriol.,1984,159(1):385-387;和Tomasz et al.,J.Bacteriol.,1988,170(12):5931-5934。在一些实施方案中，自溶素具有允许延迟裂解的特征，例如，自溶素是温度敏感的或时间敏感的(参见，例如，Chang et al.,1995,J.Bact.177,3283-3294;Raab et al.,1985,J.Mol.Biol.19,95-105;Gerds et al.,1995,Mol.Microbiol.17,205-210)。有用的溶细胞素还包括成瘾(毒药/解毒剂)自溶素(参见，例如，Magnuson R,et al.,1996,J.Biol.Chem.271(31),18705-18710;Smith A S,et al.,1997,Mol.Microbiol.26(5),961-970)。

[0176] 在一些实施方案中，文库的成员包括细菌细胞。在某些实施方案中，文库包括非致病性的、非毒性细菌细胞。用作文库成员的细菌的实例包括大肠杆菌(E.coli)、分枝杆菌、单核细胞增生性李斯特氏菌(Listeria monocytogenes)、弗氏志贺氏菌(Shigella flexneri)、枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)或沙门氏菌(Salmonella)。

[0177] 在一些实施方案中，文库的成员包括真核细胞(例如，酵母细胞)。在一些实施方案

中,文库的成员包括病毒(例如噬菌体)。在一些实施方案中,文库的成员包括脂质体。制备包含溶细胞素的脂质体的方法和其它试剂描述于Kyung-Dall等人的美国专利号5,643,599中。在一些实施方案中,文库的成员包括珠粒。制备由珠粒组成的文库的方法描述于例如Lam et al.,Nature 354:82-84,1991、美国专利号5,510,240和7,262,269,以及本文引用的参考文献中。

[0178] 在某些实施方案中,通过将编码目的多肽或其部分的多核苷酸克隆到载体中来构建文库,所述载体在所述文库的细胞中表达目的多肽。可以以合成的方式合成多核苷酸。可以通过设计扩增多核苷酸的引物来克隆多核苷酸。可以通过使用可用的软件来设计引物,例如Primer3Plus(可从以下URL获取:bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi;参见Rozen and Skaletsky,于:Krawetz S,Misener S(eds)Bioinformatics Methods and Protocols:Methods in Molecular Biology.Humana Press,Totowa,NJ,pp.365-386,2000)。用于设计引物的其他方法是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,构建引物以产生截短的、和/或缺乏疏水区(例如,信号序列或跨膜区)的多肽以促进有效表达。可以使用可用的软件(参见,例如,Dyrløv et al.,J.Mol.Biol.,340:783-795,2004,和以下URL:cbs.dtu.dk/services/SignalP/)确定预测的信号序列和预测的信号序列切割位点在给定的开放阅读框(ORF)序列中的位置。例如,如果预测信号序列位于给定多肽序列的N末端20个氨基酸处,则将引物设计成与编码所述N末端20个氨基酸的核苷酸的下游的编码序列退火,使得扩增的序列编码缺少该信号序列的产物。

[0179] 引物也可以被设计成包括便于后续克隆步骤的序列。ORF可以直接从基因组DNA(例如,肿瘤细胞的基因组DNA)扩增得到,或者从由通过肿瘤细胞表达的mRNA的逆转录(RT-PCR)产生的多核苷酸扩增得到。例如当目的基因组序列含有内含子区域时,mRNA的RT-PCR是有用的。将PCR扩增得到的ORF克隆到合适的载体中,并且可以在用于免疫学测定之前验证ORF的大小、序列和表达。

[0180] 在一些实施方案中,将编码目的多肽的多核苷酸与编码标签(例如,N-末端或C-末端表位标签)或报告蛋白(例如,荧光蛋白)的序列连接。表位标签和报告蛋白促进所表达多肽的纯化,并且可以允许人们验证给定多肽在文库宿主细胞中的正确表达(例如,在将所述细胞用于筛选之前进行验证)。有用的表位标签包括,例如,多组氨酸(His)标签、来自副粘病毒的P和V蛋白的V5表位标签、血凝素(HA)标签、myc标签等。在一些实施方案中,将编码目的多肽的多核苷酸与编码标签的序列融合,所述标签是已知的抗原表位(例如,模式抗原(如卵清蛋白)的MHC I类和/或MHC II类限制性T细胞表位),并且其可用于验证目的多肽是否被表达以及多肽-标签融合蛋白是否在抗原呈递测定中被加工和呈递。在一些实施方案中,标签包括鼠T细胞(例如鼠T细胞系)的T细胞表位。在一些实施方案中,将编码目的多肽的多核苷酸与促进纯化的标签和是已知的抗原表位的标签连接。有用的报告蛋白包括天然存在的荧光蛋白及其衍生物,例如绿色荧光蛋白(维多利亚多管发光水母Aequorea Victoria)和霓虹绿(Branchiostoma lanceolatum)。也可从商业来源获得以合成的方式衍生的荧光和生色蛋白质组。

[0181] 将编码目的多肽的多核苷酸克隆到表达载体中以引入文库宿主细胞中。各种载体系统都可用于促进多核苷酸的克隆和操作(例如Gateway®克隆系统(Invitrogen))。本领

域技术人员知道,表达载体包括驱动由文库宿主细胞中多核苷酸编码的目的多肽的产生的元件(例如,启动子和其他调节元件)。在一些实施方案中,多肽的表达受诱导元件(仅举几个例子,例如,诱导型启动子如IPTG或阿拉伯糖诱导型启动子,或IPTG-诱导型噬菌体T7 RNA聚合酶系统,乳糖(lac)启动子,色氨酸(trp)启动子,tac启动子,trc启动子,噬菌体λ启动子,碱性磷酸酶(phoA)启动子;参见Cantrell,Meth.in Mol.Biol.,235:257-276,Humana Press,Casali and Preston,Eds.)的控制。在一些实施方案中,多肽被表达为细胞质多肽。在一些实施方案中,用于多肽表达的载体是在文库宿主细胞中具有高拷贝数的载体。在一些实施方案中,用于表达的载体具有大于25、50、75、100、150、200或250拷贝/细胞的拷贝数。在一些实施方案中,用于表达的载体具有ColE1复制起点。用于在细菌中表达多肽的有用载体包括pET载体(Novagen)、Gateway®pDEST载体(Invitrogen)、pGEX载体(Amersham Biosciences)、pPRO载体(BD Biosciences)、pBAD载体(Invitrogen)、pLEX载体(Invitrogen)、pMAL™载体(New England BioLabs)、pGEMEX载体(Promega)和pQE载体(Qiagen)。用于产生噬菌体文库的载体系统是已知的,包括Novagen T7Select®载体和New England Biolabs的Ph.D.™肽展示克隆系统(Peptide Display Cloning System)。

[0182] 在一些实施方案中,文库宿主细胞表达(组成型地表达或在诱导下表达,取决于所选择的表达系统)的目标多肽占总细胞蛋白质的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%。在一些实施方案中,在文库成员(例如,细胞、病毒颗粒、脂质体、珠粒)中或文库成员上可得的多肽水平是这样的水平:其使得暴露于足够量的文库成员的抗原呈递细胞呈现在MHC分子的多肽表位的密度与由用纯化的肽诱导的抗原呈递细胞呈现的密度相当。

[0183] 已有一些有效地、大规模地生产文库的方法。例如,位点特异性重组酶或稀有切割限制酶可用于在正确方向上的表达载体和阅读框架之间转移多核苷酸(Walhout et al.,Meth.Enzymol.328:575-592,2000;Marsischky et al.,Genome Res.14:2020-202,2004;Blommel et al.,Protein Expr.Purif.47:562-570,2006)。

[0184] 对于产生脂质体文库,可以将表达的多肽(例如,纯化的或部分纯化的多肽)包埋在脂质体膜中,如Wassef等人的美国专利号4,863,874;Wheatley等人的美国专利号4,921,757;Huang等人的美国专利号4,925,661;或Martin等人的美国专利号5,225,212中所述。

[0185] 可以将文库设计成包括全长多肽和/或多肽的一部分。全长多肽的表达使得可用于由人抗原呈递细胞呈递的表位最大化,从而提升鉴定抗原的可能性。但是,在一些实施方案中,为了实现有效表达,表达多肽的一部分或以其他方式改变的多肽是有用的。例如,在一些实施方案中,对编码大(例如,大于1,000个氨基酸)的多肽或具有扩展的疏水区、信号肽、跨膜结构域或引起细胞毒性的结构域的多肽的多核苷酸进行修饰(例如,通过C-末端截短,N-末端截短或内部缺失进行修饰)以降低细胞毒性并允许文库细胞的有效表达,这反过来有助于在人细胞上呈递被编码的多肽。其他类型的修饰如点突变或密码子优化,也可用于增强表达。

[0186] 包含在文库中的多肽的数量是可以变化的。例如,在一些实施方案中,可以将文库设计成从靶细胞(例如肿瘤细胞)的ORF的至少5%、10%、15%、20%、25%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或更多表达多肽。在一些实施方案中,文库表达至少10、15、20、25、30、40、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、2500、5000、10,000或更

多种不同的目的多肽，每种可以代表由单个全长多核苷酸或其部分编码的多肽。

[0187] 在一些实施方案中，测定可以专注于鉴定分泌多肽、细胞表面表达的多肽或毒力决定簇等抗原，以鉴定可能是体液和细胞两者介导的免疫应答的靶点的抗原。

[0188] 除了目的多肽之外，文库可以包括标签或报告蛋白，其允许人们容易地纯化、分析或评估目的多肽的MHC呈递情况。在一些实施方案中，由文库表达的多肽包括C-末端标签，其包括来自模式抗原(例如鸡卵清蛋白(OVA))的MHC I类和MHC II类限制性T细胞表位。使用这些表位验证文库蛋白的表达和MHC呈递。在一些实施方案中，表位分别是$OVA_{247-265}$和$OVA_{258-265}$，对应于在GenBank®检索号NP_990483下的氨基酸序列中的位置。可以使用特异性识别这些表位的T细胞杂交瘤(例如，通过H2-K^b限制的B3Z T杂交瘤细胞和通过H2-A^k限制的KZO T杂交瘤细胞)通过抗原呈递测定来验证连接后的ORF的表达和呈递。

[0189] 可以在阵列上(例如，在固体支持物如96孔板上)提供多组文库成员(例如，细菌细胞)并分离，使得每个位置上的成员表达不同的目的多肽，或一组不同的目的多肽。

[0190] 下文详细描述了使用文库成员鉴定T细胞抗原的方法。除了这些方法之外，文库成员还可用于鉴定B细胞抗原的测定中。例如，从包含目的多肽的文库成员制得的裂解物可用于筛选包含来自受试者(例如，已暴露于目的感染物的受试者，具有癌症的受试者和/或对照受试者)的抗体(例如，血清样品)的样品，以确定存在于所述受试者中的抗体是否与目的多肽反应。用于评估抗体反应性的合适的方法是已知的并且包括例如ELISA测定。

[0191] 目的多肽

[0192] 在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可用于鉴定和/或检测针对目的多肽的免疫应答。在一些实施方案中，目的多肽由来自靶肿瘤细胞的ORF编码，并且文库成员包括(例如，内部表达或携带)来自靶肿瘤细胞的ORF。在一些这样的实施方案中，文库可用于本文所述的方法，以评估针对由一种或多种ORF编码的一种或多种目的多肽的免疫应答。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种目的多肽鉴定为刺激性抗原(例如，刺激免疫应答如T细胞应答(例如一种或多种免疫介质的表达和/或分泌))。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种目的多肽鉴定为对免疫应答(例如，一种或多种免疫介质的表达和/或分泌)具有最小效应或没有效应的抗原或潜在抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种目的多肽鉴定为抑制性和/或遏制性抗原(例如，抑制、遏制、下调、损害和/或阻止免疫应答如T细胞应答(例如一种或多种免疫介质的表达和/或分泌))。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种目的多肽鉴定为肿瘤抗原或潜在的肿瘤抗原，例如肿瘤特异性抗原(TSA，或新抗原)、肿瘤相关抗原(TAA)或癌症/睾丸抗原(CTA)。

[0193] 在一些实施方案中，目的多肽是推定的肿瘤抗原，并且本文描述的方法和组合物可用于鉴定和/或检测针对一种或多种推定的肿瘤抗原的免疫应答。例如，文库的成员包括(例如，内部表达或携带)推定的肿瘤抗原(例如，先前被鉴定(例如，通过第三方鉴定)作为肿瘤抗原的多肽，例如，使用除本公开所述的方法之外的其他方法鉴定为肿瘤抗原的多肽)。在一些实施方案中，推定的肿瘤抗原是本文所述的肿瘤抗原。在一些这样的实施方案中，此类文库可用于评估此类推定的肿瘤抗原是否和/或以何种程度介导免疫应答。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种推定的肿瘤抗原鉴定为刺激性抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种推定的肿瘤抗原鉴定为对免疫应答具有最小

效应或没有效应的抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种推定的肿瘤抗原鉴定为抑制性和/或遏制性抗原。

[0194] 在一些实施方案中，目的多肽是预先选择的肿瘤抗原，并且本文所述的方法和组合物可用于鉴定和/或检测针对一种或多种预先选择的肿瘤抗原的免疫应答。例如，在一些实施方案中，文库的成员包括(例如，内部表达或携带)使用本公开所述的方法和/或使用除本公开所述的方法之外的其他方法鉴定为肿瘤抗原的一种或多种多肽。在一些这样的实施方案中，此类文库可用于评估此类肿瘤抗原是否和/或以何种程度介导由来自一个或多个受试者(例如，患有癌症的受试者和/或对照受试者)的免疫细胞产生的免疫应答，以获得本文所述的一个或多个应答谱。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种预先选择的肿瘤抗原鉴定为对一个或多个受试者的刺激性抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种预先选择的肿瘤抗原鉴定为对一个或多个受试者的免疫应答具有最小效应或没有效应的抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种预先选择的肿瘤抗原鉴定为对一个或多个受试者的抑制性和/或遏制性抗原。

[0195] 在一些实施方案中，目的多肽是已知的肿瘤抗原，并且本文描述的方法和组合物可用于鉴定和/或检测针对一种或多种已知肿瘤抗原的免疫应答。例如，在一些实施方案中，文库的成员包括(例如，内部表达或携带)使用本公开所述的方法和/或使用除本公开所述的方法之外的其他方法鉴定为肿瘤抗原的一种或多种多肽。在一些这样的实施方案中，此类文库可用于评估此类肿瘤抗原是否和/或以何种程度介导由来自一个或多个受试者(例如，患有癌症的受试者和/或对照受试者)的免疫细胞产生的免疫应答，以获得本文所述的一个或多个应答谱。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种已知的肿瘤抗原鉴定为对一个或多个受试者的刺激性抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种已知的肿瘤抗原鉴定为对一个或多个受试者的免疫应答具有最小效应或没有效应的抗原。在一些实施方案中，本公开内容所述的方法将一种或多种已知的肿瘤抗原鉴定为对一个或多个受试者的抑制性和/或遏制性抗原。

[0196] 在一些实施方案中，目的多肽是潜在的肿瘤抗原，并且本文所述的方法和组合物可用于鉴定和/或检测针对一种或多种潜在肿瘤抗原的免疫应答。例如，在一些实施方案中，文库的成员包括(例如，内部表达或携带)使用本公开所述的方法和/或使用除本公开所述的方法之外的其他方法鉴定为目的多肽的一种或多种多肽，例如，编码与肿瘤相关的突变的多肽。在一些这样的实施方案中，此类文库可用于评估此类多肽是否和/或以何种程度介导由来自一个或多个受试者(例如，患有癌症的受试者和/或对照受试者)的免疫细胞产生的免疫应答，以获得本文所述的一个或多个应答谱。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种多肽鉴定为对一个或多个受试者的刺激性抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种多肽鉴定为对一个或多个受试者的免疫应答具有最小效应或没有效应的抗原。在一些实施方案中，本公开所述的方法将一种或多种多肽鉴定为一个或多个受试者的抑制性和/或遏制性抗原。

[0197] 肿瘤抗原

[0198] 本文所述的方法和系统中使用的目的多肽包括肿瘤抗原和潜在的肿瘤抗原，例如肿瘤特异性抗原(TSA，或新抗原)、肿瘤相关抗原(TAA)和/或癌症/睾丸抗原(CTA)。示例性肿瘤抗原包括MART-1/MelanA(MART-I或MLANA)、gp100(Pmel 17或SILV)、酪氨酸酶、TRP-1、

TRP-2、MAGE-1、MAGE-3(也称为HIP8)、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15、降钙素、钙视网膜蛋白、癌胚抗原(CEA)、嗜铬粒蛋白、细胞角蛋白、结蛋白、上皮细胞膜蛋白(EMA)、因子VIII、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、Gross囊性疾病液蛋白(GCDFP-15)、HMB-45、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、抑制素、淋巴细胞标志物、MART-1(Melan-A)、Myo D1、肌肉特异性肌动蛋白(MSA)、神经丝、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胎盘碱性磷酸酶(PLAP)、前列腺特异性抗原、PTPRC(CD45)、S100蛋白、平滑肌肌动蛋白(SMA)、突触素、甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子-1、肿瘤M2-PK、波形蛋白、p53、Ras、HER-2/neu、BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔病毒抗原(如EBNA1)、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6或E7(HPV_E6或HPV_E7)、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO-1(也称为CTAG1B)、erbB、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、β-连环蛋白、CDK4、Mum-1、p 15、p 16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白(AFP)、β-HCG、BCA225、BTAA、CA 125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、MUC16、IL13Rα2、FRα、VEGFR2、Lewis Y、FAP、EphA2、CEACAM5、EGFR、CA6、CA9、GPNMB、EGP1、FOLR1、内皮受体、STEAP1、SLC44A4、Nectin-4、AGS-16、鸟苷酸环化酶C、MUC-1、CFC1B、整合素α3链(a3b1的、一种层粘连蛋白受体链)、TPS、CD19、CD20、CD22、CD30、CD31、CD72、CD180、CD171(L1CAM)、CD123、CD133、CD138、CD37、CD70、CD79a、CD79b、CD56、CD74、CD166、CD71、CD34、CD99、CD117、CD80、CD28、CD13、CD15、CD25、CD10、CLL-1/CLEC12A、ROR1、Glypican3(GPC3)、间皮素、CD33/IL3Ra、c-Met、PSCA、PSMA、Glycolipid F77、EGFRvIII、BCMA、GD-2、PSAP、Prostein(也称为P501S)、PSMA、存活蛋白(survivin)(也称为BIRC5),以及MAGE-A3、MAGEA2、MAGEA4、MAGEA6、MAGEA9、MAGEA10、MAGEA12、BIRC5、CDH3、CEACAM3、CGB_同种型2、ELK4、ERBB2、HPSE1、HPSE2、KRAS_同种型1、KRAS_同种型2、MUC1、SMAD4、TERT,2.TERT.3、TGFBR2、EGAG9_同种型1、TP53、CGB_同种型1、IMPDH2、LCK、血管生成素-1(Ang1)(也称为ANGPT1)、XIAP(也称为BIRC4)、半乳糖凝集素-3(也称为LGALS3)、VEGF-A(也称为VEGF)、ATP6S1(也称为ATP6AP1)、MAGE-A1、cIAP-1(也称为BIRC2)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、半乳糖凝集素-9(也称为LGALS9)、颗粒体蛋白前体PGRN(也称为颗粒蛋白)、OGFR、MLIAP(也称为BIRC7)、TBX4(也称为ICPPS、SPS或T-盒4(T-Box4))、分泌性白细胞蛋白抑制因子(Slpi)(又称抗白细胞蛋白酶)、Ang2(又称ANGPT2)、半乳糖凝集素-1(也称为LGALS1)、TRP-2(也称为DCT)、hTERT(端粒酶逆转录酶)酪氨酸酶相关蛋白1(TRP-1、TYRP1)、NOR-90/UBF-2(也称为UBTF)、LGMN、SPA17、PRTN3、TRRAP_1、TRRAP_2、TRRAP_3、TRRAP_4、MAGEC2、PRAME、SOX10、RAC1、HRAS、GAGE4、AR、CYP1B1、MMP8、TYR、PDGFRB、KLK3、PAX3、PAX5、ST3GAL5、PLAC1、RhoC、MYCN、REG3A、CSAG2、CTAG2-1a、CTAG2-1b、PAGE4、BRAF、GRM3、ERBB4、KIT、MAPK1、MFI2、SART3、ST8SIA1、WDR46、AKAP-4、RGS5、FOSL1、PRM2、ACRBP、CTCFL、CSPG4、CCNB1、MSLN、WT1、SSX2、KDR、ANKRD30A、MAGED1、MAP3K9、XAGE1B、PREX2、CD276、TEK、AIM1、ALK、FOLH1、GRIN2A MAP3K5以及任何前述肿瘤抗原的一种或多种同种型。示例性肿瘤抗原提供在随附的序列列表中。

[0199] 肿瘤特异性抗原(TSA,或新抗原)是在正常宿主基因组中不被编码的肿瘤抗原(参见,Yarchoan et al.,Nat.Rev.Cancer.2017Feb 24.doi:10.1038/nrc.2016.154;Gubin et al.,J.Clin.Invest.125:3413-3421(2015))。在一些实施方案中,TSA起因于体细胞突

变和/或其他遗传改变。在一些实施方案中,TSA起因于错义或框内(in-frame)突变。在一些实施方案中,TSA起因于移码突变或终止密码子缺失突变。在一些实施方案中,TSA起因于插入或缺失突变。在一些实施方案中,TSA起因于复制或重复扩增突变。在一些实施方案中,TSA起因于剪接变体或不正确的剪接。在一些实施方案中,TSA起因于基因融合。在一些实施方案中,TSA起因于易位。在一些实施方案中,TSA包括致癌病毒蛋白。例如,就像与Merkel细胞多瘤病毒(MCPyV)相关的Merkel细胞癌(MCC)以及与人乳头瘤病毒(HPV)相关的宫颈癌、口咽癌和其他部位的癌症一样,TSA包括由病毒开放阅读框编码的蛋白质。出于本公开的目的,术语"突变"包括可以产生抗原的所有突变和遗传改变,所述抗原在受试者的癌症或肿瘤细胞的基因组中被编码但在同一受试者的正常细胞或非癌细胞中不被编码。在一些实施方案中,TSA对受试者是特异性的(个体的)。在一些实施方案中,多个受试者(例如,患有癌症的受试者中有少于1%、1-3%、1-5%、1-10%或更多的受试者)共享TSA。在一些实施方案中,由多个受试者共享的TSA可以是已知的或预先选择的。

[0200] 在一些实施方案中,TSA由来自病毒的开放阅读框编码。例如,可以将文库设计成表达来自以下病毒之一的多肽:免疫缺陷病毒(例如,人类免疫缺陷病毒(HIV)如HIV-1,HIV-2)、肝炎病毒(例如,乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、甲型肝炎病毒、非A和非B型肝炎病毒)、疱疹病毒(如单纯疱疹病毒I型(HSV-1)、HSV-2、水痘-带状疱疹病毒、爱泼斯坦巴尔病毒、人巨细胞病毒、人疱疹病毒6型(HHV-6)、HHV-7、HHV-8)、痘病毒(例如天花、牛痘、猴痘、传染性软疣病毒)、流感病毒、人乳头瘤病毒、腺病毒、鼻病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、狂犬病病毒、柯萨奇病毒、人T细胞白血病病毒(I型、II型和III型)、副流感病毒、副粘病毒、脊髓灰质炎病毒、轮状病毒、鼻病毒、风疹病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、腺病毒、黄热病病毒、诺沃克病毒、西尼罗河病毒、登革热病毒、严重急性呼吸系统综合症冠状病毒(SARS-CoV)、布尼亚病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、东部马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、流行性乙型脑炎病毒、圣路易斯脑炎病毒、胡宁病毒、拉沙病毒和淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒。还可以根据本文描述的方法生产和使用其他病毒的文库。

[0201] 肿瘤特异性抗原是本领域已知的,其中任何都可用于本文所述的方法中。在一些实施方案中,通过使用下一代测序技术对来自患有癌症的受试者的肿瘤组织和健康组织的基因组和/或外显子组进行测序来确定编码作为潜在或推定的新抗原的多肽的基因序列。在一些实施方案中,使用下一代测序技术对基于突变频率和编码潜在或推定的新抗原的能力所选择的基因进行测序。下一代测序适用于基因组测序、基因组重测序、转录组分析(RNA-Seq)、DNA-蛋白质相互作用(ChIP-测序)和表观基因组表征(de Magalhaes et al.(2010)Ageing Research Reviews 9(3):315-323;Hall N(2007)J.Exp.Biol.209(Pt 9):1518-1525;Church(2006)Sci.Am.294(1):46-54;ten Bosch et al.(2008)Journal of Molecular Diagnostics 10(6):484-492;Tucker T et al.(2009)The American Journal of Human Genetics 85(2):142-154)。下一代测序可用于快速揭示离散突变的存在情况,例如单个肿瘤中的编码突变,例如单个氨基酸变化(如错义突变,框内突变)或由移码突变产生的新的氨基酸延伸、缺失、基因融合、终止密码子中的通读突变、复制或重复扩增突变、剪接变体或不正确剪接的内含子的翻译、以及易位(例如,"neoORF")。

[0202] 用于鉴定潜在或推定的新抗原的另一种方法是直接蛋白质测序。使用多维MS技术(MSn)(包括串联质谱(MS/MS)对酶促消化物进行的蛋白质测序也可用于鉴定新抗原。这种

蛋白质组学方法可用于快速、高度自动化的分析(参见,Gevaert et al.,Electrophoresis 21:1145-1154(2000))。用于对未知蛋白质进行从头测序的高通量方法也可用来分析受试者肿瘤的蛋白质组以鉴定表达的潜在或推定的新抗原。例如,元(meta)鸟枪蛋白质测序可用于鉴定表达的潜在或推定的新抗原(参见Guthals et al.(2012)Molecular and Cellular Proteomics 11(10):1084-96)。

[0203] 还可以使用MHC多聚体鉴定潜在的或推定的新抗原,以鉴定新抗原特异性T细胞应答。例如,可以通过使用基于MHC四聚体的筛选技术对患者样品中的新抗原特异性T细胞应答进行高通量分析(参见Hombrink et al.(2011)PLoS One;6(8):e22523;Hadrup et al.(2009)Nature Methods,6(7):520-26;van Rooij et al.(2013)Journal of Clinical Oncology,31:1-4;和Heemskerk et al.(2013)EMBO Journal,32(2):194-203)。

[0204] 在一些实施方案中,本文所述的文库可以包括通过使用这些方法中的一种鉴定的一种或多种已知或预先选择的肿瘤特异性抗原,或一种或多种潜在或推定的肿瘤特异性抗原。

[0205] 肿瘤相关抗原(TAA)包括在正常基因组中编码的蛋白质(参见,Ward et al.,Adv.Immunol.130:25-74(2016)))。在一些实施方案中,TAA是正常分化抗原或异常表达的正常蛋白质。过表达的具有生长/存活促进功能的正常蛋白质如Wilms肿瘤1(WT1)(Ohminami et al.,Blood 95:286-293(2000))或Her2/neu(Kawashima et al.,Cancer Res.59:431-435(1999))是直接参与致癌过程的TAA。蛋白质的翻译后修饰(例如磷酸化)也可导致TAA的形成(Doyle,J.Biol.Chem.281:32676-32683(2006);Cobbold,Sci.Transl.Med.5:203ra125(2013))。通常多个受试者(例如,患有癌症的受试者中有少于1%、1-3%、1-5%、1-10%、1-20%或更多的受试者)共用TAA。在一些实施方案中,TAA是已知的或预先选择的肿瘤抗原。在一些实施方案中,对于个体受试者来说,TAA是潜在的或推定的肿瘤抗原。癌症/睾丸抗原(CTA)由各种肿瘤类型和生殖组织(例如,睾丸、胎儿卵巢和滋养细胞)表达但是在成人的其他正常组织中表达有限或者检测不到表达,并且通常不在正常生殖细胞上呈递,因为这些组织不表达MHC I类分子(参见,Coulie et al.,Nat.Rev.Cancer 14:135-146(2014);Simpson et al.,Nat.Rev.Cancer 5:615-625(2005);Scanlan et al.,Immunol.Rev.188:22-32(2002))。

[0206] 文库筛选

[0207] 用于抗原呈递的人细胞

[0208] 本发明尤其提供了用于鉴定由人免疫细胞识别的肿瘤抗原的组合物和方法。人抗原呈递细胞表达人淋巴细胞上的抗原受体和其他免疫激活分子的配体。鉴于物种间在MHC肽结合特异性和抗原加工酶方面的差异,由人细胞加工和呈递的抗原比在非人系统中鉴定的抗原更可能是在体内生理学相关的人抗原。因此,这些抗原的鉴定方法使用人细胞来呈递候选的肿瘤抗原多肽。根据本公开内容,能内化文库成员并将由所述文库成员表达的多肽呈递在MHC分子上的任何人细胞都可用作抗原呈递细胞。在一些实施方案中,用于抗原呈递的人细胞是原代人细胞。细胞可包括人的外周血单核细胞(PBMC)。在一些实施方案中,在用于抗原呈递测定之前,将外周血细胞分成亚群(例如,包括树突细胞、巨噬细胞、单核细胞、B细胞或其组合的亚群)。在一些实施方案中,表达MHC II类的细胞亚群选自外周血。在一个实例中,包括树突细胞在内的细胞群分离自外周血。在一些实施方案中,分离树突细胞

的亚群(例如,浆细胞样、骨髓性或其亚群)。人树突细胞标志物包括CD1c、CD1a、CD303、CD304、CD141和CD209。可以基于这些标志物中的一种或多种的表达来选择细胞(例如,表达CD303、CD1c和CD141的细胞)。

[0209] 可以使用市售试剂盒(例如,Miltenyi Biotec Inc.的试剂盒)通过阳性选择从外周血分离树突细胞。在一些实施方案中,所述树突细胞在用于测定之前进行离体扩增。也可以通过在体外将外周血细胞在促进单核细胞前体分化成树突细胞的条件下进行培养来产生树突细胞。这些条件通常包括在存在细胞因子如GM-CSF和IL-4的条件下培养细胞(参见,Inaba et al.,Isolation of dendritic cells,Curr.Protoc.Immunol.May;Chapter 3:Unit 3.7,2001)。用于在体外扩增造血干细胞和祖细胞(例如,取自骨髓或外周血)以及将这些细胞体外分化成树突细胞的方法描述于美国专利号5,199,942和美国专利公开号20030077263中。简单地说,从外周血或骨髓中分离$CD34^+$造血干细胞和祖细胞,并在培养条件下进行体外扩增,所述培养条件包括Flt3-L、IL-1、IL-3和c-kit配体中的一种或多种。

[0210] 在一些实施方案中,将表达人MHC分子的永生化细胞(例如,人细胞、或被改造成表达人MHC分子的非人细胞)用于抗原呈递。例如,测定可以使用转染有人MHC分子的COS细胞或HeLa细胞。

[0211] 在一些实施方案中,方法中使用的抗原呈递细胞和免疫细胞均来自相同的受试者(例如,使用自体T细胞和APC)。在这些实施方案中,从受试者的外周血中依次分离细胞亚群是有利的,以使得可用于测定的细胞的产量最大化。例如,可以首先从外周血中分离出$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞亚群。接下来,从T细胞耗尽的细胞群中分离出树突细胞(DC)。剩余的T及DC耗尽的细胞用于在测定中补充DC,或单独用作抗原呈递细胞。在一些实施方案中,DC在测定中与T及DC耗尽的细胞一起使用,比例为1:2、1:3、1:4或1:5。在一些实施方案中,方法中使用的抗原呈递细胞和免疫细胞来自不同的受试者(例如,使用异源T细胞和APC)。

[0212] 可以从除外周血之外的其他来源分离出抗原呈递细胞。例如,抗原呈递细胞可取自粘膜组织(例如,鼻、口、支气管组织、气管组织、胃肠道、生殖道(例如,阴道组织)或相关淋巴组织)、腹膜腔、淋巴节、脾、骨髓、胸腺、肺、肝、肾、神经元组织、内分泌组织或其他组织,以用于筛选测定。在一些实施方案中,细胞取自活跃(active)免疫应答部位(例如溃疡、疮或脓肿)的组织。可以经由灌洗或其他方式,从通过外科手术移除的组织分离出细胞。

[0213] 可用于本文所述方法的抗原呈递细胞不限于“专职”抗原呈递细胞。在一些实施方案中,非专职抗原呈递细胞可以有效地用于实施本公开所述方法。非专职抗原呈递细胞包括成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、神经元/神经胶质细胞、不是专职抗原呈递细胞的淋巴或骨髓细胞(例如,T细胞、中性粒细胞)、肌细胞、肝细胞和其他类型的细胞。

[0214] 在抗原呈递细胞内化、加工由文库成员表达的多肽并将其呈递在MHC分子上的条件下,将所述抗原呈递细胞与表达目的多肽(和溶细胞素多肽(如果有需要))的文库成员一起培养。在一些实施方案中,文库成员在与抗原呈递细胞一起培养之前被杀死或灭活。可以用任何合适的试剂灭活(例如,用有机溶剂固定、辐照、冷冻)细胞或病毒。在一些实施方案中,文库成员是表达与标签(例如,包含一种或多种已知T细胞表位的标签)或报告蛋白连接的ORF的细胞,ORF的表达已在培养之前得到验证。

[0215] 在一些实施方案中,将抗原呈递细胞与文库成员在37℃下孵育30分钟至5小时(例如,45分钟至1.5小时)。孵育后,可以洗涤抗原呈递细胞以除去未被内化的文库成员。在某

些实施方案中，所述抗原呈递细胞是非粘附的，并且洗涤需要离心细胞。洗后的抗原呈递细胞可以在暴露于淋巴细胞之前在37℃下再孵育一段时间(例如，30分钟至2小时)，以允许抗原加工。在一些实施方案中，需要在暴露于淋巴细胞之前固定并杀死抗原呈递细胞(例如，通过用1％多聚甲醛处理细胞)。

[0216] 抗原呈递细胞和文库成员的数量可以是变化的，只要文库成员提供的目的多肽的数量足以在MHC分子上呈递即可。在一些实施方案中，抗原呈递细胞以阵列的形式提供，并与多组文库细胞接触，每组文库细胞表达不同的目的多肽。在某些实施方案中，阵列中的每个位置包括1x 10^3-1x 10^6个抗原呈递细胞，并且所述细胞与1x 10^3-1x 10^8个文库细胞接触，所述文库细胞是细菌细胞。

[0217] 在本文所述的任何实施方案中，在与文库细胞一起孵育之前或在与文库细胞一起孵育之后，抗原呈递细胞可以是新鲜分离的、维持在培养物中的、和/或从冷冻储存中解冻的。

[0218] 人淋巴细胞

[0219] 在本公开所述的方法中，测试人淋巴细胞对抗原呈递细胞(例如已经与上述表达目的多肽的文库一起孵育过的抗原呈递细胞)的抗原特异性反应。本公开所述的方法允许通过使用从个体分离的淋巴细胞库或细胞后代快速鉴定人抗原。抗原特异性应答的检测不依赖于费力的实验程序来分离单个T细胞克隆。在一些实施方案中，人淋巴细胞是原代淋巴细胞。在一些实施方案中，人淋巴细胞是NKT细胞、γ-δ T细胞或NK细胞。正如可在用于抗原呈递测定之前将抗原呈递细胞分离成亚群一样，可以使用具有特定标志物或其他特征的淋巴细胞群。在一些实施方案中，分离出T淋巴细胞群。在一些实施方案中，分离出$CD4^+$ T细胞群。在一些实施方案中，分离出$CD8^+$ T细胞群。$CD8^+$ T细胞识别MHC I类分子中呈递的肽抗原。因此，在一些实施方案中，将$CD8^+$ T细胞与已经暴露于文库宿主细胞的抗原呈递细胞一起使用，所述文库宿主细胞除表达目的多肽以外，还共表达溶细胞素多肽。还可以分离表达其他细胞表面标志物的T细胞亚群，以提供具有特定表型的细胞。这些包括CLA(对于皮肤归巢T细胞)、CD25、CD30、CD69、CD154(对于活化的T细胞)、CD45RO(对于记忆T细胞)、CD294(对于Th2细胞)、表达γ/δ TCR的细胞、CD3和CD56(对于NK T细胞)。也可以选择其他亚群。

[0220] 可以通过本领域已知的任何方法分离和分开淋巴细胞(例如，使用基于抗体的方法如采用磁珠分离、淘选或流式细胞术的方法)。用于鉴定和分离人淋巴细胞及其亚群的试剂是众所周知的并且可以商购获得。

[0221] 用于本文所述方法的淋巴细胞可以分离自人的外周血单核细胞或其他组织。在一些实施方案中，淋巴细胞取自肿瘤、淋巴结、粘膜组织(例如，鼻、口、支气管组织、气管组织、胃肠道、生殖道(例如，阴道组织)或相关的淋巴组织)、腹膜腔、脾、胸腺、肺、肝、肾、神经元组织、内分泌组织、腹膜腔、骨髓或其他组织。在一些实施方案中，细胞取自活跃免疫应答部位(例如溃疡、疮或脓肿)的组织。可以经由灌洗或其他方式，从通过外科手术移除的组织分离出细胞。

[0222] 可以将取自个体的淋巴细胞保持在培养物中或冷冻直至用于抗原呈递测定。在一些实施方案中，可以通过暴露于上述文库细胞的抗原呈递细胞在体外刺激新鲜分离的淋巴细胞。在一些实施方案中，这些淋巴细胞表现出可检测的刺激，而不需要在之前有非抗原特异性扩增。但是，当首次在体外被非特异性刺激时，原代淋巴细胞也会引发可检测的抗原特

异性应答。因此，在一些实施方案中，在用于抗原呈递测定之前，以非抗原特异性的方式刺激淋巴细胞体外增殖。在用于抗原呈递测定之前，还可以以抗原特异性的方式刺激淋巴细胞。在一些实施方案中，通过文库刺激细胞增殖(例如，在用于利用该文库的抗原呈递测定之前进行)。体外扩增细胞提供更多数量的细胞用于测定。可以刺激原代T细胞进行扩增，例如通过暴露于多克隆T细胞有丝分裂原如植物血凝素或伴刀豆球蛋白、通过用刺激增殖的抗体处理、或通过用包被有抗体的颗粒处理进行刺激。在一些实施方案中，通过用抗CD2、抗CD3和抗CD28的抗体处理来使T细胞扩增。在一些实施方案中，通过用白细胞介素-2处理使T细胞扩增。在一些实施方案中，将淋巴细胞从冷冻储存中解冻并在与抗原呈递细胞接触之前，使其扩增(例如，以例如非抗原特异性方式或以抗原特异性的方式对其进行刺激，使其增殖)。在一些实施方案中，将淋巴细胞从冷冻储存中解冻，并且在与抗原呈递细胞接触之前不使其扩增。在一些实施方案中，新鲜分离淋巴细胞并在与抗原呈递细胞接触之前使其扩增(例如，以例如非抗原特异性方式或以抗原特异性的方式对其进行刺激，使其增殖)。

[0223] 抗原呈递测定

[0224] 在抗原呈递测定中，在允许T细胞识别由抗原呈递细胞上的MHC分子呈递的肽的条件下，将T细胞与根据上述方法制得的抗原呈递细胞一起培养。在一些实施方案中，将T细胞与抗原呈递细胞在37℃下孵育12-48小时(例如，24小时)。在一些实施方案中，将T细胞与抗原呈递细胞在37℃下孵育3、4、5、6、7或8天。抗原呈递细胞和T细胞的数量是可以变化的。在一些实施方案中，在给定的测定中T细胞与抗原呈递细胞的比例为1:10、1:5、1:2、1:1、2:1、5:1、10:1、20:1、25:1、30:1、32:1、35:1或40:1。在一些实施方案中，以阵列形式(例如，在96孔板中)提供抗原呈递细胞，其中所述阵列的每个位置中的细胞已与多组文库细胞接触过，每组文库细胞包含不同的目的多肽。在某些实施方案中，阵列中的每个位置包括1x 10^3-1x10^6个抗原呈递细胞，并且所述细胞与1x 10^3-1x 10^6个T细胞接触。

[0225] 在T细胞与抗原呈递细胞一起孵育之后，测定培养物的激活。可以通过本领域已知的任何方法检测淋巴细胞的激活，例如T细胞增殖、受体的磷酸化或去磷酸化、钙通量、细胞骨架重排、免疫介质(如细胞因子或可溶性介质)的表达和/或分泌增加或减少、一种或多种细胞表面标志物的表达增加或减少。在一些实施方案中，收获培养物上清液并测定与激活相关的一种或多种多肽的表达和/或分泌的增加和/或减少，例如细胞因子、可溶性介质、细胞表面标志物或其他免疫介质。在一些实施方案中，所述一种或多种细胞因子选自下组：TRAIL、IFN-γ、IL-12p70、IL-2、TNF-α、MIP1-α、MIP1-beta、CXCL9、CXCL10、MCP1、RANTES、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、CXCL11、IL-3、IL-5、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23A、IL-24、IL-27、IL-31、IL-32、TGF-β、CSF、GM-CSF、TRANCE(也称为RANKL)、MIP3-α和不规则趋化因子。在一些实施方案中，所述一种或多种可溶性介质选自下组：颗粒酶A、颗粒酶B、sFas、sFasL、穿孔素和颗粒溶素。在一些实施方案中，所述一种或多种细胞表面标志物选自下组：CD107a、CD107b、CD25、CD69、CD45RA、CD45RO、CD137(4-1BB)、CD44、CD62L、CD27、CCR7、CD154(CD40L)、KLRG-1、CD71、HLA-DR、CD122(IL-2RB)、CD28、IL7Ra(CD127)、CD38、CD26、CD134(OX-40)、CTLA-4(CD152)、LAG-3、TIM-3(CD366)、CD39、PD1(CD279)、FoxP3、TIGIT、CD160、BTLA、2B4(CD244)和KLRG1。可以例如通过ELISA、珠粒阵列，用Luminex分析仪检测培养上清液中的细胞因子分泌情况。还可以通过对从T细胞分离的mRNA进行RT-PCR，或通过对T细胞释放的细胞因子进行ELISPOT分析来测定细胞因子的产生

情况。在一些实施方案中，测定培养物中T细胞的增殖情况(例如，通过检测^{3}H胸苷的掺入测定)。在一些实施方案中，测定靶细胞的裂解情况(例如，通过检测用$Na_2\ ^{51}CrO_4$标记的抗原呈递细胞的T细胞依赖性裂解情况进行测定)。通常用$CD8^+$ T细胞进行靶细胞的裂解测定。这些检测方法的方案是已知的。参见，Current Protocols In Immunology，John E.Coligan et al.(eds)，Wiley and Sons，New York，N.Y.，2007。本领域技术人员理解，在这些检测方法中使用适当的对照，例如以调整非抗原特异性的背景激活，以确认抗原呈递细胞的呈递能力，以及以确认淋巴细胞的活力。

[0226] 在一些实施方案中，所述方法中使用的抗原呈递细胞和淋巴细胞来自同一个体。在一些实施方案中，所述方法中使用的抗原呈递细胞和淋巴细胞来自不同的个体。

[0227] 在一些实施方案中，使用来自同一个体的淋巴细胞重复抗原呈递测定，所述淋巴细胞先前已经在抗原呈递细胞下暴露了一轮或多轮，例如以增强对应答的检测，或增强微弱的初始应答。在一些实施方案中，使用来自同一个体的抗原呈递细胞重复抗原呈递测定，所述抗原呈递细胞已经先前在文库下暴露了一轮或多轮，例如以增强对应答的检测，或增强微弱的初始应答。在一些实施方案中，使用来自同一个体的淋巴细胞和来自同一个体的抗原呈递细胞重复抗原呈递测定，所述淋巴细胞先前已经在抗原呈递细胞下暴露了一轮或多轮，所述抗原呈递细胞先前已经在文库下暴露了一轮或多轮，例如以增强对应答的检测，或增强微弱的初始应答。在一些实施方案中，使用来自不同个体的抗原呈递细胞和淋巴细胞重复抗原呈递测定，例如以鉴定由多个个体识别的抗原，或比较个体之间不同的反应性。

[0228] 鉴定肿瘤抗原的方法

[0229] 本文所述方法的一个优点是它们具有识别临床相关的人抗原的能力。患有癌症的人可能具有特异性识别肿瘤抗原的淋巴细胞，这是由先前暴露引起的适应性免疫应答的产物。在一些实施方案中，这些细胞存在的频率比来自未患癌症的个体的细胞更高，和/或当再次暴露于适当的抗原刺激物时所述细胞容易再次激活(例如，所述细胞是“记忆”细胞))。因此，对于体外鉴定抗原，患有癌症或患过癌症的人是特别有用的细胞供体。个体可以是从癌症中恢复过来的人。在一些实施方案中，个体最近被诊断患有癌症(例如，个体被诊断的时间是在从个体分离淋巴细胞和/或抗原呈递细胞之前的一年以下、三个月以下、两个月以下、一个月以下或两周以下)。在一些实施方案中，个体首次被诊断患有癌症的时间是在分离淋巴细胞和/或抗原呈递细胞之前的三个月以上、六个月以上或一年以上。

[0230] 在一些实施方案中，针对抗原呈递细胞筛选淋巴细胞，所述抗原呈递细胞已与细胞文库接触过，所述文库的成员表达或携带目的多肽，并且所述淋巴细胞来自未被诊断患有癌症的个体。在一些实施方案中，这种淋巴细胞用于确定背景(即，非抗原特异性)反应性。在一些实施方案中，这种淋巴细胞用于鉴定抗原，在非癌症个体中存在对所述抗原的反应性。

[0231] 可以收集来自多个供体(例如，患有癌症的多个受试者)的细胞，并在本文所述的方法中进行测定。在一些实施方案中，测定来自多个供体的细胞以确定给定的肿瘤抗原在大部分群体中是否具有反应性，或者以鉴定多种肿瘤抗原，其可以随后进行组合以产生将在大部分群体中有效的免疫原性组合物。

[0232] 抗原呈递测定法可用于感染性和非感染性疾病。本文描述的方法适用于能得益于人细胞免疫的快速评估的情况。在一些实施方案中，评估针对由肿瘤性细胞(例如肿瘤细

胞)差异表达的多肽的抗原反应性。已经使用已建立的技术(例如消减杂交)鉴定了由肿瘤性细胞差异表达的核酸组。本文描述的方法可用于鉴定在发生有抗肿瘤免疫应答的受试者中有功能性的抗原。在其他实施方案中,使用方法评估受试者是否具有对肿瘤抗原或肿瘤抗原组产生反应的淋巴细胞。

[0233] 在一些实施方案中,抗原呈递测定法用于检查个体(例如,易患或患有自身免疫病的个体)的细胞中针对自身抗原的反应性。此类方法可用于提供个体疾病状态的诊断或预后指标,或用于鉴定自身抗原。对于这些测定,在一些实施方案中,制备包括人多肽阵列的文库。在一些实施方案中,制备包括来自感染物的多肽的文库,所述感染物被怀疑引起对自身抗原的交叉反应应答。有关来自被认为引起交叉反应性自身免疫应答的感染物的抗原实例参见,Barzilai et al.,Curr Opin Rheumatol.,19(6):636-43,2007;Ayada et al.,Ann N Y Acad Sci.,1108:594-602,2007;Drouin et al.,Mol Immunol.,45(1):180-9,2008;and Bach,J Autoimmun.,25Suppl:74-80,2005。

[0234] 如所讨论的,本公开包括将目的多肽包括在文库中(例如,在文库细胞中表达或在颗粒或珠粒中或上携带)的方法。在文库成员被抗原呈递细胞内化后,目的多肽在抗原呈递细胞内被蛋白水解处理,并且所述多肽的肽片段被呈递到抗原呈递细胞中表达的MHC分子上。可以通过检查提供给产生刺激的抗原呈递细胞的文库细胞组来确定在本文所述测定中刺激人淋巴细胞的多肽的身份。在一些实施方案中,一种有用的方式是在与MHC分子结合以产生观察到的刺激的多肽中标示出表位。该表位或衍生出它的较长多肽(在本文中都称为“抗原”)可以构成免疫原性组合物的基础,或构成以后的抗原呈递测定中的抗原性刺激的基础。

[0235] 用于鉴定与MHC分子结合的肽的方法是已知的。在一些实施方案中,通过产生目的多肽的缺失突变体并测试它们刺激淋巴细胞的能力来鉴定表位。当被抗原呈递细胞处理并呈递时,丧失刺激淋巴细胞能力的缺失突变体已经失去了肽表位。在一些实施方案中,通过合成对应于目的多肽的部分的肽并测试所述肽刺激淋巴细胞的能力来鉴定表位(例如,在抗原呈递细胞被所述肽诱导的抗原呈递测定中测试)。鉴定与MHC结合的肽的其他方法涉及裂解包括了抗原肽的抗原呈递细胞,从细胞裂解物中亲和纯化MHC分子,以及随后从MHC洗脱出肽并对其进行分析(Falk,K.et al.Nature351:290,1991,和美国专利号5,989,565)。

[0236] 在其他实施方案中,一种有用的方式是鉴定已经在针对抗原的应答中扩增了的克隆性T细胞受体。通过对T细胞受体库进行DNA测序来鉴定克隆性T细胞受体(Howie et al,2015Sci Trans Med 7:301)。通过鉴定TCR的特异性和功能,可以将TCR转染到其他细胞类型中,并用于功能性研究或用于新型免疫疗法。

[0237] 在其他实施方案中,一种有用的方式是在受试者中鉴定和分离出对肿瘤抗原有应答的T细胞。可将分离的T细胞进行离体扩增并施用于受试者以进行癌症治疗或预防。

[0238] 鉴定受试者的免疫应答的方法

[0239] 本公开提供了鉴定受试者(例如,测试受试者或目标受试者)的一种或多种免疫应答的方法。在一些实施方案中,通过以下方式确定受试者(例如,测试受试者或目标受试者)的一种或多种免疫应答:a)提供本文所述的文库,其包括一组肿瘤抗原(例如,已知的肿瘤抗原,本文描述的肿瘤抗原,或使用本文所述的方法鉴定的肿瘤抗原、潜在的肿瘤抗原和/或其他目的多肽);b)使所述文库与来自所述受试者的抗原呈递细胞接触;c)使所述抗原呈

递细胞与来自所述受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制、激活,或者对一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答。在一些实施方案中,所述文库包括约1、3、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100或更多种肿瘤抗原。

[0240] 在一些实施方案中,测试受试者是(i)尚未接受癌症疗法的癌症受试者;(ii)在临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答和/或已经有阴性应答的癌症受试者;或(iii)未被诊断出患有癌症的受试者。

[0241] 在一些实施方案中,目的受试者是(i)对癌症疗法临床上有应答或已经做出阳性应答的癌症受试者(“应答性受试者”);(ii)在临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答和/或已经有阴性应答的癌症受试者(“无应答性受试者”);(iii)对癌症有应答或有自发应答的癌症受试者(“自发性目标受试者”);(vi)未被诊断出患有癌症的受试者(“正常受试者”)。

[0242] 在一些实施方案中,通过评估本文描述的一种或多种表达或分泌的细胞因子或其他免疫介质的水平来确定淋巴细胞的刺激、非刺激、抑制和/或遏制、激活和/或无应答性。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平高至少20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、200%或更高,表明淋巴细胞受到刺激。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平的平均值高至少1、2、3、4或5个标准差,表明淋巴细胞受到刺激。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比针对对照的中值应答水平高至少1、2、3、4或5个绝对中位差(MAD),表明淋巴细胞受到刺激。在一些实施方案中,对照是阴性对照(例如,表达霓虹绿(NG)的克隆)。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平低至少20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、200%或更高,表明淋巴细胞受到抑制和/或遏制。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平的平均值低至少1、2、3、4或5个标准差,表明淋巴细胞受到抑制和/或遏制。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比针对对照的中值应答水平低至少1、2、3、4或5个绝对中位差(MAD),表明淋巴细胞受到抑制和/或遏制。在一些实施方案中,对照是阴性对照(例如,表达霓虹绿(NG)的克隆)。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平高或低至少20%、40%、60%、80%、100%、120%、140%、160%、180%、200%或更高,表明淋巴细胞的激活。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平的平均值高或低至少1、2、3、4或5个标准差,表明淋巴细胞的激活。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比针对对照的中值应答水平高或低至少1、2、3、4或5个绝对中位差(MAD),表明淋巴细胞的激活。在一些实施方案中,对照是阴性对照(例如,表达霓虹绿(NG)的克隆)。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平在对照水平的约20%、15%、10%、5%或更少之内,表明淋巴细胞无应答性或未受刺激。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比对照水平的平均值高或低1或2个标准差以下表明淋巴细胞无应答性或未受刺激。在一些实施方案中,一种或多种表达或分泌的细胞因子水平比针对对照的中值应答水平高或低1或2个绝对中位差(MAD)以下表明淋巴细胞无应答性或未受刺激。在一些实施方案中,受试者应答谱可以包括对一组不同的细胞因子(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20或更多种细胞因子)和肿瘤抗原总数(例

如文库中不同的肿瘤抗原的所有或部分)的定量、鉴定、和/或展示,所述肿瘤抗原刺激、不刺激、抑制和/或遏制、激活所述细胞因子组中每个成员的产生、表达或分泌,或者对所述细胞因子组中每个成员的产生、表达或分泌没有影响或影响最小。

[0243] 获得受试者应答谱的方法

[0244] 本公开提供了用于从测试受试者获得受试者应答谱("受试者应答谱")的方法。

[0245] 在一些实施方案中,通过以下步骤获得测试受试者的受试者应答谱:a)提供本文所述的文库,其包括一组肿瘤抗原(例如,已知的肿瘤抗原,本文所述的肿瘤抗原,或使用本文所述方法鉴定的肿瘤抗原、潜在的肿瘤抗原、和/或其他目的多肽);b)使所述文库与来自所述测试受试者的抗原呈递细胞接触;c)使所述抗原呈递细胞与来自所述测试受试者的淋巴细胞接触;d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制、激活,或对由一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,以获得所述受试者应答谱。在一些实施方案中,所述文库包括约1、3、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、500、1000或更多种肿瘤抗原。

[0246] 受试者应答谱可以包括对通过本公开所述的方法鉴定的全部或部分肿瘤抗原组的定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激淋巴细胞、不刺激淋巴细胞、抑制和/或遏制淋巴细胞、激活淋巴细胞、或淋巴细胞对所述肿瘤抗原无应答。在一些实施方案中,所述受试者应答谱还包括对一种或多种免疫介质(例如一种或多种细胞因子)的表达或分泌水平的定量、鉴定和/或展示。

[0247] 在一些实施方案中,受试者应答谱包括对通过本公开所述的方法鉴定的全部或部分肿瘤抗原组的定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激一种或多种免疫介质的表达或分泌,抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达或分泌,和/或对免疫介质的表达或分泌没有影响或影响最小。在一些实施方案中,所述受试者应答谱还包括对一种或多种免疫介质(例如一种或多种细胞因子)的表达或分泌水平的定量、鉴定和/或展示。

[0248] 获得目标应答谱的方法

[0249] 在一些实施例中,将受试者应答谱与来自目标受试者的相应的应答谱进行比较,所述目标受试者为例如临床上对癌症疗法有应答和/或已经作出应答的癌症受试者;临床上对癌症疗法没有和/或没有做出过应答的癌症受试者;对癌症有自发应答或曾经有过自发应答的受试者;或未被诊断出患有癌症的受试者(目标受试者的"目标应答谱")。

[0250] 本公开提供了用于从目标受试者获得目标应答谱的方法。可通过以下方法获得目标受试者的目标应答谱:a)提供本文所述的文库,其包括用于产生受试者应答谱的同一组肿瘤抗原的全部或部分(例如,已知的肿瘤抗原,本文所述的肿瘤抗原,或使用本文所述方法鉴定的肿瘤抗原、潜在的肿瘤抗原、和/或其他目的多肽);b)使所述文库与来自所述目标受试者的抗原呈递细胞接触;c)使所述抗原呈递细胞与来自所述目标受试者的淋巴细胞接触;和d)确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制、激活,或对由一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原没有应答,以获得所述目标应答谱。

[0251] 目标应答谱包括对来自目标受试者的细胞对包括在受试者应答谱中的同一组肿瘤抗原的免疫应答的定量、鉴定和/或展示。

[0252] 在一些实施方案中，所述目标应答谱包括对肿瘤抗原组的全部或部分的定量、鉴定和/或展示，所述肿瘤抗原刺激淋巴细胞，不刺激淋巴细胞，抑制和/或遏制淋巴细胞，激活淋巴细胞，和/或淋巴细胞对所述肿瘤抗原无应答。在一些实施方案中，所述受试者应答谱还包括对一种或多种免疫介质(例如一种或多种细胞因子)的表达或分泌水平的定量、鉴定和/或展示。

[0253] 在一些实施方案中，所述目标应答谱包括对通过本公开所述的方法鉴定的肿瘤抗原组的全部或部分的定量、鉴定和/或展示，所述肿瘤抗原刺激一种或多种免疫介质的表达和/或分泌，抑制和/或遏制一种或多种免疫介质的表达或分泌，和/或对免疫介质的表达和/或分泌没有影响或影响最小。在一些实施方案中，所述受试者应答谱还包括对一种或多种免疫介质(例如一种或多种细胞因子)的表达或分泌水平的定量、鉴定和/或展示。

[0254] 受试者应答谱与目标应答谱的比较

[0255] 淋巴细胞

[0256] 在一些实施方案中，如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱相似：如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25；如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25；如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25；如果所鉴定的在受试者应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25；和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞或者淋巴细胞对之没有应答的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中淋巴细胞对之没有应答的或者应答最小的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25。

[0257] 在一些实施方案中，如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱不相似：如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；如果所鉴定的在受试者应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞或者淋巴细胞对之没有应答的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中淋巴细胞对之没有应答的或者应答最小的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多。

[0258] 在一些实施方案中，如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱相似：如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1％、2％、3％、4％、5％、10％、15％、20％或25％；如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1％、2％、3％、4％、5％、10％、15％、20％或25％；如果所鉴

定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%或25%;如果所鉴定的在受试者应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%或25%;和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞或者淋巴细胞对之没有应答的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中淋巴细胞对之没有应答的或者应答最小的肿瘤抗原相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%或25%。

[0259] 在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱不相似:如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多;如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多;如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多;如果所鉴定的在受试者应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中激活淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多;和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞或者淋巴细胞对之没有应答的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱中淋巴细胞对之没有应答的或者应答最小的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多。

[0260] 细胞因子

[0261] 在一些实施方案中,所述目标应答谱可包括对一种或多种细胞因子和肿瘤抗原(例如,包括在受试者应答谱中的相同的肿瘤抗原)总数的定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激、不刺激、抑制和/或遏制细胞因子的产生、表达和/或分泌,或者对细胞因子的产生、表达和/或分泌没有影响或影响最小。在一些实施方案中,所述目标应答谱可以包括对一组不同的细胞因子(例如,包括在受试者应答谱中的细胞因子的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20或更多种(如全部))和肿瘤抗原(例如,包括在受试者应答谱中的相同的肿瘤抗原)总数的定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激、不刺激、抑制和/或遏制细胞因子组的产生、表达和/或分泌,或者对细胞因子组的产生、表达和/或分泌没有影响或影响最小。

[0262] 在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱相似:如果刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌的抗原总数与刺激包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25;如果不刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌的抗原总数与不刺激包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25;如果抑制和/或遏制包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与抑制和/或遏制包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25;和/或如果对包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌没有效应或具有最小效应的抗原总数与对包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子没有效应或具有最小效应

的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25。

[0263] 在一些实施方案中，如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱不相似：如果刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌的抗原总数与刺激包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；如果不刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌的抗原总数与不刺激包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；如果抑制和/或遏制包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与抑制和/或遏制包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多；和/或如果对包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的表达和/或分泌没有效应或具有最小效应的抗原总数与对包括在目标应答谱中的相同的一种或多种细胞因子没有效应或具有最小效应的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多。

[0264] 前述方法适用于通过编码多肽的文库获得的受试者应答谱和目标应答谱，所述多肽为潜在肿瘤抗原和肿瘤抗原。

[0265] 鉴定/选择用于癌症疗法的受试者的方法

[0266] 本公开提供了鉴定测试受试者(例如，癌症受试者)的方法，用于启动、继续、改变、和/或中止或者在某些情况下不启动癌症疗法(例如，本文所述的癌症疗法)。通常，此类方法包括将未接受过癌症疗法的癌症受试者(或临床上对癌症疗法没有过应答和/或目前没有应答和/或有过阴性应答的癌症受试者)的一种或多种免疫应答与目标受试者的一种或多种免疫应答进行比较，所述目标受试者可以是：(i)临床上对癌症疗法有应答或已经做出阳性应答的癌症受试者(“应答性受试者”)；(ii)在临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答和/或已经有过阴性应答的癌症受试者(“无应答性受试者”)；(iii)对癌症有应答或有自发应答的癌症受试者(“自发性受试者”)；和/或(vi)未被诊断出患有癌症的受试者(“正常受试者”)。

[0267] 测试受试者的一种或多种免疫应答与应答性受试者的一种或多种免疫应答相同或相似和/或与无应答性受试者的一种或多种免疫应答不相似，表明所述测试受试者应启动和/或继续和/或改变(例如，提升和/或与一种或多种其他方式结合)癌症疗法。测试受试者的一种或多种免疫应答与应答性受试者的一种或多种免疫应答不相似和/或与无应答性受试者的一种或多种免疫应答相似(或相同)表明所述测试受试者不应当启动和/或应该中止和/或应该改变(例如，减少和/或与一种或多种其他方式结合)癌症疗法，和/或应该启动另一种癌症疗法，或者在某些情况下，不启动癌症疗法。

[0268] 在一些实施方案中，受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)相似表明所述测试受试者应启动和/或继续和/或改变(例如，提升和/或与一种或多种其他方式结合)癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)相似，则本文描述的方法包括选择测试受试者以启动和/或继续和/或改变(例如，提升和/或与一种或多种其他方式结合)癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)相似，则本文描述的方法包括启动和/或继续和/或改变(例如，提升和/或与一种或多种其他方式结合)向测试受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)相似，

则本文所述的方法包括对测试受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)相似，则本文描述的方法包括改变(例如，提升和/或与一种或多种其他方式结合)向测试受试者施用的癌症疗法。

[0269] 在一些实施方案中，受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)不相似表明所述测试受试者不应启动和/或应当改变(例如，减少和/或与一种或多种其他方式结合)和/或应当中止所述癌症疗法，和/或应当启动另一种癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)不相似，则本文描述的方法包括不选择测试受试者用于启动和/或选择测试受试者用于改变(例如，减少和/或与一种或多种其他方式结合)和/或中止癌症疗法和/或启动另一种癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)不相似，则本文描述的方法包括不启动和/或改变(例如，减少和/或与一种或多种其他方式结合)和/或中止向测试受试者施用癌症疗法和/或启动另一种癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)不相似，则本文所述的方法包括不向测试受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)不相似，则本文描述的方法包括改变(例如，减少和/或与一种或多种其他方式结合)向测试受试者施用的癌症疗法。在一些实施方案中，如果受试者应答谱与目标应答谱(应答性受试者的目标应答谱)不相似，则本文描述的方法包括向测试受试者施用另一种癌症疗法。

[0270] 在一些实施方案中，将受试者应答谱与来自癌症受试者的相应的应答谱(无应答性受试者的“目标应答谱”)做比较，所述癌症受试者临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答和/或具有阴性应答。在一些实施方案中，通过以下步骤获得(无应答性受试者的)目标应答谱：提供本文所述的文库，其包括用于产生受试者应答谱的同一组肿瘤抗原的全部或部分(例如，已知的肿瘤抗原，本文所述的肿瘤抗原，或使用本文所述方法鉴定的肿瘤抗原)；使所述文库与来自所述无应答性受试者的抗原呈递细胞接触；使所述抗原呈递细胞与来自所述无应答性受试者的淋巴细胞接触；以及确定一种或多种淋巴细胞是否被由一种或多种抗原呈递细胞呈递的一种或多种肿瘤抗原刺激、抑制和/或遏制，或对其没有应答。目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)包括对来自无应答性癌症受试者的细胞对包括在受试者应答谱中的相同的肿瘤抗原组的免疫应答的定量、鉴定和/或展示。

[0271] 在本公开中提供了用于将受试者应答谱与目标应答谱进行比较的方法，以及用于确定受试者应答谱与目标应答谱的相似性和不相似性的参数。

[0272] 在一些实施方案中，目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)包括对肿瘤抗原组的全部或部分的定量、鉴定和/或展示，所述肿瘤抗原刺激淋巴细胞、不刺激淋巴细胞、和/或抑制和/或遏制淋巴细胞。在一些实施方案中，如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似：如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25；如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25；和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答

性受试者的目标应答谱)中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25。在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱不相似:如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多;如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多;和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多。在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似:如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%或25%;如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%或25%;和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差不超过1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%或25%。在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱不相似:如果所鉴定的在受试者应答谱中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多;如果所鉴定的在受试者应答谱中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中不刺激淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多;和/或如果所鉴定的在受试者应答谱中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原与所鉴定的在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中抑制和/或遏制淋巴细胞的肿瘤抗原相差超过5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%或更多。

[0273] 在一些实施方案中,所述目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)可包括对一种或多种细胞因子和肿瘤(例如,包括在受试者应答谱中的相同的肿瘤抗原)抗原总数的定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激、不刺激、和/或抑制和/或遏制细胞因子的产生、表达和/或分泌。在一些实施方案中,所述目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)可以包括对一组不同的细胞因子(例如,包括在受试者应答谱中的细胞因子中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20或更多种(如全部))和肿瘤抗原总数(例如,包括在受试者应答谱中的相同的肿瘤抗原)的定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激、不刺激、和/或抑制和/或遏制细胞因子组的产生、表达和/或分泌。在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似:如果刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与刺激包括在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25;如果不刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与不刺激包括在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25;和/或如果抑制和/或遏制包括在受试者应答谱中

的一种或多种细胞因子的抗原总数与抑制和/或遏制包括在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差不超过1、2、3、4、5、10、15、20或25。在一些实施方案中,如果出现以下情况则认为受试者应答谱与目标应答谱不相似:如果刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与刺激包括在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10或更多;如果不刺激包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与不刺激包括在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10或更多;和/或如果抑制和/或遏制包括在受试者应答谱中的一种或多种细胞因子的抗原总数与抑制和/或遏制包括在目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)中的相同的一种或多种细胞因子的抗原总数相差超过5、6、7、8、9、10、20或更多。

[0274] 在一些实施方案中,受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)不相似表明所述测试受试者应启动和/或继续和/或改变(例如,提升和/或与一种或多种其他方式结合)所述癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)不相似,则本文描述的方法包括选择测试受试者用于启动和/或继续和/或改变(例如,提升和/或与一种或多种其他方式结合)癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)不相似,则本文描述的方法包括启动和/或继续和/或改变(例如,提升和/或与一种或多种其他方式结合)向测试受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)不相似,则本文所述的方法包括对测试受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)不相似,则本文描述的方法包括改变(例如,提升和/或与一种或多种其他方式结合)向测试受试者施用的癌症疗法。

[0275] 在一些实施方案中,受试者应答谱与目标应答谱(无无应答性受试者的目标应答谱)相似表明所述测试受试者不应启动和/或应当改变(例如,减少和/或与一种或多种其他方式结合)和/或应当中止所述癌症疗法,和/或应当启动另一种癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似,则本文描述的方法包括不选择测试受试者用于启动和/或选择测试受试者用于改变(例如,减少和/或与一种或多种其他方式结合)和/或中止癌症疗法和/或启动另一种癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似,则本文描述的方法包括不启动和/或改变(例如,减少和/或与一种或多种其他方式结合)和/或中止向测试受试者的癌症疗法的施用和/或启动另一种癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似,则本文所述的方法包括不向测试受试者施用癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似,则本文描述的方法包括改变(例如,减少和/或与一种或多种其他方式结合)向测试受试者施用的癌症疗法。在一些实施方案中,如果受试者应答谱与目标应答谱(无应答性受试者的目标应答谱)相似,则本文描述的方法包括向测试受试者施用另一种癌症疗法。

[0276] 在一些实施方案中,将本文描述的受试者应答谱与一个或多个应答性受试者和/

或一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)无应答性受试者的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)目标应答谱进行比较。在一些实施方案中,本文描述的目标应答谱(例如,应答性受试者或无应答性受试者的目标应答谱)分别包括来自应答性或无应答性受试者群体的一种或多种免疫应答(本文所述的免疫应答)的平均。在一些实施方案中,获得测试受试者的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)受试者应答谱(例如,在开始、改变和/或中止施用癌症疗法之前、期间和/或之后获得)。

[0277] 选择肿瘤抗原的方法和在受试者中诱导免疫应答的方法

[0278] 通常,可以在其整体的功能性终末效应方面来对免疫应答进行定义。Dhabar等人(2014)提出,可以将免疫应答分为免疫保护性、免疫病理性和免疫调节/抑制性。虽然这些类别提供了有用的构架来组织思想,但总体上的体内免疫应答可能由几种类型的应答组成,每种类别的比重(dominance)各不相同。免疫保护性的或有益的应答被定义成是促进有效伤口愈合、消除感染和癌症并介导疫苗诱导的免疫记忆的应答。这些应答与例如IFN-γ、IL-12、IL-2、颗粒酶B、CD107等细胞因子和介质有关。免疫病理性的或有害的应答被定义成是针对自身(自身免疫性疾病如多发性硬化症、关节炎、狼疮)或无害抗原(哮喘、过敏)的应答和涉及慢性、非可控性(non-resolving)炎症的应答。这些应答还可以与参与免疫保护性应答的分子相关,但也包括免疫介质如TNF-α、IL-10、IL-13、IL-17、IL-4、IgE、组胺等。免疫调节性应答被定义成是涉及调节(主要是下调)其他免疫细胞功能的免疫细胞和因子。最近的研究表明,免疫系统的一部分可以抑制免疫应答。例如,调节性$CD4^{+}CD25+FoxP3^{+}$ T细胞、IL-10和TGF-β等已显示具有免疫调节/抑制功能。这些因子的生理功能是控制促炎性、过敏性和自身免疫应答,但它们也可能抑制抗肿瘤免疫力,并预示癌症的阴性预后。在肿瘤的情况下,共刺激分子的表达通常变少,而共抑制配体的表达增加。MHC分子通常在肿瘤细胞上被下调,这有利于其逃逸。肿瘤微环境(包括基质细胞、肿瘤相关免疫细胞和其他细胞类型)产生许多抑制因子(例如IL-10、TGF-β和IDO)。在肿瘤微环境中可能存在抑制性免疫细胞,包括T reg、Tr1细胞、未成熟DC(iDC)、pDC和MDSC。(Y Li UT GSBS论文2016)。介质及其免疫效应的实例示于表2中。

[0279] 表2:免疫介质

[0280]

细胞因子	功能	由…分泌	有益后果			有害后果		
			癌症	ID	AI	癌症	ID	AI
TRAIL	诱导肿瘤细胞凋亡，诱导免疫抑制细胞	大部分细胞	X	X	?	X	?	?
IFN-γ	对于针对病原体的先天性和适应性免疫至关重要，抑制病毒复制，提升 MHC I 类表达	T 细胞，NK 细胞，NKT 细胞	X	X	?	X	?	X
IL-12	Th1 分化；刺激 T 细胞生长，诱导 T 细胞分泌 IFN-γ/TNF-α，增强 CTL	DC，巨噬细胞，嗜中性粒细胞	X	X	?	X	?	X
IL-2	T 细胞增殖、分化为效应 T 细胞和记忆 T 细胞以及调节性 T 细胞	T 细胞，APCs	X	X	X	?	?	?
TNF-α	引起发烧、细胞凋亡、炎症，抑制病毒复制	巨噬细胞，APC	X	X	?	X	?	X

[0281]

细胞因子	功能	由…分泌	有益后果			有害后果		
			癌症	ID	AI	癌症	ID	AI
MIP-1 α	趋化/促炎效应，激活粒细胞，诱导IL-1/IL6/TNF-α 的分泌	巨噬细胞，DC，T 细胞	X	X	?	?	?	X
MIP-1 β	趋化/促炎作用，激活粒细胞，诱导IL-1/IL6/TNF-α 的分泌	巨噬细胞，DC，T 细胞	X	X	?	?	?	X
CXCL9	T 细胞化学吸引剂(chemoattractant)，由 IFN-γ 诱导	APC	X	X	?	X	?	X
CXCL10	T 细胞、巨噬细胞、NK 和 DC 的化学吸引剂，促进 T 细胞与内皮细胞的粘附	APC	X	X	?	?	?	X
MCP-1	募集单核细胞、记忆 T 细胞和 DCS	大部分细胞	X	X	?	X	?	X
RANTES	募集 T 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞，诱导 NK 细胞的增殖/激活，T 细胞激活标志物	T 细胞	X	X	?	?	?	X
CXCL11	激活的 T 细胞的化学吸引剂	APC	X	X	?	?	?	X

[0282]

细胞因子	功能	由…分泌	有益后果			有害后果		
			癌症	ID	AI	癌症	ID	AI
IL-3	刺激骨髓细胞增殖，诱导 T 细胞生长	T 细胞，APC	X	X	?	?	?	?
IL-17 I	由 Th17 细胞产生，诱导产生 IL6、GCSF、GMCSF、IL1b、TGF-β、TNF-α、趋化因子	T 细胞	X	X	?	X	?	X
IL-18	促炎性，诱导细胞介导的免疫，产生 IFN-γ	巨噬细胞	X	X	?	X	?	X
IL-21	诱导增殖，在 Th2/Th17 TFh 中上调	CD4 T 细胞	X	X	X	X	?	?
IL-22	细胞介导的免疫，促炎性	NK 细胞，T 细胞	X	X	?	X	?	X
IL-23	促炎性	APC	X	X	?	X	?	X
IL-24	控制存活和增殖	单核细胞巨噬细胞，Th2 细胞	X	X	?	?	?	X
IL-27	诱导 T 细胞的分化，上调 IL-10，可以是促炎或抗炎的；促进 Th1/Tr1，抑制 Th2/Th17/调节性 T 细胞	APC，T 细胞	X	X	X	X	?	X

[0283]

细胞因子	功能	由…分泌	有益后果			有害后果		
			癌症	ID	AI	癌症	ID	AI
IL-32	促炎性，提升炎性细胞因子和趋化因子的分泌	T 细胞，NK 细胞	X	X	?	X	?	X
CSF	诱导骨髓细胞增殖和分化	APC	X	X	X	?	?	?
GM-CSF	促进巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的增殖和成熟，生长因子	T 细胞，巨噬细胞	X	X	?	?	?	X
TRANCE	帮助 DC 成熟/存活，T 细胞激活标志物，抗凋亡，刺激破骨细胞活性	T 细胞	?	X	?	X	?	?
MIP-3 α	对 T 细胞、DC 具有趋化作用		X	X	?	?	?	X
不规则趋化因子 fractalkine	对 T 细胞和单核细胞的趋化作用	内皮细胞	X	X	?	?	?	X
IL-4	刺激 B 细胞，Th2 增殖，浆细胞分化，IgE，上调 MHC II类表达，降低 IFN-γ 的产生	Th2 细胞，嗜碱性粒细胞	?	X	?	X	X	X
IL-10	下调 Th1 细胞因子/ MHC II 类的表达/共刺激分子的表达	单核细胞 Th2 细胞，调节性 T 细胞	X	?	X	X	X	X
IL-5	刺激 B 细胞，Ig 分泌，嗜酸性粒细胞激活	Th2 细胞，肥大细胞	?	X	?	X	X	X

[0284]

细胞因子	功能	由...分泌	有益后果			有害后果		
			癌症	ID	AI	癌症	ID	AI
IL-13	与 IL4 相似，可诱导 IgE 的产生，Th2 细胞因子	Th2 细胞，NK 细胞，肥大细胞，嗜酸性粒细胞，嗜碱性粒细胞	?	X	?	X	X	X
TGF-β	抑制 T 细胞的增殖、活性、功能；阻断促炎细胞因子的效应	调节性 T 细胞	?	?	X	X	X	?
IL-1 β	引起发烧，促炎性	巨噬细胞	X	X	?	X	?	X
IL-6	促炎性，驱动破骨细胞形成，驱动 Th17	T 细胞，巨噬细胞	?	X	?	X	X	X
IL-8	将中性粒细胞募集到感染部位	巨噬细胞，上皮细胞	?	X	?	X	?	X
IL-31	细胞介导的免疫，促炎性	Th2 细胞，巨噬细胞，DC	X	X	?	X	?	X
IL-15	T 细胞的增殖和存活	T 细胞，NK 细胞	X	X	X	?	?	?
IL-9	Th2 的增殖，细胞因子的分泌	T 细胞，嗜中性粒细胞，肥大细胞	?	?	X	X	X	?

[0285] ID＝感染性疾病

[0286] IA＝自身免疫性疾病

[0287] 在一些实施方案中，肿瘤抗原刺激对受试者有益的一种或多种淋巴细胞应答。在一些实施方案中，肿瘤抗原抑制和/或遏制对受试者有害或无益的一种或多种淋巴细胞应答。可能导致有益的抗肿瘤应答的免疫应答的实例包括但不限于1)细胞毒性$CD8^+$ T细胞，其可以有效地杀死癌细胞并释放穿孔素和/或颗粒酶等介质来驱动肿瘤细胞死亡；和2)$CD4^+$ Th1 T细胞，其在宿主防御中起重要作用且可以分泌IL-2、IFN-γ和TNF-α。这些由IL-12、IL-2和IFNγ等细胞因子诱导。

[0288] 在一些实施方案中，肿瘤抗原刺激对受试者有害或无益的一种或多种淋巴细胞应答。在一些实施方案中，肿瘤抗原抑制和/或遏制对受试者有益的一种或多种淋巴细胞应答。可能导致有害或无益的抗肿瘤应答的免疫应答的实例包括但不限于1)T调节细胞，其是T细胞群，所述T细胞可以抑制免疫应答并分泌免疫抑制性细胞因子(例如TGF-β和IL-10)并

表达CD25和FoxP3分子;和2)Th2细胞,其靶向针对过敏原的应答,但不能产生抗癌作用。它们由增加的IL-4和IL-10诱导且可以分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-9和IL-13。

[0289] 本公开提供了用于鉴定和选择肿瘤抗原的方法和系统。在一些实施方案中,本文所述的方法和系统可以鉴定和选择一种或多种肿瘤抗原,在未接受癌症疗法(或临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答)的癌症受试者中刺激针对所述肿瘤抗原的一种或多种免疫应答。在一些实施方案中,本文所述的方法和系统可以鉴定和选择一种或多种肿瘤抗原,在未接受癌症疗法(或临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答)的癌症受试者中不刺激针对所述肿瘤抗原的一种或多种免疫应答。在一些实施方案中,本文所述的方法和系统可以鉴定和选择一种或多种肿瘤抗原,在未接受癌症疗法(或临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答)的癌症受试者中抑制或遏制针对所述肿瘤抗原的一种或多种免疫应答。在一些实施方案中,本文所述的方法和系统可以鉴定和选择一种或多种肿瘤抗原,所述肿瘤抗原在未接受癌症疗法(或临床上对癌症疗法没有过应答和/或现在没有应答)的癌症受试者中不引发免疫应答或引发最小的免疫应答。

[0290] 在一些实施方案中,在施用癌症疗法之前、期间和/或之后,将包含一种或多种选择的肿瘤抗原的组合物施用给癌症受试者。

[0291] 本公开提供了基于受试者应答谱与目标应答谱的比较来选择通过本文所述的方法鉴定的肿瘤抗原的方法。本公开还提供了基于与想要的或有益的应答的关联来选择(或不选择)通过本文所述的方法鉴定的肿瘤抗原的方法。本公开还提供了基于与不想要的、有害的或无益应答的关联来选择(或不选择)通过本文所述的方法鉴定的肿瘤抗原的方法。在一些实施方案中,将用于选择肿瘤抗原的方法进行组合。所述方法可以以任何顺序组合,例如可以通过将受试者应答谱与目标应答谱进行比较,然后基于与想要的(或不想要的)应答的关联来进行选择的方式进行选择;或者,可以基于与想要的(或不想要的)应答的关联,然后将受试者应答谱与目标应答谱进行比较的方式进行选择。

[0292] 本文提供了用于鉴定肿瘤抗原和潜在的肿瘤抗原的方法。本文提供了用于产生或获得受试者应答谱的方法。本文提供了用于产生或获得目标应答谱(例如基于群体的或复合的目标应答谱)的方法。本文提供了用于将受试者应答谱与目标应答谱进行比较的方法。本文提供了用于确定受试者应答谱是否与目标应答谱类似的方法。

[0293] 在一些实施方案中,使用相同的多个目的多肽来产生或获得受试者应答谱和目标应答谱。在一些实施方案中,使用相同的多种肿瘤抗原产生或获得受试者应答谱和目标应答谱。

[0294] 目标应答谱包括对一种或多种肿瘤抗原进行定量、鉴定和/或展示,所述肿瘤抗原刺激淋巴细胞、不刺激淋巴细胞、抑制和/或遏制淋巴细胞、激活淋巴细胞、和/或淋巴细胞对其没有应答。

[0295] 在一些实施方案中,将一种或多种肿瘤抗原鉴定为在测试受试者中抑制和/或遏制淋巴细胞(例如,从受试者应答谱中鉴定),并且将相同的一种或多种肿瘤抗原鉴定为在目标受试者中刺激淋巴细胞(例如,从目标应答谱中鉴定)。在一些实施方案中,将一种或多种肿瘤抗原鉴定为在测试受试者中刺激淋巴细胞(例如,从受试者应答谱中鉴定),并且将相同的一种或多种肿瘤抗原鉴定为在目标受试者中抑制和/或遏制淋巴细胞(例如,从目标应答谱中鉴定)。在一些实施方案中,将一种或多种肿瘤抗原或潜在的肿瘤抗原鉴定为在测

试受试者中引发最小的或不引发淋巴细胞的应答(例如,从受试者应答谱中鉴定),并且将相同的一种或多种肿瘤抗原鉴定为在目标受试者中刺激、或抑制和/或遏制淋巴细胞(例如,从目标应答谱中鉴定)。在一些实施方案中,将一种或多种肿瘤抗原鉴定为在测试受试者中刺激、或抑制和/或遏制淋巴细胞(例如,从受试者应答谱中鉴定),并且将相同的一种或多种肿瘤抗原鉴定为在目标受试者中引发最小的或不引发淋巴细胞的应答(例如,从目标应答谱中鉴定)。

[0296] 可以基于受试者应答谱与目标应答谱的相似性或不相似性来鉴定和/或选择肿瘤抗原。可以基于与想要的或有益的应答的关联来鉴定和/或选择(或不选择)肿瘤抗原。可以基于与不想要的、有害的或无益应答的关联来鉴定和/或选择(或不选择)肿瘤抗原。可以基于前述方法的组合来鉴定和/或选择(或不选择)肿瘤抗原,所述方法以任何顺序进行应用。

[0297] 所有阳性应答者

[0298] 在一些实施方案中,将受试者应答谱与来自癌症受试者的相应应答谱进行比较,所述癌症受试者在临床上对癌症疗法有应答和/或已经做出过应答(本文所述应答性受试者的"目标应答谱")。在一些实施方案中,将受试者应答谱与来自没有被诊断患有癌症的目标受试者的目标应答谱进行比较。在一些实施方案中,将受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱进行比较,所述目标受试者对癌症具有(或曾经具有)有益应答。在一些实施方案中,所述受试者对癌症疗法或组合疗法具有(或曾经具有)阳性临床应答。在一些实施方案中,所述受试者对癌症曾经具有自发应答。在一些实施方案中,所述受试者的癌症部分缓解或完全缓解。在一些实施方案中,所述受试者已经清除了癌症。在一些实施方案中,所述受试者没有过癌症的复发、再现或转移。在一些实施方案中,所述受试者具有阳性癌症预后。在一些实施方案中,所述受试者未经历过对癌症疗法或组合疗法的毒性应答或副作用。

[0299] 在一些实施方案中,选择受试者应答谱的一种或多种肿瘤抗原,所述一种或多种肿瘤抗原引发的应答与所述目标应答谱的相同的肿瘤抗原引发的应答不同或不相似。在一些实施方案中,基于与想要的或有益的免疫应答的关联来选择(或不选择)一种或多种肿瘤抗原。在一些实施方案中,基于与不想要的、有害的或无益的免疫应答的关联来选择(或不选择)一种或多种肿瘤抗原。

[0300] 将以下应答称为"有益应答":通过所述应答,肿瘤抗原或其免疫原性片段(i)刺激对受试者有益的淋巴细胞应答,(ii)刺激对受试者有益的细胞因子表达,(iii)抑制和/或遏制对受试者有害或无益的淋巴细胞应答,或(iv)抑制和/或遏制对受试者有害或无益的细胞因子表达。

[0301] 在一些实施方案中,选择的肿瘤抗原刺激对受试者有益的一种或多种淋巴细胞应答。在一些实施方案中,选择的肿瘤抗原抑制和/或遏制对受试者有害或无益的一种或多种淋巴细胞应答。

[0302] 在一些实施方案中,选择的肿瘤抗原提升对受试者有益的细胞因子表达和/或分泌。在一些实施方案中,选择的肿瘤抗原抑制和/或遏制对受试者有害或无益的细胞因子表达。

[0303] 在一些实施方案中,向受试者施用一种或多种选择的肿瘤抗原引发所述受试者的免疫应答。在一些实施方案中,向受试者施用一种或多种选择的肿瘤抗原引发所述受试者的有益免疫应答。在一些实施方案中,向受试者施用一种或多种选择的肿瘤抗原引发所述

受试者的有益应答。在一些实施方案中，向受试者施用一种或多种选择的肿瘤抗原提升所述受试者对肿瘤疗法的临床应答。

[0304] 所有阴性应答者

[0305] 在一些实施方案中，将受试者应答谱与来自癌症受试者的相应应答谱(本文所述无应答性受试者的“目标应答谱”)进行比较，所述癌症受试者临床上对癌症疗法没有应答和/或没有过应答。在一些实施方案中，将受试者应答谱与来自目标受试者的目标应答谱进行比较，所述目标受试者对癌症具有(或曾经具有)有害或无益应答。在一些实施方案中，所述受试者对癌症疗法或组合疗法具有(或曾经具有)阴性临床应答。在一些实施方案中，所述受试者尚未清除癌症。在一些实施方案中，所述受试者已经有过癌症的复发、再现或转移。在一些实施方案中，所述受试者具有阴性癌症预后。在一些实施方案中，所述受试者已经经历过对癌症疗法或组合疗法的毒性应答或副作用。

[0306] 将以下应答称为“有害或无益应答”：通过所述应答，肿瘤抗原或其免疫原性片段(i)刺激对受试者有害或无益的淋巴细胞应答，(ii)刺激对受试者有害或无益的细胞因子表达，(iii)抑制和/或遏制对受试者有益的淋巴细胞应答，或(iv)抑制和/或遏制对受试者有益的细胞因子表达。

[0307] 在一些实施方案中，选择受试者应答谱的一种或多种肿瘤抗原，所述一种或多种肿瘤抗原引发的应答与所述目标应答谱的相同的肿瘤抗原引发的应答相同或相似。在一些实施方案中，基于与想要的或有益的免疫应答的关联来选择(或不选择)一种或多种肿瘤抗原。在一些实施方案中，基于与不想要的、有害的或无益的免疫应答的关联来选择(或不选择)一种或多种肿瘤抗原。

[0308] 在一些实施方案中，选择的肿瘤抗原刺激对受试者有害或无益的一种或多种淋巴细胞应答。在一些实施方案中，选择的肿瘤抗原抑制和/或遏制对受试者有益的一种或多种淋巴细胞应答。

[0309] 在一些实施方案中，选择的肿瘤抗原提升对受试者有害或无益的细胞因子的表达和/或分泌。在一些实施方案中，选择的肿瘤抗原抑制和/或遏制对受试者有益的细胞因子的表达。

[0310] 在一些实施方案中，通过本文所述的方法不选择一种或多种肿瘤抗原。

[0311] 在一些实施方案中，不向受试者施用一种或多种选择的肿瘤抗原。

[0312] 选择潜在的肿瘤抗原的方法

[0313] 在充分发展(well-established)的肿瘤中，内源性抗肿瘤T细胞应答的激活通常不足以导致肿瘤完全消退。而且，已经在肿瘤微环境的情况下被训练(educated)的T细胞有时并未被最优地激活，亲和力(avidity)低，并且最终不能识别表达抗原的肿瘤细胞。另外，肿瘤很复杂，并且包括许多细胞类型，这些细胞类型具有不同程度的突变基因表达，使得难以产生足以控制肿瘤生长的多克隆T细胞应答。因此，该领域的研究人员提出，在癌症受试者中，除了在癌症受试者中被确认能被T细胞识别的突变外，鉴定是“潜在的肿瘤抗原”的突变也很重要。

[0314] 目前还没有可靠的方法能以全面的方式鉴定潜在的肿瘤抗原。虽然已经开发出了计算方法来试图预测哪个是抗原，但是这些方法存在许多局限性。首先，对表位的预测和呈递进行建模需要考虑到超过12,000个编码MHC分子的HLA等位基因，每个受试者表达其中的

多达14个，这14个都具有不同的表位亲和力。其次，当使用质谱法评估时，绝大多数的预测表位都没有被肿瘤呈递。第三，预测性算法未考虑T细胞对抗原的识别，而且对于大多数预测表位来说，即使它们被呈递，也无法引发T细胞应答。最终，细胞免疫的第二个分支，即CD4+ T细胞亚群常常被忽视；大多数计算机软件工具都集中在MHC I类结合因子上。用于预测MHC II类表位的工具尚不完善，而且变化更大。

[0315] 本公开提供了以下方法：a)在本公开所述的抗原呈递测定中鉴定可能是潜在的肿瘤抗原的多肽，和b)基于多肽的抗原潜力对多肽进行选择。在执行这些方法时无需预测哪个可能是T细胞应答的靶点或被MHC呈递，也无需进行反褶积(deconvolution)。可以扩展这些方法，以探索具有与受试者相同的MHC等位基因的健康受试者中的抗原性潜力，以鉴定最适合包含在免疫原性组合物或疫苗制剂中的潜在的肿瘤抗原。所述方法确保潜在的肿瘤抗原在受试者MHC分子的环境中被加工和呈递，并且确保T细胞在适当条件下(例如，在带有来自佐剂或递送系统的强烈危险信号的疫苗情况下)暴露于所述潜在的肿瘤抗原时，能对所述潜在的肿瘤抗原做出应答。

[0316] 前述用于选择肿瘤抗原的方法可用于选择潜在的肿瘤抗原(即，编码存在于或表达于受试者癌症或肿瘤细胞中的一种或多种突变的多肽)。

[0317] 免疫原性组合物及其用途

[0318] 本公开提供了组合物，所述组合物包括肿瘤抗原或通过本文描述的方法鉴定或选择的肿瘤抗原，编码所述肿瘤抗原的核酸以及所述使用组合物的方法。在一些实施方案中，组合物包括肿瘤抗原，所述肿瘤抗原是长度为8-40个氨基酸、8-60个氨基酸、8-100、8-150或8-200个氨基酸的肽(例如MHC结合肽，例如长度为23-29、24-28、25-27、8-30、8-29、8-28、8-27、8-26、8-25、8-24、8-23、8-22、8-21、8-20、8-15、8-12个氨基酸的肽)。在一些实施方案中，组合物包含一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原是全长多肽长度的约70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％。在一些实施方案中，组合物包含一种或多种肿瘤抗原，所述肿瘤抗原与全长多肽相比被截掉了约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50或更多个氨基酸。所述组合物可包括肿瘤抗原，所述肿瘤抗原是，或者包含，MHC I类结合肽、MHC II类结合肽、或MHC I类和MHC II类结合肽。组合物可包括单个肿瘤抗原或多个肿瘤抗原。在一些实施方案中，组合物包括含有二、三、四、五、六、七、八、九、十或更多种肿瘤抗原的组。在一些实施方案中，组合物包括十、十五、二十、二十五、三十或更多种肿瘤抗原。在一些实施方案中，提供的肿瘤抗原或肽以一种或多种融合蛋白的形式提供。在一些实施方案中，组合物包含编码所述肿瘤抗原或肽的核酸。在一些实施方案中，编码所述肿瘤抗原或肽的所述核酸以一种或多种融合构建体的形式提供。

[0319] 本公开提供了免疫原性组合物，所述免疫原性组合物包含两种或三种TAA(HPSE1(SEQ ID NO:6)，HPSE2(SEQ ID NO:7)和/或SMAD4(SEQ ID NO:8))的任意组合。

[0320] HPSE编码肝素酶，肝素酶是一种内切糖苷酶，能将硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)切割成硫酸乙酰肝素侧链和核心蛋白聚糖。HPSE参与细胞外基质(ECM)的降解和重塑。只有一种功能性肝素酶：HPSE同种型1(HPSE1)，它是具有543个氨基酸的蛋白质。剪接变体HPSE同种型2(HPSE2)没有酶活性，但可以调节HPSE1的活性。HPSE1的活性蛋白形式是由8和50kDa亚基组成的异二聚体，这两个亚基是非共价连接的。TIM桶折叠结构域包含活性位点，并且该蛋白质的C末端结构域参与非酶信号传导和分泌功能。已经描述了HPSE内潜在的T细

胞表位(Tang.In vitro and ex vivo evaluation of a multi-epitope heparinase vaccine for various malignancies.Cancer Sci 105(2014)9-17)。可以分别在公共数据库UniProt(在万维网上,分别为http://www.uniprot.org/uniprot/Q9Y251)和http://www.uniprot.org/uniprot/Q8WWQ2)上搜索找到HPSE1和HPSE2的蛋白质序列。可以分别在公共数据库Entrez(在万维网上,分别为https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10855和https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/60495)上搜索找到HPSE1和HPSE2的DNA序列。

[0321] SMAD4编码母亲DPP同源物4(Mothers against decapentaplegic homolog 4),是信号转导蛋白和肿瘤抑制基因,其是TGFb信号传导通路中下游转录输出的中心介质。SMAD4是具有552个氨基酸的60.4KDa蛋白。在不存在TGF-β活化的情况下SMAD4以单体形式存在,在TGF-β活化时其以异二聚体形式存在。SMAD4由两个C末端磷酸化的R-SMAD分子(SMAD2或SMAD3)和一个SMAD4分子组成,从而形成具有转录活性的SMAD2/SMAD3-SMAD4复合物。SMAD4通过与DNA结合(识别被称为Smad结合元件(SBE)的8bp回文序列(GTCTAGAC))来调节许多靶基因的转录。该蛋白质充当肿瘤抑制因子并抑制上皮细胞的增殖。可以在公共数据库UniProt和Entrez(在万维网上,分别为http://www.uniprot.org/uniprot/Q13485和https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4089)上搜索找到SMAD4的蛋白质和DNA序列。

[0322] 本公开还提供了编码肿瘤抗原的核酸。所述核酸可用于产生表达载体,用于重组产生所述肿瘤抗原,或用于以基于核酸的方式在体内给药(例如,DNA疫苗接种)。

[0323] 在一些实施方案中,将肿瘤抗原用于诊断测定。对于这些测定,可以在试剂盒中提供包括所述肿瘤抗原的组合物,用于例如检测来自个体的样品中的抗体反应性或细胞反应性。

[0324] 在一些实施方案中,肿瘤抗原组合物用于在受试者中诱导免疫应答。在一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者是非人动物。所述肿瘤抗原组合物可用于产生抗体(例如在非人动物如小鼠、大鼠、仓鼠或山羊中产生抗体),以用于例如诊断测定和治疗应用。以治疗用途为例,通过本文所述的方法发现的肿瘤抗原可以是有效的T细胞和/或B细胞抗原。可以通过用肿瘤抗原免疫受试者并从所述受试者分离出抗血清来制备抗体。用于引发具有高亲和力的高滴度抗原特异性抗体,以及用于从抗血清中分离肿瘤抗原特异性抗体的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,所述肿瘤抗原组合物用于产生单克隆抗体,例如人单克隆抗体。

[0325] 在一些实施方案中,将肿瘤抗原组合物用在人受试者中诱导免疫应答以提供治疗应答。在一些实施方案中,将肿瘤抗原组合物用在人受试者中诱导能重定向不想要的免疫应答的免疫应答。在一些实施方案中,肿瘤抗原组合物引发的免疫应答使得受试者(例如相较于未被施用所述肿瘤抗原组合物的受试者)具有本文所述的阳性临床应答。在一些实施方案中,肿瘤抗原组合物引发的免疫应答使得受试者(例如相较于未被施用所述肿瘤抗原组合物的受试者)具有改善的临床应答。在一些实施方案中,肿瘤抗原组合物用在人受试者中诱导免疫应答以产生姑息效应(palliative effect)。所述应答可以是完全的治疗或部分的治疗。

[0326] 在一些实施方案中,将肿瘤抗原组合物用在人受试者中诱导免疫应答以提供预防性应答。所述应答可以是完全的保护或部分的保护。

[0327] 在一些实施方案中,在体内评估肿瘤抗原的免疫原性。在一些实施方案中,评估针

对肿瘤抗原的体液应答(例如,通过检测针对所施用的肿瘤抗原的抗体滴度来评估)。在一些实施方案中,通过检测来自受试者的样本中的抗原特异性细胞的频率来评估针对肿瘤抗原的细胞免疫应答(例如,通过对来自具有包含抗原肽的MHC/肽四聚体的受试者的T细胞进行染色,以检测抗原特异性T细胞,或通过使用抗原呈递测定(如本文所述的测定)检测抗原特异性细胞)。在一些实施方案中,在动物模型中评估肿瘤抗原或抗原引发保护性或治疗性免疫力的能力。在一些实施方案中,在动物模型中评估肿瘤抗原或抗原刺激或者遏制和/或抑制免疫力的能力。

[0328] 在一些实施方案中,所述组合物包括药学上可接受的运载体或赋形剂。免疫原性组合物还可包括用于增强制剂的免疫原性的佐剂(例如水包油、弗氏不完全佐剂、磷酸铝、氢氧化铝、皂苷佐剂、toll样受体激动剂或鼠李二肽)。其他佐剂是本领域已知的。

[0329] 在一些实施方案中,免疫原性组合物包括与运载体蛋白连接的肿瘤抗原。运载体蛋白的实例包括例如毒素和类毒素(化学性或遗传性的),其可以是或可以不是突变体,例如炭疽毒素、PA和DNI(PharmAthene,Inc.))、白喉类毒素(Massachusetts State Biological Labs;Serum Institute of India,Ltd.)或CRM 197、破伤风毒素、破伤风类毒素(Massachusetts State Biological Labs;Serum Institute of India,Ltd.)、破伤风毒素片段Z、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)外毒素A或外毒素A的突变体、细菌鞭毛蛋白、肺炎球菌溶血素、脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)的外膜蛋白(菌株可从ATCC(美国典型培养物保藏中心,Manassas,Va.)获得)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)Hcp1蛋白、大肠杆菌热不稳定肠毒素、志贺样毒素(shiga-like toxin)、人LTB蛋白、整个细菌细胞的蛋白质提取物,以及可以通过接头交联的任何其他蛋白质。其他有用的运载体蛋白包括高密度脂蛋白(HDL)、牛血清白蛋白(BSA)、P40和鸡核黄素。许多运载体蛋白可以商购获得(例如,从Sigma Aldrich购买)。

[0330] 在一些实施方案中,将包含通过本文描述的方法鉴定的肿瘤抗原的免疫原性组合物与可获得的疫苗一起使用。例如,如本文所述鉴定的抗原可以用作疫苗制剂的补充成分,或在疫苗接种方案中用作加强抗原。

[0331] 在一些实施方案中,免疫原性组合物用于皮下注射的体积为约0.5mL,用于皮内注射的体积为约0.1mL,或用于经皮施用的体积为0.002-0.02mL。0.5ml剂量的组合物可包含约2-500ug的肿瘤抗原。

[0332] 在一些实施方案中,以肠胃外的方式施用免疫原性组合物(例如,通过皮下、肌内、静脉内或皮内注射)。在一些实施方案中,使用通过物理上穿透真皮层的方式进行的递送(例如,针、气枪或擦伤(abrasion))。

[0333] 在一些实施方案中,通过肌内注射、皮内注射或与通过与适当的免疫佐剂经皮免疫的方式将免疫原性组合物施用给受试者。可以将组合物施用一次或多次,通常包括被设计成用于增强受试者的免疫应答的第二次施用。组合物给药的频率和数量可以根据所述组合物的特异性活性和受试者的临床应答而变化,并且可以通过常规实验确定。

[0334] 免疫原性组合物的制剂可以在单位剂量或多剂量容器中提供,例如密封的安瓿瓶和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)的条件下存储,这样仅需在临使用之前加入无菌液体运载体。

[0335] 肿瘤抗原的产生

[0336] 适用于本公开所述的任何方法或组合物的肿瘤抗原可以通过任何现成的方式产生,例如重组或合成的方式(参见,Jaradat Amino Acids 50:39-68(2018);Behrendt et al.,J.Pept.Sci.22:4-27(2016))。例如,可以通过利用经改造成表达编码肿瘤抗原的核酸的宿主细胞系统重组产生肿瘤抗原。或者或另外,可以通过激活内源基因来产生肿瘤抗原。或者或另外,可以通过化学合成来部分地或完全地制备肿瘤抗原。

[0337] 当以重组的方式产生蛋白质时,可以使用任何表达系统。仅举几个例子,已知的表达系统包括,例如,大肠杆菌、卵、杆状病毒、植物、酵母或哺乳动物细胞。

[0338] 在一些实施方案中,在哺乳动物细胞中产生适用于本发明的重组肿瘤抗原。根据本发明可以使用的哺乳动物细胞的非限制性实例包括BALB/c小鼠骨髓瘤细胞系(NSO/1,ECACC号:85110503);人成视网膜细胞(PER.C6,CruCell,莱顿,荷兰);转化有SV40的猴肾CV1系(COS-7,ATCC CRL 1651);人胚胎肾细胞系(HEK293或293细胞,其进行了亚克隆以在悬浮培养基中生长,Graham et al.,J.Gen Virol.,36:59,1977);人纤维肉瘤细胞系(例如HT1080);幼仓鼠肾细胞(BHK21,ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞+/-DHFR(CHO,Urlaub and Chasin,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:4216,1980);小鼠塞尔托利氏细胞(TM4,Mather,Biol.Reprod.,23:243-251,1980);猴肾细胞(CV1 ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞(VERO-76,ATCC CRL-1587);人宫颈癌细胞(HeLa,ATCC CCL 2);犬肾细胞(MDCK,ATCC CCL 34);水牛大鼠肝细胞(BRL 3A,ATCC CRL 1442);人肺细胞(W138,ATCC CCL 75);人肝细胞(Hep G2,HB 8065);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562,ATCC CCL51);TRI细胞(Mather et al.,Annals N.Y.Acad.Sci.,383:44-68,1982);MRC 5细胞;FS4细胞;和人肝癌细胞系(Hep G2)。

[0339] 在一些实施方案中,本发明提供了从人细胞产生的重组肿瘤抗原。在一些实施方案中,本发明提供了从CHO细胞或HT1080细胞产生的重组肿瘤抗原。

[0340] 通常,被改造成表达重组肿瘤抗原的细胞可以包含编码本文所述重组肿瘤抗原的转基因。应当理解,编码重组肿瘤抗原的核酸可以包含调控序列、基因控制序列、启动子、非编码序列和/或用于表达重组肿瘤抗原的其他合适的序列。通常,编码区与这些核酸成分中的一种或多种可操作地连接。

[0341] 转基因的编码区可以包括一个或多个沉默突变,以针对特定细胞类型优化密码子的使用。例如,可以优化肿瘤抗原转基因的密码子以用于在脊椎动物细胞中表达。在一些实施方案中,可以优化肿瘤抗原转基因的密码子以用于在哺乳动物细胞中表达。在一些实施方案中,可以优化肿瘤抗原转基因的密码子以用于在人细胞中表达。

[0342] 制备免疫原性组合物的方法

[0343] 在一些实施方案中,本公开提供了制备用于施用给有需要的受试者的免疫原性组合物的方法,所述方法包括:a)提供、制备或获得包含多种抗原的多种抗原性组合物,每种组合物包含不同的抗原;b)提供、制备或获得目标应答谱,其中所述目标应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如,测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;c)提供、制备或获得受试者应答谱,其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如,测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平;d)将所述目标应答谱与所述受试者应答谱进行比较;e)基于所述比较选择一种或多种抗原;和f)将包含一种或多种选择的抗原的一种或多种抗原性组合物的至少一部分配制成药物组合物。

[0344] 在一些情况下，提供、制备或获得约1、2、5、10、20、40、60、80、100、150、200或更多种抗原性组合物。例如，可以使用本文所述的方法(例如以重组或合成的方式)产生多种抗原。可以将抗原提供在合适的组合物(例如溶液或冻干的组合物)中。在某些情况下，以合成的方式产生所述抗原。在某些情况下，以合成的方式产生的抗原保持与固体支持物的附着。在一些情况下，配制抗原包括将所述抗原组合物的一部分进行等分，将冻干的抗原组合物的至少一部分进行重构，和/或从固体支持物释放出以合成方式产生的抗原。

[0345] 可以制备或获得抗原组合物，并以多种形式(例如以悬浮液、溶液或冻干的形式)进行存储。抗原组合物可以储存在小于-80℃至约室温的温度范围，例如约-80℃、约-20℃、约-15℃、约-10℃、约4℃或约室温。在一些实施方案中，抗原组合物可以包括运载体、赋形剂、稳定剂、防腐剂和/或佐剂。

[0346] 多种抗原可衍生自目标应答谱，其中所述目标应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如，测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0347] 多种抗原可衍生自受试者应答谱，其中所述受试者应答谱包括展示与所述多种抗原相关(例如，测定、测得、观察得)的一种或多种免疫介质的表达和/或分泌水平。

[0348] 在一些实施方案中，将目标应答谱和受试者应答谱进行比较，并基于所述比较选择一种或多种抗原。在一些实施方案中，选择提升与针对癌症的有益应答相关的免疫介质的表达或分泌的一种或多种抗原，和/或抑制和/或遏制与针对癌症的有害或无益应答相关的免疫介质的表达或分泌的一种或多种抗原。可将所选择的抗原或所选择的抗原的一部分配制成药物组合物。

[0349] 癌症和癌症疗法

[0350] 本公开提供了与患有或被诊断出癌症(例如肿瘤)的受试者相关的方法和系统。在一些实施方案中，肿瘤是或者包括血液恶性肿瘤，包括但不限于急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、AIDS相关淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、多发性骨髓瘤或骨髓增生性肿瘤。

[0351] 在一些实施方案中，肿瘤是或者包括实体瘤，包括但不限于乳腺癌、鳞状细胞癌、结肠癌、头颈癌、卵巢癌、肺癌、间皮瘤、泌尿生殖道癌、直肠癌、胃癌或食道癌。

[0352] 在一些特定的实施方案中，肿瘤是或者包括晚期肿瘤和/或难治性肿瘤。在一些实施方案中，当在肿瘤中(例如，在从肿瘤获得的组织样品如活检样品中)观察到某些病理时和/或当患有此类肿瘤的癌症患者通常不被考虑成是常规化疗的候选者时，将肿瘤表征为晚期。在一些实施方案中，将肿瘤表征为晚期的病理可以包括肿瘤大小、遗传标志物表达改变、肿瘤细胞对邻近器官和/或淋巴结的侵袭。在一些实施方案中，当患有肿瘤的患者对一种或多种已知的治疗方式(例如，一种或多种常规化疗方案)具有抗性和/或当特定患者已针对此类已知治疗方式中的一种或多种已显示出抗性(例如，缺乏应答性)时，将这种肿瘤表征为难治性。

[0353] 在一些实施例中，本公开提供了与癌症疗法相关的方法和系统。本公开内容不限于任何特定的癌症疗法，并且本公开涵盖任何已知的或开发的癌症疗法。已知的癌症疗法包括，例如，施用化疗剂、放射疗法、手术切除、肿瘤手术切除后的化疗、辅助疗法、局部低温或高温、抗肿瘤抗体和抗血管生成剂。在一些实施方案中，癌症和/或辅助疗法包括TLR激动

剂(例如CpG、Poly I:C等,参见,Wittig et al.,Crit.Rev.Oncol.Hematol.94:31-44(2015);Huen et al.,Curr.Opin.Oncol.26:237-44(2014);Kaczanowska et al.,J.Leukoc.Biol.93:847-863(2013))、STING激动剂(参见,US20160362441;US20140329889;Fu et al.,Sci.Transl.Med.7:283ra52(2015);和WO2014189805)、先天免疫的非特异性刺激、和/或树突细胞,或施用GM-CSF、白介素12、白介素7、Flt-3或其他细胞因子。在一些实施方案中,所述癌症疗法是或者包括溶瘤病毒疗法,例如talimogene leherparepvec。(参见Fukuhara et al.,Cancer Sci.107:1373-1379(2016))。在一些实施方案中,所述癌症疗法是或者包括双特异性抗体疗法(例如,Choi et al.,2011Expert Opin Biol Ther;Huehls et al.,2015,Immunol and Cell Biol))。在一些实施方案中,所述癌症疗法是或者包括细胞疗法,例如嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞、TCR转导的T细胞、树突细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)或自然杀伤(NK)细胞(例如,Sharpe and Mount,2015,Dis Model Mech 8:337-50中所综述)。

[0354] 抗肿瘤抗体疗法(即涉及施用一种或多种抗肿瘤抗体剂的治疗方案)正迅速成为许多肿瘤治疗的护理标准。已经设计或选择了抗体试剂以结合肿瘤抗原,特别是在肿瘤细胞表面上表达的抗原。已经发表了描述了有用的抗肿瘤抗体试剂的各种综述文章(参见,Adler et al.,Hematol.Oncol.Clin.North Am.26:447-81(2012);Li et al.,Drug Discov.Ther.7:178-84(2013);Scott et al.,Cancer Immun.12:14(2012);和Sliwkowski et al.,Science 341:1192-1198(2013))。下面的表8列出了被已知的可用抗体试剂靶向的某些人抗原的不全面列表,并显示了所述抗体试剂可能有效的一些癌症适应症:

[0355] 表8:

[0356]

人抗原	抗体（商品名或科学名称）	癌症适应症
CD2	Siplizumab	非霍奇金淋巴瘤
CD3	UCHT1	外周或皮肤 T 细胞淋巴瘤
CD4	HuMax-CD4	
CD19	SAR3419、MEDI-551	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
CD19 和 CD3 或 CD22	双特异性抗体如博纳吐单抗（Blinatumomab）、DT2219ARL	非霍奇金淋巴瘤
CD20	利妥昔单抗（Rituximab）、维妥珠单抗（Veltuzumab）、托西莫单抗（Tositumomab）、奥法木单抗（Ofatumumab）、替伊莫单抗（Ibritumomab）、奥滨尤妥珠单抗（Obinutuzumab）	B 细胞恶性肿瘤（非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病）
CD22 （SIGLEC2）	Inotuzumab、tetraxetan、CAT-8015、DCDT2980S、贝妥莫单抗（Bectumomab）	耐化疗的毛细胞白血病、霍奇金淋巴瘤
CD30	本妥昔单抗（Brentuximab vedotin）	
CD33	吉妥单抗奥佐米星（Gemtuzumab ozogamicin）（Mylotarg）	急性髓性白血病
CD37	TRU-016	慢性淋巴细胞性白血病
CD38	达雷木单抗（Daratumumab）	多发性骨髓瘤、血液肿瘤

[0357]

人抗原	抗体（商品名或科学名称）	癌症适应症
CD40	鲁卡木单抗（Lucatumumab）	非霍奇金淋巴瘤
CD52	阿伦单抗（Alemtuzumab）（Campath）	慢性淋巴细胞性白血病
CD56 （NCAM1）	Lorvotuzumab	小细胞肺癌
CD66e （CEA）	拉贝珠单抗（Labetuzumab）	乳腺、结肠和肺部肿瘤
CD70	SGN-75	非霍奇金淋巴瘤
CD74	Milatuzumab	非霍奇金淋巴瘤
CD138 （SYND1）	BT062	多发性骨髓瘤
CD152 （CTLA-4）	伊匹单抗（Ipilimumab）	转移性黑色素瘤
CD221 （IGF1R）	AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R150、CP 751871	神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、头颈癌、前列腺癌和甲状腺癌
CD254 （RANKL）	地诺单抗（Denosumab）	乳腺癌和前列腺癌
CD261 （TRAILR1）	马帕木单抗（Mapatumumab）	结肠、肺和胰腺肿瘤以及血液系统恶性肿瘤
CD262 （TRAILR2）	HGS-ETR2、CS-1008	
CD326 （Epcam）	依决洛单抗（Edrecolomab）、17-1A、IGN101、卡妥索单抗（Catumaxomab）、阿德木单抗（Adecatumumab）	结肠和直肠癌、恶性腹水、上皮肿瘤（乳腺癌、结肠癌、肺癌）
CD309 （VEGFR2）	IM-2C6、CDP791	上皮源性实体瘤
CD319 （SLAMF7）	HuLuc63	多发性骨髓瘤
CD340 （HER2）	曲妥珠单抗（Trastuzumab）、帕妥株单抗（Pertuzumab）、曲妥珠单抗-美坦新偶联物（Ado-trastuzumab emtansine）	乳腺癌
CAIX （CA9）	cG250	肾细胞癌
EGFR （c-erbB）	西妥昔单抗（Cetuximab）、帕尼单抗（Panitumumab）、	实体瘤，包括神经胶质瘤、肺、乳腺、结肠和头颈部肿瘤

[0358]

人抗原	抗体（商品名或科学名称）	癌症适应症
	尼妥珠单抗（Nimotuzumab）和 806	
EPHA3 （HEK）	KB004、IIIA4	肺、肾和结肠肿瘤，黑素瘤、神经胶质瘤和血液系统恶性肿瘤
Episialin	依匹莫单抗（Epitumomab）	卵巢上皮肿瘤
FAP	西罗珠单抗（Sibrotuzumab）和 F19	结肠、乳腺、肺、胰腺和头颈部肿瘤
HLA-DR beta	Apolizumab	慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤
FOLR-1	Farletuzumab	卵巢肿瘤
5T4	Anatumomab	非小细胞肺癌
GD3/GD2	3F8、ch14.18、KW-2871	神经外胚层和上皮肿瘤
gpA33	huA33	直结肠癌
GPNMB	Glembatumumab	乳腺癌
HER3 （ERBB3）	MM-121	乳腺、结肠、肺、卵巢和前列腺肿瘤
Integrin αVβ3	伊瑞西珠单抗（Etaracizumab）	肿瘤血管
Integrin α5β1	伏洛昔单抗（Volociximab）	肿瘤血管
Lewis-Y antigen	hu3S193、IgN311	乳腺、结肠、肺和前列腺肿瘤
MET （HGFR）	AMG 102、METMAB、SCH900105	乳腺、卵巢和肺部肿瘤
Mucin-1/CanAg	Pemtumomab、奥戈伏单抗（Oregovomab）、Cantuzumab	乳腺、结肠、肺和卵巢肿瘤
PSMA	ADC、J591	前列腺癌
Phosphatidylserine	巴维昔单抗（Bavituximab）	实体瘤
TAG-72	明瑞莫单抗（Minretumomab）	乳腺、结肠和肺部肿瘤
Tenascin	81C6	神经胶质瘤、乳腺和前列腺肿瘤
VEGF	Bevacizumab	肿瘤血管

[0359]

人抗原	抗体（商品名或科学名称）	癌症适应症
PD-L1	阿维鲁单抗（Avelumab）	非小细胞肺癌、MCC
CD274	德瓦鲁单抗（Durvalumab）	非小细胞肺癌
IDO 酶	IDO 抑制剂	多种

[0360] 在一些实施方案中，癌症疗法是或者包括免疫检查点阻断疗法(参见Martin-Liberal et al.,Cancer Treat.Rev.54:74-86(2017);Menon et al.,Cancers(Basel)8:106(2016))或免疫遏制阻断疗法。某些癌细胞通过将免疫检查点通路用作免疫抵抗的主要机制而得以壮大，特别是对于特异性针对肿瘤抗原的T细胞而言更是如此。例如，某些癌细胞可能过表达一种或多种负责抑制细胞毒性T细胞应答的免疫检查点蛋白。因此，可以施用免疫检查点阻断疗法以克服抑制性信号并允许和/或增强对癌细胞的免疫攻击。免疫检查点阻断疗法可通过减少、抑制或废除通过免疫应答的负调节因子(例如CTLA-4)进行的信号传导来促进免疫细胞针对癌细胞的应答。在一些实施方案中，癌症疗法可以刺激或增强免疫应答的正调节因子(例如，CD28)的信号传导。

[0361] 免疫检查点阻断和免疫遏制阻断疗法的实例包括靶向以下分子中的一种或多种的试剂：A2AR、B7-H4、BTLA、CTLA-4、CD28、CD40、CD137、GITR、IDO、KIR、LAG-3、PD-1、PD-L1、OX40、TIM-3和VISTA。免疫检查点阻断剂的具体实例包括以下单克隆抗体：伊匹单抗(ipilimumab)(靶向CTLA-4)；替西木单抗(tremelimumab)(靶向CTLA-4)；阿特珠单抗(atezolizumab)(靶向PD-L1)；派姆单抗(pembrolizumab)(靶向PD-1)；纳武单抗(nivolumab)(靶向PD-1)；阿维鲁单抗(avelumab)；德瓦鲁单抗(durvalumab)；和cemiplimab。

[0362] 免疫遏制阻断剂的具体实例包括：Vista(B7-H5，T细胞活化的v-结构域Ig抑制剂)抑制剂；Lag-3(淋巴细胞活化基因3，CD223)抑制剂；IDO(吲哚胺-吡咯-2,3,-双加氧酶-1,2)抑制剂；KIR受体家族(杀伤细胞免疫球蛋白样受体)抑制剂；CD47抑制剂；和Tigit(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)抑制剂。

[0363] 在一些实施方案中，癌症疗法是或者包括免疫激活疗法。免疫激活剂的具体实例包括：CD40激动剂；GITR(糖皮质激素诱导的TNF-R相关蛋白，CD357)激动剂；OX40(CD134)激动剂；4-1BB(CD137)激动剂；ICOS(诱导型T细胞刺激剂)；CD278激动剂；IL-2(白细胞介素2)激动剂和干扰素激动剂。

[0364] 在一些实施方案中，癌症疗法是或者包括一种或多种免疫检查点阻断剂、免疫遏制阻断剂和/或免疫激活剂的组合，或一种或多种免疫检查点阻断剂、免疫遏制阻断剂的组合和/或免疫激活剂以及其他癌症疗法的组合。

[0365] 如本文中所讨论的，在一些实施方案中，本发明提供了与受试者相关的方法和系统，所述受试者对癌症疗法没有应答和/或尚未做出应答；或对癌症疗法有应答和/或已经作出应答(例如临床应答，例如临床阳性应答或临床阴性应答)。在一些实施方案中，受试者在临床上对癌症疗法有应答和/或已经作出阳性应答。在一些实施方案中，受试者在临床上对癌症疗法有应答和/或已经作出阴性应答。在一些实施方案中，受试者对癌症疗法有没有应答和/或尚未做出应答(例如临床上无应答性)。

[0366] 可以根据特定标准来测量和/或表征受试者是否对癌症疗法有阳性应答、有阴性应答、和/或没能做出应答。在某些实施方案中，这样的标准可以包括临床标准和/或客观标准。在某些实施方案中，用于评估应答的技术可以包括，但不限于，临床检查、正电子发射断层扫描、胸部X射线、CT扫描、MRI、超声、内窥镜检查、腹腔镜检查、样品中特定标志物的存在情况或水平、细胞学和/或组织学。本领域技术人员可以通过使用多种已建立的用于评估相关应答的技术(包括，例如，用于确定肿瘤负荷、肿瘤大小、肿瘤阶段等中的一种或多种的技

术)，来评估肿瘤对治疗的阳性应答、阴性应答和/或无应答。在Therasse et al.,J.Natl.Cancer Inst.,2000,92(3):205-216;和Seymour et al.,Lancet Oncol.,2017,18:e143-52中讨论了用于评估对治疗的应答的方法和指南。

[0367] 在一些实施方案中，在施用癌症疗法后，应答性受试者表现出肿瘤负荷、肿瘤大小和/或肿瘤阶段降低。在一些实施方案中，在施用癌症疗法后，无应答性受试者不表现出肿瘤负荷、肿瘤大小和/或肿瘤阶段降低。在一些实施方案中，在施用癌症疗法后，无应答性受试者表现出肿瘤负荷、肿瘤大小和/或肿瘤阶段增加。

[0368] 在一些实施方案中，鉴定和/或选择癌症受试者，以施用如本文所述的癌症疗法。在一些实施方案中，将所述癌症疗法施用给受试者。在一些实施方案中，在施用了所述癌症疗法后，所述受试者对所述癌症疗法表现出阳性临床应答，例如，表现出基于一种或多种临床和/或客观标准的改善(例如，表现出肿瘤负荷、肿瘤大小和/或肿瘤阶段的降低)。在一些实施方案中，所述临床应答比针对施用给癌症受试者的癌症疗法的临床应答更积极(positive)，所述癌症受试者是被鉴定(通过使用本文描述的方法鉴定)为不应启动、和/或应当改变(例如，减少和/或与一种或多种其他方式结合)、和/或应当中止所述癌症疗法，和/或应当启动另一种癌症疗法的癌症受试者。

[0369] 本文描述的方法可以包括准备和/或提供报告，例如电子、基于网络的或纸质形式的报告。所述报告可以包括来自本文描述的方法的一个或多个输出(例如，本文描述的受试者应答谱)。在一些实施方案中，例如以纸质或电子形式生成报告，所述报告鉴定癌症患者中一种或多种肿瘤抗原(例如，本文所述的一种或多种刺激性和/或抑制性和/或遏制性肿瘤抗原，或淋巴细胞对其具无应答性的肿瘤抗原)存在或不存在的情况，以及可选地，推荐的癌症疗法疗程。在一些实施方案中，所述报告包括用于癌症患者的标识符。在一个实施方案中，所述报告是基于网络的形式。

[0370] 在一些实施方案中，另外地或可替代地，报告包括有关预后、抗性、或者潜在的或建议的治疗选项的信息。报告可以包括以下方面的信息:治疗选项的可能有效性、治疗选项的可接受性、或将治疗选项应用于癌症患者(例如报告中鉴定的癌症患者)的可取性。例如，报告可以包括关于癌症疗法施用的信息或建议，例如，向患者施用预先选择的剂量或以预先选择的治疗方案(例如与一种或多种替代性癌症疗法组合)进行施用。报告可以自执行本文所述方法之后的7、14、21、30或45天内被递送至例如本文所述的实体。在一些实施方案中，所述报告是个性化的癌症治疗报告。

[0371] 在一些实施方案中，每次使用本文描述的方法测试癌症患者时，都会生成报告以记录。可以每隔一段时间(例如，每月、每两个月、每六个月或每年，或者更频繁或更不频繁地)重新评估癌症受试者，以监测受试者对癌症疗法的应答性和/或一种或多种癌症症状(例如本文所述的症状)的改善。在一些实施方案中，所述报告可以至少记录癌症受试者的治疗历史。

[0372] 在一个实施方案中，所述方法还包括向另一方提供报告。另一方可以是例如癌症受试者、护理人员、医师、肿瘤科医生、医院、诊所、第三方付款人、保险公司或政府机关。

[0373] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用全文并入。另外，材料、方法和实例仅是说明性的，并不是限制性的。除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解含义相同的含义。虽然

本文描述了合适的方法和材料，然而与本文描述的方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中。

[0374] 通过以下实施例进一步说明本发明。仅出于说明的目的提供这些实施例。它们不应以任何方式解释为限制本公开的范围或内容。

[0375] 实施例

[0376] 实施例1.针对ATLAS黑色素瘤肿瘤相关抗原(TAA)文库的免疫应答-单个患者应答

[0377] ATLAS黑色素瘤TAA文库的产生

[0378] 从哈佛医学院的DNA资源中心(DNA Resource Core)获得了23个全长基因(标记为Un001-023，其编码下表3中所示的已知TAA)，将其重新克隆到ATLAS表达载体(Genocea Biosciences)中，并验证序列。将每种TAA在大肠杆菌中重组表达。使用替代T细胞测定法(B3Z杂交瘤)验证蛋白质表达，该方法可识别C57BL/6小鼠的T细胞表位SIINFEKL，该表位插入到每个开放阅读框的C末端，位于终止密码子的上游。如果蛋白质诱导的B3Z应答超过了阳性对照的5%(诱导到抗原呈递细胞上的最少SIINFEKL表位)，则认为该蛋白质被表达。

[0379] 表3.ATLAS黑色素瘤TAA文库

[0380]

编码	抗原名称	别名	长名	OMIM	GeneID
Un001	MAGEA3	HIP8； HYPD；CT1.3； MAGE3；MAGEA6, MAGE-A3 (G-2544)	MAGE 家族成员 A3	300174	4102
Un002	NY-ESO-1	CTAG； ESO1；CT6.1； CTAG1；	癌症/睾丸抗原 1B	300156	1485

[0381]

		LAGE-2； LAGE2B； NY-ESO-1			
Un003	ANGPT1	AGP1，AGPT，ANG1	血管生成素 1	601667	284
Un004	XIAP	API3； ILP1； MIHA； XLP2； BIRC4； IAP-3； hIAP3； hIAP-3	X 连锁凋亡抑制因子	300079	331
Un005	LGALS3	L31； GAL3； MAC2； CBP35； GALBP； GALIG； LGALS2	半乳糖凝集素 3	153619	3958
Un006	VEGF-A	VPF； VEGF； MVCD1	血管内皮生长因子 A	192240	7422
Un007	ATP6AP1	16A； CF2； Ac45； XAP3； XAP-3； ATP6S1； VATPS1； ATP6IP1	ATP 酶 H+转运辅助蛋白 1	300197	537
Un008	MAGEA1	CT1.1； MAGE1	MAGE 家族成员 A1	300016	4100
Un009	BIRC2	API1； MIHB； HIAP2； RNF48； cIAP1； Hiap-2； c-IAP1	杆状病毒 IAP 重复包含蛋白 2	601712	329
Un010	MIF	GIF； GLIF； MMIF；MIF	巨噬细胞迁移抑制因子	153620	4282
Un011	LGALS9	HUAT； LGALS9A	半乳糖凝集素 9	601879	3965
Un012	PMEL	P1； SI； SIL； ME20； P100； SILV； ME20M； gp100； ME20-M； PMEL17； D12S53E	前黑素小体 (premelanosome) 蛋白	155550	6490

[0382]

Un013	GRN	GEP； GP88；PEPI； PGRN；CLN11； PCDGF	颗粒蛋白前体	138945	2896
Un014	OGFR		阿片类生长因子受体	606459	11054
Un015	BIRC5	API4； EPR-1； 存活蛋白(survivin)，BIRC5	存活蛋白	603352	332
Un016	BIRC7	KIAP； LIVIN；MLIAP； RNF50；ML-IAP	杆状病毒 IAP 重复包含蛋白 7		79444
Un017	TBX4	SPS	T 盒 4 （T-box 4）	601719	9496
Un018	SLPI	ALP； MPI；ALK1； BLPI；HUSI； WAP4；WFDC4； HUSI-I	分泌型白细胞蛋白抑制因子	107285	6590
Un019	ANGPT2	AGPT2，ANG2	血管生成素 2	601922	285
Un020	LGALS1	GBP； GAL1	半乳糖凝集素 1	150570	3956
Un021 Un100	DCT	TRP-2； TYRP2，TYRP-2	多巴色素互变酶	191275	1638
Un022	MLANA	MART1； MART-1	Melan-A	605513	2315
Un023	TERT	TP2； TRT；CMM9； EST2；TCS1； hTRT；DKCA2； DKCB4；hEST2； PFBMFT1	端粒酶逆转录酶	187270	7015
Un024	LGMN	AEP； LGMN1；PRSC1	豆荚蛋白	602620	5641
Un025	SPA17	CT22； SP17；SP17-1	精子表面蛋白 Sp17	608621	53340
Un026	HPV_E7		HPV E7 癌蛋白		1489079

[0383]

Un027	TP53	P53； BCC7；LFS1； TRP53	细胞肿瘤抗原 p53	191170	7157
Un028	CEACAM3	CEA； CGM1；W264； W282；CD66D	癌胚抗原相关细胞粘附分子 3	609142	1084
Un029	PRTN3	MBN； MBT；NP4； P29； PR3；ACPA； AGP7；NP-4； PR-3；CANCA； C-ANCA	髓母细胞前体	177020	5657
Un030 Un031 Un046 Un092	TRRAP	PAF350/400，PAF400，STAF40，TR-AP，Tra1	转化/转录域相关蛋白	603015	8295
Un032	MAGEA12	CT1.12； MAGE12	黑色素瘤相关抗原 12	300177	4111
Un033	MAGEA2	CT1.2； MAGE2；MAGEA2A	黑色素瘤相关抗原 2	300173	4101
Un034	MAGEA9	CT1.9； MAGE9	黑色素瘤相关抗原 9	300342	4108
Un035	MAGEC2	CT10； HCA587；MAGEE1	黑色素瘤相关抗原 C2	300468	51438
Un036	PRAME	MAPE； OIP4；CT130； OIP-4	优先在肿瘤中表达的黑色素瘤抗原	606021	23532
Un037	SOX10	DOM； WS4；PCWH； WS2E；WS4C	转录因子 SOX-10	602229	6663
Un038	MUC1	EMA； MCD；PEM； PUM；KL-6； MAM6；MCKD； PEMT；	粘蛋白 1	158340	4582

[0384]

		CD227； H23AG；MCKD1； MUC-1；ADMCKD；ADMCKD1； CA 15-3； MUC-1/X；MUC1/ZD；MUC-1/SEC			
Un039	RAC1	MIG5； Rac-1；TC-25； p21-Rac1	Ras 相关 C3 肉毒菌毒物底物 1 同种型 Rac1b	602048	5879
Un040	HRAS	CTLO； HAMSV；HRAS1； RASH1；p21ras； C-H-RAS；H-RASIDX；C-BAS/HAS；C-HA-RAS1	GTPase HRas	190020	3265
Un041	GAGE4	CT4.4	G 抗原 12I	300597	2576
Un042	BAGE	BAGE1； CT2.1	B 黑色素瘤抗原 1 前体	605167	574
Un043	AR	KD； AIS； AR8；TFM； DHTR；SBMA； HYSP1；NR3C4； SMAX1；HUMARA	雄激素受体	313700	367
Un044	CYP1B1	CP1B； GLC3A；CYPIB1； P4501B1	细胞色素 P450 1B1	601771	1545
Un045	CA9	MN； CAIX	碳酸酐酶 9 前体	603179	768
Un047	MMP8	HNC； CLG1；MMP-8； PMNL-CL	中性粒细胞胶原酶	120355	4317
Un048	GAGE1	CT4.1； GAGE-1	G 抗原 1	300594	2543

[0385]

Un049	TYR	ATN； CMM8； OCA1； OCA1A； OCAIA； SHEP3	酪氨酸酶前体	606933	7299
Un050	HPV_E6		HPV E6 癌蛋白		1489078
Un051	Bcr-abl		BCR/ABL 融合蛋白 e14a5，（肽图谱 A6MFJ9）		107963955
Un052	PDGFRB	IMF1； IBGC4； JTK12； PDGFR； CD140B； PDGFR1； PDGFR-1	血小板源性生长因子受体 β	173410	5159
Un053	KLK3	KLKB1，KLK3，PSA	血浆激肽释放酶	176820	354
Un054	PAX5	ALL3； BSAP	配对盒蛋白 Pax-5	167414	5079
Un055	ST3GAL5	SATI； SIAT9； ST3GalV； SIATGM3S	乳糖基神经酰胺 α-2,3-唾液酸转移酶	604402	8869
Un056	PLAC1	CT92； OOSP2L	胎盘特异性蛋白 1 前体	300296	10761
Un057	PSCA	PRO232	前列腺干细胞抗原前蛋白	602470	8000
Un058	RhoC	H9； ARH9； ARHC； RHOH9	rho 相关 GTP 结合蛋白 RhoC 前体	165380	389
Un059	MYCN	NMYC； ODED； MODED； N-myc； bHLHe37	N-myc 原癌基因蛋白	164840	4613
Un060	EpCAM	ESA； KSA； M4S1； MK-1； DIAR5； EGP-2； EGP40； KS1/4； MIC18； TROP1； EGP314； HNPCC8；	上皮细胞粘附分子	185535	4072

[0386]

		TACSTD1			
Un061	REG3A	HIP； PAP； PAP1； REG3； INGAP； PAP-H； PBCGF； HIP/PAP； REG-III	再生胰岛源性蛋白质 3α 前体	167805	5068
Un062	EphA2	ECK； CTPA； ARCC2； CTPP1； CTRCT6	ephrin A 型受体 2	176946	1969
Un063	CSAG2	TRAG3； CSAG3B； CT24.2； TRAG-3	软骨肉瘤相关基因 2/3 蛋白		102723547
Un064	CTAG2-1a	CT2； ESO2； CAMEL； CT6.2； CT6.2a； CT6.2b； LAGE-1； LAGE2B	癌症/睾丸抗原 2 同种型 LAGE-1a		30848
Un065	PAGE4	JM27； JM-27； CT16.7； GAGE-9； GAGEC1； PAGE-1； PAGE-4	P 抗原家族成员 4	300287	9506
Un066	BRAF	NS7； BRAF1； RAFB1； B-RAF1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B-raf	164757	673
Un067	FAP	FAPA； SIMP； DPPIV	脯氨酰内肽酶 FAP	600403	2191
Un068	GRM3	GLUR3； mGlu3； GPRC1C； MGLUR3	代谢型谷氨酸受体 3	601115	2913
Un069	ERBB4	HER4； ALS19； p180erbB4	受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-4	600543	2066
Un070	KIT	PBT； SCFR； C-Kit； CD117	肥大/干细胞生长因子受体 Kit	164920	3815

[0387]

Un071	LCK	LSK； YT16； IMD22； p56lck； pp58lck	酪氨酸蛋白激酶 Lck	153390	3932
Un072	MAGEA10	CT1.10； MAGE10	黑色素瘤相关抗原 10	300343	4109
Un073	MAGEA4	CT1.4； MAGE4； MAGE4A； MAGE4B； MAGE-41； MAGE-X2	黑色素瘤相关抗原 4	300175	4103
Un074	MAGEA6	CT1.6； MAGE6； MAGE3B； MAGE-3b	黑色素瘤相关抗原 6	300176	4105
Un075	MAPK1	ERK； p38； p40； p41； ERK2； ERT1； ERK-2； MAPK2； PRKM1； PRKM2； P42MAPK； p41mapk； p42-MAPK	丝裂原激活蛋白激酶 1	176948	5594
Un076	MFI2	MTf； MTF1； CD228； MAP97	黑素转铁蛋白	155750	4241
Un077	SART3	P100； p110； DSAP1； TIP110； p110(nrb)； RP11-13G14	T 细胞识别的鳞状细胞癌抗原 3	611684	9733
Un078	ST8SIA1	GD3S； SIAT8； SIAT8A； SIAT8-A； ST8SiaI	α-N-乙酰神经氨酸苷（acetylneuraminide）α-2,8-唾液酸转移	601123	6489

[0388]

			酶		
Un079	WDR46	UTP7； BING4； FP221； C6orf11	含 WD 重复蛋白 46	611440	9277
Un080	AKAP-4	AKAP 82，AKAP-4，AKAP82，CT99，FSC1，HI，PRKA4，hAKAP82，p8，AKAP4	A 激酶锚定蛋白 4	300185	8852
Un081	RGS5	MST092； MST106； MST129； MSTP032； MSTP092； MSTP106； MSTP129	G 蛋白信号传导调节因子 5	603276	8490
Un082	CTAG2-1b	CT2； ESO2； CAMEL； CT6.2； CT6.2a； CT6.2b； LAGE-1； LAGE2B	癌症/睾丸抗原 2 同种型 LAGE-1b		
Un083	FOSL1	FRA； FRA1； fra-1	fos 相关抗原 1	136515	8061
Un084	PRM2	MAD-CT-1； CT94.2	鱼精蛋白 2	182890	5620
Un085	ACRBP	CT23； SP32； OY-TES-1	顶体酶（Acrosin）结合蛋白前体	608352	84519
Un086	AFP	AFPD，FETA，HPAFP	α 甲胎蛋白	104150	174
Un087	CTCFL	CT27； BORIS； CTCF-T； HMGB1L1； dJ579F20.2	转录抑制因子 CTCFL	607022	140690
Un088	CSPG4	NG2； MCSP； MCSPG； MSK16； HMW-MAA； MEL-CSPG	硫酸软骨素蛋白聚糖 4 前体	601172	1464

[0389]

Un089	PAX3	WS1； WS3；CDHS； HUP2	配对盒蛋白 Pax-3	606597	5077
Un090	CCNB1	CCNB	G2 /有丝分裂特异性细胞周期蛋白 B1	123836	891
Un091	MSLN	Mesotheline； MPF；SMRP	间皮素	601051	10232
Un093	EGFR	ERBB； HER1；mENA； ERBB1；PIG61； NISBD2	表皮生长因子受体	131550	1956
Un094	WT1	GUD； AWT1；WAGR； WT33；NPHS4； WIT-2；EWS-WT1	Wilms 肿瘤蛋白	607102	7490
Un095	SSX2	SSX； HD21；CT5.2； CT5.2A；HOM-MEL-40	蛋白质 SSX2	300192	6757
Un096	KDR	FLK1； CD309；VEGFR； VEGFR2	血管内皮生长因子受体 2 前体	191306	3791
Un097	ANKRD30A	NY-BR-1	锚蛋白重复结构域蛋白 30A	610856	91074
Un098	MAGED1	NRAGE； DLXIN-1	黑色素瘤相关抗原 D1	300224	9500
Un099	CEACAM5	CEA； CD66e	癌胚抗原相关细胞粘附分子 5	114890	1048
Un101	MAP3K9	MLK1； MEKK9；PRKE1	丝裂原激活的蛋白激酶激酶激酶 9	600136	4293
Un102	XAGE1B	CTP9； XAGE1；CT12.1； GAGED2；XAGE-1；XAGE1A；CT12.1A； CT12.1B	X 抗原家族成员 1	300742	653220

[0390]

Un103	PREX2	DEP.2； DEPDC2； P-REX2； PPP1R129； 6230420N16Rik	磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸依赖性 Rac 交换因子 2 蛋白	612139	80243
Un104	ERBB2	NEU； NGL； HER2； TKR1； CD340； HER-2； MLN 19； HER-2/neu	受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2	164870	2064
Un105	CD276	B7H3； B7-H3； B7RP-2； 4Ig-B7-H3	CD276 抗原	605715	80381
Un106	TEK	TIE2； VMCM； TIE-2； VMCM1； CD202B	血管生成素 1 受体	600221	7010
Un107	AIM1	ST4； CRYBG1	缺乏于黑色素瘤 1 蛋白（absent in melanoma 1 protein）	601797	202
Un108	ALK	CD246； NBLST3	ALK 酪氨酸激酶受体	613014	238
Un109	PSMA	FOLH1	谷氨酸羧肽酶 2	600934	2346
Un110	GRIN2A	LKS； EPND； FESD； NR2A； GluN2A； NMDAR2A	离子型谷氨酸受体，NMDA 2A	138253	2903
Un111	MAP3K5	ASK1； MEKK5； MAPKKK5	丝裂原激活的蛋白激酶激酶激酶 5	602448	4217
Un112	HPSE1		乙酰肝素酶同种型 1	604724	10855
Un113	HPSE2		乙酰肝素酶同种型 2	604724	10855
Un114	SAGE	CT14	肉瘤抗原 1	300359	55511

[0391] OMIM＝在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man database)

[0392] GeneID＝NCBI数据库

[0393] ATLAS文库筛选

[0394] 收集知情同意的黑色素瘤患者的外周血样品，所述患者先前已经接受过检查点抑制剂(派姆单抗)的治疗并且对该疗法有应答。通过密度梯度离心富集外周血单核细胞

(PBMC)。使用偶联抗体的磁珠对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行分选，并通过抗CD3和抗CD28的刺激进行非特异性扩增。单核细胞分化为树突细胞(MDDC)。

[0395] 使用5,000个MDDC和80,000个T细胞，以100:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆，重复两次。孵育24小时后，收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1(人)试剂盒分析上清液中的细胞因子。

[0396] 数据分析

[0397] 如果克隆诱导的平均IFNγ应答与背景相比具有统计学差异(Wilcoxon秩和，$p<0.05$)并且超出阴性对照GFP克隆的平均值3个标准差(SD)(N＝10)，则认为所述克隆是抗原。

[0398] 图1显示了单个黑色素瘤患者的代表性结果。如果克隆诱导的平均IFNγ应答与背景相比具有统计学差异(Wilcoxon秩和，$p<0.05$)并且超出阴性对照GFP克隆的平均值3个标准差(SD)(N＝10)，则认为所述克隆是抗原(以水平虚线表示)。CEF＝阳性对照肽库。GFP＝绿色荧光蛋白。每个符号代表单个测量值，水平线＝平均值。Un022和Un023未包含在$CD8^+$文库中。

[0399] 实施例2.在检查点阻断疗法后，黑色素瘤患者中针对与保护性免疫相关的TAA的队列特异性T细胞应答

[0400] 研究招募了数十位受试者，并根据他们在检查点抑制剂疗法后的临床结果分成不同的队列。疾病稳定或肿瘤衰退的患者被认为是受到保护的;病情恶化(肿瘤生长)的患者被认为没有受到保护。通过肿瘤成像扫描进行临床判断。

[0401] 简单地说，收集32名知情同意的黑色素瘤患者的血液样品，所述患者先前已经接受过检查点抑制剂疗法(有一位受试者有过两次单独的收集)。通过密度梯度离心富集外周血单核细胞(PBMC)。对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行分选，并使用抗CD3和抗CD28包被的微珠对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增，$CD14^+$单核细胞分化成树突细胞(MDDC)。使用5,000个MDDC和80,000个T细胞，以100:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选包含已知TAA(如上表3所示标记为Un001-023)的文库克隆，重复两次;将表达GFP的大肠杆菌一式十份用作阴性对照。在24小时时，收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1(人)试剂盒分析上清液中的细胞因子。

[0402] 数据分析

[0403] 如果克隆诱导的平均细胞因子应答与背景相比具有统计学差异(Wilcoxon秩和，$p<0.05$)并且超出针对阴性对照GFP克隆(N＝10)的平均应答3个标准差(SD)，则认为所述克隆是抗原。比较每个队列以每种细胞因子对之做应答的抗原的平均数，以确定在受保护的(应答者)和不受保护的(无应答者)队列之间是否存在差异。

[0404] 图2显示了$CD4^+$ T细胞亚群的队列数据。根据疾病的临床评估，将受试者分为“应答者”(灰色柱状)或“无应答者”(黑色柱状)组。对于每个被评估的细胞因子，使用比每位患者的阴性对照应答的平均值高出3SD的临界值来展示每个受试者以其$CD4^+$ T细胞亚群对之做出应答的TAA数量。通过所评估的大多数细胞因子发现，与“应答者”队列相比，“无应答者”组对库中所包括的任何TAA具有最低(minimal)的可识别$CD4^+$ T细胞应答。数据显示为每个队列以所检测的每种细胞因子对之做应答的TAA的平均值(±SE)。

[0405] 图3显示了$CD8^+$ T细胞亚群的队列数据。根据疾病的临床评估，将受试者分为“应

答者”(灰色柱状)或“无应答者”(黑色柱状)组。对于每个被评估的细胞因子,使用比每位患者的阴性对照应答的平均值高出3SD的临界值来展示每个受试者以其$CD8^+$ T细胞亚群对之做出应答的TAA数量。在无应答者中无法检测到分泌IFNγ的$CD8^+$ T细胞,但是应答者具有针对平均约两个TAA的应答。数据显示为每个队列以所检测的每种细胞因子对之做应答的TAA的平均值(±SE)。

[0406] 实施例3.对通过使用ATLAS在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中鉴定的新抗原的免疫应答

[0407] ATLAS新抗原文库的产生

[0408] 用ATLAS(Genocea Biosciences)来筛选在知情同意的NSCLC患者的肿瘤中所鉴定的全部突变,所述患者被派姆单抗(αPD-1抗体(Ab),从第0天开始,每隔一周进行)成功治疗。建立了ATLAS文库,所述文库表达该患者独有的202个突变中的201个。每个克隆包含113个氨基酸,所述突变位于构建体的中心附近并且序列经过了验证。将每个克隆在大肠杆菌中重组表达。使用替代的T细胞测定法(B3Z杂交瘤)验证蛋白质表达,所述方法识别C57BL/6小鼠T细胞表位SIINFEKL,该表位插入在每个开放阅读框的C末端,位于终止密码子的上游。如果蛋白质诱导的B3Z应答超过阳性对照的5%(诱导到抗原呈递细胞上的最少SIINFEKL表位),则认为所述蛋白质被表达。

[0409] ATLAS文库筛选

[0410] 在检查点阻断疗法之前和之后,从NSCLC患者收集外周血样品。通过密度梯度离心富集外周血单核细胞(PBMC)。使用偶联抗体的磁珠对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行分选,并通过抗CD3和抗CD28的刺激进行非特异性扩增。单核细胞分化为树突细胞(MDDC)。

[0411] 分别针对201个文库克隆中的195个和201个,以及针对20个表达霓虹绿(NG)的阴性对照克隆,筛选了治疗的第0天和第42天(第三次注射后)的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞。使用2,000个MDDC和80,000个T细胞,以250:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆,重复两次。孵育24小时后,收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1(人)试剂盒分析上清液中的细胞因子。

[0412] 数据分析

[0413] 如果克隆诱导的平均细胞因子应答与背景相比具有统计学差异(Wilcoxon秩和,$p<0.05$)并且超出针对阴性对照霓虹绿克隆的平均应答3个标准差(SD)(N=20),则认为所述克隆是抗原(用水平虚线表示)。

[0414] 图4显示了对于$CD8^+$ T细胞应答的细胞因子IFNγ和TNFα的重复测量之间具有良好的一致性,有超过74%的重复落在彼此的1.5倍之内。

[0415] 图5显示了治疗前和治疗后(分别为左图和右图)$CD8^+$ T细胞的IFNγ和TNFα的结果。在该NSCLC患者中,筛选的突变中有5%(201个中的9个)被鉴定为是新抗原,这些新抗原被取自治疗前和治疗后的他/她的外周血$CD8^+$ T细胞识别。被鉴定的新抗原中只有1%在治疗前和治疗后都被发现。顶部虚线上方的点表示刺激$CD8^+$ T细胞应答的新抗原。下部虚线下方的点表示抑制和/或遏制$CD8^+$ T细胞应答的新抗原。

[0416] 图6显示了治疗前和治疗后(分别为左图和右图)$CD4^+$ T细胞的IFNγ和TNFα的结果。在该NSCLC患者中,筛选的突变中有10%(195个中的20个)被确定为是被取自治疗前的他/她的外周血$CD4^+$ T细胞识别的新抗原,对于取自治疗后的外周血$CD4^+$ T细胞,这一比例

升至所筛选突变的17％。被鉴定的新抗原中有5％在治疗前和治疗后都被发现。顶部虚线上方的点表示刺激$CD4^+$ T细胞应答的新抗原。下部虚线下方的点表示遏制和/或抑制$CD4^+$ T细胞应答的新抗原。这些结果表明，在检查点抑制剂疗法之后，针对新抗原的$CD4^+$ T细胞应答广度增加，特别对于IFNγ更是如此。

[0417] 表4总结了图5和6中所示的结果

[0418]

T细胞应答	治疗前	治疗后	两者
$CD8^+$	5％	5％	1％
$CD4^+$	10％	17％	5％

[0419] 图7显示了通过ATLAS鉴定的$CD8^+$特异性T细胞新抗原和表位预测算法鉴定的$CD8^+$特异性T细胞新抗原之间的有限重叠。使用三种常用算法(NetMHC、NetCTLpan和IEDB)以及使用患者特异性单倍型HLA-A*02:01/*32:01、HLA-B*40:01:02/*45:01:01、HLAC*06:02/*03:041预测了来自NSCLC患者的所有筛选出的新抗原的MHC I类表位(参见Rizvi et al.,(2015)Science.348(6230):124-8)。ATLAS鉴定出的抗原中有八种均未被NetMHC、NetCTLpan或IEDB预测到。(请注意，使用当前可用的算法无法有效预测MHC II类表位。)

[0420] 图8进一步显示表位预测具有高假阳性率，会遗漏相关的刺激性新抗原，并且不能鉴定遏制性和/或抑制性新抗原。在通过至少一种算法预测到的137种新抗原中，只有15种(或11％)被ATLAS确认能影响NSCLC患者中的$CD8^+$ T细胞应答。发现这15种新抗原中有6种具有遏制性和/或抑制性。总的来说，ATLAS鉴定出了9+8种刺激性新抗原以及6+3种遏制性和/或抑制性新抗原。因此，ATLAS发现的刺激性抗原中有47％被算法遗漏，而ATLAS发现的遏制性和/或抑制性新抗原中有33％没有被算法鉴定出。

[0421] 实施例4.对ATLAS结直肠癌(CRC)肿瘤相关抗原(TAA)文库的免疫应答-单个患者应答

[0422] ATLAS结直肠癌TAA文库的产生

[0423] 将26个TAA基因(代表23个独特基因；标记为“taa1-26”并示于下表5中)克隆到ATLAS表达载体(Genocea Biosciences)中，并对序列进行验证。将每种TAA在大肠杆菌中重组表达。使用替代的T细胞测定法(B3Z杂交瘤)验证蛋白质表达，所述方法识别C57BL/6小鼠T细胞表位SIINFEKL，该表位插入在每个开放阅读框的C末端，位于终止密码子的上游。如果蛋白质诱导的B3Z应答超过阳性对照的5％(诱导到抗原呈递细胞上的最少SIINFEKL表位)，则认为所述蛋白质被表达。

[0424] ATLAS文库筛选

[0425] 冷冻的外周血单核细胞(PBMC)小瓶购自Bioreclamation IVT。PBMC来自一名患有IV期结直肠癌的50岁高加索男性。使用偶联抗体的磁珠分选$CD8^+$ T细胞，并通过抗CD3和抗CD28的刺激进行非特异性扩增。单核细胞分化为树突细胞(MDDC)。

[0426] 使用5,000个MDDC和80,000个T细胞，以100:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆，重复两次。孵育24小时后，收集测定用上清液并储存在-80℃。阴性对照包括表达霓虹绿的大肠杆菌的13个重复。使用Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1(人)试剂盒分析上清液中的细胞因子。

[0427] 数据分析

[0428] 未显示低于每种细胞因子的标准曲线的检测下限的测量。如果克隆诱导的平均

IFNγ或TNFα应答超出阴性对照霓虹绿克隆(N＝13)的平均值3个标准差(SD)，则认为所述克隆是抗原(用水平虚线表示)。

[0429] 图9显示了单个CRC患者的代表性结果。如果克隆诱导的平均IFNγ或TNFα应答超出阴性对照NG克隆(N＝10)的平均值3个标准差(SD)，则认为所述克隆是抗原(用水平虚线表，黑色符号)。NG＝霓虹绿。每个符号代表单个测量，小的水平线＝重复测量的平均值。TAA编码规则示于下面的表5中。

[0430] 实施例5.CRC患者队列中针对CRC TAA的T细胞应答

[0431] 针对26种已知的TAA(表5中所示)的文库，筛选了来自21名CRC患者的PBMC。分选出$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞并使用抗CD3和抗CD28包被的微珠对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增，$CD14^+$单核细胞分化为树突细胞(MDDC)。使用5,000个MDDC和80,000个T细胞，以100:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆，重复两次；阴性对照包括表达霓虹绿的大肠杆菌的13个重复。24小时时收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1(人)试剂盒分析上清液中的细胞因子。

[0432] 数据分析

[0433] 如果克隆诱导的平均细胞因子应答超出针对阴性对照NG克隆(N＝10)的平均应答3个标准差(SD)，则认为所述克隆是抗原。

[0434] 图10显示了$CD4^+$(灰色柱状)和$CD8^+$(黑色柱状)两个T细胞亚群的数据。展示了对每个TAA做出应答的受试者的百分比，所述百分比通过超出平均阴性对照(NG)应答三个标准差的IFNγ分泌测得。总的来说，26种抗原中有9种诱导出了来自至少一名CRC患者的$CD8^+$ T细胞应答。有三种TAA(HPSE1、HPSE2、SMAD4)是针对来自几乎所有被筛选受试者的$CD8^+$ T细胞的抗原；两种TAA(HPSE1、HPSE2)也是针对每个受试者的$CD4^+$ T细胞亚群的抗原。结果总结在下表5中。

[0435] 表5：

[0436]

表 5. 针对 ATLAS 结直肠癌文库中的 TAA 的 T 细胞应答率总结

编码	TAA	CD4	CD8
taa1	BIRC5	0	0
taa2	CDH3	0	0
taa3	CEACAM3	0	0
taa4	CEACAM5	0	0
taa5	CGB_5	0	0
taa6	COA1	0	0
taa7	EBAG9	0	0
taa8	EGFR	0	0
taa9	ELK4	0	0
taa10	ERBB2	0	0
taa11	EpCAM	0	8%
taa12	HPSE1	100%	92%
taa13	HPSE2	100%	77%
taa14	KRAS 同种型 1	0	31%
taa15	KRAS 同种型 2	0	0
taa16	MAGEA3	0	0

[0437]

taa17	MUC1	0	0
taa18	SMAD4	0	100%
taa19	TERT.2	0	31%
taa20	TERT.3	0	31%
taa21	TGFBR2	0	8%
taa22	EBAG9 同种型 1	0	0
taa23	TP53	0	15%
taa24	CGB_3	0	0
taa25	IMPDH2	0	0
taa26	LCK	0	0

[0438] 实施例6.对通过使用ATLAS在结直肠癌(CRC)患者中鉴定的新抗原的免疫应答

[0439] ATLAS新抗原文库的产生

[0440] 用ATLAS来筛选在已经知情同意的大肠癌患者的肿瘤中所鉴定的全部突变。建立了ATLAS文库,所述文库表达该患者独有的31个突变。每个克隆包含113个氨基酸,所述突变位于构建体的中心附近并且序列经过了验证。将每个克隆在大肠杆菌中重组表达并使用Western印记验证蛋白质的表达。

[0441] ATLAS文库筛选

[0442] 冷冻的外周血单核细胞(PBMC)购自Conversant Bio。解冻后,使用偶联抗体的磁珠对$CD8^+$ T细胞进行分选,并通过抗CD3和抗CD28的刺激对$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增。还使用偶联抗体的磁珠分选$CD14^+$单核细胞,其在体外分化成树突细胞(MDDC)。

[0443] 分别针对31个文库克隆和2个表达霓虹绿(NG)的阴性对照克隆筛选了$CD8^+$ T细胞。使用1,500个MDDC和80,000个T细胞,以333:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆。孵育24小时后,收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery定制板分析上清液中的细胞因子。

[0444] 数据分析

[0445] 如果克隆诱导的中位细胞因子应答超出针对阴性对照霓虹绿克隆(N=2)(图11中以水平虚线表示)的中位应答3个绝对中位差(MAD),则认为所述克隆是抗原。如果克隆将中位细胞因子应答减少到比中位阴性对照应答低3个MAD,则认为所述克隆是抑制性/遏制性抗原。

[0446] 图11显示了来自患者的$CD8^+$ T细胞的IFNγ和TNFα的结果。X表示针对阴性对照的中位应答。顶部虚线上方的点表示刺激$CD8^+$ T细胞应答的新抗原(黑色圆圈)。下部虚线下方的点表示抑制和/或遏制$CD8^+$ T细胞应答的新抗原(黑色方块)。在该患者中,筛选的突变中有16%(31个中的5个)被识别为是由他/她的外周血$CD8^+$T细胞识别的新抗原。另外,筛选的突变中有13%(31个中的4个)被鉴定为是抑制性和/或遏制性新抗原。诱导IFNγ的新抗原和诱导TNFα的新抗原相比没有重叠,但是抑制性新抗原中有两种同时抑制IFNγ和TNFα。

[0447] 图12A和12B显示了表示通过ATLAS鉴定的$CD8^+$特异性T细胞新抗原和通过表位预测算法鉴定的$CD8^+$特异性T细胞新抗原之间具有有限重叠的维恩图。使用三种常用算法(NetMHC、NetCTLpan和IEDB)以及使用患者特异性单倍型HLA-A*30:02/*32:01、B*18:01/*14:01、C*05:01/*08:02预测了所有被筛选的新抗原的MHC I类表位。图12A表示这样的预测表位:其对于突变肽(新抗原)的结合亲和力预计低于500nM,但对于它的野生型对应物并不是这样,并且其对于突变肽的IEDB百分等级≤1,但对于野生型并不是这样。图12B表示这样的表位:无论野生型对应物预测如何,这些表位预计具有低于500nM的结合亲和力或IEDB百分数等级≤1。在前一种情况下,ATLAS鉴定出的新抗原均没有被算法预测到,并且有6个预测出的表位被实证性地鉴定出来(100%假阳性率和100%假阴性率)。对于后一种情况,有一种用ATLAS鉴定出的新抗原也能被所有这三种使用的算法预测到。其余四种新抗原均未能被任何算法预测到。有26个预测的表位无法通过ATLAS确认(因此,该算法的假阳性率为96%,假阴性率为80%)。

[0448] 图13A和13B显示了表示通过ATLAS鉴定的$CD8^+$特异性T细胞抑制性和/或遏制性新抗原和通过表位预测算法鉴定的$CD8^+$特异性T细胞抑制性和/或遏制性新抗原之间具有有限重叠的维恩图。表位预测不能区分刺激性或抑制性和/或遏制性抗原,因此将用于图12A和12B的相同的MHC预测应用于抑制性和/或遏制性新抗原,而非刺激性新抗原。图13A表示这样的预测表位:其对于突变肽(新抗原)的结合亲和力预计低于500nM,但对于它的野生型对应物并不是这样,并且其对于突变肽的IEDB百分等级≤1,但对于野生型并不是这样。图13B表示这样的表位:无论野生型对应物预测如何,这些表位预测具有低于500nM的结合亲和力或IEDB百分数等级≤1。在前一种情况下,ATLAS鉴定出的抑制性和/或遏制性新抗原均没有被算法预测到,并且有6个预测出的表位被实证性地鉴定出来(100%假阳性率和100%假阴性率)。对于后一种情况,有一种用ATLAS鉴定出的新抗原也能被三种算法中的一种(netMHCpan_MT)预测到。其余三种用ATLAS实证性地鉴定出的新抗原均未能被任何算法预测到。仍然有26个预测的表位无法通过ATLAS确认。

[0449] 实施例7.结直肠癌患者中的T细胞应答谱分析显示针对特定肿瘤相关抗原应答的富集

[0450] ATLAS肿瘤相关抗原文库的产生

[0451] 使用ATLASTM分析34名受试者中针对一组肿瘤相关抗原的T细胞回忆应答谱,所述受试者以独立于HLA的方式具有不同阶段的CRC和恶性前病变。将26个TAA基因(代表23个独特基因,如表5所示)克隆到ATLAS表达载体中,并验证了序列。每个TAA在大肠杆菌中重组表达,并使用Western印迹分析验证其表达。

[0452] 表6.ATLAS结直肠癌TAA文库

[0453]

抗原名称	别名	长名	OMIM	基因 ID
CDH3	CDHP，HJMD，PCAD	钙粘蛋白 3	114021	1001
CEACAM3	CEA；CGM1；W264；W282；CD66D	癌胚抗原相关细胞粘附分子 3	609142	1084
CEACAM5	CEA；CD66e	癌胚抗原相关细胞粘附分子 5	114890	1048
CGB_3	CGB，CGB5，CGB7，CGB8，hCGB	绒毛膜促性腺激素 β 亚基 3	118860	1082
CGB_5	CGB，HCG，hCGB	绒毛膜促性腺激素 β 亚基 5	608825	93659
COA1	C7orf44，MITRAC15	细胞色素 c 氧化酶装配因子 1 同源物	614769	55744
EBAG9	EB9，PDAF	雌激素受体结合位点相关抗原 9	605772	9166
EGFR	ERBB；HER1；mENA；ERBB1；PIG61；NISBD2	表皮生长因子受体	131550	1956
ELK4	SAP1	ETS 转录因子	600246	2005
EpCAM	ESA；KSA；M4S1；MK-1；DIAR5；EGP-2；EGP40；KS1/4；MIC18；TROP1；EGP314；HNPCC8；TACSTD1	上皮细胞粘附分子前体	185535	4072
ERBB2	NEU；NGL；HER2；TKR1；CD340；	受体酪氨酸蛋白激酶	164870	2064

[0454]

[0455]

	HER-2；MLN 19；HER-2/neu	erbB-2		
HPSE1		乙酰肝素酶同种型 1	604724	10855
HPSE2		乙酰肝素酶同种型 2		
IMPDH2	IMPD2，IMPDH-II	肌苷单磷酸脱氢酶 2	146691	3615
KRAS	C-K-RAS，CFC2，K-RAS2A，K-RAS2B，K-RAS4A，K-RAS4B，K-Ras，K	KRAS 原癌基因，GTP 酶	190070	3845
LCK	LSK；YT16；IMD22；p56lck；pp58lck	酪氨酸蛋白激酶 Lck	153390	3932
MAGEA3	HIP8；HYPD；CT1.3；MAGE3；MAGEA6，MAGE-A3 (G-2544)	MAGE 家族成员 A3	300174	4102
MUC1	EMA；MCD；PEM；PUM；KL-6；MAM6；MCKD；PEMT；CD227；H23AG；MCKD1；MUC-1；ADMCKD；ADMCKD1；CA 15-3；MUC-1/X；MUC1/ZD；	粘蛋白-1 同种型 14 前体	158340	4582

[0456]

	MUC-1/SEC			
SMAD4	DPC4，JIP，MADH4，MYHRS	SMAD 家族成员 4	600993	4089
BIRC5	API4；EPR-1；存活蛋白，BIRC5	存活蛋白	603352	332
TERT	TP2；TRT；CMM9；EST2；TCS1；hTRT；DKCA2；DKCB4；hEST2；PFBMFT1	端粒酶逆转录酶	187270	7015
TGFBR2	AAT3，FAA3，LDS1B，LDS2，LDS2B，MFS2，RIIC，TAAD2，TGFR-2，	转化生长因子 β 受体 2	190182	7048
TP53	P53；BCC7；LFS1；TRP53	细胞肿瘤抗原 p53	191170	7157

[0457] OMIM＝在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man database)

[0458] GeneID＝NCBI数据库

[0459] ATLAS文库筛选

[0460] 冷冻的外周血单核细胞(PBMC)购自Conversant Bio(Alabama)或获自MayoClinic的一位合作者。解冻后，使用偶联抗体的磁珠对$CD8^+$ T细胞进行分选，并通过抗CD3和抗CD28的刺激对$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增。还使用偶联抗体的磁珠分选$CD14^+$单核细胞，并在体外分化成树突细胞(MDDC)。

[0461] 冷冻的外周血单核细胞(PBMC)购自Conversant Bio(Alabama)或获自Mayo Clinic的一位合作者。解冻后，使用偶联抗体的磁珠对$CD8^+$ T细胞进行分选，并通过抗CD3和抗CD28的刺激对$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增。还使用偶联抗体的磁珠分选$CD14^+$单核细胞，并在体外分化成树突细胞(MDDC)。

[0462] 分别针对26个文库克隆和10个表达霓虹绿(NG)的阴性对照克隆筛选了$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞。使用1,000-5,000个MDDC和80,000个T细胞，以333:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库

克隆。孵育24小时后，收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery定制板分析上清液中的细胞因子。

[0463] 数据分析

[0464] 如果克隆诱导的中位细胞因子应答超出针对阴性对照霓虹绿(NG)克隆(N＝10)(图14中以垂直虚线表示，图17中以水平虚线表示)的中位应答2个绝对中位差(MAD)，则认为所述克隆是抗原。如果克隆将中位细胞因子应答减少到比中位阴性对照应答低2个MAD，则认为所述克隆是抑制性/遏制性抗原。在CRC患者中，针对26个所测试TAA的回忆应答的幅度有所不同，但针对3个TAA的亚群的$CD4^+$和$CD8^+$细胞应答强烈富集，这在健康个体中是不存在的。

[0465] 图14显示了CRC患者中针对25种CRC相关TAA的应答谱。通过将TNF-α和IFN-γ的分泌用作针对推定抗原的回忆应答的指标，对来自疾病各个阶段的CRC患者的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞针对25种TAA的应答谱进行分析。显示了在针对每种抗原的应答中释放出的基准化细胞因子浓度的分布，每一行代表一种抗原。垂直虚线表示与针对NG阴性对照抗原的应答中的细胞因子释放相距2个MAD。向图右侧偏移表示正值，其指示刺激性T细胞回忆应答。向图左侧偏移表示负值，其指示抑制性和/或遏制性T细胞回忆应答。

[0466] 图15A和15B显示了T细胞对三种先前未被算法鉴定的TAA的高频应答。将CRC个体中针对ATLAS鉴定的三种TAA的应答率与针对目前或过去处于临床开发的三种作为治疗性疫苗的TAA的应答率做比较。图15A显示了于MUC1、MAGEA3和TP53相比，$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞针对HPSE1和HPSE2的应答率。图15B显示了与MUC1、MAGEA3和TP53相比，$CD8^+$ T细胞针对HPSE1、HPSE2和SMAD4的应答率。显示了刺激性(上图)和抑制性和/或遏制性(下图)T细胞回忆应答。

[0467] 图16显示了患有早期或晚期疾病的CRC患者中针对选择的TAA的T细胞应答(NR，无应答者)。对于$CD4^+$和$CD8^+$ T两个细胞亚群以及TNF-α和IFN-γ的细胞因子释放，显示了针对四种选择的TAA的刺激性应答率(图A＝HPSE1；图B＝HPSE2；图C＝TP53；图D＝MAGEA3)。按疾病阶段将患者分组，早期代表I和II期，即局部区域疾病，晚期代表III和IV期，即具有向淋巴结或远处位点的转移。不管是刺激性应答(示出)还是抑制性和/或遏制性应答(未示出)，早期和晚期疾病在应答率上无显著差异。癌症的阶段不影响T细胞应答的特征。

[0468] 图17显示了健康个体和患有各种疾病状态的供体中针对选择的TAA的T细胞应答。对于$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞亚群以及TNF-α和IFN-γ的释放，显示了三个队列中针对四种选择的TAA的应答而释放的基准化细胞因子浓度(图A＝HPSE1；图B＝HPSE2；图C＝TP53；图D＝MAGEA3)。每个数据点代表一个个体。使用Wilcoxon秩和检验比较不同队列中的IFN-γ释放。除非另有说明，否则星号表示与健康供体中细胞因子释放相比具有统计学显著性。*$p<0.05$；**$p<0.01$；***$p<0.001$。在同一组中检测到了基于TNF-α水平的显著差异(未示出)。重要的是，在患有癌前腺瘤性息肉的个体中，针对TAA亚群(HPSE1，HPSE2，SMAD4)的T细胞应答与CRC患者中的应答相似，并且明显区别于健康个体中的罕见应答。对于针对当前或以前作为治疗性疫苗而接受研究的TAA(MUC1、TP53、MAGEA3)的应答，未观察到这种模式。

[0469] 实施例8.用检查点抑制剂治疗的肺癌患者中针对肿瘤相关抗原的T细胞应答的分析

[0470] ATLAS肿瘤相关抗原文库的产生

[0471] 使用ATLAS表征和分析正在接受ICI疗法的肺癌患者的多种样品中针对肿瘤相关抗原(TAA)的T细胞应答。将76个TAA基因(代表74个独有基因,示于表7中)克隆到ATLAS表达载体中并验证序列。每个TAA在大肠杆菌中重组表达,并使用Western印迹分析来验证其表达。

[0472] 表7.ATLAS肺癌TAA文库

[0473]

基因名称	别名	长名	OMIM	基因 ID
ACTN4	ACTININ-4，FSGS，FSGS1	肌动蛋白 α4	604638	81
ACVR1	ACTRIA，ACVRLK2，ALK2，FOP，SKR1，TSRI，ACVR1，ACTIVIN	激活素(activin)A 受体 1 型	102576	90
ADH1C	ADH3	醇脱氢酶 1C（I 类），γ 多肽	103730	126
ADORA2A	A2aR，ADORA2，RDC8，A2AR	腺苷 A2a 受体	102776	135
AKAP-4	AKAP 82，AKAP-4，AKAP82，CT99，FSC1，HI，PRKA4，hAKAP82，p8，AKAP4	A 激酶锚定蛋白 4	300185	8852
ARHGEF16	GEF16，NBR	Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 16		27237
BAGE	BAGE1；CT2.1	B 黑色素瘤抗原 1 前体	605167	574
BLNK	AGM4，BASH-S，LY57，SLP-65，	B 细胞接头（linker）	604515	29760

[0474]

	SLP65，bca，BLNK			
BNC1	BNC，BSN1，HsT19447	碱性核蛋白 (baseonuclin) 1	601930	646
BPIFA1	LUNX，NASG，PLUNC，SPLUNC1，SPURT，bA49G10.5	包含 BPI 折叠的家族 A 成员 1	607412	51297
CACNB3	CAB3，CACNLB3	钙电压门控通道辅助亚基 β3	601958	784
CASP3	CPP32，CPP32B，SCA-1，CASPASE-3	半胱天冬酶 3	600636	836
CAV1	BSCL3，CGL3，LCCNS，MSTP085，PPH3，VIP21	小窝蛋白 1	601047	857
CDH1	Arc-1，BCDS1，CD324，CDHE，ECAD，LCAM，UVO	钙粘蛋白 1	192090	999
COX8C	COX8-3	细胞色素 c 氧化酶亚基 8C	616855	341947
CPT1A	CPT1，CPT1-L，L-CPT1	肉碱棕榈酰转移酶 1A	600528	1374
CTAG1A	CT6.1，ESO1，LAGE-2，LAGE2A，NY-ESO-1	癌症/睾丸抗原 1A	300657	246100
CTCFL	CT27；BORIS；	转录抑制因子 CTCFL	607022	140690

[0475]

	CTCF-T；HMGB1L1；dJ579F20.2			
CXCL13	ANGIE，ANGIE2，BCA-1，BCA1，BLC，BLR1L，SCYB13	C-X-C 基序趋化因子配体 13	605149	10563
DGKH	DGKeta	二酰基甘油激酶 η	604071	160851
EEF2	EEF-2，EF-2，EF2，SCA26	真核翻译延伸因子 2	130610	1938
EGFR	ERBB；HER1；mENA；ERBB1；PIG61；NISBD2	表皮生长因子受体	131550	1956
EIF5A	EIF-5A1，eIF5AI，EIF5A	真核翻译启动因子 5A	600187	1984
FN1	CIG，ED-B，FINC，FN，FNZ，GFND，GFND2，LETS，MSF，纤粘蛋白	纤粘蛋白 1	135600	2335
GAGE1	CT4.1；GAGE-1	G 抗原 1	300594	2543
GAGE4	CT4.4	G 抗原 12I	300597	2576
HLA-DRB1		主要组织相容性复合物，II 类，DRβ1	142857	3123
HLA-DRB5		主要组织相容性复合体，II 类，DRβ5	604776	3127

[0476]

HPSE1		乙酰肝素酶同种型 1	604724	10855
HPSE2		乙酰肝素酶同种型 2		
HSD17B3	EDH17B3，SDR12C2	羟类固醇 17-β 脱氢酶 3	605573	3293
IDE	INSULYSIN	胰岛素降解酶	146680	3416
IDO1	IDO，IDO-1，INDO	吲哚胺 2,3-双加氧酶 1	147435	3620
IGFBP5	IBP5	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	146734	3488
IGFBP7	AGM，FSTL2，IBP-7，IGFBP-7，IGFBP-7v，IGFBPRP1，MAC25，PSF，	胰岛素样生长因子结合蛋白 7	602867	3490
KCNK1	DPK，HOHO，K2P1，K2p1.1，KCNO1，TWIK-1，TWIK1	钾两孔结构域通道亚家族 K 成员 1	601745	3775
LAMP3	CD208，DC LAMP，DC-LAMP，DCLAMP，LAMP，LAMP-3，TSC403	溶酶体相关膜蛋白 3	605883	27074
MAGEA1	CT1.1；MAGE1	MAGE 家族成员 A1	300016	4100
MAGEA3	HIP8；HYPD；CT1.3；MAGE3；MAGEA6，MAGE-A3 (G-2544)	MAGE 家族成员 A3	300174	4102

[0477]

MAGEB2	CT3.2，DAM6，MAGE-XP-2	MAGE 家族成员 B2	300098	4113
MAPK13	MAPK 13，MAPK-13，PRKM13，SAPK4，p38δ	丝裂原活化蛋白激酶 13	602899	5603
MARCO	SCARA2，SR-A6	具有胶原结构的巨噬细胞受体	604870	8685
ME1	HUMNDME，MES	苹果酸酶 1	154250	4199
MIIP	IIP45，IGFBP-2	迁移和侵袭抑制蛋白	608772	60672
MMP12	HME，ME，MME，MMP-12	基质金属肽酶 12	601046	4321
MMP7	MMP-7，MPSL1，PUMP-1	基质金属肽酶 7	178990	4316
MPZL1	MPZL1b，PZR，PZR1b，PZRa，PZRb	髓鞘蛋白零样 1	604376	9019
MSR1	CD204，SCARA1，SR-A，SR-AI，SR-AII，SR-AIII，SRA，phSR1，ph	巨噬细胞清道夫受体 1	153622	4481
MUC1	EMA；MCD；PEM；PUM；KL-6；MAM6；MCKD；PEMT；CD227；H23AG；MCKD1；MUC-1；ADMCKD；	粘蛋白-1 同种型 14 前体	158340	4582

[0478]

	ADMCKD1；CA 15-3；MUC-1/X；MUC1/ZD；MUC-1/SEC			
MYNN	OSZF，SBBIZ1，ZBTB31，ZNF902	肌神经蛋白(myoneurin)	606042	55892
NAGK	GNK，HSA242910	N-乙酰氨基葡萄糖激酶	606828	55577
NAPSA	KAP，Kdap，NAP1，NAPA，SNAPA	napsin A 天冬氨酸肽酶	605631	9476
NFYC	CBF-C，CBFC，H1TF2A，HAP5，HSM，NF-YC	核转录因子 Y 亚基 γ	605344	4802
NKRF	ITBA4，NRF	NFKB 抑制因子	300440	55922
PLAU	ATF，BDPLT5，QPD，UPA，URK，u-PA	纤溶酶原激活因子，尿激酶	191840	5328
ROR1	NTRKR1，dJ537F10.1	受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1	602336	4919
RUNX1	AML1，AML1-EVI-1，AMLCR1，CBF2α，CBFA2，EVI-1，PEBP2aB,	runt 相关转录因子 1	151385	861
SFTPA1	COLEC4，PSAP，PSP-A，PSPA，SFTP1B，SP-A，	表面活性物质蛋白 A1	178630	653509

[0479]

	SP-A1，SPA，SPA1，			
SFTPA2	COLEC5，PSAP，PSP-A，PSPA，SFTP1B，SP-2A，SP-A，SPA2，SPAII	表面活性物质蛋白 A2	178642	729238
SFTPB	PSP-B，SFTB3，SFTP3，SMDP1，SP-B	表面活性物质蛋白 B	178640	6439
SFTPC	BRICD6，PSP-C，SFTP2，SMDP2，SP-C	表面活性物质蛋白 C	178620	6440
SFTPD	COLEC7，PSP-D，SFTP4，SP-D	表面活性物质蛋白 D	178635	6441
SLC2A5	GLUT-5，GLUT5，SGT1	溶质载体家族 2 成员 5	138230	6518
SPAG9	CT89，HLC-6，HLC4，HLC6，JIP-4，JIP4，JLP，PHET，PIG6	精子相关抗原 9	605430	9043
SSX2	SSX；HD21；CT5.2；CT5.2A；HOM-MEL-40	蛋白质 SSX2	300192	6757
SUGT1	SGT1	SGT1 同源物，MIS12 动粒复合物组装辅伴侣（cochaperone）	604098	10910
SULT1C2	ST1C1，ST1C2，SULT1C1，	磺基转移酶家族 1C 成	602385	6819

[0480]

	humSULTC2	员 2		
TGFBR2	AAT3，FAA3，LDS1B，LDS2，LDS2B，MFS2，RIIC，TAAD2，TGFR-2，	转化生长因子 β 受体 2	190182	7048
TMEM52B		跨膜蛋白 52B		120939
TP53	P53；BCC7；LFS1；TRP53	细胞肿瘤抗原 p53 同种型 a	191170	7157
VEGF-A	VPF；VEGF；MVCD1	血管内皮生长因子 A	192240	7422
XPO7	EXP7，RANBP16	核输出蛋白(exportin)7	606140	23039
YES1	HsT441，P61-YES，Yes，c-yes	YES 原癌基因 1，Src 家族酪氨酸激酶	164880	7525
CCDC80	DRO1，SSG1，URB，okuribin	含卷曲螺旋域蛋白 80	608298	151887

[0481] OMIM＝在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man database)

[0482] GeneID＝NCBI数据库

[0483] ATLAS文库筛选

[0484] 从13个知情同意的正接受ICI疗法的患者收集血液样品。冷冻的外周血单核细胞(PBMC)购自Bioreclamation(New York)。解冻后，使用偶联抗体的磁珠对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行分选，并通过抗CD3和抗CD28的刺激对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增。还使用偶联抗体的磁珠分选$CD14^+$单核细胞，并在体外分化成树突细胞(MDDC)。

[0485] 分别针对76个文库克隆和10个表达霓虹绿(NG)的阴性对照克隆筛选了$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞。使用1,000-5,000个MDDC和80,000个T细胞，以333:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆。孵育24小时后，收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery定制板分析上清液中的细胞因子水平。

[0486] 数据分析

[0487] 如果克隆诱导的中位细胞因子应答超出针对阴性对照霓虹绿克隆(N＝10)的中位应答2个绝对中位差(MAD)(图18和图19中以水平虚线表示)，则认为所述克隆是抗原。如果克隆将中位细胞因子应答减少到比中位阴性对照应答低2个MAD，则认为所述克隆是抑制性/遏制性抗原。

[0488] 图18显示了对针对被分析的TAA的T细胞应答的示例性实证性确定。显示了单个肺癌患者的示例性数据。将T细胞应答报告成从MSD标准曲线反算并对患者针对阴性对照蛋白的应答进行基准化得到的自然对数浓度。将刺激性应答定义为TAA的中位浓度比阴性对照重复的中位值高两个MAD。此阈值显示为上方的水平虚线，刺激性应答显示为实心圈。抑制性和/或遏制性应答定义为TAA的中位浓度比阴性对照重复的中位值低超过阴性对照重复的两个MAD。此阈值显示为下方的水平虚线，抑制性和/或遏制性应答显示为实心三角。

[0489] 图19显示了与先前描述的TAA相比，针对新型TAA的频繁的$CD4^+$ T细胞应答。在所有患者中，针对两种新型TAA(新型TAA1＝HPSE1;新型TAA2＝HPSE2)的IFN-γ $CD4^+$ T细胞应答似乎比针对NY-ESO-1、MUC1和MAGEA3的应答要强，NY-ESO-1、MUC1和MAGEA3这三种TAA已经被应用于治疗肺癌患者的临床试验中的癌症疫苗。每个点代表患者对该TAA的应答，所述应答已经对患者针对无关的阴性对照蛋白的应答进行了基准化。落在2xMAD界限(以上方水平虚线表示)之上的刺激性应答被涂成黑色。针对这两个TAA的中位基准化浓度和刺激性应答比例均高于针对其他三种TAA的中位基准化浓度和刺激性应答比例。在患者中，针对这五种TAA的CD8+应答更为相似(未示出)。

[0490] 图20显示肺癌患者对广泛的TAA产生$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞应答。在肺癌患者中，在至少一个个体中观察到了针对76个被分析TAA中的绝大多数的刺激性$CD4^+$和/或$CD8^+$ T细胞应答。对于$CD4^+$(灰色柱)和$CD8^+$(黑色柱)T细胞，分别显示了针对每个TAA产生刺激性T细胞应答的患者百分比。上方两图显示了IFN-γ应答，下方两图显示了TNF-α应答。使患者产生$CD4^+$和$CD8^+$ T两种细胞应答的抗原(左图)与使患者产生$CD4^+$或$CD8^+$ T细胞应答的抗原(右图)是不同的。

[0491] 图21显示了在大多数被分析的TAA中检测到了抑制性和/或遏制性T细胞应答。在被分析的肺癌患者中经常观察到针对TAA的抑制性和/或遏制性T细胞应答。对于每个被分析的TAA，示出了在$CD4^+$(白色柱)和$CD8^+$(灰色柱)T细胞发生抑制性和/或遏制性T细胞应答(定义为比针对阴性对照蛋白的应答低两个MAD的应答)的患者百分比。上方两图显示了IFN-γ应答，下方两图显示了TNF-α应答。使患者产生$CD4^+$和$CD8^+$ T两种细胞应答的抗原(左图)与使患者产生$CD4^+$或$CD8^+$ T细胞应答的抗原(右图)是不同的。

[0492] 实施例9.使用$ATLAS^T$在多种肿瘤类型中鉴定新抗原

[0493] ATLAS新抗原文库的产生

[0494] 将ATLAS用于表征和分析在多种癌症患者中预先存在的针对肿瘤特异性突变的T细胞应答。从19名知情同意的患者中收集了肿瘤活检和正常组织样品。对肿瘤样品的全外显子组和RNA测序以及对匹配的正常样品的全外显子组测序鉴定出了肿瘤特有的并且不存在于患者种系中的突变。将每个体细胞蛋白质改变性突变都表达为ATLAS表达载体中的单个克隆，并验证了序列。每个克隆在大肠杆菌中重组表达，并使用Western印迹分析验证其表达。

[0495] ATLAS文库筛选

[0496] 从19名知情同意的患者中收集血液样品，并使用标准程序分离PBMC。冷冻的外周血单核细胞(PBMC)购自Conversant(Alabama)或获自合作者。解冻后，使用偶联抗体的磁珠对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行分选，并通过抗CD3和抗CD28的刺激对$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增。还使用偶联抗体的磁珠分选$CD14^+$单核细胞，并在体外分化成骨髓来源的树突细

胞(MDDC)。

[0497] 针对个体的特异性文库克隆和表达霓虹绿(NG)的多个阴性对照克隆筛选了$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞。使用1,000-5,000个MDDC和80,000个T细胞,以333:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆。孵育24小时后,收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery定制板分析上清液中的细胞因子水平。

[0498] 数据分析

[0499] 如果克隆诱导的中位细胞因子应答超出针对阴性对照霓虹绿克隆的中位应答2个绝对中位差(MAD)(图22中以水平虚线表示),则认为所述克隆是刺激性新抗原。如果克隆将中位细胞因子应答减少到比中位阴性对照应答低2个MAD,则认为所述克隆是抑制性/遏制性新抗原。

[0500] 图22显示了示例性的采用ATLAS鉴定患者特异性的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞应答的新抗原筛选。对于一名胰腺癌受试者,显示了观察到的针对每种候选新抗原的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞应答。每个点代表一个技术重复。水平虚线表示临界值,所述临界值分别用于定义在+3和-3绝对中位差(MAD)处的刺激性新抗原和抑制性和/或遏制性新抗原。

[0501] 图23A、23B、23C和23D显示预测I类MHC结合的算法不能准确地预测$CD8^+$ T细胞应答或应答类型。这些图将通过基于I类MHC算法得到的结合预测(NetMHCpan预测,其结合亲和力临界值为<500nM)和在11个初始受试者和所有19个受试者中的ATLAS中观察到的T细胞应答做对比。图23A和23C分别显示了通过算法预测的新抗原和在11个初始受试者和所有19个受试者中的ATLAS中观察到的新抗原的总数和重叠情况。图23B和23D分别显示了对11个初始受试者和所有19个受试者,对强结合(<150nM)、弱结合(<500nM)或无结合(>=500nM)预测的分解。在各个结合预测组中,不管是刺激性还是抑制性和/或遏制性应答,它们在$CD8^+$ T细胞中都没有富集。

[0502] 图24A和24B显示对于任何突变类型,通过ATLAS鉴定的针对候选刺激性新抗原的$CD8^+$ T细胞应答均没有富集。在图24A中,将11个初始受试者的突变类型定义为错义、框内或移码突变。在图24B中,将所有19个受试者的突变类型定义为短变体(错义和框内突变的组合,其导致产生相对于野生型基因序列的1-2个氨基酸变化)和新ORF(移码和终止密码子缺失突变的组合,其导致产生相对于野生型基因序列的3个或更多个氨基酸变化)。在该实例中,候选的抑制性和/或遏制性新抗原在某种程度上更频繁地与错义或短变体突变相关。

[0503] 图25A和25B显示较低的DNA突变等位基因频率与$CD8^+$ T细胞应答频率具有中等关联(P值=0.037)。突变DNA等位基因频率来源于全外显子组测序,并与观察到的应答类型进行比较。图25A显示了11个初始受试者的结果。图25B显示了所有19个受试者的结果。

[0504] 图26A和26B显示检测RNA中的突变不能预测候选的刺激性或抑制性/遏制性抗原是否在$CD8^+$ T细胞中具有回忆应答。对肿瘤材料进行RNA测序。通过全外显子组测序鉴定出体细胞突变,并检查RNA测序数据以检查在DNA中鉴定的突变的存在或缺失情况。图26A显示了11个初始受试者中的8个初始受试者的结果。图26B显示了所有19个受试者的结果。

[0505] 图27A和27B显示通过ATLAS鉴定的针对候选新抗原的$CD8^+$ T细胞应答与基因表达不相关。在肿瘤材料上进行RNA测序;计算每个带有候选新抗原的基因的定量基因表达值,并将其与基准化的细胞因子测量进行比较。图27A显示了11个初始受试者中10个初始受试者的结果。图27B显示了所有19个受试者的结果。

[0506] 实施例10.在胰腺癌患者中使用ATLAS鉴定出的针对不同新抗原的不同细胞因子应答

[0507] ATLAS新抗原文库的产生

[0508] 用ATLAS来筛选在知情同意的胰腺癌患者的肿瘤中所鉴定的全部突变。建立了ATLAS文库,所述文库表达该患者独有的22个突变。每个克隆包含113个氨基酸,其突变位于构建体的中心附近并且序列经过了验证。将每个克隆在大肠杆菌中重组表达并使用Western印记验证蛋白质的表达。

[0509] ATLAS文库筛选

[0510] 冷冻的外周血单核细胞(PBMC)购自Conversant Bio。解冻后,使用偶联抗体的磁珠对$CD8^+$ T细胞进行分选,并通过抗CD3和抗CD28的刺激对$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增。还使用偶联抗体的磁珠分选$CD14^+$单核细胞,其在体外分化成树突细胞(MDDC)。

[0511] 针对22个文库克隆和表达霓虹绿(NG)的阴性对照克隆筛选了$CD8^+$ T细胞。使用5,000个MDDC和80,000个T细胞,以333:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆。孵育19.5个小时后,收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery定制板分析上清液中的细胞因子CM-CSF、IFNγ、IL-10、MIF、TNFα和TRAIL。

[0512] 数据分析

[0513] 图28显示了在来自患者的$CD8^+$ T细胞的筛选中由六个代表性新抗原引发的不同的CM-CSF、IFNγ、IL-10、MIF、TNFα和TRAIL应答谱。每个图对应于一种新抗原(表示为G-3618、G-3624、G-3620、G-3627、G-3617和G-3632)。每个图中的水平线表示针对阴性对照的中位应答。水平线上方的条表示对细胞因子的分泌的刺激。水平线下方的条表示对细胞因子的分泌的抑制和/或遏制。图示出了每种新抗原引起的不同细胞因子应答。

[0514] 实施例11.在癌症患者和健康供体的队列中针对VEGF的T细胞应答

[0515] 针对VEGF(一种已知的TAA),筛选了来自八名癌症患者(七名肺癌患者,一名结直肠癌患者)和13名健康供体的PBMC,重复两次。分选$CD8^+$ T细胞,并使用抗CD3和抗CD28包被的微珠对$CD8^+$ T细胞进行非特异性扩增,并且使$CD14^+$单核细胞分化成树突细胞(MDDC)。使用5,000个MDDC和80,000个T细胞,以100:1的大肠杆菌:MDDC比例筛选文库克隆,重复两次;表达霓虹绿(NG)的大肠杆菌的重复作为阴性对照。在24小时收集测定用上清液并储存在-80℃。使用Meso Scale Discovery V-PLEX Proinflammatory Panel 1(人)试剂盒分析上清液中的细胞因子。

[0516] 数据分析

[0517] 如果克隆诱导的平均细胞因子应答超出针对阴性对照NG克隆(N=10)的中位应答2个绝对中位差(MAD),则认为所述克隆是抗原。图29显示了健康供体(黑色柱)和癌症患者(白色柱)的$CD8^+$ T细胞数据。标出了每个受试者队列的中位对数细胞因子应答,细胞因子应答对霓虹绿进行了基准化。当按照IFNγ分泌进行分析时,在健康供体队列中有较大的抑制性应答,其大大超过了癌症患者队列中的抑制性应答。相反,当考虑TNFα的分泌时,在癌症队列中存在更大的中位抑制性应答。

[0518] 实施例12.使用3种TAA的组合进行的体外免疫

[0519] 体外免疫方案

[0520] 使用标准方案富集来自健康供体的PBMC。将洗涤过的PBMC重新悬浮在具有补充物

质的RPMI-1640培养基中。将100μL细胞(2x10^{6}个细胞/mL)加入到96孔平底测定板的每个孔中。将对应于HPSE1、HPSE2、SMAD4、MUC1、MAGEA3和TP53等TAA的重合肽(overlapping peptides)以50μg/mL的终浓度加入培养物中。将培养物孵育5天,除去含所述肽的培养基,然后向培养物提供11天的人IL-2(10U/mL),每3天补充含IL-2的培养基。与肽孵育5天时间加上与IL-2孵育11天组成了一个周期。随后在第16天用相同的肽(50ng/mL)重新刺激原代培养物,以开始下一个周期。加入50μL体积的在完全培养基中的经辐照(4000rad)的自体外周血单核细胞(5x IO^5)作为APC。在每个周期结束时对细胞的等分试样执行ELISPOT,以观察针对所述肽的从头(de novo)应答。

[0521] 序列表

[0522] 乙酰肝素酶同种型1,前蛋白原,NP_001092010.1,NP_006656.2(SEQ ID NO:6)

[0523]
```
  1 mllrskpalp pplmllllgp lgplspgalp rpaqaqdvvd ldfftqeplh lvspsflsvt
 61 idanlatdpr flillgspkl rtlarglspa ylrfggtktd flifdpkkes tfeersywqs
121 qvnqdickyg sippdveekl rlewpyqeql llrehyqkkf knstysrssv dvlytfancs
181 gldlifglna llrtadlqwn ssnaqlldy csskgynisw elgnepnsfl kkadifings
241 qlgedfiqlh kllrkstfkn aklygpdvgq prrktakmlk sflkaggevi dsvtwhhyyl
301 ngrtatkedf lnpdvldifi ssvqkvfqvv estrpgkkvw lgetssaygg gapllsdtfa
361 agfmwldklg lsarmgievv mrqvffgagn yhlvdenfdp lpdywlsllf kklvgtkvlm
421 asvqgskrrk lrvylhctnt dnprykegdl tlyainlhnv tkylrlpypf snkqvdkyll
481 rplgphglls ksvqlngltl kmvddqtlpp lmekplrpgs slglpafsys ffvirnakva
541 aci
```

[0524] 乙酰肝素酶同种型2,前蛋白原,NP_001159970.1(SEQ ID NO:7)

[0525]
```
  1 mllrskpalp pplmllllgp lgplspgalp rpaqaqdvvd ldfftqeplh lvspsflsvt
 61 idanlatdpr flillgspkl rtlarglspa ylrfggtktd flifdpkkes tfeersywqs
121 qvnqdickyg sippdveekl rlewpyqeql llrehyqkkf knstysrssv dvlytfancs
181 gldlifglna llrtadlqwn ssnaqlldy csskgynisw elgnepnsfl kkadifings
241 qlgedfiqlh kllrkstfkn aklygpdvgq prrktakmlk sflkaggevi dsvtwhhyyl
301 ngrtatkedf lnpdvldifi ssvqkvfqdy wlsllfkklv gtkvlmasvq gskrrklrvy
361 lhctntdnpr ykegdltlya inlhnvtkyl rlpypfsnkq vdkyllrplg phgllsksvq
421 lngltlkmvd dqtlpplmek plrpgsslgl pafsysffvi rnakvaaci
```

[0526] SMAD家族成员4,母亲DPP同源物4,NP_005350.1(SEQ ID NO:8)

[0527]
```
  1 mdnmsitntp tsndaclsiv hslmchrqgg esetfakrai eslvkklkek kdeldslita
 61 ittngahpsk cvtiqrtldg rlqvagrkgf phviyarlwr wpdlhknelk hvkycqyafd
121 lkcdsvcvnp yhyervvspg idlsgltlqs napssmmvkd eyvhdfegqp slsteghsiq
181 tiqhppsnra stetystpal lapsesnats tanfpnipva stsqpasilg gshsegllqi
241 asgpqpgqqq ngftgqpaty hhnstttwtg srtapytpnl phhqnghlqh hppmpphpgh
301 ywpvhnelaf qppisnhpap eywcsiayfe mdvqvgetfk vpsscpivtv dgyvdpsggd
361 rfclgqlsnv hrteaierar lhigkgvqle ckgegdvwvr clsdhavfvq syyldreagr
421 apgdavhkiy psayikvfdl rqchrqmqqq aataqaaaaa qaaavagnip gpgsvggiap
481 aislsaaagi gvddlrrlci lrmsfvkgwg pdyprqsike tpcwieihlh ralqlldevl
541 htmpiadpqp ld
```

[0528] 钙粘蛋白3,同种型1前蛋白原NP_001784.2

[0529]
```
  1 mglprgplas llllqvcwlq caasepcrav freaevtlea ggaeqepgqa lgkvfmgcpg
 61 qepalfstdn ddftvrnget vqerrslker nplkifpskr ilrrhkrdwv vapisvpeng
121 kgpfpqrlnq lksnkdrdtk ifysitgpga dsppegvfav eketgwllln kpldreeiak
181 yelfghavse ngasvedpmn isiivtdqnd hkpkftqdtf rgsvlegvlp gtsvmqvtat
241 deddaiytyn gvvaysihsq epkdphdlmf tihrstgtis vissgldrek vpeytltiqa
301 tdmdgdgstt tavavveild andnapmfdp qkyeahvpen avghevqrlt vtdldapnsp
361 awratylimg gddgdhftit thpesnqgil ttrkgldfea knqhtlyvev tneapfvlkl
421 ptstativvh vedvneapvf vppskvvevq egiptgepvc vytaedpdke nqkisyrilr
481 dpagwlamdp dsgqvtavgt ldredeqfvr nniyevmvla mdngsppttg tgtllltlid
541 vndhgpvpep rqiticnqsp vrqvlnitdk dlsphtspfq aqltddsdiy wtaevneegd
601 tvvlslkkfl kqdtydvhls lsdhgnkeql tviratvcdc hghvetcpgp wkggfilpvl
661 gavlallfll lvllllvrkk rkikeplllp eddtrdnvfy ygeegggeed qdyditqlhr
721 glearpevvl rndvaptiip tpmyrprpan pdeignfiie nlkaantdpt appydtllvf
781 dyegsgsdaa slssltssas dqdqdydyln ewgsrfkkla dmygggedd
```

[0530] 钙粘蛋白3,同种型2前蛋白,NP_001304124.1

```
  1 mglprgplas llllqvcwlq caasepcrav freaevtlea ggaeqepgqa lgkvfmgcpg
 61 qepalfstdn ddftvrnget vqerrslker nplkifpskr ilrrhkrdwv vapisvpeng
121 kgpfpqrlnq lksnkdrdtk ifysitgpga dsppegvfav eketgwllln kpldreeiak
181 yelfghavse ngasvedpmn isiivtdqnd hkpkftqdtf rgsvlegvlp gtsvmqvtat
241 deddaiytyn gvvaysihsq epkdphdlmf tihrstgtis vissgldrek vpeytltiqa
301 tdmdgdgstt tavavveild andnapmfdp qkyeahvpen avghevqrlt vtdldapnsp
361 awratylimg gddgdhftit thpesnqgil ttrkgldfea knqhtlyvev tneapfvlkl
421 ptstativvh vedvneapvf vppskvvevq egiptgepvc vytaedpdke nqkisyrilr
481 dpagwlamdp dsgqvtavgt ldredeqfvr nniyevmvla mdngsppttg tgtllltlid
541 vndhgpvpep rqiticnqsp vrqvlnitdk dlsphtspfq aqltddsdiy wtaevneegd
601 tvvlslkkfl kqdtydvhls lsdhgnkeql tviratvcdc hghvetcpgp wkggfilpvl

661 gavlallfll lvllllvrkk rkikeplllp eddtrdnvfy ygeegggeed qdyditqlhr
721 glearpevvl rndvaptiip tpmyrprpan pdeignfiie grgergsqrg ngglqlargr
781 trrs
```

[0531]

[0532]

[0533] 钙粘蛋白3,同种型3,NP_001304125.1

```
  1 mgcpgqepal fstdnddftv rngetvqerr slkernplki fpskrilrrh krdwvvapis
 61 vpengkgpfp qrlnqlksnk drdtkifysi tgpgadsppe gvfaveketg wlllnkpldr
121 eeiakyelfg havsengasv edpmnisiiv tdqndhkpkf tqdtfrgsvl egvlpgtsvm
181 qvtatdedda iytyngvvay sihsqepkdp hdlmftihrs tgtisvissg ldrekvpeyt
241 ltiqatdmdg dgstttavav veildandna pmfdpqkyea hvpenavghe vqrltvtdld
301 apnspawrat ylimggddgd hftitthpes nqgilttrkg ldfeaknqht lyvevtneap
361 fvlklptsta tivvhvedvn eapvfvppsk vvevqegipt gepvcvytae dpdkenqkis
421 yrilrdpagw lamdpdsgqv tavgtldred eqfvrnniye vmvlamdngs ppttgtgtll
481 ltlidvndhg pvpeprqiti cnqspvrqvl nitdkdlsph tspfqaqltd dsdiywtaev
541 neegdtvvls lkkflkqdty dvhlslsdhg nkeqltvira tvcdchghve tcpgpwkggf
601 ilpvlgavla llflllvlll lvrkkrkike plllpeddtr dnvfyygeeg ggeedqdydi
661 tqlhrglear pevvlrndva ptiiptpmyr prpanpdeig nfiienlkaa ntdptappyd
721 tllvfdyegs gsdaaslssl tssasdqdqd ydylnewgsr fkkladmygg gedd
```

[0534]

[0535] 绒毛膜促性腺激素β亚基3,前体,NP_000728.1

```
  1 memfqgllll lllsmggtwa skeplrprcr pinatlavek egcpvcitvn tticagycpt
 61 mtrvlqgvlp alpqvvcnyr dvrfesirlp gcprgvnpvv syavalscqc alcrrsttdc
121 ggpkdhpltc ddprfqdsss skapppslps psrlpgpsdt pilpq
```

[0536]

[0537] 绒毛膜促性腺激素β亚基5,前体,NP_149032.1

```
  1 memfqgllll lllsmggtwa skeplrprcr pinatlavek egcpvcitvn tticagycpt
 61 mtrvlqgvlp alpqvvcnyr dvrfesirlp gcprgvnpvv syavalscqc alcrrsttdc
121 ggpkdhpltc ddprfqdsss skapppslps psrlpgpsdt pilpq
```

[0538]

[0539] 细胞色素c氧化酶装配因子1同源物,同种型a,NP_001308126.1,NP_001308127.1,NP_001308128.1,NP_001308129.1,NP_001337853.1,NP_001337854.1,NP_001337855.1,NP_001337856.1,NP_060694.2

```
  1 mmwqkyagsr rsmplgaril fhgvfyaggf aivyyliqkf hsralyykla veqlqshpea
 61 qealgpplni hylklidren fvdivdaklk ipvsgskseg llyvhssrgg pfqrwhldev
121 flelkdgqqi pvfklsgeng devkke
```

[0540]

[0541] 细胞色素c氧化酶装配因子1同源物,同种型b,NP_001308130.1

```
  1 mplgarilfh gvfyaggfai vyyliqkfhs ralyyklave qlqshpeaqe algpplnihy
 61 lklidrenfv divdaklkip vsgsksegll yvhssrggpf qrwhldevfl elkdgqqipv
121 fklsgengde vkke
```

[0542]

[0543] 细胞色素c氧化酶装配因子1同源物,同种型c,NP_001308131.1,NP_001308132.1,NP_001308133.1,NP_001308134.1

```
  1 mmwqkyagsr rsmplgaril fhgvfyaggf aivyyliqsk ypasrlrpdl llacscssir
 61 gnt
```

[0544]

[0545] 细胞色素c氧化酶装配因子1同源物,同种型d,NP_001337857.1

[0546]
```
  1 mqeaggqclw eqgsfstvcs mpgalplcit sfkfhsraly yklaveqlqs hpeaqealgp
 61 plnihylkli drenfvdivd aklkipvsgs ksegllyvhs srggpfqrwh ldevflelkd
121 gqqipvfkls gengdevkke
```

[0547] 雌激素受体结合位点相关,抗原,9,NP_001265867.1,NP_004206.1,NP_936056.1,NP_001308129.1,

[0548]
```
  1 maitqfrlfk fctclatvfs flkrlicrsg rgrklsgdqi tlpttvdyss vpkqtdveew
 61 tswdedapts vkieggngnv atqqnsleql epdyfkdmtp tirktqkivi kkreplnfgi
121 pdgstgfssr laatqdlpfi hqsselgdld twqentnawe eeedaawqae evlrqqklad
181 rekraaeqqr kkmekeaqrl mkkeqnkigv kls
```

[0549] ETS转录因子,同种型a,NP_001964.2

[0550]
```
  1 mdsaitlwqf llqllqkpqn khmicwtsnd gqfkllqaee varlwgirkn kpnmnydkls
 61 ralryyyvkn iikkvngqkf vykfvsypei lnmdpmtvgr iegdceslnf sevsssskdv
121 enggkdkppq pgaktssrnd yihsglyssf tlnslnssnv klfklikten paeklaekks
181 pqeptpsvik fvttpskkpp vepvaatisi gpsispssee tiqaletlvs pklpsleapt
241 sasnvmtafa ttppissipp lqepprtpsp plsshpdidt didsvasqpm elpenlslep
```

[0551]
```
301 kdqdsvllek dkvnnssrsk kpkglelapt lvitssdpsp lgilspslpt asltpaffsq
361 tpiiltpspl lssihfwstl spvaplspar lqgantlfqf psvlnshgpf tlsgldgpst
421 pgpfspdlqk t
```

[0552] ETS转录因子,同种型b,NP_068567.1

[0553]
```
  1 mdsaitlwqf llqllqkpqn khmicwtsnd gqfkllqaee varlwgirkn kpnmnydkls
 61 ralryyyvkn iikkvngqkf vykfvsypei lnmdpmtvgr iegdceslnf sevsssskdv
121 enggkdkppq pgaktssrnd yihsglyssf tlnslnssnv klfklikten paeklaekks
181 pqeptpsvik fvttpskkpp vepvaatisi gpsispssee tiqaletlvs pklpsleapt
241 sasnvmtafa ttppissipp lqepprtpsp plsshpdidt didsvasqpm elpenlslep
301 kdqdsvllek dkvnnssrsk kpkglelapt lvitssdpsp lgilspslpt asltpaffsq
361 vacslfmvsp llsficpfkq iqnlytqvcf lllrfvlerl cvtvm
```

[0554] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型a前体,NP_004439.2

[0555]
```
  1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng
121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla
181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp
421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv
481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec
541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
721 rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseeea prsplapseg
1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv
1141 nqpdvrpqpp spregplpaa rpagatlerp ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq
1201 ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv
```

[0556] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型b,NP_001005862.1

[0557]

```
   1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
  61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl
 661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv
 721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv
 781 renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll
 841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
 901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq
 961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss
1021 strsgggdlt lglepseeea prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq
1081 rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv nqpdvrpqpp spregplpaa rpagatlerp
1141 ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper
1201 gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv
```

[0558] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型c,NP_001276865.1

[0559]

```
   1 mprgswkpqv ctgtdmklrl paspethldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
  61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqrlrivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
 121 glrelqlrsl teilkggvli qrnpqlcyqd tilwkdifhk nnqlaltlid tnrsrachpc
 181 spmckgsrcw gessedcqsl trtvcaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
 241 lhfnhsgice lhcpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlvc
```

[0560]

```
 301 plhnqevtae dgtqrcekcs kpcarvcygl gmehlrevra vtsaniqefa gckkifgsla
 361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvfetlee itgylyisaw pdslpdlsvf qnlqvirgri
 421 lhngaysltl qglgiswlgl rslrelgsgl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
 481 tanrpedecv geglachqlc arghcwgpgp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
 541 narhclpchp ecqpqngsvt cfgpeadqcv acahykdppf cvarcpsgvk pdlsympiwk
 601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae qraspltsii savvgillvv vlgvvfgili
 661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvkv lgsgafgtvy
 721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentspkank eildeayvma gvgspyvsrl lgicltstvq
 781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
 841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvtvwel
 901 mtfgakpydg ipareipdll ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse
 961 fsrmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslledddmg dlvdaeeylv pqqgffcpdp
1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmgaa
1081 kglqslpthd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnqpdv rpqppspreg
1141 plpaarpaga tlerpktlsp gkngvvkdvf afggavenpe yltpqggaap qphpppafsp
1201 afdnlyywdq dppergapps tfkgtptaen peylgldvpv
```

[0561] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型d前体,NP_001276866.1

[0562]

```
   1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl
  61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla
 181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strnm
```

[0563] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型e,NP_001276867.1

```
  1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
421 swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
481 chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
601 ths
```

[0565] 肌苷单磷酸脱氢酶2,NP_000875.2

```
  1 madylisggt syvpddglta qqlfncgdgl tyndflilpg yidftadqvd ltsaltkkit
 61 lktplvsspm dtvteagmai amaltggigf ihhnctpefq anevrkvkky eqgfitdpvv
121 lspkdrvrdv feakarhgfc gipitdtgrm gsrlvgiiss rdidflkeee hdcfleeimt
181 kredlvvapa gitlkeanei lqrskkgklp ivneddelva iiartdlkkn rdyplaskda
241 kkqllcgaai gtheddkyrl dllaqagvdv vvldssqgns ifqinmikyi kdkypnlqvi
301 ggnvvtaaqa knlidagvda lrvgmgsgsi citqevlacg rpqatavykv seyarrfgvp
361 viadggiqnv ghiakalalg astvmmgsll aatteapgey ffsdgirlkk yrgmgsldam
421 dkhlssqnry fseadkikva qgvsgavqdk gsihkfvpyl iagiqhscqd igaksltqvr
481 ammysgelkf ekrtssaqve ggvhslhsye krlf
```

[0567] KRAS原癌基因,GTPase,同种型a,NP_203524.1

```
  1 mteyklvvvg aggvgksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
 61 qeeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihhyreqi krvkdsedvp mvlvgnkcdl
121 psrtvdtkqa qdlarsygip fietsaktrq rvedafytlv reirqyrlkk iskeektpgc
```

[0569] 181 vkikkciim

[0570] KRAS原癌基因,GTPase,同种型b,NP_004976.2

```
  1 mteyklvvvg aggvgksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
 61 qeeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihhyreqi krvkdsedvp mvlvgnkcdl
121 psrtvdtkqa qdlarsygip fietsaktrq gvddafytlv reirkhkekm skdgkkkkkk
181 sktkcvim
```

[0572] 转化生长因子β受体2,同种型A前体,NP_001020018.1

```
  1 mgrgllrglw plhivlwtri astipphvqk sdvemeaqkd eiicpscnrt ahplrhinnd
 61 mivtdnngav kfpqlckfcd vrfstcdnqk scmsncsits icekpqevcv avwrkndeni
121 tletvchdpk lpyhdfiled aaspkcimke kkkpgetffm cscssdecnd niifseeynt
181 snpdlllvif qvtgisllpp lgvaisviii fycyrvnrqq klsstwetgk trklmefseh
241 caiileddrs disstcanni nhntellpie ldtlvgkgrf aevykaklkq ntseqfetva
301 vkifpyeeya swktekdifs dinlkhenil qfltaeerkt elgkqywlit afhakgnlqe
361 yltrhviswe dlrklgssla rgiahlhsdh tpcgrpkmpi vhrdlkssni lvkndltccl
421 cdfglslrld ptlsvddlan sgqvgtarym apevlesrmn lenvesfkqt dvysmalvlw
481 emtsrcnavg evkdyeppfg skvrehpcve smkdnvlrdr grpeipsfwl nhqgiqmvce
541 tltecwdhdp earltaqcva erfselehld rlsgrscsee kipedgslnt tk
```

[0574] 转化生长因子β受体2,同种型B前体NP_003233.4

```
  1 mgrgllrglw plhivlwtri astipphvqk svnndmivtd nngavkfpql ckfcdvrfst
 61 cdnqkscmsn csitsicekp qevcvavwrk ndenitletv chdpklpyhd filedaaspk
121 cimkekkkpg etffmcscss decndniifs eeyntsnpdl llvifqvtgi sllpplgvai
181 sviiifycyr vnrqqklsst wetgktrklm efsehcaiil eddrsdisst canninhnte
241 llpieldtlv gkgrfaevyk aklkqntseq fetvavkifp yeeyaswkte kdifsdinlk
301 henilqflta eerktelgkq ywlitafhak gnlqeyltrh viswedlrkl gsslargiah
361 lhsdhtpcgr pkmpivhrdl kssnilvknd ltcclcdfgl slrldptlsv ddlansgqvg
421 tarymapevl esrmnlenve sfkqtdvysm alvlwemtsr cnavgevkdy eppfgskvre
481 hpcvesmkdn vlrdrgrpei psfwlnhqgi qmvcetltec wdhdpearlt aqcvaerfse
541 lehldrlsgr scseekiped gslnttk
```

[0576] 肌动蛋白α4,同种型1,NP_004915.2

[0577]
```
  1 mvdyhaanqs yqygpssagn gaggggsmgd ymaqeddwdr dllldpawek qqrktftawc
 61 nshlrkagtq ienidedfrd glklmlllev isgerlpkpe rgkmrvhkin nvnkaldfia
121 skgvklvsig aeeivdgnak mtlgmiwtii lrfaiqdisv eetsakegll lwcqrktapy
181 knvnvqnfhi swkdglafna lihrhrpeli eydklrkddp vtnlnnafev aekyldipkm
241 ldaedivnta rpdekaimty vssfyhafsg aqkaetaanr ickvlavnqe nehlmedyek
301 lasdllewir rtipwledrv pqktiqemqq kledfrdyrr vhkppkvqek cqleinfntl
361 qtklrlsnrp afmpsegkmv sdinngwqhl eqaekgyeew llneirrler ldhlaekfrq
421 kasiheawtd gkeamlkhrd yetatlsdik alirkheafe sdlaahqdrv eqiaaiaqel
481 neldyydshn vntrcqkicd qwdalgslth srrealekte kqleaidqlh leyakraapf
541 nnwmesamed lqdmfivhti eeieglisah dqfkstlpda drereailai hkeaqriaes
601 nhiklsgsnp yttvtpqiin skwekvqqlv pkrdhallee qskqqsnehl rrqfasqanv
661 vgpwiqtkme eigrisiemn gtledqlshl kqyersivdy kpnldlleqq hqliqealif
721 dnkhtnytme hirvgweqll ttiartinev enqiltrdak gisqeqmqef rasfnhfdkd
781 hggalgpeef kaclislgyd vendrqgeae fnrimslvdp nhsglvtfqa fidfmsrett
841 dtdtadqvia sfkvlagdkn fitaeelrre lppdqaeyci armapyqgpd avpgaldyks
901 fstalygesd l
```

[0578] 肌动蛋白α4,同种型2,NP_001308962.1

[0579]
```
  1 mvdyhaanqs yqygpssagn gaggggsmgd ymaqeddwdr dllldpawek qqrktftawc
 61 nshlrkagtq ienidedfrd glklmlllev isgerlpkpe rgkmrvhkin nvnkaldfia
121 skgvklvsig aeeivdgnak mtlgmiwtii lrfaiqdisv eetsakegll lwcqrktapy
181 knvnvqnfhi swkdglafna lihrhrpeli eydklrkddp vtnlnnafev aekyldipkm
241 ldaedivgtl rpdekaimty vscfyhafsg aqkaetaanr ickvlavnqe nehlmedyek
301 lasdllewir rtipwledrv pqktiqemqq kledfrdyrr vhkppkvqek cqleinfntl
361 qtklrlsnrp afmpsegkmv sdinngwqhl eqaekgyeew llneirrler ldhlaekfrq
421 kasiheawtd gkeamlkhrd yetatlsdik alirkheafe sdlaahqdrv eqiaaiaqel
481 neldyydshn vntrcqkicd qwdalgslth srrealekte kqleaidqlh leyakraapf
541 nnwmesamed lqdmfivhti eeieglisah dqfkstlpda drereailai hkeaqriaes
601 nhiklsgsnp yttvtpqiin skwekvqqlv pkrdhallee qskqqsnehl rrqfasqanv
661 vgpwiqtkme eigrisiemn gtledqlshl kqyersivdy kpnldlleqq hqliqealif
721 dnkhtnytme hirvgweqll ttiartinev enqiltrdak gisqeqmqef rasfnhfdkk
781 qtgsmdsddf rallistgys lgeaefnrim slvdpnhsgl vtfqafidfm srettdtdta
```

[0580]
```
841 dqviasfkvl agdknfitae elrrelppdq aeyciarmap yqgpdavpga ldyksfstal
901 ygesdl
```

[0581] 激活素A受体1型,NP_001096.1,NP_001104537.1,NP_001334592.1,NP_001334593.1,NP_001334594.1,NP_001334595.1,NP_001334596.1

[0582]
```
  1 mvdgvmilpv limialpsps medekpkvnp klymcvcegl scgnedhceg qqcfsslsin
 61 dgfhvyqkgc fqvyeqgkmt cktppspgqa veccqgdwcn rnitaqlptk gksfpgtqnf
121 hlevgliils vvfavcllac llgvalrkfk rrnqerlnpr dveygtiegl ittnvgdstl
181 adlldhscts gsgsglpflv qrtvarqitl lecvgkgryg evwrgswqge nvavkifssr
241 dekswfrete lyntvmlrhe nilgfiasdm tsrhsstqlw lithyhemgs lydylqlttl
301 dtvsclrivl siasglahlh ieifgtqgkp aiahrdlksk nilvkkngqc ciadlglavm
361 hsqstnqldv gnnprvgtkr ymapevldet iqvdcfdsyk rvdiwafglv lwevarrmvs
421 ngivedykpp fydvvpndps fedmrkvvcv dqqrpnipnr wfsdptltsl aklmkecwyq
481 npsarltalr ikktltkidn sldklktdc
```

[0583] 乙醇脱氢酶1C(I类),γ多肽,NP_000660.1

[0584]
```
  1 mstagkvikc kaavlwelkk pfsieeveva ppkahevrik mvaagicrsd ehvvsgnlvt
 61 plpvilghea agivesvgeg vttvkpgdkv iplftpqcgk cricknpesn yclkndlgnp
121 rgtlqdgtrr ftcsgkpihh fvgvstfsqy tvvdenavak idaasplekv cligcgfstg
181 ygsavkvakv tpgstcavfg lggvglsvvm gckaagaari iavdinkdkf akakelgate
241 cinpqdykkp iqevlkemtd ggvdfsfevi grldtmmasl lccheacgts vivgvppdsq
301 nlsinpmlll tgrtwkgaif ggfkskesvp klvadfmakk fsldalitni lpfekinegf
361 dllrsgksir tvltf
```

[0585] 腺苷A2a受体,NP_000666.2,NP_001265426.1,NP_001265427.1,NP_001265428.1,NP_001265429.1

[0586]
```
  1 mpimgssvyi tvelaiavla ilgnvlvcwa vwlnsnlqnv tnyfvvslaa adiavgvlai
 61 pfaitistgf caachgclfi acfvlvltqs sifsllaiai dryiairipl rynglvtgtr
121 akgiiaicwv lsfaigltpm lgwnncgqpk egknhsqgcg egqvaclfed vvpmnymvyf
181 nffacvlvpl llmlgvylri flaarrqlkq mesqplpger arstlqkevh aakslaiivg
241 lfalcwlplh iincftffcp dcshaplwlm ylaivlshtn svvnpfiyay rirefrqtfr
301 kiirshvlrq qepfkaagts arvlaahgsd geqvslrlng hppgvwangs aphperrpng
361 yalglvsggs aqesqgntgl pdvellshel kgvcpeppgl ddplaqdgag vs
```

[0587] Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子16,NP_055263.2

[0588]
```
  1 maqrhsdssl eekllghrfh selrldaggn pasglpmvrg sprvrddaaf qpqvpappqp
 61 rppgheepwp ivlstespaa lklgtqqlip kslavaskak tparhqsfga avlsreaarr
121 dpkllpapsf slddmdvdkd pggmlrrnlr nqsyraamkg lgkpggqgda iqlspklqal
181 aeepsqphtr spaknkktlg rkrghkgsfk ddpqlyqeiq erglntsqes dddildesss
241 pegtqkvdat ivvksyrpaq vtwsqlpevv elgildqlst eerkrqeamf eiltsefsyq
301 hslsilveef lqskelratv tqmehhhlfs nildvlgasq rffedleqrh kaqvlvedis
361 dileehaekh fhpyiaycsn evyqqrtlqk lissnaafre alreierrpa cgglpmlsfl
421 ilpmqrvtrl pllmdtlclk tqghseryka asralkaisk lvrqcnegah rmermeqmyt
481 lhtqldfskv kslplisasr wllkrgelfl veetglfrki asrptcylfl fndvlvvtkk
541 kseesymvqd yaqmnhiqve kiepselplp gggnrsssvp hpfqvtllrn segrqeqlll
601 ssdsasdrar wivalthser qwqglsskgd lpqveitkaf fakqadevtl qqadvvlvlq
661 qedgwlyger lrdgetgwfp edfarfitsr vavegnvrrm erlrvetdv
```

[0589] B细胞接头,同种型1,NP_037446.1

[0590]
```
  1 mdklnkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsvprr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeppp veqetrpvhp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktlpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg lledeadyvv
181 pvedndenyi hptesssppp ekapmvnrst kpnsstpasp pgtasgrnsg awetkspppa
241 apsplpragk kpttplkttp vasqqnassv ceekpipaer hrgsshrqea vqspvfppaq
301 kqihqkpipl prfteggnpt vdgplpsfss nstiseqeag vlckpwyaga cdrksaeeal
361 hrsnkdgsfl irkssghdsk qpytlvvffn krvynipvrf ieatkqyalg rkkngeeyfg
421 svaeiirnhq hsplvlidsq nntkdstrlk yavkvs
```

[0591] B细胞接头,同种型2,NP_001107566.1

[0592]
```
  1 mdklnkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsvprr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeppp veqetrpvhp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktlpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg lledeadyvv
181 pvedndenyi hptesssppp ekgrnsgawe tkspppaaps plpragkkpt tplkttpvas
241 qqnassvcee kpipaerhrg sshrqeavqs pvfppaqkqi hqkpiplprf teggnptvdg
301 plpsfssnst iseqeagvlc kpwyagacdr ksaeealhrs nkdgsflirk ssghdskqpy
```

[0593]
```
361 tlvvffnkrv ynipvrfiea tkqyalgrkk ngeeyfgsva eiirnhqhsp lvlidsqnnt
421 kdstrlkyav kvs
```

[0594] B细胞接头,同种型3,NP_001245369.1

[0595]
```
  1 mdklnkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsvprr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeppp veqetrpvhp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktlpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg lledeadyvv
181 pvedndenyi hptesssppp ekapmvnrst kpnsstpasp pgtasgrnsg awetkspppa
241 apsplpragk kpttplkttp vasqqnassv ceekpipaer hrgsshrqea vqspvfppaq
301 kqihqkpipl prfteggnpt vdgplpsfss nstiseqeag vlckpwyaga cdrksaeeal
361 hrsnkyfgsv aeiirnhqhs plvlidsqnn tkdstrlkya vkvs
```

[0596] B细胞接头,同种型4,NP_001245370.1

[0597]
```
  1 mdklnkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsvprr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeppp veqetrpvhp alpfargeyi
121 dnrssqrhsp pfsktlpskp swpsekarlt stlpaltalq kpqvppkpkg lledeadyvv
181 pvedndenyi hptesssppp ekgrnsgawe tkspppaaps plpragkkpt tplkttpvas
241 qqnassvcee kpipaerhrg sshrqeavqs pvfppaqkqi hqkpiplprf teggnptvdg
301 plpsfssnst iseqeagvlc kpwyagacdr ksaeealhrs nkyfgsvaei irnhqhsplv
361 lidsqnntkd strlkyavkv s
```

[0598] B细胞接头,同种型5,NP_001245371.1

```
  1 mdklnkitvp asqklrqlqk mvhdiknneg gimnkikklk vkappsvprr dyasespade
 61 eeqwsddfds dyenpdehsd semyvmpaee naddsyeppp veqetrpvhp alpfargtas
121 grnsgawetk spppaapspl pragkkpttp lkttpvasqq nassvceekp ipaerhrgss
181 hrqeavqspv fppaqkqihq kpiplprfte ggnptvdgpl psfssnstis eqeagvlckp
241 wyagacdrks aeealhrsnk yfgsvaeiir nhqhsplvli dsqnntkdst rlkyavkvs
```

[0599]

[0600] 核碱基蛋白1,同种型a,NP_001708.3

```
  1 mrrrppsrgg rgaararetr rqprhrsgrr maeaisctln cscqsfkpgk inhrqcdqck
 61 hgwvahalsk lrippmypts qveivqsnvv fdisslmlyg tqaipvrlki lldrlfsvlk
121 qdevlqilha ldwtlqdyir gyvlqdasgk vldhwsimts eeevatlqqf lrfgetksiv
181 elmaiqekee qsiiippsta nvdirafies cshrssslpt pvdkgnpssi hpfenlisnm
241 tfmlpfqffn plppaligsl peqymleqgh dqsqdpkqev hgpfpdssfl tssstpfqve
301 kdqclncpda itkkedsthl sdsssynivt kfertqlspe akvkpernsl gtkkgrvfct
361 acektfydkg tlkihynavh lkikhkctie gcnmvfsslr srnrhsanpn prlhmpmnrn
421 nrdkdlrnsl nlassenykc pgftvtspdc rpppsypgsg edskgqpafp nigqngvlfp
481 nlktvqpvlp fyrspatpae vantpgilps lpllsssipe qlisnempfd alpkkksrks
541 smpikiekea veianekrhn lssdedmplq vvsedeqeac spqshrvsee qhvqsgglgk
601 pfpegerpch resviessga isqtpeqath nsereteqtp alimvpreve dgghehyftp
661 gmepqvpfsd ymelqqrlla gglfsalsnr gmafpcleds kelehvgqha larqieenrf
721 qcdickktfk nacsvkihhk nmhvkemhtc tvegcnatfp srrsrdrhss nlnlhqkals
781 qealessedh fraayllkdv akeayqdvaf tqqasqtsvi fkgtsrmgsl vypitqvhsa
841 slesynsgpl segtildlst tssmksesss hsswdsdgvs eegtvlmeds dgncegsslv
901 pgedeypicv lmekadqsla slpsglpitc hlcqktysnk gtfrahyktv hlrqlhkckv
961 pgcntmfssv rsrnrhsqnp nlhkslassp shlq
```

[0601]

[0602] 核碱基蛋白1,同种型b,NP_001288135.1

```
  1 mrcrnmffsf kaslcgcgaa tapsltaisc tlncscqsfk pgkinhrqcd qckhgwvaha
 61 lsklrippmy ptsqveivqs nvvfdisslm lygtqaipvr lkilldrlfs vlkqdevlqi
121 lhaldwtlqd yirgyvlqda sgkvldhwsi mtseeevatl qqflrfgetk sivelmaiqe
181 keeqsiiipp stanvdiraf iescshrsss lptpvdkgnp ssihpfenli snmtfmlpfq
241 ffnplppali gslpeqymle qghdqsqdpk qevhgpfpds sfltssstpf qvekdqclnc
301 pdaitkkeds thlsdsssyn ivtkfertql speakvkper nslgtkkgrv fctacektfy
361 dkgtlkihyn avhlkikhkc tiegcnmvfs slrsrnrhsa npnprlhmpm nrnnrdkdlr
421 nslnlassen ykcpgftvts pdcrpppsyp gsgedskgqp afpnigqngv lfpnlktvqp
481 vlpfyrspat paevantpgi lpslpllsss ipeqlisnem pfdalpkkks rkssmpikie
541 keaveianek rhnlssdedm plqvvsedeq eacspqshrv seeqhvqsgg lgkpfpeger
601 pchresvies sgaisqtpeq athnserete qtpalimvpr evedgghehy ftpgmepqvp
661 fsdymelqqr llagglfsal snrgmafpcl edskelehvg qhalarqiee nrfqcdickk
721 tfknacsvki hhknmhvkem htctvegcna tfpsrrsrdr hssnlnlhqk alsqealess
781 edhfraayll kdvakeayqd vaftqqasqt svifkgtsrm gslvypitqv hsaslesyns
841 gplsegtild lsttssmkse ssshsswdsd gvseegtvlm edsdgncegs slvpgedeyp
901 icvlmekadq slaslpsglp itchlcqkty snkgtfrahy ktvhlrqlhk ckvpgcntmf
961 ssvrsrnrhs qnpnlhksla sspshlq
```

[0603]

[0604] 包含BPI折叠的家族A成员1,前体,NP_001230122.1,NP_057667.1,NP_570913.1

```
  1 mfqtgglivf ygllaqtmaq fgglpvpldq tlplnvnpal plsptglags ltnalsngll
 61 sggllgilen lplldilkpg ggtsggllgg llgkvtsvip glnniidikv tdpqllelgl
121 vqspdghrly vtiplgiklq vntplvgasl lrlavkldit aeilavrdkq erihlvlgdc
181 thspgslqis lldglgplpi qglldsltgi lnkvlpelvq gnvcplvnev lrglditlvh
241 divnmlihgl qfvikv
```

[0605]

[0606] 钙电压门控通道辅助亚基β3,同种型1,NP_000716.2

```
  1 myddsyvpgf edseagsads ytsrpsldsd vsleedresa rrevesqaqq qlerakhkpv
 61 afavrtnvsy cgvldeecpv qgsgvnfeak dflhikekys ndwwigrlvk eggdiafips
121 pqrlesirlk qeqkarrsgn psslsdignr rspppslakq kqkqaehvpp ydvvpsmrpv
181 vlvgpslkgy evtdmmqkal fdflkhrfdg risitrvtad lslakrsvln npgkrtiier
241 ssarssiaev qseierifel akslqlvvld adtinhpaql aktslapiiv fvkvsspkvl
301 qrlirsrgks qmkhltvqmm aydklvqcpp esfdvilden qledacehla eylevywrat
361 hhpapgpgll gppsaipglq nqqllgerge ehsplerdsl mpsdeasess rqawtgssqr
421 ssrhleedya dayqdlyqph rqhtsglpsa nghdpqdrll aqdsehnhsd rnwqrnrpwp
481 kdsy
```

[0607]

[0608] 钙电压门控通道辅助亚基β3,同种型2,NP_001193844.1

[0609]
```
  1 myddsyvpgf edseagsads ytsrpsldsd vsleedresa rrevesqaqq qlerakkysn
 61 dwwigrlvke ggdiafipsp qrlesirlkq eqkarrsgnp sslsdignrr spppslakqk
121 qkqaehvppy dvvpsmrpvv lvgpslkgye vtdmmqkalf dflkhrfdgr isitrvtadl
181 slakrsvlnn pgkrtiiers sarssiaevq seierifela kslqlvvlda dtinhpaqla
241 ktslapiivf vkvsspkvlq rlirsrgksq mkhltvqmma ydklvqcppe sfdvildenq
301 ledacehlae ylevywrath hpapgpgllg ppsaipglqn qqllgergee hsplerdslm
361 psdeasessr qawtgssqrs srhleedyad ayqdlyqphr qhtsglpsan ghdpqdrlla
421 qdsehnhsdr nwqrnrpwpk dsy
```

[0610] 钙电压门控通道辅助亚基β3,同种型3,NP_001193845.1

[0611]
```
  1 msfsdssatf llnegsadsy tsrpsldsdv sleedresar revesqaqqq lerakhkpva
 61 favrtnvsyc gvldeecpvq gsgvnfeakd flhikekysn dwwigrlvke ggdiafipsp
121 qrlesirlkq eqkarrsgnp sslsdignrr spppslakqk qkqaehvppy dvvpsmrpvv
181 lvgpslkgye vtdmmqkalf dflkhrfdgr isitrvtadl slakrsvlnn pgkrtiiers
241 sarssiaevq seierifela kslqlvvlda dtinhpaqla ktslapiivf vkvsspkvlq
301 rlirsrgksq mkhltvqmma ydklvqcppe sfdvildenq ledacehlae ylevywrath
361 hpapgpgllg ppsaipglqn qqllgergee hsplerdslm psdeasessr qawtgssqrs
421 srhleedyad ayqdlyqphr qhtsglpsan ghdpqdrlla qdsehnhsdr nwqrnrpwpk
481 dsy
```

[0612] 钙电压门控通道辅助亚基β3,同种型4,NP_001193846.1

[0613]
```
  1 megsadsyts rpsldsdvsl eedresarre vesqaqqqle rakhkpvafa vrtnvsycgv
 61 ldeecpvqgs gvnfeakdfl hikekysndw wigrlvkegg diafipspqr lesirlkqeq
121 karrsgnpss lsdignrrsp ppslakqkqk qaehvppydv vpsmrpvvlv gpslkgyevt
181 dmmqkalfdf lkhrfdgris itrvtadlsl akrsvlnnpg krtiierssa rssiaevqse
241 ierifelaks lqlvvldadt inhpaqlakt slapiivfvk vsspkvlqrl irsrgksqmk
301 hltvqmmayd klvqcppesf dvildenqle dacehlaeyl evywrathhp apgpgllgpp
361 saipglqnqq llgergeehs plerdslmps deasessrqa wtgssqrssr hleedyaday
421 qdlyqphrqh tsglpsangh dpqdrllaqd sehnhsdrnw qrnrpwpkds y
```

[0614] 半胱天冬酶3,前蛋白原,NP_001341706.1,NP_001341707.1,NP_004346.3,NP_116786.1

[0615]
```
  1 mentensvds ksiknlepki ihgsesmdsg isldnsykmd ypemglciii nnknfhkstg
 61 mtsrsgtdvd aanlretfrn lkyevrnknd ltreeivelm rdvskedhsk rssfvcvlls
121 hgeegiifgt ngpvdlkkit nffrgdrcrs ltgkpklfii qacrgteldc gietdsgvdd
181 dmachkipve adflyaysta pgyyswrnsk dgswfiqslc amlkqyadkl efmhiltrvn
241 rkvatefesf sfdatfhakk qipcivsmlt kelyfyh
```

[0616] 半胱天冬酶3,同种型b,NP_001341708.1,NP001341709.1

[0617]
```
  1 mdsgisldns ykmdypemgl ciiinnknfh kstgmtsrsg tdvdaanlre tfrnlkyevr
 61 nkndltreei velmrdvske dhskrssfvc vllshgeegi ifgtngpvdl kkitnffrgd
121 rcrsltgkpk lfiiqacrgt eldcgietds gvdddmachk ipveadflya ystapgyysw
181 rnskdgswfi qslcamlkqy adklefmhil trvnrkvate fesfsfdatf hakkqipciv
241 smltkelyfy h
```

[0618] 半胱天冬酶3,同种型c,NP_001341710.1,NP001341711.1

[0619]
```
  1 mentensvds ksiknlepki ihgsesmdsg isldnsykmd ypemglciii nnknfhkstg
 61 mtsrsgtdvd aanlretfrn lkyevrnknd ltreeivelm rdvskedhsk rssfvcvlls
121 hgeegiifgt ngpvdlkkit nffrgdrcrs ltgkpklfii qviilgeiqr mapgsssrfv
181 pc
```

[0620] 半胱天冬酶3,同种型d,NP_001341712.1

[0621]
```
  1 msdalikvsm entensvdsk siknlepkii hgsesmdsgi sldnsykmdy pemglciiin
 61 nknfhkstgm tsrsgtdvda anlretfrnl kyevrnkndl treeivelmr dvskedhskr
121 ssfvcvllsh geegiifgtn gpvdlkkitn ffrgdrcrsl tgkpklfiiq viilgeiqrm
181 apgsssrfvp c
```

[0622] 半胱天冬酶3,同种型e,NP_001341713.1

[0623]
```
  1 mdsgisldns ykmdypemgl ciiinnknfh kstgmtsrsg tdvdaanlre tfrnlkyevr
 61 nkndltreei velmrdvske dhskrssfvc vllshgeegi ifgtngpvdl kkitnffrgd
121 rcrsltgkpk lfiiqviilg eiqrmapgss srfvpc
```

[0624] 小窝蛋白1,同种型α,NP_001744.2

[0625]
```
  1 msggkyvdse ghlytvpire qgniykpnnk amadelsekq vydahtkeid lvnrdpkhln
 61 ddvvkidfed viaepegths fdgiwkasft tftvtkywfy rllsalfgip maliwgiyfa
121 ilsflhiwav vpciksflie iqcisrvysi yvhtvcdplf eavgkifsnv rinlqkei
```

[0626] 小窝蛋白1,同种型β,NP_001166366.1,NP_001166367.1,NP_001166368.1

[0627]
```
  1 madelsekqv ydahtkeidl vnrdpkhlnd dvvkidfedv iaepegthsf dgiwkasftt
 61 ftvtkywfyr llsalfgipm aliwgiyfai lsflhiwavv pciksfliei qcisrvysiy
121 vhtvcdplfe avgkifsnvr inlqkei
```

[0628] 钙粘蛋白1,同种型1前蛋白原,NP_004351.1

[0629]
```
  1 mgpwsrslsa lllllqvssw lcqepepchp gfdaesytft vprrhlergr vlgrvnfedc
 61 tgrqrtayfs ldtrfkvgtd gvitvkrplr fhnpqihflv yawdstyrkf stkvtlntvg
121 hhhrppphqa svsgiqaell tfpnsspglr rqkrdwvipp iscpenekgp fpknlvqiks
181 nkdkegkvfy sitgqgadtp pvgvfiiere tgwlkvtepl dreriatytl fshavssngn
241 avedpmeili tvtdqndnkp eftqevfkgs vmegalpgts vmevtatdad ddvntynaai
301 aytilsqdpe lpdknmftin rntgvisvvt tgldresfpt ytlvvqaadl qgeglsttat
361 avitvtdtnd nppifnptty kgqvpenean vvittlkvtd adapntpawe avytilnddg
421 gqfvvttnpv nndgilktak gldfeakqqy ilhvavtnvv pfevslttst atvtvdvldv
481 neapifvppe krvevsedfg vgqeitsyta qepdtfmeqk ityriwrdta nwleinpdtg
541 aistraeldr edfehvknst ytaliiatdn gspvatgtgt lllilsdvnd napipeprti
601 ffcernpkpq viniidadlp pntspftael thgasanwti qyndptqesi ilkpkmalev
661 gdykinlklm dnqnkdqvtt levsvcdceg aagvcrkaqp veaglqipai lgilggilal
721 lililllllf lrrravvkep llppeddtrd nvyyydeegg geedqdfdls qlhrgldarp
781 evtrndvapt lmsvprylpr panpdeignf idenlkaadt dptappydsl lvfdyegsgs
841 eaaslsslns sesdkdqdyd ylnewgnrfk kladmyggge dd
```

[0630] 钙粘蛋白1,同种型2前体,NP_001304113.1

[0631]
```
  1 mgpwsrslsa lllllqvssw lcqepepchp gfdaesytft vprrhlergr vlgrvnfedc
 61 tgrqrtayfs ldtrfkvgtd gvitvkrplr fhnpqihflv yawdstyrkf stkvtlntvg
121 hhhrppphqa svsgiqaell tfpnsspglr rqkrdwvipp iscpenekgp fpknlvqiks
181 nkdkegkvfy sitgqgadtp pvgvfiiere tgwlkvtepl dreriatytl fshavssngn
241 avedpmeili tvtdqndnkp eftqevfkgs vmegalpgts vmevtatdad ddvntynaai
301 aytilsqdpe lpdknmftin rntgvisvvt tgldresfpt ytlvvqaadl qgeglsttat
361 avitvtdtnd nppifnpttg ldfeakqqyi lhvavtnvvp fevslttsta tvtvdvldvn
421 eapifvppek rvevsedfgv gqeitsytaq epdtfmeqki tyriwrdtan wleinpdtga
481 istraeldre dfehvknsty taliiatdng spvatgtgtl lllilsdvndn apipeprtif
541 fcernpkpqv iniidadlpp ntspftaelt hgasanwtiq yndptqesii lkpkmalevg
601 dykinlklmd nqnkdqvttl evsvcdcega agvcrkaqpv eaglqipail gilggilall
661 ililllllfl rrravvkepl lppeddtrdn vyyydeeggg eedqdfdlsq lhrgldarpe
721 vtrndvaptl msvprylprp anpdeignfi denlkaadtd ptappydsll vfdyegsgse
781 aaslsslnss esdkdqdydy lnewgnrfkk ladmyggged d
```

[0632] 钙粘蛋白1,同种型3,NP_001304114.1

[0633]
```
  1 meqkityriw rdtanwlein pdtgaistra eldredfehv knstytalii atdngspvat
 61 gtgtlllils dvndnapipe prtiffcern pkpqviniid adlppntspf taelthgasa
121 nwtiqyndpt qesiilkpkm alevgdykin lklmdnqnkd qvttlevsvc dcegaagvcr
```

[0634]
```
181 kaqpveaglq ipailgilgg ilalliliil lllflrrrav vkepllpped dtrdnvyyyd
241 eegggeedqd fdlsqlhrgl darpevtrnd vaptlmsvpr ylprpanpde ignfidenlk
301 aadtdptapp ydsllvfdye gsgseaasls slnssesdkd qdydylnewg nrfkkladmy
361 gggedd
```

[0635] 钙粘蛋白1,同种型4,NP_001304115.1

[0636]
```
  1 malevgdyki nlklmdnqnk dqvttlevsv cdcegaagvc rkaqpveagl qipailgilg
 61 gilallilil llllflrrra vvkepllppe ddtrdnvyyy deegggeedq dfdlsqlhrg
121 ldarpevtrn dvaptlmsvp rylprpanpd eignfidenl kaadtdptap pydsllvfdy
181 egsgseaasl sslnssesdk dqdydylnew gnrfkkladm ygggedd
```

[0637] 细胞色素c氧化酶亚基8C,NP_892016.1

[0638]
```
  1 mpllrgrcpa rrhyrrlall glqpaprfah sgpprqrpls aaemavglvv ffttfltpaa
 61 yvlgnlkqfr rn
```

[0639] 肉碱棕榈酰转移酶1A,同种型1,NP_001867.2

[0640]
```
  1 maeahqavaf qftvtpdgid lrlshealrq iylsglhswk kkfirfkngi itgvypasps
 61 swlivvvgvm ttmyakidps lgiiakinrt letancmssq tknvvsgvlf gtglwvaliv
121 tmryslkvll syhgwmfteh gkmsratkiw mgmvkifsgr kpmlysfqts lprlpvpavk
181 dtvnrylqsv rplmkeedfk rmtalaqdfa vglgprlqwy lklkswwatn yvsdwweeyi
241 ylrgrgplmv nsnyyamdll yilpthiqaa ragnaihail lyrrkldree ikpirllgst
301 iplcsaqwer mfntsripge etdtiqhmrd skhivvyhrg ryfkvwlyhd grllkpreme
361 qqmqrildnt sepqpgearl aaltagdrvp warcrqayfg rgknkqslda vekaaffvtl
421 deteegyrse dpdtsmdsya ksllhgrcyd rwfdksftfv vfkngkmgln aehswadapi
481 vahlweyvms idslqlgyae dghckgdinp nipyptrlqw dipgecqevi etslntanll
541 andvdfhsfp fvafgkgiik kcrtspdafv qlalqlahyk dmgkfcltye asmtrlfreg
601 rtetvrsctt escdfvramv dpaqtveqrl klfklasekh qhmyrlamtg sgidrhlfcl
661 yvvskylave spflkevlse pwrlstsqtp qqqvelfdle nnpeyvssgg gfgpvaddgy
721 gvsyilvgen linfhisskf scpetdshrf grhlkeamtd iitlfglssn skk
```

[0641] 肉碱棕榈酰转移酶1A,同种型2,NP_001027017.1

[0642]
```
  1 maeahqavaf qftvtpdgid lrlshealrq iylsglhswk kkfirfkngi itgvypasps
 61 swlivvvgvm ttmyakidps lgiiakinrt letancmssq tknvvsgvlf gtglwvaliv
121 tmryslkvll syhgwmfteh gkmsratkiw mgmvkifsgr kpmlysfqts lprlpvpavk
181 dtvnrylqsv rplmkeedfk rmtalaqdfa vglgprlqwy lklkswwatn yvsdwweeyi
241 ylrgrgplmv nsnyyamdll yilpthiqaa ragnaihail lyrrkldree ikpirllgst
301 iplcsaqwer mfntsripge etdtiqhmrd skhivvyhrg ryfkvwlyhd grllkpreme
361 qqmqrildnt sepqpgearl aaltagdrvp warcrqayfg rgknkqslda vekaaffvtl
421 deteegyrse dpdtsmdsya ksllhgrcyd rwfdksftfv vfkngkmgln aehswadapi
481 vahlweyvms idslqlgyae dghckgdinp nipyptrlqw dipgecqevi etslntanll
541 andvdfhsfp fvafgkgiik kcrtspdafv qlalqlahyk dmgkfcltye asmtrlfreg
601 rtetvrsctt escdfvramv dpaqtveqrl klfklasekh qhmyrlamtg sgidrhlfcl
661 yvvskylave spflkevlse pwrlstsqtp qqqvelfdle nnpeyvssgg gfgpvaddgy
721 gvsyilvgen linfhisskf scpetgiisq gpssdt
```

[0643] 癌症/睾丸抗原1A,NP_640343.1

[0644]
```
  1 mqaegrgtgg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgpggga
 61 prgphggaas glngccrcga rgpesrllef ylampfatpm eaelarrsla qdapplpvpg
121 vllkeftvsg niltirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcflpvf laqppsgqrr
```

[0645] C-X-C基序趋化因子配体13,NP_006410.1

[0646]
```
 1 mkfistslll mllvsslspv qgvlevyyts lrcrcvqess vfiprrfidr iqilprgngc
61 prkeiivwkk nksivcvdpq aewiqrmmev lrkrssstlp vpvfkrkip
```

[0647] 二酰基甘油激酶η,同种型1,NP_001191433.1,NP_690874.2

[0648]
```
  1 magaggqhhp pgaaggaaag agaavtsaaa sagpgedssd seaeqegpqk lirkvstsgq
 61 irtktsikeg qllkqtssfq rwkkryfklr grtlyyakds kslifdevdl sdasvaeast
121 knannsftii tpfrrlmlca enrkemedwi sslksvqtre pyevaqfnve hfsgmhnwya
181 csharptfcn vcreslsgvt shglscevck fkahkrcavr atnnckwttl asigkdiied
241 edgvamphqw legnlpvsak cavcdktcgs vlrlqdwkcl wcktmvhtac kdlyhpicpl
301 gqckvsiipp ialnstdsdg fcratfsfcv spllvfvnsk sgdnqgvkfl rrfkqllnpa
361 qvfdlmnggp hlglrlfqkf dnfrilvcgg dgsvgwvlse idklnlnkqc qlgvlplgtg
421 ndlarvlgwg gsydddtqlp qilekleras tkmldrwsim tyelklppka sllpgppeas
481 eefymtiyed svathltkil nsdehavvis saktlcetvk dfvakvekty dktlenavva

541 davaskcsvl nekleqllqa lhtdsqaapv lpglsplive edavesssee slgeskeqlg
601 ddvtkpssqk avkpreimlr anslkkavrq vieeagkvmd dptvhpcepa nqssdydste
661 tdeskeeakd dgakesitvk taprspdara syghsqtdsv pgpavaaske nlpvlntrii
721 cpglraglaa siagssiink mllanidpfg atpfidpdld svdgysekcv mnnyfgigld
781 akislefnnk reehpekcrs rtknlmwygv lgtrellqrs yknleqrvql ecdgqyiplp
841 slqgiavlni psyaggtnfw ggtkeddifa apsfddkile vvaifdsmqm avsrviklqh
901 hriaqcrtvk itifgdegvp vqvdgeawvq ppgiikivhk nraqmltrdr afestlkswe
961 dkqkcdsgkp vlrthlyihh aidlateevs qmqlcsqaae elitricdaa tihclleqel
1021 ahavnacsha lnkanprcpe sltrdtatei ainvkalyne tesllvgrvp lqlespheer
1081 vsnalhsvev elqklteipw lyyilhpned eeppmdctkr nnrstvfriv pkfkkekvqk
1141 qktssqpgsg dtesgscean spgn
```

[0649]

[0650] 二酰基甘油激酶η,同种型2,NP_821077.1

[0651]

```
   1 magaggqhhp pgaaggaaag agaavtsaaa sagpgedssd seaeqegpqk lirkvstsgq
  61 irtktsikeg qllkqtssfq rwkkryfklr grtlyyakds kslifdevdl sdasvaeast
 121 knannsftii tpfrrlmlca enrkemedwi sslksvqtre pyevaqfnve hfsgmhnwya
 181 csharptfcn vcreslsgvt shglscevck fkahkrcavr atnnckwttl asigkdiied
 241 edgvamphqw legnlpvsak cavcdktcgs vlrlqdwkcl wcktmvhtac kdlyhpicpl
 301 gqckvsiipp ialnstdsdg fcratfsfcv spllvfvnsk sgdnqgvkfl rrfkqllnpa
 361 qvfdlmnggp hlglrlfqkf dnfrilvcgg dgsvgwvlse idklnlnkqc qlgvlplgtg
 421 ndlarvlgwg gsydddtqlp qilekleras tkmldrwsim tyelklppka sllpgppeas
 481 eefymtiyed svathltkil nsdehavvis saktlcetvk dfvakvekty dktlenavva
 541 davaskcsvl nekleqllqa lhtdsqaapv lpglsplive edavesssee slgeskeqlg
 601 ddvtkpssqk avkpreimlr anslkkavrq vieeagkvmd dptvhpcepa nqssdydste
 661 tdeskeeakd dgakesitvk taprspdara syghsqtdsv pgpavaaske nlpvlntrii
 721 cpglraglaa siagssiink mllanidpfg atpfidpdld svdgysekcv mnnyfgigld
 781 akislefnnk reehpekcrs rtknlmwygv lgtrellqrs yknleqrvql ecdgqyiplp
 841 slqgiavlni psyaggtnfw ggtkeddifa apsfddkile vvaifdsmqm avsrviklqh
 901 hriaqcrtvk itifgdegvp vqvdgeawvq ppgiikivhk nraqmltrdr afestlkswe
 961 dkqkcdsgkp vlrthlyihh aidlateevs qmqlcsqaae elitricdaa tihclleqel
1021 ahavnacsha lnkanprcpe sltrdtatei ainvkalyne tesllvgrvp lqlespheer
1081 vsnalhsvev elqklteipw lyyilhpned eeppmdctkr nnrstvfriv pkfkkekvqk
1141 qktssqpvqk wgteevaawl dllnlgeykd ifirhdirga ellhlerrdl kdlgipkvgh
1201 vkrilqgike lgrstpqsev
```

[0652] 二酰基甘油激酶η,同种型3,NP_001191434.1

[0653]

```
   1 mlcaenrkem edwisslksv qtrepyevaq fnvehfsgmh nwyacsharp tfcnvcresl
  61 sgvtshglsc evckfkahkr cavratnnck wttlasigkd iiededgvam phqwlegnlp
 121 vsakcavcdk tcgsvlrlqd wkclwcktmv htackdlyhp icplgqckvs iippialnst
 181 dsdgfcratf sfcvspllvf vnsksgdnqg vkflrrfkql lnpaqvfdlm nggphlglrl
 241 fqkfdnfril vcggdgsvgw vlseidklnl nkqcqlgvlp lgtgndlarv lgwggsyddd
 301 tqlpqilekl erastkmldr wsimtyelkl ppkasllpgp peaseefymt iyedsvathl
 361 tkilnsdeha vvissaktlc etvkdfvakv ektydktlen avvadavask csvlnekleq
 421 llqalhtdsq aapvlpglsp liveedaves sseeslgesk eqlgddvtkp ssqkavkpre
 481 imlranslkk avrqvieeag kvmddptvhp cepanqssdy dstetdeske eakddgakes
 541 itvktaprsp darasyghsq tdsvpgpava askenlpvln triicpglra glaasiagss
 601 iinkmllani dpfgatpfid pdldsvdgys ekcvmnnyfg igldakisle fnnkreehpe
 661 kcrsrtknlm wygvlgtrel lqrsyknleq rvqlecdgqy iplpslqgia vlnipsyagg
 721 tnfwggtked difaapsfdd kilevvaifd smqmavsrvi klqhhriaqc rtvkitifgd
 781 egvpvqvdge awvqppgiik ivhknraqml trdrafestl kswedkqkcd sgkpvlrthl
 841 yihhaidlat eevsqmqlcs qaaeelitri cdaatihcll eqelahavna cshalnkanp
 901 rcpesltrdt ateiainvka lynetesllv grvplqlesp heervsnalh svevelqklt
 961 eipwlyyilh pnedeeppmd ctkrnnrstv frivpkfkke kvqkqktssq pvqkwgteev
1021 aawldllnlg eykdifirhd irgaellhle rrdlkntvge krdtkengkh mdlgipkvgh
1081 vkrilqgike lgrstpqsev
```

[0654] 二酰基甘油激酶η,同种型4,NP_001191435.1

[0655]

```
   1 mlcaenrkem edwisslksv qtrepyevaq fnvehfsgmh nwyacsharp tfcnvcresl
  61 sgvtshglsc evckfkahkr cavratnnck wttlasigkd iiededgvam phqwlegnlp
 121 vsakcavcdk tcgsvlrlqd wkclwcktmv htackdlyhp icplgqckvs iippialnst
 181 dsdgfcratf sfcvspllvf vnsksgdnqg vkflrrfkql lnpaqvfdlm nggphlglrl
 241 fqkfdnfril vcggdgsvgw vlseidklnl nkqcqlgvlp lgtgndlarv lgwggsyddd
 301 tqlpqilekl erastkmldr wsimtyelkl ppkasllpgp peaseefymt iyedsvathl
 361 tkilnsdeha vvissaktlc etvkdfvakv ektydktlen avvadavask csvlnekleq
 421 llqalhtdsq aapvlpglsp liveedaves sseeslgesk eqlgddvtkp ssqkavkpre

 481 imlranslkk avrqvieeag kvmddptvhp cepanqssdy dstetdeske eakddgakes
 541 itvktaprsp darasyghsq tdsvpgpava askenlpvln triicpglra glaasiagss
 601 iinkmllani dpfgatpfid pdldsvdgys ekcvmnnyfg igldakisle fnnkreehpe
 661 kcrsrtknlm wygvlgtrel lqrsyknleq rvqlecdgqy iplpslqgia vlnipsyagg
 721 tnfwggtked difaapsfdd kilevvaifd smqmavsrvi klqhhriaqc rtvkitifgd
 781 egvpvqvdge awvqppgiik ivhknraqml trdrafestl kswedkqkcd sgkpvlrthl
 841 yihhaidlat eevsqmqlcs qaaeelitri cdaatihcll eqelahavna cshalnkanp
 901 rcpesltrdt ateiainvka lynetesllv grvplqlesp heervsnalh svevelqklt
 961 eipwlyyilh pnedeeppmd ctkrnnrstv frivpkfkke kvqkqktssq pvqkwgteev
1021 aawldllnlg eykdifirhd irgaellhle rrdlkdlgip kvghvkrilq gikelgrstp
1081 qsev
```

[0656]

[0657] 二酰基甘油激酶η,同种型5,NP_001284358.1

[0658]

```
  1 mwnisqgctt gtpaptpdpp svtcaervfl esppmacpak vhtackdlyh picplgqckv
 61 siippialns tdsdgfcrat fsfcvspllv fvnsksgdnq gvkflrrfkq llnpaqvfdl
121 mnggphlglr lfqkfdnfri lvcggdgsvg wvlseidkln lnkqcqlgvl plgtgndlar
181 vlgwggsydd dtqlpqilek lerastkmld rwsimtyelk lppkasllpg ppeaseefym
241 tiyedsvath ltkilnsdeh avvissaktl cetvkdfvak vektydktle navvadavas
301 kcsvlnekle qllqalhtds qaapvlpgls pliveedave ssseeslges keqlgddvtk
361 pssqkavkpr eimlranslk kavrqvieea gkvmddptvh pcepanqssd ydstetdesk
421 eeakddgake sitvktaprs pdarasyghs qtdsvpgpav aaskenlpvl ntriicpglr
481 aglaasiags siinkmllan idpfgatpfi dpdldsvdgy sekcvmnnyf gigldakisl
541 efnnkreehp ekcrsrtknl mwygvlgtre llqrsyknle qrvqlecdgq yiplpslqgi
601 avlnipsyag gtnfwggtke ddifaapsfd dkilevvaif dsmqmavsrv iklqhhriaq
661 crtvkitifg degvpvqvdg eawvqppgii kivhknraqm ltrdrafest lkswedkqkc
721 dsgkpvlrth lyihhaidla teevsqmqlc sqaaeelitr icdaatihcl leqelahavn
781 acshalnkan prcpesltrd tateiainvk alynetesll vgrvplqles pheervsnal
841 hsvevelqkl teipwlyyil hpnedeeppm dctkrnnrst vfrivpkfkk ekvqkqktss
901 qpgsgdtesg sceanspgn
```

[0659] 真核翻译延伸因子2,NP_001952.1

[0660]

```
  1 mvnftvdqir aimdkkanir nmsviahvdh gkstltdslv ckagiiasar agetrftdtr
 61 kdeqerciti kstaislfye lsendlnfik qskdgagfli nlidspghvd fssevtaalr
121 vtdgalvvvd cvsgvcvqte tvlrqaiaer ikpvlmmnkm drallelqle peelyqtfqr
181 ivenvnviis tygegesgpm gnimidpvlg tvgfgsglhg waftlkqfae myvakfaakg
241 egqlgpaera kkvedmmkkl wgdryfdpan gkfsksatsp egkklprtfc qlildpifkv
301 fdaimnfkke etakliekld ikldsedkdk egkpllkavm rrwlpagdal lqmitihlps
361 pvtaqkyrce llyegppdde aamgikscdp kgplmmyisk mvptsdkgrf yafgrvfsgl
421 vstglkvrim gpnytpgkke dlylkpiqrt ilmmgryvep iedvpcgniv glvgvdqflv
481 ktgtittfeh ahnmrvmkfs vspvvrvave aknpadlpkl veglkrlaks dpmvqciiee
541 sgehiiagag elhleiclkd leedhacipi kksdpvvsyr etvseesnvl clskspnkhn
601 rlymkarpfp dglaedidkg evsarqelkq rarylaekye wdvaearkiw cfgpdgtgpn
661 iltditkgvq ylneikdsvv agfqwatkeg alceenmrgv rfdvhdvtlh adaihrgggq
721 iiptarrcly asvltaqprl mepiylveiq cpeqvvggiy gvlnrkrghv feesqvagtp
781 mfvvkaylpv nesfgftadl rsntggqafp qcvfdhwqil pgdpfdnssr psqvvaetrk
841 rkglkegipa ldnfldkl
```

[0661] 真核翻译启动因子5A,同种型A,NP_001137232.1

[0662]

```
  1 mcgtggtdsk trrpphrasf lkrleskplk maddldfetg dagasatfpm qcsalrkngf
 61 vvlkgrpcki vemstsktgk hghakvhlvg idiftgkkye dicpsthnmd vpnikrndfq
121 ligiqdgyls llqdsgevre dlrlpegdlg keieqkydcg eeilitvlsa mteeaavaik
181 amak
```

[0663] 真核翻译启动因子5A,同种型B,NP_001137233.1,NP_001137234.1,NP_001961.1

[0664]

```
  1 maddldfetg dagasatfpm qcsalrkngf vvlkgrpcki vemstsktgk hghakvhlvg
 61 idiftgkkye dicpsthnmd vpnikrndfq ligiqdgyls llqdsgevre dlrlpegdlg
121 keieqkydcg eeilitvlsa mteeaavaik amak
```

[0665] 纤粘蛋白1,同种型1前体,NP_997647.1

[0666]

```
  1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
 61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
```

[0667]

```
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipevpql tdlsfvditd ssiglrwtpl nsstiigyri tvvaagegip ifedfvdssv
1321 gyytvtglep gidydisvit linggesapt tltqqtavpp ptdlrftnig pdtmrvtwap
1381 ppsidltnfl vryspvknee dvaelsisps dnavvltnll pgteyvvsvs svyeqhestp
1441 lrgrqktgld sptgidfsdi tansftvhwi apratitgyr irhhpehfsg rpredrvphs
1501 rnsitltnlt pgteyvvsiv alngreespl ligqqstvsd vprdlevvaa tptslliswd
1561 apavtvryyr itygetggns pvqeftvpgs kstatisglk pgvdytitvy avtgrgdspa
1621 sskpisinyr teidkpsqmq vtdvqdnsis vkwlpssspv tgyrvtttpk ngpgptktkt
1681 agpdqtemti eglqptveyv vsvyaqnpsg esqplvqtav tnidrpkgla ftdvdvdsik
1741 iawespqgqv sryrvtyssp edgihelfpa pdgeedtael qglrpgseyt vsvvalhddm
1801 esqpligtqs taipaptdlk ftqvtptsls aqwtppnvql tgyrvrvtpk ektgpmkein
1861 lapdsssvvv sglmvatkye vsvyalkdtl tsrpaqgvvt tlenvspprr arvtdatett
1921 itiswrtkte titgfqvdav pangqtpiqr tikpdvrsyt itglqpgtdy kiylytlndn
1981 arsspvvida staidapsnl rflattpnsl lvswqpprar itgyiikyek pgspprevvp
2041 rprpgvteat itglepgtey tiyvialknn qkspligrk ktdelpqlvt lphpnlhgpe
2101 ildvpstvqk tpfvthpgyd tgngiqlpgt sgqqpsvgqq mifeehgfrr ttppttatpi
2161 rhrprpyppn vgeeiqighi predvdyhly phgpglnpna stgqealsqt tiswapfqdt
2221 seyiischpv gtdeeplqfr vpgtstsatl tgltrgatyn iivealkdqq rhkvreevvt
2281 vgnsvnegln qptddscfdp ytvshyavgd ewermsesgf kllcqclgfg sghfrcdssr
2341 wchdngvnyk igekwdrqge ngqmmsctcl gngkgefkcd pheatcyddg ktyhvgeqwq
2401 keylgaicsc tcfggqrgwr cdncrrpgge pspegttgqs ynqysqryhq rtntnvncpi
2461 ecfmpldvqa dredsre
```

[0668] 纤粘蛋白1,同种型3前体,NP_002017.1

[0669]

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltnllp gteyvvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqeftvpgsk
1501 statisglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsge
1621 sqplvqtavt nidrpkglaf tdvdvdsiki awespqgqvs ryrvtysspe dgihelfpap
```

[0670]

```
1681 dgeedtaelq glrpgseytv svvalhddme sqpligtqst aipaptdlkf tqvtptslsa
1741 qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt
1801 srpaqgvvtt lenvspprra rvtdatetti tiswrtktet itgfqvdavp angqtpiqrt
1861 ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlndna rsspvvidas taidapsnlr flattpnsll
1921 vswqpprari tgyiikyekp gspprevvpr prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq
1981 ksepligrkk tdelpqlvtl phpnlhgpei ldvpstvqkt pfvthpgydt gngiqlpgts
2041 gqqpsvgqqm ifeehgfrrt tppttatpir hrprpyppnv gqealsqtti swapfqdtse
2101 yiischpvgt deeplqfrvp gtstsatltg ltrgatynii vealkdqqrh kvreevvtvg
2161 nsvneglnqp tddscfdpyt vshyavgdew ermsesgfkl lcqclgfgsg hfrcdssrwc
2221 hdngvnykig ekwdrqgeng qmmsctclgn gkgefkcdph eatcyddgkt yhvgeqwqke
2281 ylgaicsctc fggqrgwrcd ncrrpggeps pegttgqsyn qysqryhqrt ntnvncpiec
2341 fmpldvqadr edsre
```

[0671] 纤粘蛋白1,同种型4前体,NP_997643.1

[0672]

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltnllp gteyvvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqeftvpgsk
1501 statisglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsge
1621 sqplvqtavt nidrpkglaf tdvdvdsiki awespqgqvs ryrvtysspe dgihelfpap
1681 dgeedtaelq glrpgseytv svvalhddme sqpligtqst aipaptdlkf tqvtptslsa
1741 qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt
1801 srpaqgvvtt lenvspprra rvtdatetti tiswrtktet itgfqvdavp angqtpiqrt
1861 ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlndna rsspvvidas taidapsnlr flattpnsll
1921 vswqpprari tgyiikyekp gspprevvpr prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq
1981 ksepligrkk tvqktpfvth pgydtgngiq lpgtsgqqps vgqqmifeeh gfrrttpptt
2041 atpirhrprp yppnvgqeal sqttiswapf qdtseyiisc hpvgtdeepl qfrvpgtsts
2101 atltgltrga tyniivealk dqqrhkvree vvtvgnsvne glnqptddsc fdpytvshya
2161 vgdewermse sgfkllcqcl gfgsghfrcd ssrwchdngv nykigekwdr qgengqmmsc
2221 tclgngkgef kcdpheatcy ddgktyhvge qwqkeylgai csctcfggqr gwrcdncrrp
2281 ggepspegtt gqsynqysqr yhqrtntnvn cpiecfmpld vqadredsre
```

[0673] 纤粘蛋白1,同种型5前体,NP_997641.1

[0674]

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip

 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltnllp gteyvvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqeftvpgsk
1501 statisglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsge
1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtptslsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
1681 apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt srpaqgvvtt lenvspprra rvtdatetti
1741 tiswrtktet itgfqvdavp angqtpiqrt ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlndna
1801 rsspvvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyekp gspprevvpr
1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq ksepligrkk tdelpqlvtl phpnlhgpei
1921 ldvpstvqkt pfvthpgydt gngiqlpgts gqqpsvgqqm ifeehgfrrt tppttatpir
1981 hrprpyppnv geeiqighip redvdyhlyp hgpglnpnas tgqealsqtt iswapfqdts
2041 eyiischpvg tdeeplqfrv pgtstsatlt gltrgatyni ivealkdqqr hkvreevvtv
2101 gnsvneglnq ptddscfdpy tvshyavgde wermsesgfk llcqclgfgs ghfrcdssrw
2161 chdngvnyki gekwdrqgen gqmmsctclg ngkgefkcdp heatcyddgk tyhvgeqwqk
2221 eylgaicsct cfggqrgwrc dncrrpggep spegttgqsy nqysqryhqr tntnvncpie
2281 cfmpldvqad redsre
```

[0675]

[0676] 纤粘蛋白1,同种型6前体,NP_997639.1

[0677]
```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltnllp gteyvvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqeftvpgsk
1501 statisglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsge
1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtptslsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
1681 apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt srpaqgvvtt lenvspprra rvtdatetti
1741 tiswrtktet itgfqvdavp angqtpiqrt ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlndna
1801 rsspvvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyekp gspprevvpr
1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq kspeligrkk tgqealsqtt iswapfqdts
1921 eyiischpvg tdeeplqfrv pgtstsatlt gltrgatyni ivealkdqqr hkvreevvtv
1981 gnsvneglnq ptddscfdpy tvshyavgde wermsesgfk llcqclgfgs ghfrcdssrw
2041 chdngvnyki gekwdrqgen gqmmsctclg ngkgefkcdp heatcyddgk tyhvgeqwqk
2101 eylgaicsct cfggqrgwrc dncrrpggep spegttgqsy nqysqryhqr tntnvncpie
```

[0678]
```
2161 cfmpldvqad redsre
```

[0679] 纤粘蛋白1,同种型7前体,NP_473375.2

[0680]
```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpvsi pprnlgy
```

[0681] 纤粘蛋白1,同种型8前体,NP_001293058.1

[0682]

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipevpql tdlsfvditd ssiglrwtpl nsstiigyri tvvaagegip ifedfvdssv
1321 gyytvtglep gidydisvit linggesapt tltqqtavpp ptdlrftnig pdtmrvtwap
1381 ppsidltnfl vryspvknee dvaelsisps dnavvltnll pgteyvvsvs svyeqhestp
1441 lrgrqktgld sptgidfsdi tansftvhwi apratitgyr irhhpehfsg rpredrvphs
1501 rnsitltnlt pgteyvvsiv alngreespl ligqqstvsd vprdlevvaa tptslliswd
1561 apavtvryyr itygetggns pvqeftvpgs kstatisglk pgvdytitvy avtgrgdspa
1621 sskpisinyr teidkpsqmq vtdvqdnsis vkwlpssspv tgyrvtttpk ngpgptktkt
1681 agpdqtemti eglqptveyv vsvyaqnpsg esqplvqtav tnidrpkgla ftdvdvdsik
1741 iawespqgqv sryrvtyssp edgihelfpa pdgeedtael qglrpgseyt vsvvalhddm
1801 esqpligtqs taipaptdlk ftqvtptsls aqwtppnvql tgyrvrvtpk ektgpmkein
1861 lapdsssvvv sglmvatkye vsvyalkdtl tsrpaqgvvt tlenvspprr arvtdatett
1921 itiswrtkte titgfqvdav pangqtpiqr tikpdvrsyt itglqpgtdy kiylytlndn
1981 arsspvvida staidapsnl rflattpnsl lvswqpprar itgyiikyek pgspprevvp
2041 rprpgvteat itglepgtey tiyvialknn qkspligrk ktdelpqlvt lphpnlhgpe
2101 ildvpstvqk tpfvthpgyd tgngiqlpgt sgqqpsvgqq mifeehgfrr ttppttatpi
2161 rhrprpyppn vgqealsqtt iswapfqdts eyiischpvg tdeeplqfrv pgtstsatlt
2221 gltrgatyni ivealkdqqr hkvreevvtv gnsvneglnq ptddscfdpy tvshyavgde
2281 wermsesgfk llcqclgfgs ghfrcdssrw chdngvnyki gekwdrqgen gqmmsctclg
2341 ngkgefkcdp heatcyddgk tyhvgeqwqk eylgaicsct cfggqrgwrc dncrrpggep
2401 spegttgqsy nqysqryhqr tntnvncpie cfmpldvqad redsre
```

[0683] 纤粘蛋白1,同种型9前体,NP_001293059.1

[0684]

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
```

[0685]

```
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipevpql tdlsfvditd ssiglrwtpl nsstiigyri tvvaagegip ifedfvdssv
1321 gyytvtglep gidydisvit linggesapt tltqqtavpp ptdlrftnig pdtmrvtwap
1381 ppsidltnfl vryspvknee dvaelsisps dnavvltnll pgteyvvsvs svyeqhestp
1441 lrgrqktgld sptgidfsdi tansftvhwi apratitgyr irhhpehfsg rpredrvphs
1501 rnsitltnlt pgteyvvsiv alngreespl ligqqstvsd vprdlevvaa tptslliswd
1561 apavtvryyr itygetggns pvqeftvpgs kstatisglk pgvdytitvy avtgrgdspa
1621 sskpisinyr teidkpsqmq vtdvqdnsis vkwlpssspv tgyrvtttpk ngpgptktkt
1681 agpdqtemti eglqptveyv vsvyaqnpsg esqplvqtav ttipaptdlk ftqvtptsls
1741 aqwtppnvql tgyrvrvtpk ektgpmkein lapdsssvvv sglmvatkye vsvyalkdtl
1801 tsrpaqgvvt tlenvspprr arvtdatett itiswrtkte titgfqvdav pangqtpiqr
1861 tikpdvrsyt itglqpgtdy kiylytlndn arsspvvida staidapsnl rflattpnsl
1921 lvswqpprar itgyiikyek pgspprevvp rprpgvteat itglepgtey tiyvialknn
1981 qkspligrk ktgqealsqt tiswapfqdt seyiischpv gtdeeplqfr vpgtstsatl
2041 tgltrgatyn iivealkdqq rhkvreevvt vgnsvnegln qptddscfdp ytvshyavgd
2101 ewermsesgf kllcqclgfg sghfrcdssr wchdngvnyk igekwdrqge ngqmmsctcl
2161 gngkgefkcd pheatcyddg ktyhvgeqwq keylgaicsc tcfggqrgwr cdncrrpgge
2221 pspegttgqs ynqysqryhq rtntnvncpi ecfmpldvqa dredsre
```

[0686] 纤粘蛋白1,同种型10前体,NP_001293060.1

[0687]

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltnllp gteyvvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqeftvpgsk
1501 statisglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsge
1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtptslsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
1681 apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt srpaqgvvtt lenvspprra rvtdatetti
1741 tiswrtktet itgfqvdavp angqtpiqrt ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlndna
1801 rsspvvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyekp gspprevvpr
1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq kspligrkk tdelpqlvtl phpnlhgpei
```

[0688]
```
1921 ldvpstvqkt pfvthpgydt gngiqlpgts gqqpsvgqqm ifeehgfrrt tppttatpir
1981 hrprpyppnv gqealsqtti swapfqdtse yiischpvgt deeplqfrvp gtstsatltg
2041 ltrgatynii vealkdqqrh kvreevvtvg nsvneglnqp tddscfdpyt vshyavgdew
2101 ermsesgfkl lcqclgfgsg hfrcdssrwc hdngvnykig ekwdrqgeng qmmsctclgn
2161 gkgefkcdph eatcyddgkt yhvgeqwqke ylgaicsctc fggqrgwrcd ncrrpggeps
2221 pegttgqsyn qysqryhqrt ntnvncpiec fmpldvqadr edsre
```

[0689] 纤粘蛋白1,同种型11前体,NP_001293061.1

```
   1 mlrgpgpgll llavqclgta vpstgasksk rqaqqmvqpq spvavsqskp gcydngkhyq
  61 inqqwertyl gnalvctcyg gsrgfncesk peaeetcfdk ytgntyrvgd tyerpkdsmi
 121 wdctcigagr grisctianr cheggqsyki gdtwrrphet ggymlecvcl gngkgewtck
 181 piaekcfdha agtsyvvget wekpyqgwmm vdctclgegs gritctsrnr cndqdtrtsy
 241 rigdtwskkd nrgnllqcic tgngrgewkc erhtsvqtts sgsgpftdvr aavyqpqphp
 301 qpppyghcvt dsgvvysvgm qwlktqgnkq mlctclgngv scqetavtqt yggnsngepc
 361 vlpftyngrt fyscttegrq dghlwcstts nyeqdqkysf ctdhtvlvqt rggnsngalc
 421 hfpflynnhn ytdctsegrr dnmkwcgttq nydadqkfgf cpmaaheeic ttnegvmyri
 481 gdqwdkqhdm ghmmrctcvg ngrgewtcia ysqlrdqciv dditynvndt fhkrheeghm
 541 lnctcfgqgr grwkcdpvdq cqdsetgtfy qigdswekyv hgvryqcycy grgigewhcq
 601 plqtypsssg pvevfitetp sqpnshpiqw napqpshisk yilrwrpkns vgrwkeatip
 661 ghlnsytikg lkpgvvyegq lisiqqyghq evtrfdfttt ststpvtsnt vtgettpfsp
 721 lvatsesvte itassfvvsw vsasdtvsgf rveyelseeg depqyldlps tatsvnipdl
 781 lpgrkyivnv yqisedgeqs lilstsqtta pdappdptvd qvddtsivvr wsrpqapitg
 841 yrivyspsve gsstelnlpe tansvtlsdl qpgvqyniti yaveenqest pvviqqettg
 901 tprsdtvpsp rdlqfvevtd vkvtimwtpp esavtgyrvd vipvnlpgeh gqrlpisrnt
 961 faevtglspg vtyyfkvfav shgreskplt aqqttkldap tnlqfvnetd stvlvrwtpp
1021 raqitgyrlt vgltrrgqpr qynvgpsvsk yplrnlqpas eytvslvaik gnqespkatg
1081 vfttlqpgss ippyntevte ttivitwtpa prigfklgvr psqggeapre vtsdsgsivv
1141 sgltpgveyv ytiqvlrdgq erdapivnkv vtplspptnl hleanpdtgv ltvswerstt
1201 pditgyritt tptngqqgns leevvhadqs sctfdnlspg leynvsvytv kddkesvpis
1261 dtiipavppp tdlrftnigp dtmrvtwapp psidltnflv ryspvkneed vaelsispsd
1321 navvltnllp gteyvvsvss vyeqhestpl rgrqktglds ptgidfsdit ansftvhwia
1381 pratitgyri rhhpehfsgr predrvphsr nsitltnltp gteyvvsiva lngreespll
1441 igqqstvsdv prdlevvaat ptslliswda pavtvryyri tygetggnsp vqeftvpgsk
1501 statisglkp gvdytitvya vtgrgdspas skpisinyrt eidkpsqmqv tdvqdnsisv
1561 kwlpssspvt gyrvtttpkn gpgptktkta gpdqtemtie glqptveyvv svyaqnpsge
1621 sqplvqtavt tipaptdlkf tqvtptslsa qwtppnvqlt gyrvrvtpke ktgpmkeinl
1681 apdsssvvvs glmvatkyev svyalkdtlt srpaqgvvtt lenvspprra rvtdatetti
1741 tiswrtktet itgfqvdavp angqtpiqrt ikpdvrsyti tglqpgtdyk iylytlndna
1801 rsspvvidas taidapsnlr flattpnsll vswqpprari tgyiikyekp gspprevvpr
1861 prpgvteati tglepgteyt iyvialknnq ksepligrkk tvqktpfvth pgydtgngiq
1921 lpgtsgqqps vgqqmifeeh gfrrttpptt atpirhrprp yppnvgqeal sqttiswapf
1981 qdtseyiisc hpvgtdeepl qfrvpgtsts atltgltrga tyniivealk dqqrhkvree
2041 vvtvgnsvne glnqptddsc fdpytvshya vgdewermse sgfkllcqcl gfgsghfrcd
2101 ssrwchdngv nykigekwdr qgengqmmsc tclgngkgef kcdpheatcy ddgktyhvge
2161 qwqkeylgai csctcfggqr gwrcdncrrp ggepspegtt gqsynqysqr yhqrtntnvn
2221 cpiecfmpld vqadredsre
```

[0691] 主要组织相容性复合体,II类,DRβ1,前体,NP_001230894.1

[0692]
```
  1 mvclrlpggs cmavltvtlm vlssplalag dtrprfleys tsechffngt ervryldryf
 61 hnqeenvrfd sdvgefravt elgrpdaeyw nsqkdlleqk rgrvdnycrh nygvvesftv
121 qrrvhpkvtv ypsktqplqh hnllvcsvsg fypgsievrw frngqeektg vvstglihng
181 dwtfqtlvml etvprsgevy tcqvehpsvt spltvewrar sesaqskmls gvggfvlgll
241 flgaglfiyf rnqkghsglq prgfls
```

[0693] 主要组织相容性复合体,II类,DRβ1,前体,NP_001346122.1

[0694]
```
  1 mvclklpggs cmaaltvtlm vlssplalag dtqprflwqg kykchffngt ervqflerlf
 61 ynqeefvrfd sdvgeyravt elgrpvaesw nsqkdiledr rgqvdtvcrh nygvgesftv
121 qrrvhpevtv ypaktqplqh hnllvcsvsg fypgsievrw frngqeekag vvstgliqng
181 dwtfqtlvml etvprsgevy tcqvehpsvm spltvewrar sesaqskmls gvggfvlgll
241 flgaglfiyf rnqkghsglq ptgfls
```

[0695] 主要组织相容性复合体,II类,DRβ1,前体,NP_001346123.1

[0696]
```
  1 mvclkfpggs cmaaltvtlm vlssplalag dtrprfleqv khechffngt ervrfldryf
 61 yhqeeyvrfd sdvgeyravt elgrpdaeyw nsqkdlleqr raevdtycrh nygvvesftv
121 qrrvypevtv ypaktqplqh hnllvcsvng fypgsievrw frngqeektg vvstgliqng
```

[0697]
```
181 dwtfqtlvml etvprsgevy tcqvehpslt spltvewrar sesaqskmls gvggfvlgll
241 flgaglfiyf rnqkghsglq ptgfls
```

[0698] 主要组织相容性复合体,II类,DRβ1,前体,NP_002115.2

[0699]
```
  1 mvclklpggs cmtaltvtlm vlssplalsg dtrprflwqp krechffngt ervrfldryf
 61 ynqeesvrfd sdvgefravt elgrpdaeyw nsqkdileqa raavdtycrh nygvvesftv
121 qrrvqpkvtv ypsktqplqh hnllvcsvsg fypgsievrw flngqeekag mvstgliqng
181 dwtfqtlvml etvprsgevy tcqvehpsvt spltvewrar sesaqskmls gvggfvlgll
241 flgaglfiyf rnqkghsglq ptgfls
```

[0700] 主要组织相容性复合体,II类,DRβ5,前体,NP_002116.2

[0701]
```
  1 mvclklpggs ymakltvtlm vlssplalag dtrprflqqd kyechffngt ervrflhrdi
 61 ynqeedlrfd sdvgeyravt elgrpdaeyw nsqkdfledr raavdtycrh nygvgesftv
121 qrrvepkvtv ypartqtlqh hnllvcsvng fypgsievrw frnsqeekag vvstgliqng
181 dwtfqtlvml etvprsgevy tcqvehpsvt spltvewraq sesaqskmls gvggfvlgll
241 flgaglfiyf knqkghsglh ptglvs
```

[0702] 羟类固醇17-β脱氢酶3,NP_000188.1

[0703]
```
  1 mgdvleqffi ltgllvclac lakcvrfsrc vllnywkvlp ksflrsmgqw avitgagdgi
 61 gkaysfelak rglnvvlisr tlekleaiat eierttgrsv kiiqadftkd diyehikekl
121 agleigilvn nvgmlpnllp shflnapdei qslihcnits vvkmtqlilk hmesrqkgli
181 lnissgialf pwplysmysa skafvcafsk alqeeykake viiqvltpya vstamtkyln
241 tnvitktade fvkeslnyvt iggetcgcla heilagflsl ipawafysga fqrlllthyv
301 aylklntkvr
```

[0704] 胰岛素降解酶,同种型1,NP_004960.2

[0705]
```
  1 mryrlawllh palpstfrsv lgarlppper lcgfqkktys kmnnpaikri gnhitksped
 61 kreyrglela ngikvllisd pttdkssaal dvhigslsdp pniaglshfc ehmlflgtkk
121 ypkeneysqf lsehagssna ftsgehtnyy fdvshehleg aldrfaqffl cplfdesckd
181 revnavdseh eknvmndawr lfqlekatgn pkhpfskfgt gnkytletrp nqegidvrqe
241 llkfhsayys snlmavcvlg reslddltnl vvklfseven knvplpefpe hpfqeehlkq
301 lykivpikdi rnlyvtfpip dlqkyyksnp ghylghligh egpgsllsel kskgwvntlv
361 ggqkegargf mffiinvdlt eegllhvedi ilhmfqyiqk lraegpqewv fqeckdlnav
421 afrfkdkerp rgytskiagi lhyypleevl taeylleefr pdliemvldk lrpenvrvai
481 vsksfegktd rteewygtqy kqeaipdevi kkwqnadlng kfklptknef iptnfeilpl
541 ekeatpypal ikdtamsklw fkqddkfflp kaclnfeffs pfayvdplhc nmaylylell
601 kdslneyaya aelaglsydl qntiygmyls vkgyndkqpi llkkiiekma tfeidekrfe
661 iikeaymrsl nnfraeqphq hamyylrllm tevawtkdel kealddvtlp rlkafipqll
721 srlhieallh gnitkqaalg imqmvedtli ehahtkpllp sqlvryrevq lpdrgwfvyq
781 qrnevhnncg ieiyyqtdmq stsenmflel fcqiisepcf ntlrtkeqlg yivfsgprra
841 ngiqglrfii qsekpphyle srveaflitm eksiedmtee afqkhiqala irrldkpkkl
901 saecakywge iisqqynfdr dntevaylkt ltkediikfy kemlavdapr rhkvsvhvla
961 remdscpvvg efpcqndinl sqapalpqpe viqnmtefkr glplfplvkp hinfmaakl
```

[0706] 胰岛素降解酶,同种型2,NP_001159418.1

[0707]
```
  1 msklwfkqdd kfflpkacln feffspfayv dplhcnmayl ylellkdsln eyayaaelag
 61 lsydlqntiy gmylsvkgyn dkqpillkki iekmatfeid ekrfeiikea ymrslnnfra
121 eqphqhamyy lrllmtevaw tkdelkeald dvtlprlkaf ipqllsrlhi eallhgnitk
181 qaalgimqmv edtliehaht kpllpsqlvr yrevqlpdrg wfvyqqrnev hnncgieiyy
241 qtdmqstsen mflelfcqii sepcfntlrt keqlgyivfs gprrangiqg lrfiiqsekp
301 phylesrvea flitmeksie dmteeafqkh iqalairrld kpkklsaeca kywgeiisqq
361 ynfdrdntev aylktltked iikfykemla vdaprrhkvs vhvlaremds cpvvgefpcq
421 ndinlsqapa lpqpeviqnm tefkrglplf plvkphinfm aakl
```

[0708] 胰岛素降解酶,同种型3,NP_001309722.1

[0709]

```
  1 mryrlawllh palpstfrsv lgarlppper lcgfqkktys kmnnpaikri gnhitksped
 61 kreyrglela ngikvllisd pttdkssaal dvhigslsdp pniaglshfc ehmlflgtkk
121 ypkeneysqf lsehagssna ftsgehtnyy fdvshehleg aldrfaqffl cplfdesckd
181 revnavdseh eknvmndawr lfqlekatgn pkhpfskfgt gnkytletrp nqegidvrqe
241 llkfhsayys snlmavcvlg reslddltnl vvklfseven knvplpefpe hpfqeehlkq
301 lykivpikdi rnlyvtfpip dlqkyyksnp ghylghligh egpgsllsel kskgwvntlv
361 ggqkegargf mffiinvdlt eegllhvedi ilhmfqyiqk lraegpqewv fqeckdlnav
421 afrfkdkerp rgytskiagi lhyypleevl taeylleefr pdliemvldk lrpenvrvai
481 vsksfegktd rteewygtqy kqeaipdevi kkwqnadlng kfklptknef iptnfeilpl
541 ekeatpypal ikdtamsklw fkqddkfflp kaclnfeffs ryiyadplhc nmtylfirll

601 kddlkeytya arlsglsygi asgmnaills vkgyndkqpi llkkiiekma tfeidekrfe
661 iikeaymrsl nnfraeqphq hamyylrllm tevawtkdel kealddvtlp rlkafipqll
721 srlhieallh gnitkqaalg imqmvedtli ehahtkpllp sqlvryrevq lpdrgwfvyq
781 qrnevhnncg ieiyyqtdmq stsenmflel fcqiisepcf ntlrtkeqlg yivfsgprra
841 ngiqglrfii qsekpphyle srveaflitm eksiedmtee afqkhiqala irrldkpkkl
901 saecakywge iisqqynfdr dntevaylkt ltkediikfy kemlavdapr rhkvsvhvla
961 remdscpvvg efpcqndinl sqapalpqpe viqnmtefkr glplfplvkp hinfmaakl
```

[0710]

[0711] 胰岛素降解酶,同种型4,NP_001309723.1

```
  1 mryrlawllh palpstfrsv lgarlppper lcgfqkktys kmnnpaikri gnhitksped
 61 kreyrglela ngikvllisd pttdkssaal dvhigslsdp pniaglshfc ehmlflgtkk
121 ypkeneysqf lsehagssna ftsgehtnyy fdvshehleg aldrfaqffl cplfdesckd
181 revnavdseh eknvmndawr lfqlekatgn pkhpfskfgt greslddltn lvvklfseve
241 nknvplpefp ehpfqeehlk qlykivpikd irnlyvtfpi pdlqkyyksn pghylghlig
301 hegpgsllse lkskgwvntl vggqkegarg fmffiinvdl teegllhved iilhmfqyiq
361 klraegpqew vfqeckdlna vafrfkdker prgytskiag ilhyypleev ltaeylleef
421 rpdliemvld klrpenvrva ivsksfegkt drteewygtq ykqeaipdev ikkwqnadln
481 gkfklptkne fiptnfeilp lekeatpypa likdtamskl wfkqddkffl pkaclnfeff
541 spfayvdplh cnmaylylel lkdslneyay aaelaglsyd lqntiygmyl svkgyndkqp
601 illkkiiekm atfeidekrf eiikeaymrs lnnfraeqph qhamyylrll mtevawtkde
661 lkealddvtl prlkafipql lsrlhieall hgnitkqaal gimqmvedtl iehahtkpll
721 psqlvryrev qlpdrgwfvy qqrnevhnnc gieiyyqtdm qstsenmfle lfcqiisepc
781 fntlrtkeql gyivfsgprr angiqglrfi iqsekpphyl esrveaflit meksiedmte
841 eafqkhiqal airrldkpkk lsaecakywg eiisqqynfd rdntevaylk tltkediikf
901 ykemlavdap rrhkvsvhvl aremdscpvv gefpcqndin lsqapalpqp eviqnmtefk
961 rglplfplvk phinfmaakl
```

[0712]

[0713] 胰岛素降解酶,同种型5,NP_001309724.1,NP_001309725.1

```
  1 mnnpaikrig nhitkspedk reyrglelan gikvllisdp ttdkssaald vhigslsdpp
 61 niaglshfce hmlflgtkky pkeneysqfl sehagssnaf tsgehtnyyf dvshehlega
121 ldrfaqfflc plfdesckdr evnavdsehe knvmndawrl fqlekatgnp khpfskfgtg
181 nkytletrpn qegidvrqel lkfhsayyss nlmavcvlgr eslddltnlv vklfsevenk
241 nvplpefpeh pfqeehlkql ykivpikdir nlyvtfpipd lqkyyksnpg hylghlighe
301 gpgsllselk skgwvntlvg gqkegargfm ffiinvdlte egllhvedii lhmfqyiqkl
361 raegpqewvf qeckdlnava frfkdkerpr gytskiagil hyypleevlt aeylleefrp
421 dliemvldkl rpenvrvaiv sksfegktdr teewygtqyk qeaipdevik kwqnadlngk
481 fklptknefi ptnfeilple keatpypali kdtamsklwf kqddkfflpk aclnfeffsp
541 fayvdplhcn maylylellk dslneyayaa elaglsydlq ntiygmylsv kgyndkqpil
601 lkkiiekmat feidekrfei ikeaymrsln nfraeqphqh amyylrllmt evawtkdelk
661 ealddvtlpr lkafipqlls rlhieallhg nitkqaalgi mqmvedtlie hahtkpllps
721 qlvryrevql pdrgwfvyqq rnevhnncgi eiyyqtdmqs tsenmflelf cqiisepcfn
781 tlrtkeqlgy ivfsgprran giqglrfiiq sekpphyles rveaflitme ksiedmteea
841 fqkhiqalai rrldkpkkls aecakywgei isqqynfdrd ntevaylktl tkediikfyk
901 emlavdaprr hkvsvhvlar emdscpvvge fpcqndinls qapalpqpev iqnmtefkrg
961 lplfplvkph infmaakl
```

[0714]

[0715] 胰岛素降解酶,同种型6,NP_001309726.1

[0716]
```
  1 msklwfkqdd kfflpkacln feffsryiya dplhcnmtyl firllkddlk eytyaarlsg
 61 lsygiasgmn aillsvkgyn dkqpillkki iekmatfeid ekrfeiikea ymrslnnfra
121 eqphqhamyy lrllmtevaw tkdelkeald dvtlprlkaf ipqllsrlhi eallhgnitk
181 qaalgimqmv edtliehaht kpllpsqlvr yrevqlpdrg wfvyqqrnev hnncgieiyy
241 qtdmqstsen mflelfcqii sepcfntlrt keqlgyivfs gprrangiqg lrfiiqsekp
301 phylesrvea flitmeksie dmteeafqkh iqalairrld kpkklsaeca kywgeiisqq
361 ynfdrdntev aylktltked iikfykemla vdaprrhkvs vhvlaremds cpvvgefpcq
421 ndinlsqapa lpqpeviqnm tefkrglplf plvkphinfm aakl
```

[0717] 吲哚胺2,3-双加氧酶1,NP_002155.1

[0718]
```
  1 mahamenswt iskeyhidee vgfalpnpqe nlpdfyndwm fiakhlpdli esgqlrerve
 61 klnmlsidhl tdhksqrlar lvlgcitmay vwgkghgdvr kvlprniavp ycqlskklel
121 ppilvyadcv lanwkkkdpn kpltyenmdv lfsfrdgdcs kgfflvsllv eiaaasaikv
181 iptvfkamqm qerdtllkal leiascleka lqvfhqihdh vnpkaffsvl riylsgwkgn
241 pqlsdglvye gfwedpkefa ggsagqssvf qcfdvllgiq qtaggghaaq flqdmrrymp
301 pahrnflcsl esnpsvrefv lskgdaglre aydacvkalv slrsyhlqiv tkyilipasq
361 qpkenktsed pskleakgtg gtdlmnflkt vrstteksll keg
```

[0719] 胰岛素样生长因子结合蛋白5,前体,NP_000590.1

[0720]
```
  1 mvlltavlll laayagpaqs lgsfvhcepc dekalsmcpp splgcelvke pgcgccmtca
 61 laegqscgvy tercaqglrc lprqdeekpl hallhgrgvc lneksyreqv kierdsrehe
121 epttsemaee tyspkifrpk htriselkae avkkdrrkkl tqskfvggae ntahpriisa
181 pemrqeseqg pcrrhmeasl qelkasprmv pravylpncd rkgfykrkqc kpsrgrkrgi
241 cwcvdkygmk lpgmeyvdgd fqchtfdssn ve
```

[0721] 胰岛素样生长因子结合蛋白7,同种型1前体,NP_001544.1

[0722]
```
  1 merpslrall lgaaglllll lplsssssssd tcgpcepasc pplpplgcll getrdacgcc
 61 pmcargegep cggggagrgy capgmecvks rkrrkgkaga aaggpgvsgv cvcksrypvc
121 gsdgttypsg cqlraasqra esrgekaitq vskgtceqgp sivtppkdiw nvtgaqvyls
181 cevigiptpv liwnkvkrgh ygvqrtellp gdrdnlaiqt rggpekhevt gwvlvsplsk
241 edageyecha snsqgqasas akitvvdalh eipvkkgega el
```

[0723] 胰岛素样生长因子结合蛋白7,同种型2前体,NP_001240764.1

[0724]
```
  1 merpslrall lgaaglllll lplsssssssd tcgpcepasc pplpplgcll getrdacgcc
 61 pmcargegep cggggagrgy capgmecvks rkrrkgkaga aaggpgvsgv cvcksrypvc
121 gsdgttypsg cqlraasqra esrgekaitq vskgtceqgp sivtppkdiw nvtgaqvyls
181 cevigiptpv liwnkvkrgh ygvqrtellp gdrdnlaiqt rggpekhevt gwvlvsplsk
241 edageyecha snsqgqasas akitvvdalh eipvkkgtq
```

[0725] 钾两孔结构域通道亚家族K成员1,NP_002236.1

[0726]
```
  1 mlqslagssc vrlverhrsa wcfgflvlgy llylvfgavv fssvelpyed llrqelrklk
 61 rrfleehecl seqqleqflg rvleasnygv svlsnasgnw nwdftsalff astvlsttgy
121 ghtvplsdgg kafciiysvi gipftllflt avvqritvhv trrpvlyfhi rwgfskqvva
181 ivhavllgfv tvscfffipa avfsvleddw nflesfyfcf islstiglgd yvpgegynqk
241 frelykigit cylllgliam lvvletfcel helkkfrkmf yvkkdkdedq vhiiehdqls
301 fssitdqaag mkedqkqnep fvatqssacv dgpanh
```

[0727] 溶酶体相关膜蛋白3,前体,NP_055213.2

[0728]
```
  1 mprqlsaaaa lfaslavilh dgsqmrakaf petrdysqpt aaatvqdikk pvqqpakqap
 61 hqtlaarfmd ghitfqtaat vkiptttpat tkntattspi tytlvttqat pnnshtappv
121 tevtvgpsla pyslpptitp pahttgtsss tvshttgntt qpsnqttlpa tlsialhkst
181 tgqkpvqpth apgttaaahn ttrtaapast vpgptlapqp ssvktgiyqv lngsrlcika
241 emgiqlivqd kesvfsprry fnidpnatqa sgncgtrksn lllnfqggfv nltftkdees
301 yyisevgayl tvsdpetiyq gikhavvmfq tavghsfkcv seqslqlsah lqvkttdvql
361 qafdfeddhf gnvdecssdy tivlpvigai vvglclmgmg vykirlrcqs sgyqri
```

[0729] MAGE家族成员B2,NP_002355.2

[0730]
```
  1 mprgqksklr arekrrkard etrglnvpqv teaeeeeapc csssvsggaa ssspaagipq
 61 epqrapttaa aaaagvsstk skkgakshqg eknasssqas tstkspsedp ltrksgslvq
121 fllykykikk svtkgemlki vgkrfrehfp eilkkasegl svvfglelnk vnpnghtytf
181 idkvdltdee sllsswdfpr rkllmpllgv iflngnsate eeiweflnml gvydgeehsv
241 fgepwklitk dlvqekyley kqvpssdppr fqflwgpray aetskmkvle flakvngttp
301 cafpthyeea lkdeekagv
```

[0731] 丝裂原活化蛋白激酶13,NP_002745.1

[0732]
```
  1 mslirkkgfy kqdvnktawe lpktyvspth vgsgaygsvc saidkrsgek vaikklsrpf
 61 qseifakray rellllkhmq henviglldv ftpasslrnf ydfylvmpfm qtdlqkimgm
121 efseekiqyl vyqmlkglky ihsagvvhrd lkpgnlavne dcelkildfg larhadaemt
181 gyvvtrwyra pevilswmhy nqtvdiwsvg cimaemltgk tlfkgkdyld qltqilkvtg
241 vpgtefvqkl ndkaaksyiq slpqtprkdf tqlfpraspq aadllekmle ldvdkrltaa
301 qalthpffep frdpeeetea qqpfddsleh ekltvdewkq hiykeivnfs piarkdsrrr
361 sgmkl
```

[0733] 具有胶原结构的巨噬细胞受体,NP_006761.1

[0734]
```
  1 mrnkkilked ellsetqqaa fhqiamepfe invpkpkrrn gvnfslavvv iylilltaga
 61 gllvvqvlnl qarlrvlemy flndtlaaed spsfsllqsa hpgehlaqga srlqvlqaql
121 twvrvshehl lqrvdnftqn pgmfrikgeq gapglqghkg amgmpgapgp pgppaekgak
181 gamgrdgatg psgpqgppgv kgeaglqgpq gapgkqgatg tpgpqgekgs kgdggligpk
241 getgtkgekg dlglpgskgd rgmkgdagvm gppgaqgskg dfgrpgppgl agfpgakgdq
301 gqpglqgvpg ppgavghpga kgepgsagsp graglpgspg spgatglkgs kgdtglqgqq
361 grkgesgvpg pagvkgeqgs pglagpkgap gqagqkgdqg vkgssgeqgv kgekgergen
```

[0735]
```
421 svsvrivgss nrgraevyys gtwgticdde wqnsdaivfc rmlgyskgra lykvgagtgq
481 iwldnvqcrg testlwsctk nswghhdcsh eedagvecsv
```

[0736] 苹果酸酶1,NADP依赖性苹果酸酶,NP_002386.1

[0737]
```
  1 mepeaprrrh thqrgylltr nphlnkdlaf tleerqqlni hgllppsfns qeiqvlrvvk
 61 nfehlnsdfd rylllmdlqd rneklfyrvl tsdiekfmpi vytptvglac qqyslvfrkp
121 rglfitihdr ghiasvlnaw pedvikaivv tdgerilglg dlgcngmgip vgklalytac
181 ggmnpqeclp vildvgtene ellkdplyig lrqrrvrgse yddfldefme avsskygmnc
241 liqfedfanv nafrllnkyr nqyctfnddi qgtasvavag llaalritkn klsdqtilfq
301 gageaalgia hlivmaleke glpkekaikk iwlvdskgli vkgrasltqe kekfahehee
361 mknleaivqe ikptaligva aiggafseqi lkdmaafner piifalsnpt skaecsaeqc
421 ykitkgraif asgspfdpvt lpngqtlypg qgnnsyvfpg valgvvacgl rqitdniflt
481 taeviaqqvs dkhleegrly pplntirdvs lkiaekivkd ayqektatvy pepqnkeafv
541 rsqmystdyd qilpdcyswp eevqkiqtkv dq
```

[0738] 迁移和侵袭抑制蛋白,NP_068752.2

[0739]
```
  1 mveaeelaql rllnlellrq lwvgqdavrr svaraasess lessssynse tpstpetsst
 61 slstscprgr ssvwgppdac rgdlrdvars gvaslppakc qhqeslgrpr phsapslgts
121 slrdpepsgr lgdpgpqeaq tprsilaqqs klskprvtfs eesavpkrsw rlrpylgydw
181 iagsldtsss itsqpeaffs klqefretnk eecicshpep qlpglressg sgveedhecv
241 ycyrvnrrlf pvpvdpgtpc rlcrtprdqq gpgtlaqpah vrvsiplsil epphryhihr
301 rksfdasdtl alprhcllgw difppkseks saprnldlws svsaeaqhqk lsgtsspfhp
361 aspmqmlppt ptwsvpqvpr phvprqkp
```

[0740] 基质金属肽酶12,巨噬细胞金属弹性蛋白酶前蛋白原,NP_002417.2

[0741]
```
  1 mkfllilllq atasgalpln sstsleknnv lfgerylekf ygleinklpv tkmkysgnlm
 61 kekiqemqhf lglkvtgqld tstlemmhap rcgvpdvhhf rempggpvwr khyityrinn
121 ytpdmnredv dyairkafqv wsnvtplkfs kintgmadil vvfargahgd fhafdgkggi
181 lahafgpgsg iggdahfded efwtthsggt nlfltavhei ghslglghss dpkavmfpty
241 kyvdintfrl saddirgiqs lygdpkenqr lpnpdnsepa lcdpnlsfda vttvgnkiff
301 fkdrffwlkv serpktsvnl isslwptlps gieaayeiea rnqvflfkdd kywlisnlrp
361 epnypksihs fgfpnfvkki daavfnprfy rtyffvdnqy wryderrqmm dpgypklitk
421 nfqgigpkid avfysknkyy yffqgsnqfe ydfllqritk tlksnswfgc
```

[0742] 基质金属肽酶7,基质溶解素(matrilysin)前蛋白原,NP_002414.1

[0743]
```
  1 mrltvlcavc llpgslalpl pqeaggmsel qweqaqdylk rfylydsetk nansleaklk
 61 emqkffglpi tgmlnsrvie imqkprcgvp dvaeyslfpn spkwtskvvt yrivsytrdl
121 phitvdrlvs kalnmwgkei plhfrkvvwg tadimigfar gahgdsypfd gpgntlahaf
181 apgtglggda hfdederwtd gsslginfly aathelghsl gmghssdpna vmyptygngd
241 pqnfklsqdd ikgiqklygk rsnsrkk
```

[0744] 髓鞘蛋白零样1,髓鞘蛋白零样蛋白1同种型a前体,NP_003944.1

[0745]
```
  1 maasagagav iaapdsrrwl wsvlaaalgl ltagvsalev ytpkeifvan gtqgkltckf
 61 kststtgglt svswsfqpeg adttvsffhy sqgqvylgny ppfkdriswa gdldkkdasi
121 nienmqfihn gtyicdvknp pdivvqpghi rlyvvekenl pvfpvwvvvg ivtavvlglt
181 llismilavl yrrknskrdy tgcstsesls pvkqaprksp sdteglvksl psgshqgpvi
241 yaqldhsggh hsdkinkses vvyadirkn
```

[0746] 髓鞘蛋白零样1,髓鞘蛋白零样蛋白1同种型b前体,NP_078845.3

[0747]
```
  1 maasagagav iaapdsrrwl wsvlaaalgl ltagvsalev ytpkeifvan gtqgkltckf
 61 kststtgglt svswsfqpeg adttvsffhy sqgqvylgny ppfkdriswa gdldkkdasi
121 nienmqfihn gtyicdvknp pdivvqpghi rlyvvekenl pvfpvwvvvg ivtavvlglt
181 llismilavl yrrknskrdy tgaqsymhs
```

[0748] 髓鞘蛋白零样1,髓鞘蛋白零样蛋白1同种型c前体,NP_001139663.1

[0749]
```
  1 maasagagav iaapdsrrwl wsvlaaalgl ltagvsalev ytpkeifvan gtqgkltckf
 61 kststtgglt svswsfqpeg adttvsgpvi yaqldhsggh hsdkinkses vvyadirkn
```

[0750] 巨噬细胞清道夫受体1,巨噬细胞清道夫受体I和II型同种型1型,NP_619729.1

[0751]
```
  1 meqwdhfhnq qedtdscses vkfdarsmta llppnpknsp slqeklksfk aalialyllv
 61 favlipligi vaaqllkwet kncsvsstna nditqsltgk gndseeemrf qevfmehmsn
121 mekriqhild meanlmdteh fqnfsmttdq rfndillqls tlfssvqghg naideisksl
181 islnttlldl qlnienlngk iqentfkqqe eiskleervy nvsaeimamk eeqvhleqei
241 kgevkvlnni tndlrlkdwe hsqtlrnitl iqgppgppge kgdrgptges gprgfpgpig

301 ppglkgdrga igfpgsrglp gyagrpgnsg pkgqkgekgs gntltpftkv rlvggsgphe
361 grveilhsgq wgticddrwe vrvgqvvcrs lgypgvqavh kaahfgqgtg piwlnevfcf
421 gressieeck irqwgtracs hsedagvtct l
```

[0753] 巨噬细胞清道夫受体1,巨噬细胞清道夫受体I和II型同种型2型,NP_002436.1

[0754]
```
  1 meqwdhfhnq qedtdscses vkfdarsmta llppnpknsp slqeklksfk aalialyllv
 61 favlipligi vaaqllkwet kncsvsstna nditqsltgk gndseeemrf qevfmehmsn
121 mekriqhild meanlmdteh fqnfsmttdq rfndillqls tlfssvqghg naideisksl
181 islnttlldl qlnienlngk iqentfkqqe eiskleervy nvsaeimamk eeqvhleqei
241 kgevkvlnni tndlrlkdwe hsqtlrnitl iqgppgppge kgdrgptges gprgfpgpig
301 ppglkgdrga igfpgsrglp gyagrpgnsg pkgqkgekgs gntlrpvqlt dhiragps
```

[0755] 巨噬细胞清道夫受体1,巨噬细胞清道夫受体I和II型同种型3型,NP_619730.1

[0756]
```
  1 meqwdhfhnq qedtdscses vkfdarsmta llppnpknsp slqeklksfk aalialyllv
 61 favlipligi vaaqllkwet kncsvsstna nditqsltgk gndseeemrf qevfmehmsn
121 mekriqhild meanlmdteh fqnfsmttdq rfndillqls tlfssvqghg naideisksl
181 islnttlldl qlnienlngk iqentfkqqe eiskleervy nvsaeimamk eeqvhleqei
241 kgevkvlnni tndlrlkdwe hsqtlrnitl iqgppgppge kgdrgptges gprgfpgpig
301 ppglkgdrga igfpgsrglp gyagrpgnsg pkgqkgekgs gntlstgpiw lnevfcfgre
361 ssieeckirq wgtracshse dagvtctl
```

[0757] 肌神经蛋白,同种型A,NP_001172047.1,NP_061127.1

[0758]
```
  1 mqyshhcehl lerlnkqrea gflcdctivi gefqfkahrn vlasfseyfg aiyrstsenn
 61 vfldqsqvka dgfqkllefi ytgtlnldsw nvkeihqaad ylkveevvtk ckikmedfaf
121 ianpssteis sitgnielnq qtclltlrdy nnreksevst dliqanpkqg alakkssqtk
181 kkkkafnspk tgqnktvqyp sdilenasve lfldanklpt pvveqvaqin dnseleltsv
241 ventfpaqdi vhtvtvkrkr gksqpncalk ehsmsniasv kspyeaensg eeldqryska
301 kpmcntcgkv fseasslrrh mrihkgvkpy vchlcgkaft qcnqlkthvr thtgekpykc
361 elcdkgfaqk cqlvfhsrmh hgeekpykcd vcnlqfatss nlkiharkhs gekpyvcdrc
421 gqrfaqastl tyhvrrhtge kpyvcdtcgk afavsssli hsrkhtgekp yicgicgksf
481 issgelnkhf rshtgerpfi celcgnsytd iknlkkhktk vhsgadktld ssaedhtlse
541 qdsiqkspls etmdvkpsdm tlplalplgt edhhmllpvt dtqsptsdtl lrstvngyse
601 pqliflqqly
```

[0759] 肌神经蛋白,同种型B,NP_001172048.1

[0760]
```
  1 mqyshhcehl lerlnkqrea gflcdctivi gefqfkahrn vlasfseyfg aiyrstsenn
 61 vfldqsqvka dgfqkllefi ytgtlnldsw nvkeihqaad ylkveevvtk ckikmedfaf
121 ianpssteis sitgnielnq qtclltlrdy nnreksevst dliqanpkqg alakkssqtk
181 kkkkafnspk tgqnktvqyp sdilenasve lfldanklpt pvveqvaqin dnseleltsv
241 ventfpaqdi vhtvtvkrkr gksqpncalk ehsmsniasv kspyeaensg eeldqryska
301 kpmcntcgkv fseasslrrh mrihkgvkpy vchlcgkaft qcnqlkthvr thtgekpykc
361 elcdkgfaqk cqlvfhsrmh hgeekpykcd vcnlqfatss nlkiharkhs gekpyvcdrc
421 gqrfaqastl tyhvrrhtge kpyvcdtcgk afavsssLit hsrkhtgekp yicgicgksf
481 issgelnkhf rshtgadktl dssaedhtls eqdsiqkspl setmdvkpsd mtlplalplg
541 tedhhmllpv tdtqsptsdt llrstvngys epqliflqql y
```

[0761] N-乙酰氨基葡萄糖激酶,同种型1,NP_060037.3

[0762]
```
  1 mrtrtgsqla arevtgsgav prqlegrrcq agrdanggts sdgsssmaai yggvegggtr
 61 sevllvsedg kilaeadgls tnhwligtdk cverinemvn rakrkagvdp lvplrslgls
121 lsggdqedag rilieelrdr fpylsesyli ttdaagsiat atpdggvvli sgtgsncrli
181 npdgsesgcg gwghmmgdeg saywiahqav kivfdsidnl eaaphdigyv kqamfhyfqv
241 pdrlgilthl yrdfdkcrfa gfcrkiaega qqgdplsryi frkagemlgr hivavlpeid
301 pvlfqgkigl pilcvgsvwk swellkegfl laltqgreiq aqnffssftl mklrhssalg
361 gaslgarhig hllpmdysan aiafysytfs
```

[0763] N-乙酰氨基葡萄糖激酶,同种型2,NP_001317354.1,NP_001317355.1

[0764]
```
  1 mvnrakrkag vdplvplrsl glslsggdqe dagrilieel rdrfpylses ylittdaags
 61 iatatpdggv vlisgtgsnc rlinpdgses gcggwghmmg degsaywiah qavkivfdsi
121 dnleaaphdi gyvkqamfhy fqvpdrlgil thlyrdfdkc rfagfcrkia egaqqgdpls
181 ryifrkagem lgrhivavlp eidpvlfqgk iglpilcvgs vwkswellke gfllaltqgr
241 eiqaqnffss ftlmklrhss alggaslgar highllpmdy sanaiafysy tfs
```

[0765] Napsin A天冬氨酸肽酶,前蛋白原,NP_004842.1

[0766]
```
  1 mspppllqpl llllpllnve psgatlirip lhrvqpgrri lnllrgwrep aelpklgaps
```

[0767]
```
 61 pgdkpifvpl snyrdvqyfg eiglgtppqn ftvafdtgss nlwvpsrrch ffsvpcwlhh
121 rfdpkasssf qangtkfaiq ygtgrvdgil sedkltiggi kgasvifgea lwepslvfaf
181 ahfdgilglg fpilsvegvr ppmdvlveqg lldkpvfsfy lnrdpeepdg gelvlggsdp
241 ahyippltfv pvtvpaywqi hmervkvgpg ltlcakgcaa ildtgtslit gpteeiralh
301 aaiggiplla geyiilcsei pklpavsfll ggvwfnltah dyviqttrng vrlclsgfqa
361 ldvpppagpf wilgdvflgt yvavfdrgdm kssarvglar artrgadlgw getaqaqfpg
```

[0768] 核转录因子Y亚基γ,同种型1,NP_001136060.1

[0769]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkm
 61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrrtlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqgq qqgqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivqaqpqg qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqiqtl atnaqqgqrn asqgkprrcl ketlqitqte
301 vqqgqqqfsq ftdgqqlyqi qqvtmpagqd laqpmfiqsa nqpsdgqapq vtgd
```

[0770] 核转录因子Y亚基γ,同种型2,NP_055038.2

[0771]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkm
 61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrrtlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqgq qqgqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivqaqpqg qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqiqtl atnaqqitqt evqqgqqqfs qftdgqqlyq
301 iqqvtmpagq dlaqpmfiqs anqpsdgqap qvtgd
```

[0772] 核转录因子Y亚基γ,同种型3,NP_001136059.1

[0773]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkm
 61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrrtlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqgq qqgqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivqaqpqg qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqiqtl atnaqqitqt evqqgqqqfs qftdgqlyqi
301 qqvtmpagqd laqpmfiqsa nqpsdgqapq vtgd
```

[0774] 核转录因子Y亚基γ,同种型4,NP_001136061.1

[0775]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkr
 61 ndiamaitkf dqfdflidiv prdelkppkr qeevrqsvtp aepvqyyftl aqqptavqvq
121 gqqqggqtts stttiqpgqi iiaqpqqgqt tpvtmqvgeg qqvqivqaqp qgqaqqaqsg
181 tgqtmqvmqq iitntgeiqq ipvqlnagql qyirlaqpvs gtqvvqgqiq tlatnaqqit
241 qtevqqgqqq fsqftdgqql yqiqqvtmpa gqdlaqpmfi qsanqpsdgq apqvtgd
```

[0776] 核转录因子Y亚基γ,同种型5,NP_001136062.1

[0777]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkm
 61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrrtlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqgq qqgqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqtmq vmqqiitntg eiqqipvqln agqlqyirla qpvsgtqvvq gqiqtlatna
241 qqitqtevqq gqqqfsqftd gqqlyqiqqv tmpagqdlaq pmfiqsanqp sdgqapqvtg
301 d
```

[0778] 核转录因子Y亚基γ,同种型6,NP_001295043.1

[0779]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkm
 61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrrtlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqgq qqgqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivqaqpqg qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqiqtl atnaqqgqrn asqgkprrcl ketlqitqte
301 vqqgqqqfsq ftdgqrnsvq qarvseltge aeprevkatg nstpctsslp tthppshrag
361 ascvccsqpq qsstspppsd alqwvvvevs gtpnqlethr elhaplpgmt slsplhpsqq
421 lyqiqqvtmp agqdlaqpmf iqsanqpsdg qapqvtgd
```

[0780] 核转录因子Y亚基γ,同种型7,NP_001295044.1

[0781]
```
  1 msteggfggt sssdaqqslq sfwprvmeei rnltvkdfrv qelplarikk imkldedvkm
 61 isaeapvlfa kaaqifitel tlrawihted nkrrtlqrnd iamaitkfdq fdflidivpr
121 delkppkrqe evrqsvtpae pvqyyftlaq qptavqvqgq qqgqqttsst ttiqpgqiii
181 aqpqqgqttp vtmqvgegqq vqivqaqpqg qaqqaqsgtg qtmqvmqqii tntgeiqqip
241 vqlnagqlqy irlaqpvsgt qvvqgqiqtl atnaqqitqt evqqgqqqfs qftdgqrnsv
301 qqarvseltg eaeprevkat gnstpctssl ptthppshra gascvccsqp qqsstsppps
361 dalqwvvvev sgtpnqleth relhaplpgm tslsplhpsq qlyqiqqvtm pagqdlaqpm
```

[0782]
```
421 fiqsanqpsd gqapqvtgd
```

[0783] NFKB抑制因子,同种型1,NP_001166958.1

[0784]
```
  1 mgfmlplifr ysprlmekil qmaegidige mpsydlvlsk pskgqkrhls tcdgqnppkk
 61 qagskfharp rfepvhfvas sskderqedp ygpqtkevne qthfasmprd iyqdytqdsf
121 siqdgnsqyc dssgfiltkd qpvtanmyfd sgnpapstts qqansqstpe pspsqtfpes
181 vvaekqyfie kltatiwknl snpemtsgsd kinytymltr ciqacktnpe yiyaplkeip
241 padipknkkl ltdgyacevr cqniylttgy agskngsrdr atelavkllq krievrvvrr
301 kfkhtfgedl vvcqigmssy efppalkppe dlvvlgkdas gqpifnasak hwtnfviten
361 andaigilnn sasfnkmsie ykyemmpnrt wrcrvflqdh claegygtkk tskhaaadea
421 lkilqktqpt ypsvkssqch tgssprgsgk kkdikdlvvy enssnpvctl ndtaqfnrmt
481 veyvyermtg lrwkckvile seviaeavgv kktvkyeaag eavktlkktq ptvinnlkkg
541 avedvisrne iqgrsaeeay kqqikednig nqllrkmgwt ggglgksgeg irepisvkeq
601 hkreglgldv ervnkiakrd ieqiirnyar seshtdltfs reltnderkq ihqiaqkygl
661 kskshgvghd rylvvgrkrr kedlldqlkq egqvghyelv mpqan
```

[0785] NFKB抑制因子,同种型2,NP_001166959.1,NP_060014.2

[0786]
```
  1 mekilqmaeg idigempsyd lvlskpskgq krhlstcdgq nppkkqagsk fharprfepv
 61 hfvassskde rqedpygpqt kevneqthfa smprdiyqdy tqdsfsiqdg nsqycdssgf
121 iltkdqpvta nmyfdsgnpa psttsqqans qstpepspsq tfpesvvaek qyfiekltat
181 iwknlsnpem tsgsdkinyt ymltrciqac ktnpeyiyap lkeippadip knkklltdgy
241 acevrcqniy lttgyagskn gsrdratela vkllqkriev rvvrrkfkht fgedlvvcqi
301 gmssyefppa lkppedlvvl gkdasgqpif nasakhwtnf vitenandai gilnnsasfn
361 kmsieykyem mpnrtwrcrv flqdhclaeg ygtkktskha aadealkilq ktqptypsvk
421 ssqchtgssp rgsgkkkdik dlvvyenssn pvctlndtaq fnrmtveyvy ermtglrwkc
481 kvilesevia eavgvkktvk yeaageavkt lkktqptvin nlkkgavedv isrneiqgrs
541 aeeaykqqik ednignqllr kmgwtggglg ksgegirepi svkeqhkreg lgldvervnk
601 iakrdieqii rnyarsesht dltfsreltn derkqihqia qkyglksksh gvghdrylvv
661 grkrrkedll dqlkqegqvg hyelvmpqan
```

[0787] 纤溶酶原激活因子,尿激酶,尿激酶型纤溶酶原激活因子同种型1,前蛋白原,NP_

002649.1

[0788]
```
  1 mrallarlll cvlvvsdskg snelhqvpsn cdclnggtcv snkyfsnihw cncpkkfggq
 61 hceidksktc yegnghfyrg kastdtmgrp clpwnsatvl qqtyhahrsd alqlglgkhn
121 ycrnpdnrrr pwcyvqvglk plvqecmvhd cadgkkpssp peelkfqcgq ktlrprfkii
181 ggeftttienq pwfaaiyrrh rggsvtyvcg gslispcwvi sathcfidyp kkedyivylg
241 rsrlnsntqg emkfevenli lhkdysadtl ahhndiallk irskegrcaq psrtiqticl
301 psmyndpqfg tsceitgfgk enstdylype qlkmtvvkli shrecqqphy ygsevttkml
361 caadpqwktd scqgdsggpl vcslqgrmtl tgivswgrgc alkdkpgvyt rvshflpwir
421 shtkeengla l
```

[0789] 纤溶酶原激活因子，尿激酶，尿激酶型纤溶酶原激活因子同种型2，NP_001138503.1

[0790]
```
  1 mvfhlrtrye qancdclngg tcvsnkyfsn ihwcncpkkf ggqhceidks ktcyegnghf
 61 yrgkastdtm grpclpwnsa tvlqqtyhah rsdalqlglg khnycrnpdn rrrpwcyvqv
121 glkplvqecm vhdcadgkkp ssppeelkfq cgqktlrprf kiiggeftti enqpwfaaiy
181 rrhrggsvty vcggslispc wvisathcfi dypkkedyiv ylgrsrlnsn tqgemkfeve
241 nlilhkdysa dtlahhndia llkirskegr caqpsrtiqt iclpsmyndp qfgtsceitg
301 fgkenstdyl ypeqlkmtvv klishrecqq phyygsevtt kmlcaadpqw ktdscqgdsg
361 gplvcslqgr mtltgivswg rgcalkdkpg vytrvshflp wirshtkeen glal
```

[0791] 纤溶酶原激活因子，尿激酶，尿激酶型纤溶酶原激活因子同种型3，NP_001306120.1

[0792]
```
  1 mgrpclpwns atvlqqtyha hrsdalqlgl gkhnycrnpd nrrrpwcyvq vglkplvqec
 61 mvhdcadgkk pssppeelkf qcgqktlrpr fkiiggeftt ienqpwfaai yrrhrggsvt
121 yvcggslisp cwvisathcf idypkkedyi vylgrsrlns ntqgemkfev enlilhkdys
181 adtlahhndi allkirskeg rcaqpsrtiq ticlpsmynd pqfgtsceit gfgkenstdy
241 lypeqlkmtv vklishrecq qphyygsevt tkmlcaadpq wktdscqgds ggplvcslqg
301 rmtltgivsw grgcalkdkp gvytrvshfl pwirshtkee nglal
```

[0793] 受体酪氨酸激酶样孤儿受体1，失活(inactive)酪氨酸蛋白激酶跨膜受体ROR1同种型1前体，NP_005003.2

[0794]
```
  1 mhrprrrgtr ppllallaal llaargaaaq etelsvsael vptsswniss elnkdsyltl
 61 depmnnitts lgqtaelhck vsgnppptir wfkndapvvq eprrlsfrst iygsrlrirn
121 ldttdtgyfq cvatngkevv sstgvlfvkf gppptaspgy sdeyeedgfc qpyrgiacar
181 fignrtvyme slhmqgeien qitaaftmig tsshlsdkcs qfaipslchy afpycdetss
241 vpkprdlcrd eceilenvlc qteyifarsn pmilmrlklp ncedlpqpes peaancirig
301 ipmadpinkn hkcynstgvd yrgtvsvtks grqcqpwnsq yphthtftal rfpelngghs

361 ycrnpgnqke apwcftlden fksdlcdipa cdskdskekn kmeilyilvp svaiplaial
421 lffficvcrn nqksssapvq rqpkhvrgqn vemsmlnayk pkskakelpl savrfmeelg
481 ecafgkiykg hlylpgmdha qlvaiktlkd ynnpqqwtef qqeaslmael hhpnivcllg
541 avtqeqpvcm lfeyinqgdl heflimrsph sdvgcssded gtvkssldhg dflhiaiqia
601 agmeylsshf fvhkdlaarn iligeqlhvk isdlglsrei ysadyyrvqs ksllpirwmp
661 peaimygkfs sdsdiwsfgv vlweifsfgl qpyygfsnqe viemvrkrql lpcsedcppr
721 myslmtecwn eipsrrprfk dihvrlrswe glsshtsstt psggnattqt tslsaspvsn
781 lsnprypnym fpsqgitpqg qiagfigppi pqnqrfipin gypippgyaa fpaahyqptg
841 pprviqhcpp pksrspssas gststghvts lpssgsnqea nipllphmsi pnhpggmgit
901 vfgnksqkpy kidskqasll gdanihghte smisael
```

[0796] 受体酪氨酸激酶样孤儿受体1，失活酪氨酸蛋白激酶跨膜受体ROR1同种型2前体，NP_001077061.1

[0797]
```
  1 mhrprrrgtr ppllallaal llaargaaaq etelsvsael vptsswniss elnkdsyltl
 61 depmnnitts lgqtaelhck vsgnppptir wfkndapvvq eprrlsfrst iygsrlrirn
121 ldttdtgyfq cvatngkevv sstgvlfvkf gppptaspgy sdeyeedgfc qpyrgiacar
181 fignrtvyme slhmqgeien qitaaftmig tsshlsdkcs qfaipslchy afpycdetss
241 vpkprdlcrd eceilenvlc qteyifarsn pmilmrlklp ncedlpqpes peaancirig
301 ipmadpinkn hkcynstgvd yrgtvsvtks grqcqpwnsq yphthtftal rfpelngghs
361 ycrnpgnqke apwcftlden fksdlcdipa cgk
```

[0798] runt相关转录因子1，runt相关转录因子1同种型AML1a，NP_001116079.1

[0799]
```
  1 mripvdasts rrftppstal spgkmsealp lgapdagaal agklrsgdrs mvevladhpg
 61 elvrtdspnf lcsvlpthwr cnktlpiafk vvalgdvpdg tlvtvmagnd enysaelrna
121 taamknqvar fndlrfvgrs grgksftlti tvftnppqva tyhraikitv dgpreprrhr
181 qkldqtkpg slsfserlse leqlrrtamr vsphhpaptp npraslnhst afnpqpqsqm
241 qeedtapwrc
```

[0800] runt相关转录因子1,runt相关转录因子1同种型AML1b,NP_001001890.1

[0801]
```
  1 mripvdasts rrftppstal spgkmsealp lgapdagaal agklrsgdrs mvevladhpg
 61 elvrtdspnf lcsvlpthwr cnktlpiafk vvalgdvpdg tlvtvmagnd enysaelrna
121 taamknqvar fndlrfvgrs grgksftlti tvftnppqva tyhraikitv dgpreprrhr
181 qkldqtkpg slsfserlse leqlrrtamr vsphhpaptp npraslnhst afnpqpqsqm
241 qdtrqiqpsp pwsydqsyqy lgsiaspsvh patpispgra sgmttlsael ssrlstapdl
301 tafsdprqfp alpsisdprm hypgaftysp tpvtsgigig msamgsatry htylpppypg
361 ssqaqggpfq asspsyhlyy gasagsyqfs mvggersppr ilppctnast gsallnpslp
421 nqsdvveaeg shsnsptnma psarleeavw rpy
```

[0802] runt相关转录因子1,runt相关转录因子1同种型AML1c,NP_001745.2

[0803]
```
  1 masdsifesf psypqcfmre cilgmnpsrd vhdastsrrf tppstalspg kmsealplga
 61 pdagaalagk lrsgdrsmve vladhpgelv rtdspnflcs vlpthwrcnk tlpiafkvva
121 lgdvpdgtlv tvmagndeny saelrnataa mknqvarfnd lrfvgrsgrg ksftltitvf
181 tnppqvatyh raikitvdgp reprrhrqkl ddqtkpgsls fserlseleq lrrtamrvsp
241 hhpaptpnpr aslnhstafn pqpqsqmqdt rqiqpsppws ydqsyqylgs iaspsvhpat
301 pispgrasgm ttlsaelssr lstapdltaf sdprqfpalp sisdprmhyp gaftysptpv
361 tsgigigmsa mgsatryhty lpppypgssq aqggpfqass psyhlyygas agsyqfsmvg
421 gerspprilp pctnastgsa llnpslpnqs dvveaegshs nsptnmapsa rleeavwrpy
```

[0804] 表面活性物质蛋白A1,肺表面活性物质相关蛋白A1同种型1前体,NP_001158116.1,NP_001158119.1,NP_005402.3

[0805]
```
  1 mwlcplalnl ilmaasgavc evkdvcvgsp gipgtpgshg lpgrdgrdgl kgdpgppgpm
 61 gppgempcpp gndglpgapg ipgecgekge pgergppglp ahldeelqat lhdfrhqilq
121 trgalslqgs imtvgekvfs sngqsitfda iqeacaragg riavprnpee neaiasfvkk
181 yntyayvglt egpspgdfry sdgtpvnytn wyrgepagrg keqcvemytd gqwndrncly
241 srlticef
```

[0806] 表面活性物质蛋白A1,肺表面活性物质相关蛋白A1同种型2前体,NP_001087239.2

[0807]
```
  1 mrpcqvpgaa tgpramwlcp lalnlilmaa sgavcevkdv cvgspgipgt pgshglpgrd
 61 grdglkgdpg ppgpmgppge mpcppgndgl pgapgipgec gekgepgerg ppglpahlde
121 elqatlhdfr hqilqtrgal slqgsimtvg ekvfssngqs itfdaiqeac araggriavp
181 rnpeeneaia sfvkkyntya yvgltegpsp gdfrysdgtp vnytnwyrge pagrgkeqcv
241 emytdgqwnd rnclysrlti cef
```

[0808] 表面活性物质蛋白A1,肺表面活性物质相关蛋白A1同种型3前体,NP_001158117.1

[0809]
```
  1 mrpcqvpgaa tgpramwlcp lalnlilmaa sgavcevkdv cvgtpgipge cgekgepger
 61 gppglpahld eelqatlhdf rhqilqtrga lslqgsimtv gekvfssngq sitfdaiqea
121 caraggriav prnpeeneai asfvkkynty ayvgltegps pgdfrysdgt pvnytnwyrg
181 epagrgkeqc vemytdgqwn drnclysrlt icef
```

[0810] 表面活性物质蛋白A1,肺表面活性物质相关蛋白A1同种型4前体,NP_001158118.1

[0811]
```
  1 mwlcplalnl ilmaasgavc evkdvcvgtp gipgecgekg epgergppgl pahldeelqa
 61 tlhdfrhqil qtrgalslqg simtvgekvf ssngqsitfd aiqeacarag griavprnpe
121 eneaiasfvk kyntyayvgl tegpspgdfr ysdgtpvnyt nwyrgepagr gkeqcvemyt
181 dgqwndrncl ysrlticef
```

[0812] 表面活性物质蛋白A2,肺表面活性物质相关蛋白A2同种型1前体,NP_001092138.1,NP_001307742.1

[0813]
```
  1 mwlcplaltl ilmaasgaac evkdvcvgsp gipgtpgshg lpgrdgrdgv kgdpgppgpm
 61 gppgetpcpp gnnglpgapg vpgergekge agergppglp ahldeelqat lhdfrhqilq
121 trgalslqgs imtvgekvfs sngqsitfda iqeacaragg riavprnpee neaiasfvkk
181 yntyayvglt egpspgdfry sdgtpvnytn wyrgepagrg keqcvemytd gqwndrncly
241 srlticef
```

[0814] 表面活性物质蛋白A2,肺表面活性物质相关蛋白A2同种型2前体,NP_001307743.1

[0815]
```
  1 mpgaatgpra mwlcplaltl ilmaasgaac evkdvcvgsp gipgtpgshg lpgrdgrdgv
 61 kgdpgppgpm gppgetpcpp gnnglpgapg vpgergekge agergppglp ahldeelqat
121 lhdfrhqilq trgalslqgs imtvgekvfs sngqsitfda iqeacaragg riavprnpee
181 neaiasfvkk yntyayvglt egpspgdfry sdgtpvnytn wyrgepagrg keqcvemytd
241 gqwndrncly srlticef
```

[0816] 表面活性物质蛋白B,肺表面活性物质相关蛋白B前体,NP_000533.3,NP_942140.2

[0817]
```
  1 mhqagypgcr gamaeshllq wllllptlc gpgtaawtts slacaqgpef wcqsleqalq
 61 cralghclqe vwghvgaddl cqecedivhi lnkmakeaif qdtmrkfleq ecnvlplkll
121 mpqcnqvldd yfplvidyfq nqtdsngicm hlglcksrqp epeqepgmsd plpkplrdpl
181 pdplldklvl pvlpgalqar pgphtqdlse qqfpiplpyc wlcralikri qamipkgala
241 vavaqvcrvv plvaggicqc laerysvill dtllgrmlpq lvcrlvlrcs mddsagprsp
301 tgewlprdse chlcmsvttq agnsseqaip qamlqacvgs wldrekckqf veqhtpqllt
361 lvprgwdaht tcqalgvcgt mssplqcihs pdl
```

[0818] 表面活性物质蛋白C,肺表面活性物质相关蛋白C同种型1前体,NP_001165881.1,NP_003009.2

[0819]
```
  1 mdvgskevlm esppdysaap rgrfgipccp vhlkrllivv vvvvlivvvi vgallmglhm
 61 sqkhtemvle msigapeaqq rlalsehlvt tatfsigstg lvvydyqqll iaykpapgtc
121 cyimkiapes ipslealtrk vhnfqmecsl qakpavptsk lgqaegrdag sapsggdpaf
181 lgmavstlcg evplyyi
```

[0820] 表面活性物质蛋白C,肺表面活性物质相关蛋白C同种型2前体,NP_001165828.1,NP_001304707.1,NP_001304709.1

[0821]
```
  1 mdvgskevlm esppdysaap rgrfgipccp vhlkrllivv vvvvlivvvi vgallmglhm
 61 sqkhtemvle msigapeaqq rlalsehlvt tatfsigstg lvvydyqqll iaykpapgtc
121 cyimkiapes ipslealtrk vhnfqakpav ptsklgqaeg rdagsapsgg dpaflgmavs
181 tlcgevplyy i
```

[0822] 表面活性物质蛋白C,肺表面活性物质相关蛋白C同种型3前体,NP_001304708.1

[0823]
```
  1 mdvgskevlm esppvlemsi gapeaqqrla lsehlvttat fsigstglvv ydyqqlliay
 61 kpapgtccyi mkiapesips lealtrkvhn fqmecslqak pavptsklgq aegrdagsap
121 sggdpaflgm avstlcgevp lyyi
```

[0824] 表面活性物质蛋白D,肺表面活性物质相关蛋白D前体,NP_003010.4

[0825]
```
  1 mllfllsalv lltqplgyle aemktyshrt mpsactlvmc ssvesglpgr dgrdgregpr
 61 gekgdpglpg aagqagmpgq agpvgpkgdn gsvgepgpkg dtgpsgppgp pgvpgpagre
121 gplgkqgnig pqgkpgpkge agpkgevgap gmqgsagarg lagpkgergv pgergvpgnt
181 gaagsagamg pqgspgargp pglkgdkgip gdkgakgesg lpdvaslrqq vealqgqvqh
241 lqaafsqykk velfpnqqsv gekifktagf vkpfteaqll ctqaggqlas prsaaenaal
301 qqlvvaknea aflsmtdskt egkftyptge slvysnwapg epnddggsed cveiftngkw
361 ndracgekrl vvcef
```

[0826] 溶质载体家族2成员5,溶质载体家族2,受辅助(facilitated)葡萄糖转运蛋白成员5同种型1,NP_001315548.1,NP_003030.1

[0827]
```
  1 meqqdqsmke grltlvlala tliaafgssf qygynvaavn spallmqqfy netyygrtge
```

[0828]
```
 61 fmedfpltll wsvtvsmfpf ggfigsllvg plvnkfgrkg allfnnifsi vpailmgcsr
121 vatsfeliii srllvgicag vssnvvpmyl gelapknlrg algvvpqlfi tvgilvaqif
181 glrnllanvd gwpillgltg vpaalqllll pffpespryl liqkkdeaaa kkalqtlrgw
241 dsvdrevaei rqedeaekaa gfisvlklfr mrslrwqlls iivlmggqql sgvnaiyyya
301 dqiylsagvp eehvqyvtag tgavnvvmtf cavfvvellg rrlllllgfs icliaccvlt
361 aalalqdtvs wmpyisivcv isyvighalg pspipallit eiflqssrps afmvggsvhw
421 lsnftvglif pfiqeglgpy sfivfavicl lttiyifliv petkaktfie inqiftkmnk
481 vsevypekee lkelppvtse q
```

[0829] 溶质载体家族2成员5,溶质载体家族2,受辅助葡萄糖转运蛋白成员5同种型2,NP_001129057.1

[0830]
```
  1 meqqdqsmke grltlvlala tliaafgssf qygynvaavn spallmqqfy netyygrtge
 61 fmedfpltll wsvtvsmfpf ggfigsllvg plvnkfgrkg allfnnifsi vpailmgcsr
121 vatsfeliii srllvgicag vssnvvpmyl gelapknlrg algvvpqlfi tvgilvaqif
181 glrnllanvd gefrtsrehp hpftttlgpl lvfqshhhrt glsadwslit gwmslggpsc
241 pept
```

[0831] 溶质载体家族2成员5,溶质载体家族2,受辅助葡萄糖转运蛋白成员5同种型3,NP_001315549.1

[0832]
```
  1 mgttwllstp qhwtgefmed fpltllwsvt vsmfpfggfi gsllvgplvn kfgrkgallf
 61 nnifsivpai lmgcsrvats feliiisrll vgicagvssn vvpmylgela pknlrgalgv
121 vpqlfitvgi lvaqifglrn llanvdgwpi llgltgvpaa lqllllpffp esprylliqk
181 kdeaaakkal qtlrgwdsvd revaeirqed eaekaagfis vlklfrmrsl rwqllsiivl
241 mggqqlsgvn aiyyyadqiy lsagvpeehv qyvtagtgav nvvmtfcavf vvellgrrll
301 lllgfsicli accvltaala lqdtvswmpy isivcvisyv ighalgpspi palliteifl
361 qssrpsafmv ggsvhwlsnf tvglifpfiq eglgpysfiv faviclltti yiflivpetk
421 aktfieinqi ftkmnkvsev ypekeelkel ppvtseq
```

[0833] 溶质载体家族2成员5,溶质载体家族2,受辅助葡萄糖转运蛋白成员5同种型4,NP_001315550.1

[0834]
```
  1 mylgelapkn lrgalgvvpq lfitvgilva qifglrnlla nvdgwpillg ltgvpaalql
 61 lllpffpesp rylliqkkde aaakkalqtl rgwdsvdrev aeirqedeae kaagfisvlk
121 lfrmrslrwq llsiivlmgg qqlsgvnaiy yyadqiylsa gvpeehvqyv tagtgavnvv
181 mtfcavfvve llgrrllll gfsicliacc vltaalalqd tvswmpyisi vcvisyvigh
241 algpspipal liteiflqss rpsafmvggs vhwlsnftvg lifpfiqegl gpysfivfav
301 icllttiyif livpetkakt fieinqiftk mnkvsevype keelkelppv tseq
```

[0835] 精子相关抗原9,C-Jun-氨基末端激酶相互作用蛋白4同种型1,NP_001124000.1

[0836]
```
   1 meledgvvyq eepggsgavm servsglags iyreferlig rydeevvkel mplvvavlen
  61 ldsvfaqdqe hqvelellrd dneqlitqye rekalrkhae ekfiefedsq eqekkdlqtr
 121 veslesqtrq lelkaknyad qisrleerea elkkeynalh qrhtemihny mehlertklh
 181 qlsgsdqles tahsrirker pislgifplp agdglltpda qkggetpgse qwkfqelsqp
 241 rshtslkvsn spepqkaveq edelsdvsqg gskattpast ansdvatipt dtplkeeneg
 301 fvkvtdapnk seiskhievq vaqetrnvst gsaeneekse vqaiiestpe ldmdkdlsgy
 361 kgsstptkgi enkafdrnte slfeelssag sgligdvdeg adllgmgrev enlilentql
 421 letknalniv kndliakvde ltcekdvlqg eleavkqakl kleeknrele eelrkaraea
 481 edarqkakdd ddsdiptaqr krftrvemar vlmernqyke rlmelqeavr wtemirasre
 541 npamqekkrs siwqffsrlf ssssnttkkp eppvnlkyna ptshvtpsvk krsstlsqlp
 601 gdkskafdfl seeteaslas rreqkreqyr qvkahvqked grvqafgwsl pqkykqvtng
 661 qgenkmknlp vpvylrplde kdtsmklwca vgvnlsggkt rdggsvvgas vfykdvagld
 721 tegskqrsas qssldkldqe lkeqqkelkn qeelsslvwi ctsthsatkv liidavqpgn
 781 ildsftvcns hvlciasvpg aretdypage dlsesgqvdk aslcgsmtsn ssaetdsllg
 841 gitvvgcsae gvtgaatsps tngaspvmdk ppemeaense vdenvptaee ateategnag
 901 saedtvdisq tgvytehvft dplgvqiped lspvyqssnd sdaykdqisv lpneqdlvre
 961 eaqkmssllp tmwlgaqngc lyvhssvaqw rkclhsiklk dsilsivhvk givlvaladg
1021 tlaifhrgvd gqwdlsnyhl ldlgrphhsi rcmtvvhdkv wcgyrnkiyv vqpkamkiek
1081 sfdahprkes qvrqlawvgd gvwvsirlds tlrlyhahty qhlqdvdiep yvskmlgtgk
1141 lgfsfvrita lmvscnrlwv gtgngviisi pltetnktsg vpgnrpgsvi rvygdensdk
1201 vtpgtfipyc smahaqlcfh ghrdavkffv avpgqvispq ssssgtdltg dkagpsaqep
1261 gsqtplksml visggegyid frmgdegges ellgedlple psvtkaersh livwqvmygn
1321 e
```

[0837] 精子相关抗原9,C-Jun-氨基末端激酶相互作用蛋白4同种型2,NP_001123999.1

[0838]
```
   1 meledgvvyq eepggsgavm servsglags iyreferlig rydeevvkel mplvvavlen
  61 ldsvfaqdqe hqvelellrd dneqlitqye rekalrkhae ekfiefedsq eqekkdlqtr
 121 veslesqtrq lelkaknyad qisrleerea elkkeynalh qrhtemihny mehlertklh
 181 qlsgsdqles tahsrirker pislgifplp agdglltpda qkggetpgse qwkfqelsqp
 241 rshtslkdel sdvsqggska ttpastansd vatiptdtpl keenegfvkv tdapnkseis
```

[0839]

```
 301 khievqvaqe trnvstgsae neeksevqai iestpeldmd kdlsgykgss tptkgienka
 361 fdrnteslfe elssagsgli gdvdegadll gmgrevenli lentqlletk nalnivkndl
 421 iakvdeltce kdvlqgelea vkqaklklee knreleeelr karaeaedar qkakdddsd
 481 iptaqrkrft rvemarvlme rnqykerlme lqeavrwtem irasrenpam qekkrssiwq
 541 fvptrfsrlf ssssnttkkp eppvnlkyna ptshvtpsvk krsstlsqlp gdkskafdfl
 601 seeteaslas rreqkreqyr qvkahvqked grvqafgwsl pqkykqvtng qgenkmknlp
 661 vpvylrplde kdtsmklwca vgvnlsggkt rdggsvvgas vfykdvagld tegskqrsas
 721 qssldkldqe lkeqqkelkn qeelsslvwi ctsthsatkv liidavqpgn ildsftvcns
 781 hvlciasvpg aretdypage dlsesgqvdk aslcgsmtsn ssaetdsllg gitvvgcsae
 841 gvtgaatsps tngaspvmdk ppemeaense vdenvptaee ateategnag saedtvdisq
 901 tgvytehvft dplgvqiped lspvyqssnd sdaykdqisv lpneqdlvre eaqkmssllp
 961 tmwlgaqngc lyvhssvaqw rkclhsiklk dsilsivhvk givlvaladg tlaifhrgvd
1021 gqwdlsnyhl ldlgrphhsi rcmtvvhdkv wcgyrnkiyv vqpkamkiek sfdahprkes
1081 qvrqlawvgd gvwvsirlds tlrlyhahty qhlqdvdiep yvskmlgtgk lgfsfvrita
1141 lmvscnrlwv gtgngviisi pltetnktsg vpgnrpgsvi rvygdensdk vtpgtfipyc
1201 smahaqlcfh ghrdavkffv avpgqvispq ssssgtdltg dkagpsaqep gsqtplksml
1261 visggegyid frmgdegges ellgedlple psvtkaersh livwqvmygn e
```

[0840] 精子相关抗原9,C-Jun-氨基末端激酶相互作用蛋白4同种型3,NP_003962.3

[0841]

```
   1 meledgvvyq eepggsgavm servsglags iyreferlig rydeevvkel mplvvavlen
  61 ldsvfaqdqe hqvelellrd dneqlitqye rekalrkhae ekfiefedsq eqekkdlqtr
 121 veslesqtrq lelkaknyad qisrleerea elkkeynalh qrhtemihny mehlertklh
 181 qlsgsdqles tahsrirker pislgifplp agdglltpda qkggetpgse qwkfqelsqp
 241 rshtslkdel sdvsqggska ttpastansd vatiptdtpl keenegfvkv tdapnkseis
 301 khievqvaqe trnvstgsae neeksevqai iestpeldmd kdlsgykgss tptkgienka
 361 fdrnteslfe elssagsgli gdvdegadll gmgrevenli lentqlletk nalnivkndl
 421 iakvdeltce kdvlqgelea vkqaklklee knreleeelr karaeaedar qkakdddsd
 481 iptaqrkrft rvemarvlme rnqykerlme lqeavrwtem irasrenpam qekkrssiwq
 541 ffsrlfssss nttkkpeppv nlkynaptsh vtpsvkkrss tlsqlpgdks kafdflseet
 601 easlasrreq kreqyrqvka hvqkedgrvq afgwslpqky kqvtngqgen kmknlpvpvy
 661 lrpldekdts mklwcavgvn lsggktrdgg svvgasvfyk dvagldtegs kqrsasqssl
 721 dkldqelkeq qkelknqeel sslvwictst hsatkvliid avqpgnilds ftvcnshvlc
 781 iasvpgaret dypagedlse sgqvdkaslc gsmtsnssae tdsllggitv vgcsaegvtg
 841 aatspstnga spvmdkppem eaensevden vptaeeatea tegnagsaed tvdisqtgvy
 901 tehvftdplg vqipedlspv yqssndsday kdqisvlpne qdlvreeaqk mssllptmwl
 961 gaqngclyvh ssvaqwrkcl hsiklkdsil sivhvkgivl valadgtlai fhrgvdgqwd
1021 lsnyhlldlg rphhsircmt vvhdkvwcgy rnkiyvvqpk amkieksfda hprkesqvrq
1081 lawvgdgvwv sirldstlrl yhahtyqhlq dvdiepyvsk mlgtgklgfs fvritalmvs
1141 cnrlwvgtgn gviisiplte tnktsgvpgn rpgsvirvyg densdkvtpg tfipycsmah
1201 aqlcfhghrd avkffvavpg qvispqssss gtdltgdkag psaqepgsqt plksmlvisg
1261 gegyidfrmg deggesellg edlplepsvt kaershlivw qvmygne
```

[0842] 精子相关抗原9,C-Jun-氨基末端激酶相互作用蛋白4同种型4,NP_001238900.1

[0843]

```
   1 mspgcmllfv fgfvggavvi nsailvslsv lllvhfsist gvpaltqnlp rilrkerpis
  61 lgifplpagd glltpdaqkg getpgseqwk fqelsqprsh tslkdelsdv sqggskattp
 121 astansdvat iptdtplkee negfvkvtda pnkseiskhi evqvaqetrn vstgsaenee
 181 ksevqaiies tpeldmdkdl sgykgsstpt kgienkafdr nteslfeels sagsgligdv
 241 degadllgmg revenlilen tqlletknal nivkndliak vdeltcekdv lqgeleavkq
 301 aklkleeknr eleeelrkar aeaedarqka kddddsdipt aqrkrftrve marvlmernq
 361 ykerlmelqe avrwtemira srenpamqek krssiwqffs rlfssssntt kkpeppvnlk
 421 ynaptshvtp svkkrsstls qlpgdkskaf dflseeteas lasrreqkre qyrqvkahvq
 481 kedgrvqafg wslpqkykqv tngqgenkmk nlpvpvylrp ldekdtsmkl wcavgvnlsg
 541 gktrdggsvv gasvfykdva gldtegskqr sasqssldkl dqelkeqqke lknqeelssl
 601 vwictsthsa tkvliidavq pgnildsftv cnshvlcias vpgaretdyp agedlsesgq
 661 vdkaslcgsm tsnssaetds llggitvvgc saegvtgaat spstngaspv mdkppemeae
 721 nsevdenvpt aeeateateg nagsaedtvd isqtgvyteh vftdplgvqi pedlspvyqs
 781 sndsdaykdq isvlpneqdl vreeaqkmss llptmwlgaq ngclyvhssv aqwrkclhsi
 841 klkdsilsiv hvkgivlval adgtlaifhr gvdgqwdlsn yhlldlgrph hsircmtvvh
 901 dkvwcgyrnk iyvvqpkamk ieksfdahpr kesqvrqlaw vgdgvwvsir ldstlrlyha
 961 htyqhlqdvd iepyvskmlg tgklgfsfvr italmvscnr lwvgtgngvi isipltetvi
1021 lhqgrllglr anktsgvpgn rpgsvirvyg densdkvtpg tfipycsmah aqlcfhghrd
1081 avkffvavpg qvispqssss gtdltgdkag psaqepgsqt plksmlvisg gegyidfrmg
1141 deggesellg edlplepsvt kaershlivw qvmygne
```

[0844] SGT1同源物,MIS12动粒复合物组装辅伴侣,蛋白SGT1同源物同种型A,NP_

006695.1

[0845]
```
  1 maaaaagtat sqrffqsfsd alidedpqaa leeltkaleq kpddaqyycq raychillgn
 61 ycvavadakk slelnpnnst amlrkgicey heknyaaale tftegqklds adanfsvwik
121 rcqeaqngse sevwthqski kydwyqtesq vvitlmiknv qkndvnvefs ekelsalvkl
181 psgedynlkl ellhpiipeq stfkvlstki eiklkkpeav rweklegqgd vptpkqfvad
241 vknlypsssp ytrnwdklvg eikeeeknek legdaalnrl fqqiysdgsd evkramnksf
301 mesggtvlst nwsdvgkrkv einppddmew kky
```

[0846] SGT1同源物,MIS12动粒复合物组装辅伴侣,蛋白SGT1同源物同种型B,NP_001124384.1

[0847]
```
  1 maaaaagtat sqrffqsfsd alidedpqaa leeltkaleq kpddaqyycq raychillgn
 61 ycvavadakk slelnpnnst amlrkgicey heknyaaale tftegqkldi etgfhrvgqa
121 glqlltssdp paldsqsagi tgadanfsvw ikrcqeaqng sesevwthqs kikydwyqte
181 sqvvitlmik nvqkndvnve fsekelsalv klpsgedynl klellhpiip eqstfkvlst
241 kieiklkkpe avrweklegq gdvptpkqfv advknlypss spytrnwdkl vgeikeeekn
301 eklegdaaln rlfqqiysdg sdevkramnk sfmesggtvl stnwsdvgkr kveinppddm
361 ewkky
```

[0848] SGT1同源物,MIS12动粒复合物组装辅伴侣,蛋白SGT1同源物同种型C,NP_001307760.1

[0849]
```
  1 mlsqkevava dakkslelnp nnstamlrkg iceyheknya aaletftegq kldsadanfs
 61 vwikrcqeaq ngsesevwth qskikydwyq tesqvvitlm iknvqkndvn vefsekelsa
121 lvklpsgedy nlklellhpi ipeqstfkvl stkieiklkk peavrwekle gqgdvptpkq
181 fvadvknlyp ssspytrnwd klvgeikeee kneklegdaa lnrlfqqiys dgsdevkram
241 nksfmesggt vlstnwsdvg krkveinppd dmewkky
```

[0850] 磺基转移酶家族1C成员2,磺基转移酶1C同种型a,NP_001047.1

[0851]
```
  1 maltsdlgkq iklkevegtl lqpatvdnws qiqsfeakpd dllictypka gttwiqeivd
 61 mieqngdvek cqraiiqhrh pfiewarppq psgvekakam psprilkthl stqllppsfw
121 ennckflyva rnakdcmvsy yhfqrmnhml pdpgtweeyf etfingkvvw gswfdhvkgw
181 wemkdrhqil flfyedikrd pkheirkvmq fmgkkvdetv ldkivqetsf ekmkenpmtn
241 rstvsksild qsissfmrkg tvgdwknhft vaqnerfdei yrrkmegtsi nfcmel
```

[0852] 磺基转移酶家族1C成员2,磺基转移酶1C同种型b,NP_789795.1

[0853]
```
  1 maltsdlgkq iklkevegtl lqpatvdnws qiqsfeakpd dllictypka gttwiqeivd
 61 mieqngdvek cqraiiqhrh pfiewarppq psetgfhhva qaglkllsss nppastsqsa
121 kitdllppsf wennckflyv arnakdcmvs yyhfqrmnhm lpdpgtweey fetfingkvv
181 wgswfdhvkg wwemkdrhqi lflfyedikr dpkheirkvm qfmgkkvdet vldkivqets
241 fekmkenpmt nrstvsksil dqsissfmrk gtvgdwknhf tvaqnerfde iyrrkmegts
301 infcmel
```

[0854] 跨膜蛋白52B,同种型1,NP_694567.1

[0855]
```
  1 mswrpqpcci sscclttdwv hlwyiwllvv igallllcgl tslcfrcccl srqqngedgg
 61 pppcevtvia fdhdstlqst itslqsvfgp aarrilavah shsslgqlps sldtlpgyee
121 alhmsrftva mcgqkapdlp pvpeekqlpp tekestrivd swn
```

[0856] 跨膜蛋白52B,同种型2前体,NP_001073283.1

[0857]
```
  1 mgvrvhvvaa sallyfills gtrceencgn pehclttdwv hlwyiwllvv igallllcgl
 61 tslcfrcccl srqqngedgg pppcevtvia fdhdstlqst itslqsvfgp aarrilavah
121 shsslgqlps sldtlpgyee alhmsrftva mcgqkapdlp pvpeekqlpp tekestrivd
181 swn
```

[0858] 核输出蛋白7,NP_055839.3

[0859]

```
   1 madhvqslaq lenlckqlye ttdtttrlqa ekalveftns pdclskcqll lergsssysq
  61 llaatcltkl vsrtnnplpl eqridirnyv lnylatrpkl atfvtqaliq lyaritklgw
 121 fdcqkddyvf rnaitdvtrf lqdsveycii gvtilsqltn einqadtthp ltkhrkiass
 181 frdsslfdif tlscnllkqa sgknlnlnde sqhgllmqll klthnclnfd figtstdess
 241 ddlctvqipt swrsafldss tlqlffdlyh sippsfsplv lsclvqiasv rrslfnnaer
 301 akflshlvdg vkrilenpqs lsdpnnyhef crllarlksn yqlgelvkve nypevirlia
 361 nftvtslqhw efapnsvhyl lslwqrlaas vpyvkateph mletytpevt kayitsrles
 421 vhiilrdgle dpledtglvq qqldqlstig rceyektcal lvqlfdqsaq syqellqsas
 481 aspmdiavqe grltwlvyii gaviggrvsf astdeqdamd gelvcrvlql mnltdsrlaq
 541 agneklelam lsffeqfrki yigdqvqkss klyrrlsevl glndetmvls vfigkiitnl
 601 kywgrcepit sktlqllndl sigyssvrkl vklsavqfml nnhtsehfsf lginnqsnlt
 661 dmrcrttfyt algrllmvdl gededqyeqf mlpltaafea vaqmfstnsf neqeakrtlv
 721 glvrdlrgia fafnaktsfm mlfewiypsy mpilqraiel wyhdpacttp vlklmaelvh
 781 nrsqrlqfdv sspngillfr etskmitmyg nriltlgevp kdqvyalklk gisicfsmlk

 841 aalsgsyvnf gvfrlygdda ldnalqtfik lllsiphsdl ldypklsqsy ysllevltqd
 901 hmnfiaslep hvimyilssi segltaldtm vctgccscld hivtylfkql srstkkrttp
 961 lnqesdrflh imqqhpemiq qmlstvlnii ifedcrnqws msrpllglil lnekyfsdlr
1021 nsivnsqppe kqqamhlcfe nlmegiernl ltknrdrftq nlsafrrevn dsmknstygv
1081 nsndmms
```

[0860]

[0861] YES原癌基因1,Src家族酪氨酸激酶,酪氨酸激酶Yes,NP_005424.1

[0862]

```
   1 mgcikskenk spaikyrpen tpepvstsvs hygaepttvs pcpsssakgt avnfsslsmt
  61 pfggssgvtp fggasssfsv vpssypaglt ggvtifvaly dyearttedl sfkkgerfqi
 121 inntegdwwe arsiatgkng yipsnyvapa dsiqaeewyf gkmgrkdaer lllnpgnqrg
 181 iflvresett kgayslsird wdeirgdnvk hykirkldng gyyittraqf dtlqklvkhy
 241 tehadglchk lttvcptvkp qtqglakdaw eipreslrle vklgqgcfge vwmgtwngtt
 301 kvaiktlkpg tmmpeaflqe aqimkklrhd klvplyavvs eepiyivtef mskgslldfl
 361 kegdgkylkl pqlvdmaaqi adgmayierm nyihrdlraa nilvgenlvc kiadfglarl
 421 iedneytarq gakfpikwta peaalygrft iksdvwsfgi lqtelvtkgr vpypgmvnre
 481 vleqvergyr mpcpqgcpes lhelmnlcwk kdpderptfe yiqsfledyf tatepqyqpg
 541 enl
```

[0863] 含卷曲螺旋域蛋白80,含卷曲螺旋域蛋白80前体,NP_955805.1,NP_955806.1

[0864]

```
   1 mtwrmgprft mllamwlvcg sephphatir gshggrkvpl vspdssrpar flrhtgrsrg
  61 ierstleepn lqplqrrrsv pvlrlarpte pparsdinga avrpeqrpaa rgspremird
 121 egssarsrml rfpsgssspn ilasfagknr vwvisaphas egyyrlmmsl lkddvycela
 181 erhiqqivlf hqageeggkv rritsegqil eqpldpslip klmsflklek gkfgmvllkk
 241 tlqveerypy pvrleamyev idqgpirrie kirqkgfvqk ckasgvegqv vaegndgggg
 301 agrpslgsek kkedprraqv pptresrvkv lrklaatapa lpqppstpra ttlppapatt
 361 vtrstsravt vaarpmttta fpttqrpwtp spshrppttt evitarrpsv senlyppsrk
 421 dqhrerpqtt rrpskatsle sftnapptti sepstraagp grfrdnrmdr rehghrdpnv
 481 vpgppkpake kppkkkaqdk ilsneyeeky dlsrptasql edelqvgnvp lkkakeskkh
 541 eklekpekek kkkmknenad kllksekqmk ksekkskqek ekskkkkggk teqdgyqkpt
 601 nkhftqspkk svadllgsfe gkrrlllita pkaennmyvq qrdeylesfc kmatrkisvi
 661 tifgpvnnst mkidhfqldn ekpmrvvdde dlvdqrlise lrkeygmtyn dffmvltdvd
 721 lrvkqyyevp itmksvfdli dtfqsrikdm ekqkkegivc kedkkqslen flsrfrwrrr
 781 llvisapnde dwaysqqlsa lsgqacnfgl rhitilkllg vgeevggvle lfpingssvv
 841 eredvpahlv kdirnyfqvs peyfsmllvg kdgnvkswyp spmwsmvivy dlidsmqlrr
 901 qemaiqqslg mrcpedeyag ygyhsyhqgy qdgyqddyrh hesyhhgypy
```

[0865] 顶体酶结合蛋白前体NP_115878.2

[0866]

```
   1 mrkpaagflp sllkvlllpl apaaaqdstq astpgsplsp teyerffall tptwkaettc
  61 rlrathgcrn ptlvqldqye nhglvpdgav csnlpyaswf esfcqfthyr csnhvyyakr
 121 vlcsqpvsil spntlkeiea saevspttmt spisphftvt erqtfqpwpe rlsnnveell
 181 qsslslggqe qapehkqeqg vehrqeptqe hkqeegqkqe eqeeeqeeeg kqeegqgtke
 241 greavsqlqt dsepkfhses lssnpssfap rvrevestpm imeniqelir saqeidemne
 301 iydensywrn qnpgsllqlp hteallvlcy siventciit ptakawkyme eeilgfgksv
 361 cdslgrrhms tcalcdfcsl kleqchseas lqrqqcdtsh ktpfvsplla sqslsignqv
 421 gspesgrfyg ldlygglhmd fwcarlatkg cedvrvsgwl qteflsfqdg dfptkicdtd
 481 yiqypnycsf ksqqclmrnr nrkvsrmrcl qnetysalsp gksedvvlrw sqefstltlg
 541 qfg
```

[0867] α甲胎蛋白,同种型1NP_001125.1

[0868]
```
  1 mkwvesifli fllnftesrt lhrneygias ildsyqctae isladlatif faqfvqeaty
 61 kevskmvkda ltaiekptgd eqssgclenq lpafleelch ekeilekygh sdccsqseeg
121 rhncflahkk ptpasiplfq vpepvtscea yeedretfmn kfiyeiarrh pflyaptill
181 waarydkiip scckaenave cfqtkaatvt kelresslln qhacavmknf gtrtfqaitv
241 tklsqkftkv nfteiqklvl dvahvhehcc rgdvldclqd gekimsyics qqdtlsnkit
301 eccklttler gqciihaend ekpeglspnl nrflgdrdfn qfssgeknif lasfvheysr
361 rhpqlavsvi lrvakgyqel lekcfqtenp lecqdkgeee lqkyiqesqa lakrscglfq
421 klgeyylqna flvaytkkap qltsselmai trkmaataat ccqlsedkll acgegaadii
481 ighlcirhem tpvnpgvgqc ctssyanrrp cfsslvvdet yvppafsddk fifhkdlcqa
541 qgvalqtmkq eflinlvkqk pqiteeqlea viadfsglle kccqgqeqev cfaeegqkli
601 sktraalgv
```

[0869] α甲胎蛋白,同种型2NP_001341646.1

[0870]
```
  1 mnkfiyeiar rhpflyapti llwaarydki ipscckaena vecfqtkaat vtkelressl
 61 lnqhacavmk nfgtrtfqai tvtklsqkft kvnfteiqkl vldvahvheh ccrgdvldcl
121 qdgerimsyi csqqdtlsnk itecckllttl ergqciihae ndekpeglsp nlnrflgdrd
```

[0871]
```
181 fnqfssgekn iflasfvhey srrhpqlavs vilrvakgyq ellekcfqte nplecqdkge
241 eelqkyiqes qalakrscgl fqklgeyylq naflvaytkk apqltsselm aitrkmaata
301 atccqlsedk llacgegaad iiighlcirh emtpvnpgvg qcctssyanr rpcfsslvvd
361 etyvppafsd dkfifhkdlc qaqgvalqtm kqeflinlvk qkpqiteeql eaviadfsgl
421 lekccqgqeq evcfaeegqk lisktraalg v
```

[0872] 缺乏于黑色素瘤1蛋白NP_001615.2

[0873]
```
   1 mplsppaqgd pgepspcrpp kkhttfhlwr skkkqqpapp dcgvfvphpl papagearal
  61 dvvdgkyvvr dsqefplhcg esqffhttse algslllesg ifkksraqpp ednrrkpvlg
 121 klgtlftagr rrnsrngles ptrsnakpls pkdvvaspkl peresersrs qssqlkqtdt
 181 seegsprenp reaegelpes ggpaappdae lsprwsssaa avavqqchen dspqleplea
 241 egepfpdatt takqlhsspg nssrqenaet parspgedas pgagheqeaf lgvrgapgsp
 301 tqerpagglg eapngapsvc aeegslgprn arsqppkgas dlpgeppaeg aahtassaqa
 361 dctarpkgha hpakvltldi ylsktegaqv depvvitpra edcgdwddme krssgrrsgr
 421 rrgsqkstds pgadaelpes aarddavfdd evapnaasdn asaekkvksp raaldggvas
 481 aaspeskpsp gtkgqlrges drskqpppas sptkrkgrsr aleavpappa sgprapakes
 541 ppkrvpdpsp vtkgtaaesg eeaaraipre lpvksssllp eikpehkrgp lpnhfngrae
 601 ggrsrelgra agapgasdad glkprnhfgv grstvttkvt lpakpkhvel nlktpknlds
 661 lgnehnpfsq pvhkgntatk islfenkrtn ssprhtdirg qrntpasskt fvgraklnla
 721 kkakemeqpe kkvmpnspqn gvlvketaie tkvtvseeei lpatrgmngd ssenqalgpq
 781 pnqddkadvq tdagclsepv asalipvkdh kllekedsea adskslvlen vtdtaqdipt
 841 tvdtkdlppt ampkpqhtfs dsqspaessp gpslslsapa pgdvpkdtcv qspissfpct
 901 dlkvsenhkg cvlpvsrqnn ekmpllelgg ettpplster speavgsecp srvlvqvrsf
 961 vlpvestqdv ssqvipesse vrevqlptch snepevvsva scappqeevl gnehshctae
1021 laaksgpqvi ppasektlpi qaqsqgsrtp lmaessptns pssgnhlatp qrpdqtvtng
1081 qdspasllni sagsddsvfd sssdmekfte iikqmdsavc mpmkrkkarm pnspaphfam
1141 ppihedhlek vfdpkvftfg lgkkkesqpe mspalhlmqn ldtksklrpk rasaeqsvlf
1201 kslhtntngn seplvmpein dkenrdvtng gikrsrleks alfssllssl pqdkifspsv
1261 tsvntmttaf stsqngslsq ssvsqptteg appcglnkeq snllpdnslk vfnfnsssts
1321 hsslkspshm ekypqkektk edldsrsnlh lpetkfsels klknddmeka nhiesviksn
1381 lpncansdtd fmglfkssry dpsisfsgms lsdtmtlrgs vqnklnprpg kvviysepdv
1441 sekcievfsd iqdcsswsls pvilikvvrg cwilyeqpnf eghsipleeg elelsglwgi
1501 edilerheea esdkpvvigs irhvvqdyrv shidlftepe glgilssyfd dteemqgfgv
1561 mqktcsmkvh wgtwliyeep gfqgvpfile pgeypdlsfw dteeayigsm rplkmggrkv
1621 efptdpkvvv yekpffegkc veletgmcsf vmeggeteea tgddhlpfts vgsmkvlrgi
1681 wvayekpgft ghqylleege yrdwkawggy ngelqslrpi lgdfsnahmi myseknfgsk
1741 gssidvlgiv anlketgygv ktqsinvlsg vwvayenpdf tgeqyildkg fytsfedwgg
1801 knckissvqp icldsftgpr rrnqihlfse pqfqghsqsf eettsqidds fstkscrvsg
1861 gswvvydgen ftgnqyvlee ghypclsamg cppgatfksl rfidvefsep tiilferedf
1921 kgkkielnae tvnlrslgfn tqirsvqvig giwvtyeygs yrgrqfllsp aevpnwyefs
1981 gcrqigslrp fvqkriyfrl rnkatglfms tngnledlkl lriqvmedvg addqiwiyqe
2041 gcikcriaed ccltivgslv tsgsklglal dqnadsqfws lksdgriysk lkpnlvldik
2101 ggtqydqnhi ilntvskekf tqvweamvly t
```

[0874] A激酶锚定蛋白4,同种型1NP_003877.2

[0875]
```
  1 mmaysdttmm sddidwlrsh rgvckvdlyn pegqqdqdrk vicfvdvstl nvedkdykda
 61 assssegnln lgsleekeii vikdtekkdq sktegsvclf kqapsdpvsv lnwllsdlqk
121 yalgfqhals pststckhkv gdtegeyhra ssencysvya dqvnidylmn rpqnlrlemt
181 aakntnnnqs psappakpps tqravispdg ecsiddlsfy vnrlsslviq mahkeikekl
241 egkskclhhs icpspgnker isprtpaski asemayeave ltaaemrgtg eesreggqks
301 flyselsnks ksgdkqmsqr eskefadsis kglmvyanqv asdmmvslmk tlkvhssgkp
361 ipasvvlkrv llrhtkeivs dlidscmknl hnitgvlmtd sdfvsavkrn lfnqwkqnat
421 dimeamlkrl vsaligeeke tksqslsyas lkagshdpkc rnqslefstm kaemkerdkg
481 kmksdpcksl tsaekvgehi lkegltiwnq kqgnsckvat kacsnkdekg ekinastdsl
541 akdlivsalk liqyhltqqt kgkdtceedc pgstmgymaq stqyekcggg qsakalsvkq
601 leshrapgps tcqkenqhld sqkmdmsniv lmliqkllne npfkcedpce genkcsepra
661 skaasmsnrs dkaeeqcqeh qeldctsgmk qangqfidkl vesvmklcli makysndgaa
721 laeleeqaas ankpnfrgtr cihsgampqn yqdslghevi vnnqcstnsl qkqlqavlqw
781 iaasqfnvpm lyfmgdkdgq leklpqvsak aaekgysvgg llqevmkfak erqpdeavgk
841 varkqlldwl lanl
```

[0876] A激酶锚定蛋白4,同种型2NP_647450.1

[0877]
```
  1 msddidwlrs hrgvckvdly npegqqdqdr kvicfvdvst lnvedkdykd aassssegnl
 61 nlgsleekei ivikdtekkd qsktegsvcl fkqapsdpvs vlnwllsdlq kyalgfqhal
121 spststckhk vgdtegeyhr assencysvy adqvnidylm nrpqnlrlem taakntnnnq

181 spsappakpp stqravispd gecsiddlsf yvnrlsslvi qmahkeikek legkskclhh
241 sicpspgnke risprtpask iasemayeav eltaaemrgt geesreggqk sflyselsnk
301 sksgdkqmsq reskefadsi skglmvyanq vasdmmvslm ktlkvhssgk pipasvvlkr
361 vllrhtkeiv sdlidscmkn lhnitgvlmt dsdfvsavkr nlfnqwkqna tdimeamlkr
421 lvsaligeek etksqslsya slkagshdpk crnqslefst mkaemkerdk gkmksdpcks
481 ltsaekvgeh ilkegltiwn qkqgnsckva tkacsnkdek gekinastds lakdlivsal
541 kliqyhltqq tkgkdtceed cpgstmgyma qstqyekcgg gqsakalsvk qleshrapgp
601 stcqkenqhl dsqkmdmsni vlmliqklln enpfkcedpc egenkcsepr askaasmsnr
661 sdkaeeqcqe hqeldctsgm kqangqfidk lvesvmklcl imakysndga alaeleeqaa
721 sankpnfrgt rcihsgampq nyqdslghev ivnnqcstns lqkqlqavlq wiaasqfnvp
781 mlyfmgdkdg qleklpqvsa kaaekgysvg gllqevmkfa kerqpdeavg kvarkqlldw
841 llanl
```

[0879] ALK酪氨酸激酶受体,同种型1NP_004295.2

[0880]
```
  1 mgaigllwll plllstaavg sgmgtgqrag spaagpplqp replsysrlq rkslavdfvv
 61 pslfrvyard lllppsssel kagrpeargs laldcapllr llgpapgvsw tagspapaea
121 rtlsrvlkgg svrklrrakq lvlelgeeai legcvgppge aavgllqfnl selfswwirq
181 gegrlrirlm pekkasevgr egrlsaaira sqprllfqif gtghsslesp tnmpspspdy
241 ftwnltwimk dsfpflshrs ryglecsfdf pceleysppl hdlrnqswsw rripseeasq
301 mdlldgpgae rskemprgsf lllntsadsk htilspwmrs ssehctlavs vhrhlqpsgr
361 yiaqllphne aareillmpt pgkhgwtvlq grigrpdnpf rvaleyissg nrslsavdff
421 alkncsegts pgskmalqss ftcwngtvlq lgqacdfhqd caqgedesqm crklpvgfyc
481 nfedgfcgwt qgtlsphtpq wqvrtlkdar fqdhqdhall lsttdvpase satvtsatfp
541 apiksspcel rmswlirgvl rgnvslvlve nktgkeqgrm vwhvaayegl slwqwmvlpl
601 ldvsdrfwlq mvawwgqgsr aivafdnisi sldcyltisg edkilqntap ksrnlfernp
661 nkelkpgens prqtpifdpt vhwlfttcga sgphgptqaq cnnayqnsnl svevgsegpl
721 kgiqiwkvpa tdtysisgyg aaggkggknt mmrshgvsvl gifnlekddm lyilvgqqge
781 dacpstnqli qkvcigennv ieeeirvnrs vhewaggggg gggatyvfkm kdgvpvplii
841 aaggggrayg aktdtfhper lennssvlgl ngnsgaaggg ggwndntsll wagkslqega
901 tgghscpqam kkwgwetrgg fggggggcss gggggggyigg naasnndpem dgedgvsfis
961 plgilytpal kvmeghgevn ikhylncshc evdechmdpe shkvicfcdh gtvlaedgvs
1021 civsptpeph lplslilsvv tsalvaalvl afsgimivyr rkhqelqamq melqspeykl
1081 sklrtstimt dynpnycfag ktssisdlke vprknitlir glghgafgev yegqvsgmpn
1141 dpsplqvavk tlpevcseqd eldflmeali iskfnhqniv rcigvslqsl prfillelma
1201 ggdlksflre trprpsqpss lamldllhva rdiacgcqyl eenhfihrdi aarncclltcp
1261 gpgrvakigd fgmardiyra syyrkggcam lpvkwmppea fmegiftskt dtwsfgvllw
1321 eifslgympy psksnqevle fvtsggrmdp pkncpgpvyr imtqcwqhqp edrpnfaiil
1381 erieyctqdp dvintalpie ygplveeeek vpvrpkdpeg vppllvsqqa kreeerspaa
1441 ppplpttssg kaakkptaae isvrvprgpa vegghvnmaf sqsnppselh kvhgsrnkpt
1501 slwnptygsw ftekptkknn piakkephdr gnlglegsct vppnvatgrl pgaslleps
1561 sltanmkevp lfrlrhfpcg nvnygyqqqg lpleaatapg aghyedtilk sknsmnqpgp
```

[0881] ALK酪氨酸激酶受体,同种型2NP_001340694.1

[0882]
```
  1 mqmelqspey klsklrtsti mtdynpnycf agktssisdl kevprknitl irglghgafg
 61 evyegqvsgm pndpsplqva vktlpevcse qdeldflmea liiskfnhqn ivrcigvslq
121 slprfillel maggdlksfl retrprpsqp sslamldllh vardiacgcq yleenhfihr
181 diaarncllt cpgpgrvaki gdfgmardiy rasyyrkggc amlpvkwmpp eafmegifts
241 ktdtwsfgvl lweifslgym pypsksnqev lefvtsggrm dppkncpgpv yrimtqcwqh
301 qpedrpnfai ilerieyctq dpdvintalp ieygplveee ekvpvrpkdp egvppllvsq
361 qakreeersp aappplptts sgkaakkpta aeisvrvprg pavegghvnm afsqsnppse
421 lhkvhgsrnk ptslwnptyg swftekptkk nnpiakkeph drgnlglegs ctvppnvatg
481 rlpgaslle pssltanmke vplfrlrhfp cgnvnygyqq qglpleaata pgaghyedti
541 lksknsmnqp gp
```

[0883] 血管生成素-2,同种型a NP_001138.1

[0884]
```
  1 mwqivfftls cdlvlaaayn nfrksmdsig kkqyqvqhgs csytfllpem dncrsssspy
 61 vsnavqrdap leyddsvqrl qvlenimenn tqwlmkleny iqdnmkkemv eiqqnavqnq
121 tavmieigtn llnqtaeqtr kltdveaqvl nqttrlelql lehslstnkl ekqildqtse
181 inklqdknsf lekkvlamed khiiqlqsik eekdqlqvlv skqnsiieel ekkivtatvn
241 nsvlqkqqhd lmetvnnllt mmstsnsakd ptvakeeqis frdcaevfks ghttngiytl
301 tfpnsteeik aycdmeaggg gwtiiqrred gsvdfqrtwk eykvgfgnps geywlgnefv
361 sqltnqqryv lkihlkdweg neayslyehf ylsseelnyr ihlkgltgta gkissisqpg
421 ndfstkdgdn dkcickcsqm ltggwwfdac gpsnlngmyy pqrqntnkfn gikwyywkgs
481 gyslkattmm irpadf
```

[0885] 血管生成素-2,同种型b NP_001112359.1

[0886]
```
  1 mwqivfftls cdlvlaaayn nfrksmdsig kkqyqvqhgs csytfllpem dncrsssspy
 61 vsnavqrdap leyddsvqrl qvlenimenn tqwlmkleny iqdnmkkemv eiqqnavqnq
121 tavmieigtn llnqtaeqtr kltdveaqvl nqttrlelql lehslstnkl ekqildqtse
181 inklqdknsf lekkvlamed khiiqlqsik eekdqlqvlv skqnsiieel ekkivtatvn
241 nsvlqkqqhd lmetvnnllt mmstsnskdp tvakeeqisf rdcaevfksg httngiytlt
301 fpnsteeika ycdmeagggg wtiiqrredg svdfqrtwke ykvgfgnpsg eywlgnefvs
361 qltnqqryvl kihlkdwegn eayslyehfy lsseelnyri hlkgltgtag kissisqpgn
421 dfstkdgdnd kcickcsqml tggwwfdacg psnlngmyyp qrqntnkfng ikwyywkgsg
481 yslkattmmi rpadf
```

[0887] 血管生成素-2,同种型c NP_001112360.1

[0888]
```
  1 mwqivfftls cdlvlaaayn nfrksmdsig kkqyqvqhgs csytfllpem dncrsssspy
 61 vsnavqrdap leyddsvqrl qvlenimenn tqwlmkvlnq ttrlelqlle hslstnklek
121 qildqtsein klqdknsfle kkvlamedkh iiqlqsikee kdqlqvlvsk qnsiieelek
181 kivtatvnns vlqkqqhdlm etvnnlltmm stsnsakdpt vakeeqisfr dcaevfksgh
241 ttngiytltf pnsteeikay cdmeaggggw tiiqrredgs vdfqrtwkey kvgfgnpsge
301 ywlgnefvsq ltnqqryvlk ihlkdwegne ayslyehfyl sseelnyrih lkgltgtagk
361 issisqpgnd fstkdgdndk cickcsqmlt ggwwfdacgp snlngmyypq rqntnkfngi
421 kwyywkgsgy slkattmmir padf
```

[0889] 血管生成素-1,同种型1前体NP_001137.2

[0890]
```
  1 mtvflsfafl aailthigcs nqrrspensg rrynriqhgq caytfilpeh dgncresttd
 61 qyntnalqrd aphvepdfss qklqhlehvm enytqwlqkl enyivenmks emaqiqqnav
121 qnhtatmlei gtsllsqtae qtrkltdvet qvlnqtsrle iqllenslst yklekqllqq
181 tneilkihek nsllehkile megkhkeeld tlkeekenlq glvtrqtyii qelekqlnra
241 ttnnsvlqkq qlelmdtvhn lvnlctkegv llkggkreee kpfrdcadvy qagfnksgiy
301 tiyinnmpep kkvfcnmdvn gggwtviqhr edgsldfqrg wkeykmgfgn psgeywlgne
361 fifaitsqrq ymlrielmdw egnraysqyd rfhignekqn yrlylkghtg tagkqsslil
421 hgadfstkda dndncmckca lmltggwwfd acgpsnlngm fytagqnhgk lngikwhyfk
481 gpsyslrstt mmirpldf
```

[0891] 血管生成素-1,同种型2前体NP_001186788.1

[0892]
```
  1 mtvflsfafl aailthigcs nqrrspensg rrynriqhgq caytfilpeh dgncresttd
 61 qyntnalqrd aphvepdfss qklqhlehvm enytqwlqkl enyivenmks emaqiqqnav
121 qnhtatmlei gtsllsqtae qtrkltdvet qvlnqtsrle iqllenslst yklekqllqq
181 tneilkihek nsllehkile megkhkeeld tlkeekenlq glvtrqtyii qelekqlnra
241 ttnnsvlqkq qlelmdtvhn lvnlctkevl lkggkreeek pfrdcadvyq agfnksgiyt
301 iyinnmpepk kvfcnmdvng ggwtviqhre dgsldfqrgw keykmgfgnp sgeywlgnef
361 ifaitsqrqy mlrielmdwe gnraysqydr fhignekqny rlylkghtgt agkqsslilh
421 gadfstkdad ndncmckcal mltggwwfda cgpsnlngmf ytagqnhgkl ngikwhyfkg
481 psyslrsttm mirpldf
```

[0893] 血管生成素-1,同种型3前体NP_001300980.1

[0894]
```
  1 megkhkeeld tlkeekenlq glvtrqtyii qelekqlnra ttnnsvlqkq qlelmdtvhn
 61 lvnlctkegv llkggkreee kpfrdcadvy qagfnksgiy tiyinnmpep kkvfcnmdvn
121 gggwtviqhr edgsldfqrg wkeykmgfgn psgeywlgne fifaitsqrq ymlrielmdw
181 egnraysqyd rfhignekqn yrlylkghtg tagkqsslil hgadfstkda dndncmckca
241 lmltggwwfd acgpsnlngm fytagqnhgk lngikwhyfk gpsyslrstt mmirpldf
```

[0895] 锚蛋白重复结构域蛋白30A NP_443723.2

[0896]
```
  1 mtkrkktinl niqdaqkrta lhwacvnghe evvtflvdrk cqldvldgeh rtplmkalqc
 61 hqeacanili dsgadinlvd vygntalhya vyseilsvva kllshgavie vhnkasltpl
121 llsitkrseq ivefllikna nanavnkykc talmlavchg sseivgmllq qnvdvfaadi
181 cgvtaehyav tcgfhhiheq imeyirklsk nhqntnpegt sagtpdeaap laertpdtae
241 slvektpdea aplvertpdt aeslvektpd eaaslvegts dkiqclekat sgkfeqsaee
301 tpreitspak etsekftwpa kgrprkiawe kkedtpreim spaketsekf twaakgrprk
361 iawekketpv ktgcvarvts nktkvlekgr skmiacptke sstkasandq rfpseskqee
421 deeyscdsrs lfessakiqv cipesiyqkv meinreveep pkkpsafkpa iemqnsvpnk
481 afelkneqtl radpmfppes kqkdyeensw dseslcetvs qkdvclpkat hqkeidking
541 kleespnkdg llkatcgmkv siptkalelk dmqtfkaepp gkpsafepat emqksvpnka
601 lelkneqtlr adeilpsesk qkdyeenswd teslcetvsq kdvclpkaah qkeidkingk
661 legspvkdgl lkancgmkvs iptkalelmd mqtfkaeppe kpsafepaie mqksvpnkal
721 elkneqtlra deilpseskq kdyeesswds eslcetvsqk dvclpkathq keidkingkl
781 eespdndgfl kapcrmkvsi ptkalelmdm qtfkaeppek psafepaiem qksvpnkale
841 lkneqtlrad qmfpseskqk kveenswdse slretvsqkd vcvpkathqk emdkisgkle
901 dstslskild tvhscerare lqkdhceqrt gkmeqmkkkf cvlkkklsea keiksqlenq
961 kvkweqelcs vrltlnqeee krrnadilne kireelgrie eqhrkelevk qqleqalriq
1021 dielksvesn lnqvshthen enyllhencm lkkeiamlkl eiatlkhqyq ekenkyfedi
1081 kilkeknael qmtlklkees ltkrasqysg qlkvliaent mltsklkekq dkeileaeie
1141 shhprlasav qdhdqivtsr ksqepafhia gdaclqrkmn vdvsstiynn evlhqplsea
1201 qrkskslkin lnyagdalre ntlvsehaqr dqretqcqmk eaehmyqneq dnvnkhteqq
1261 esldqklfql qsknmwlqqq lvhahkkadn kskitidihf lerkmqhhll kekneeifny
1321 nnhlknriyq yekekaeten s
```

[0898] 雄激素受体,同种型1NP_000035.2

[0899]
```
  1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv reviqnpgpr hpeaasaapp gasllllqqq
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
181 lkdilseast mqllqqqqqe avsegsssgr areasgapts skdnylggts tisdnakelc
241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllgvppavr ptpcaplaec kgsllddsag
301 kstedtaeys pfkggytkgl egeslgcsgs aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhgagaa
421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
481 ygytrppqgl agqesdftap dvwypggmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrl
541 etardhvlpi dyyfppqktc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
601 dctidkfrrk ncpscrlrkc yeagmtlgar klkklgnlkl qeegeasstt spteettqkl
661 tvshiegyec qpiflnvlea iepgvvcagh dnnqpdsfaa llsslnelge rqlvhvvkwa
721 kalpgfrnlh vddqmaviqy swmglmvfam gwrsftnvns rmlyfapdlv fneyrmhksr
781 mysqcvrmrh lsqefgwlqi tpqeflcmka lllfsiipvd glknqkffde lrmnyikeld
841 riiackrknp tscsrrfyql tklldsvqpi arelhqftfd llikshmvsv dfpemmaeii
901 svqvpkilsg kvkpiyfhtq
```

[0900] 雄激素受体,同种型2NP_001011645.1

[0901]
```
  1 milwlhslet ardhvlpidy yfppqktcli cgdeasgchy galtcgsckv ffkraaegkq
 61 kylcasrndc tidkfrrknc pscrlrkcye agmtlgarkl kklgnlklqe egeassttsp
121 teettqkltv shiegyecqp iflnvleaie pgvvcaghdn nqpdsfaall sslnelgerq
181 lvhvvkwaka lpgfrnlhvd dqmaviqysw mglmvfamgw rsftnvnsrm lyfapdlvfn
241 eyrmhksrmy sqcvrmrhls qefgwlqitp qeflcmkall lfsiipvdgl knqkffdelr
301 mnyikeldri iackrknpts csrrfyqltk lldsvqpiar elhqftfdll ikshmvsvdf
361 pemmaeiisv qvpkilsgkv kpiyfhtq
```

[0902] 雄激素受体,同种型3NP_001334990.1

[0903]
```
  1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv reviqnpgpr hpeaasaapp gasllllqqq
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
181 lkdilseast mqllqqqqqe avsegsssgr areasgapts skdnylggts tisdnakelc
241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllgvppavr ptpcaplaec kgsllddsag
301 kstedtaeys pfkggytkgl egeslgcsgs aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhgagaa
421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
481 ygytrppqgl agqesdftap dvwypggmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrl
541 etardhvlpi dyyfppqktc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
601 dctidkfrrk ncpscrlrkc yeagmtlgek frvgnckhlk mtrp
```

[0904] 雄激素受体,同种型4NP_001334992.1

[0905]
```
  1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv reviqnpgpr hpeaasaapp gasllllqqq
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
181 lkdilseast mqllqqqqqe avsegsssgr areasgapts skdnylggts tisdnakelc
241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllgvppavr ptpcaplaec kgsllddsag
301 kstedtaeys pfkggytkgl egeslgcsgs aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhgagaa
421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
481 ygytrppqgl agqesdftap dvwypggmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrl
541 etardhvlpi dyyfppqktc licgdeasgc hygaltcgsc kvffkraaeg kqkylcasrn
601 dctidkfrrk ncpscrlrkc yeagmtlgaa vvvserilrv fgvsewlp
```

[0906] 雄激素受体,同种型5NP_001334993.1

[0907]
```
  1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv reviqnpgpr hpeaasaapp gasllllqqq
```

[0908]
```
 61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq etsprqqqqq qgedgspqah rrgptgylvl deeqqpsqpq
121 salechperg cvpepgaava askglpqqlp appdeddsaa pstlsllgpt fpglsscsad
181 lkdilseast mqllqqqqqe avsegsssgr areasgapts skdnylggts tisdnakelc
241 kavsvsmglg vealehlspg eqlrgdcmya pllgvppavr ptpcaplaec kgsllddsag
301 kstedtaeys pfkggytkgl egeslgcsgs aaagssgtle lpstlslyks galdeaaayq
361 srdyynfpla lagppppppp phpharikle npldygsawa aaaaqcrygd laslhgagaa
421 gpgsgspsaa assswhtlft aeegqlygpc gggggggggg gggggggggg gggeagavap
481 ygytrppqgl agqesdftap dvwypggmvs rvpypsptcv ksemgpwmds ysgpygdmrn
541 trrkrlwkli irsinscics pretevpvrq qk
```

[0909] ATP酶H+转运辅助蛋白1NP_001174.2

[0910]
```
  1 mmaamatarv rmgprcaqal wrmpwlpvfl slaaaaaaaa aeqqvplvlw ssdrdlwapa
 61 adtheghits dlqlstyldp alelgprnvl lflqdklsie dftayggvfg nkqdsafsnl
121 enaldlapss lvlpavdwya vstlttylqe klgasplhvd latlrelkln aslpalllir
181 lpytassglm aprevltgnd evigqvlstl ksedvpytaa ltavrpsrva rdvavvaggl
241 grqllqkqpv spvihppvsy ndtaprilfw aqnfsvaykd qwedltpltf gvqelnltgs
301 fwndsfarls ltyerlfgtt vtfkfilanr lypvsarhwf tmerlevhsn gsvayfnasq
361 vtgpsiysfh ceyvsslskk gsllvartqp spwqmmlqdf qiqafnvmge qfsyasdcas
421 ffspgiwmgl ltslfmlfif tyglhmilsl ktmdrfddhk gptisltqiv
```

[0911] B黑色素瘤抗原1前体NP_001178.1

[0912] 1maaravflal saqllqarlm keespvvswr lepedgtalc fif BCR/ABL融合蛋白e14ab NG_050673.1

```
   1 gcacctgcag ggagggcagg cagctagcct gaaggctgat ccccccttcc tgttagcact
  61 tttgatggga ctagtggact ttggttcaga aggaagagct atgcttgtta gggcctcttg
 121 tctcctccca ggagtggaca aggtgggtta ggagcagttt ctccctgagt ggctgctgct
 181 gggtggttga ggagatgcac ggcttctgtt cctagtcaca aggctgcagc agacgctcct
 241 cagatgctct gtgccttgga tctggcccca ctcccgtcct cccagccctc ctctcctcca
 301 gctacctgcc agccggcact tttggtcaag ctgttttgca ttcactgttg cacatatgct
 361 cagtcacaca cacagcatac gctatgcaca tgtgtccaca cacaccccac ccacatccca
 421 catcaccccg acccccctctg ctgtccttgg aaccttatta cacttcgagt cactggtttg
 481 cctgtattgt gaaaccagct ggatcctgag atccccaaga cagaaatcat gatgagtatg
 541 tttttggccc atgacactgg cttaccttgt gccaggcaga tggcagccac acagtgtcca
 601 ccggatggtt gattttgaag cagagttagc ttgtcacctg cctccctttc ccgggacaac
 661 agaagctgac ctctttgatc tcttgcgcag atgatgagtc tccggggctc tatgggtttc
 721 tgaatgtcat cgtccactca gccactggat ttaagcagag ttcaagtaag tactggtttg
 781 gggaggaggg ttgcagcggc cgagccaggg tctccaccca ggaaggactc atcgggcagg
 841 gtgtggggaa acagggaggt tgttcagatg accacgggac acctttgacc ctggccgctg
 901 tggagtgttt gtgctggttg atgccttctg ggtgtggaat tgtttttccc ggagtggcct
 961 ctgccctctc ccctagcctg tctcagatcc tgggagctgg tgagctgccc cctgcaggtg
1021 gatcgagtaa ttgcaggggt ttggcaagga ctttgacaga catccccagg ggtgcccggg
1081 agtgtggggt ccaagccagg agggctgtca gcagtgcacc ttcaccccac agcagagcag
1141 atttggctgc tctgtcgagc tggatggata ctacttttt tttcctttcc ctctaagtgg
1201 gggtctcccc cagctactgg agctgtcaga acagtgaagg ctggtaacac atgagttgca
1261 ctgtgtaagt ttctcgaggc cgggcgcagt ggctcatgcc tgtaatccca gcactttggg
1321 aggctgaggc aggtggatcg cttgagctca ggagttggag accagcctga ccaacatggt
1381 gaaaccctgt gtctactaaa aatacaaaga ttagccgggc taggcagtgg gcacctgtaa
1441 tcacaactgc ttgggaggct gagggaagag aatcgcttga acccaggagg cggaggttgc
1501 agtgagccga gcttgtgcca ctgcattcca gcctgggcga cagagcaaga ctccgcctca
1561 aaaaaaaaaa aaaaaagttc ctagaaacag caaaatgtgg agacagaaag cttaccaggg
1621 attgttgggg aatggggttg ggagagagga ctaactgcag atgaacccaa gggggacttt
1681 ttaggtgaga gcagtgtcgt gaaaagactg tggtgctgtt tgcgctcaca tttacatttc
1741 ctaaaattct ttaaacccta cacttggaat ggatgaatta catgacatgc agattgcacc
1801 ttcataacat aatctttctc ctgggcccct gtctctggct gcctcataaa cgctggtgtt
1861 tccctcgtgg gcctccctgc atccctgcat ctcctcccgg gtcctgtctg tgagcaatac
1921 agcgtgacac cctacgctgc cccgtggtcc cgggcttgtc tctccttgcc tccctgttac
1981 ctttctttct atctcttcct tgccccgtgc actcaacctt gcatccccaa accaaaccta
2041 ttattcatgg accccaaact tgttcctctt atgtcctgtc cctttgaggg gcaccaccat
2101 ccacccgcat ggccaagcca gaaaccgtgg tctgctctcc ctccgttaaa tgccattctc
2161 catcagtgag gcttcttagt catctctggc tgcctggcca ggccctggct gtggcctcct
2221 ccctggtctt tgtagctctg gatatccctg cagaaagggt ccccactacc aggcctctcc
2281 atccccagtc tcaggtagtt tttctaaaat gcaaacccca ccctgcaact taccgcccac
2341 agcccagccc actcttctcc aggcctcgcc tccctccctt ccccctgcac cccacgactt
2401 ctccagcact gagctgcttc ctgtgcccca cagtggcctg gagtcccctt tgccttaact

2461 ctttgcccca tagtacagcg gggtctgctc tgattgtagg ggcttcccac atcccccagg
2521 atggctgccc tctgctgtgg catcactgtg taacaatggc gtgtacacct ctctgtcccc
2581 accagtgcag ggcccttctc atcgtagggg ctttagctgg ggtttgtgga tcgactgagt
2641 gaacgaatgt tgtgggaagt cccgtttccc agccgcaccc agggaaattc cacagagcgg
2701 gcaggggcat cgcatgaggt gctggtgttc acgccagacc acaattaggt gtttaatttt
2761 taaaaagaaa gttacaacct tttttttta ttttatttt ttctgattct gcaaataaca
2821 cctgctctta cagaccatgt gggtgatgtg gaaaagacct gtgaccttct ccatgtccac
2881 ttctccccac agatctgtac tgcaccctgg aggtggattc ctttgggtat tttgtgaata
2941 aagcaaagac gcgcgtctac agggacacag ctgagcca
```

[0913]

[0914]

[0915] 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B-raf,同种型1NP_004324.2

```
   1 maalsggggg gaepgqalfn gdmepeagag agaaassaad paipeevwni kqmikltqeh
  61 iealldkfgg ehnppsiyle ayeeytskld alqqreqqll eslgngtdfs vsssasmdtv
 121 tsssssslsv lpsslsvfqn ptdvarsnpk spqkpivrvf lpnkqrtvvp arcgvtvrds
 181 lkkalmmrgl ipeccavyri qdgekkpigw dtdiswltge elhvevlenv pltthnfvrk
 241 tfftlafcdf crkllfqgfr cqtcgykfhq rcstevplmc vnydqldllf vskffehhpi
 301 pqeeaslaet altsgsspsa pasdsigpqi ltspspsksi pipqpfrpad edhrnqfgqr
 361 drsssapnvh intiepvnid dlirdqgfrg dggsttglsa tppaslpgsl tnvkalqksp
 421 gpqrerksss ssedrnrmkt lgrrdssddw eipdgqitvg qrigsgsfgt vykgkwhgdv
 481 avkmlnvtap tpqqlqafkn evgvlrktrh vnillfmgys tkpqlaivtq wcegsslyhh
 541 lhiietkfem iklidiarqt aqgmdylhak siihrdlksn niflhedltv kigdfglatv
 601 ksrwsgshqf eqlsgsilwm apevirmqdk npysfqsdvy afgivlyelm tgqlpysnin
 661 nrdqiifmvg rgylspdlsk vrsncpkamk rlmaeclkkk rderplfpqi lasiellars
 721 lpkihrsase pslnragfqt edfslyacas pktpiqaggy gafpvh
```

[0916]

[0917] 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B-raf,同种型2NP_001341538.1

[0918]
```
  1 maalsggggg gaepgqalfn gdmepeagag agaaassaad paipeevwni kqmikltqeh
 61 iealldkfgg ehnppsiyle ayeeytskld alqqreqqll eslgngtdfs vsssasmdtv
121 tsssssslsv lpsslsvfqn ptdvarsnpk spqkpivrvf lpnkqrtvvp arcgvtvrds
181 lkkalmmrgl ipeccavyri qdgekkpigw dtdiswltge elhvevlenv pltthnfvrk
241 tfftlafcdf crkllfqgfr cqtcgykfhq rcstevplmc vnydqldllf vskffehhpi
301 pqeeaslaet altsgsspsa pasdsigpqi ltspspsksi pipqpfrpad edhrnqfgqr
361 drsssapnvh intiepvnid dlirdqgfrg dggsttglsa tppaslpgsl tnvkalqksp
421 gpqrerksss ssedrnrmkt lgrrdssddw eipdgqitvg qrigsgsfgt vykgkwhgdv
481 avkmlnvtap tpqqlqafkn evgvlrktrh vnillfmgys tkpqlaivtq wcegsslyhh
541 lhiietkfem iklidiarqt aqgmdylhak siihrdlksn niflhedltv kigdfglatv
601 ksrwsgshqf eqlsgsilwm apevirmqdk npysfqsdvy afgivlyelm tgqlpysnin
661 nrdqiifmvg rgylspdlsk vrsncpkamk rlmaeclkkk rderplfpqi lasiellars
721 lpkihrsase pslnragfqt edfslyacas pktpiqaggy gefaafk
```

[0919] 碳酸酐酶9前体NP_001207.2

[0920]
```
  1 maplcpspwl pllipapapg ltvqlllsll llvpvhpqrl prmqedsplg ggssgeddpl
 61 geedlpseed spreedppge edlpgeedlp geedlpevkp kseeegslkl edlptveapg
121 dpqepqnnah rdkegddqsh wryggdppwp rvspacagrf qspvdirpql aafcpalrpl
181 ellgfqlppl pelrlrnngh svqltlppgl emalgpgrey ralqlhlhwg aagrpgseht
241 veghrfpaei hvvhlstafa rvdealgrpg glavlaafle egpeensaye qllsrleeia
301 eegsetqvpg ldisallpsd fsryfqyegs lttppcaqgv iwtvfnqtvm lsakqlhtls
361 dtlwgpgdsr lqlnfratqp lngrvieasf pagvdsspra aepvqlnscl aagdilalvf
421 gllfavtsva flvqmrrqhr rgtkggvsyr paevaetga
```

[0921] G/有丝分裂特异性细胞周期蛋白B1,同种型1NP_114172.1

[0922]
```
  1 malrvtrnsk inaenkakin magakrvpta paatskpglr prtalgdign kvseqlqakm
 61 pmkkeakpsa tgkvidkklp kplekvpmlv pvpvsepvpe pepepepepv keeklspepi
121 lvdtaspspm etsgcapaee dlcqafsdvi lavndvdaed gadpnlcsey vkdiyaylrq
181 leeeqavrpk yllgrevtgn mrailidwlv qvqmkfrllq etmymtvsii drfmqnncvp
241 kkmlqlvgvt amfiaskyee myppeigdfa fvtdntytkh qirqmemkil ralnfglgrp
301 lplhflrras kigevdveqh tlakylmelt mldydmvhfp psqiaagafc lalkildnge
361 wtptlqhyls yteesllpvm qhlaknvvmv nqgltkhmtv knkyatskha kistlpqlns
421 alvqdlakav akv
```

[0923] G/有丝分裂特异性细胞周期蛋白B1,同种型2NP_001341773.1

[0924]
```
  1 malrvtrnsk inaenkakin magakrvpta paatskpglr prtalgdign kvseqlqakm
 61 pmkkeakpsa tgkvidkklp kplekvpmlv pvpvsepvpe pepepepepv keeklspepi
121 lvdtaspspm etsgcapaee dlcqafsdvi lavndvdaed gadpnlcsey vkdiyaylrq
181 leeeqavrpk yllgrevtgn mrailidwlv qvqmkfrllq etmymtvsii drfmqnncvp
```

[0925]
```
241 kkmlqlvgvt amfiaskyee myppeigdfa fvtdntytkh qirqmemkil ralnfglgrp
301 lplhflrras kigevdveqh tlakylmelt mldydmvhfp psqiaagafc lalkildnge
361 wtvknkyats khakistlpq lnsalvqdla kavakv
```

[0926] G/有丝分裂特异性细胞周期蛋白B1,同种型3NP_001341774.1

[0927]
```
  1 malrvtrnsk inaenkakin magakrvpta paatskpglr prtalgdign kvseqlqakm
 61 pmkkeakpsa tgkvidkklp kplekvpmlv pvpvsepvpe pepepepepv keeklspepi
121 lvdtaspspm etsgcapaee dlcqafsdvi lavndvdaed gadpnlcsey vkdiyaylrq
181 lenncvpkkm lqlvgvtamf iaskyeemyp peigdfafvt dntytkhqir qmemkilral
241 nfglgrplpl hflrraskig evdveqhtla kylmeltmld ydmvhfppsq iaagafclal
301 kildngewtp tlqhylsyte esllpvmqhl aknvvmvnqg ltkhmtvknk yatskhakis
361 tlpqlnsalv qdlakavakv
```

[0928] CD276,同种型a前体NP_001019907.1

[0929]
```
  1 mlrrrgspgm gvhvgaalga lwfcltgale vqvpedpvva lvgtdatlcc sfspepgfsl
 61 aqlnliwqlt dtkqlvhsfa egqdqgsaya nrtalfpdll aqgnaslrlq rvrvadegsf
121 tcfvsirdfg saavslqvaa pyskpsmtle pnkdlrpgdt vtitcssyqg ypeaevfwqd
181 gqgvpltgnv ttsqmaneqg lfdvhsilrv vlgangtysc lvrnpvlqqd ahssvtitpq
241 rsptgavevq vpedpvvalv gtdatlrcsf spepgfslaq lnliwqltdt kqlvhsfteg
301 rdqgsayanr talfpdllaq gnaslrlqrv rvadegsftc fvsirdfgsa avslqvaapy
361 skpsmtlepn kdlrpgdtvt itcssyrgyp eaevfwqdgq gvpltgnvtt sqmaneqglf
421 dvhsvlrvvl gangtysclv rnpvlqqdah gsvtitgqpm tfppealwvt vglsvclial
481 lvalafvcwr kikqsceeen agaedqdgeg egsktalqpl khsdskeddg qeia
```

[0930] CD276,同种型b前体NP_001316557.1,NP_079516.1

[0931]
```
  1 mlrrrgspgm gvhvgaalga lwfcltgale vqvpedpvva lvgtdatlcc sfspepgfsl
 61 aqlnliwqlt dtkqlvhsfa egqdqgsaya nrtalfpdll aqgnaslrlq rvrvadegsf
121 tcfvsirdfg saavslqvaa pyskpsmtle pnkdlrpgdt vtitcssyrg ypeaevfwqd
181 gqgvpltgnv ttsqmaneqg lfdvhsvlrv vlgangtysc lvrnpvlqqd ahgsvtitgq
241 pmtfppealw vtvglsvcli allvalafvc wrkikqscee enagaedqdg egegsktalq
301 plkhsdsked dgqeia
```

[0932] CD276,同种型c NP_001316558.1

[0933]
```
  1 mtlepnkdlr pgdtvtitcs syqgypeaev fwqdgqgvpl tgnvttsqma neqglfdvhs
 61 ilrvvlgang tysclvrnpv lqqdahssvt itpqrsptga vevqvpedpv valvgtdatl
121 rcsfspepgf slaqlnliwq ltdtkqlvhs ftegrdqgsa yanrtalfpd llaqgnaslr
181 lqrvrvadeg sftcfvsird fgsaavslqv aapyskpsmt lepnkdlrpg dtvtitcssy
241 rgypeaevfw qdgqgvpltg nvttsqmane qglfdvhsvl rvvlgangty sclvrnpvlq
301 qdahgsvtit gqpmtfppea lwvtvglsvc liallvalaf vcwrkikqsc eeenagaedq
361 dgegegskta lqplkhsdsk eddgqeia
```

[0934] 癌胚抗原相关细胞粘附分子3,同种型1前体NP_001806.2

[0935]
```
  1 mgppsasphr ecipwqglll tasllnfwnp pttaklties mplsvaegke vlllvhnlpq
 61 hlfgyswykg ervdgnsliv gyvigtqqat pgaaysgret iytnaslliq nvtqndigfy
121 tlqviksdlv neeatgqfhv yqenapglpv gavagivtgv lvgvalvaal vcflllaktg
181 rtsiqrdlke qqpqalapgr gpshssafsm splstaqapl pnprtaasiy eellkhdtni
241 ycrmdhkaev as
```

[0936] 癌胚抗原相关细胞粘附分子3,同种型2前体NP_001264092.1

[0937]
```
  1 mgppsasphr ecipwqglll tasllnfwnp pttaklties mplsvaegke vlllvhnlpq
 61 hlfgyswykg ervdgnsliv gyvigtqqat pgaaysgret iytnaslliq nvtqndigfy
121 tlqviksdlv neeatgqfhv yqenapglpv gavagivtgv lvgvalvaal vcflllaktg
181 rpwslpqlcl ldvpslhcpg pptqpqdssf hl
```

[0938] 癌胚抗原相关细胞粘附分子5,同种型1前体NP_001278413.1,NP_004354.3

[0939]
```
  1 mespsapphr wcipwqrlll taslltfwnp pttaklties tpfnvaegke vlllvhnlpq
 61 hlfgyswykg ervdgnrqii gyvigtqqat pgpaysgrei iypnaslliq niiqndtgfy
121 tlhviksdlv neeatgqfrv ypelpkpsis snnskpvedk davaftcepe tqdatylwwv
181 nnqslpvspr lqlsngnrtl tlfnvtrndt asykcetqnp vsarrsdsvi lnvlygpdap
241 tisplntsyr sgenlnlsch aasnppaqys wfvngtfqqs tqelfipnit vnnsgsytcq
301 ahnsdtglnr ttvttitvya eppkpfitsn nsnpvededa valtcepeiq nttylwwvnn
361 qslpvsprlq lsndnrtltl lsvtrndvgp yecgiqnels vdhsdpviln vlygpddpti
421 spsytyyrpg vnlslschaa snppaqyswl idgniqqhtq elfisnitek nsglytcqan
481 nsasghsrtt vktitvsael pkpsissnns kpvedkdava ftcepeaqnt tylwwvngqs

541 lpvsprlqls ngnrtltlfn vtrndarayv cgiqnsvsan rsdpvtldvl ygpdtpiisp
601 pdssylsgan lnlschsasn pspqyswrin gipqqhtqvl fiakitpnnn gtyacfvsnl
661 atgrnnsivk sitvsasgts pglsagatvg imigvlvgva li
```

[0940]

[0941] 癌胚抗原相关细胞粘附分子5,同种型2前体NP_001295327.1

[0942]
```
  1 mespsapphr wcipwqrlll taslltfwnp pttaklties tpfnvaegke vlllvhnlpq
 61 hlfgyswykg ervdgnrqii gyvigtqqat pgpaysgrei iypnaslliq niiqndtgfy
121 tlhviksdlv neeatgqfrv ypelpkpsis snnskpvedk davaftcepe tqdatylwwv
181 nnqslpvspr lqlsngnrtl tlfnvtrndt asykcetqnp vsarrsdsvi lnvlygpdap
241 tisplntsyr sgenlnlsch aasnppaqys wfvngtfqqs tqelfipnit vnnsgsytcq
301 ahnsdtglnr ttvttitvye ppkpfitsnn snpvededav altcepeiqn ttylwwvnnq
361 slpvsprlql sndnrtltll svtrndvgpy ecgiqnelsv dhsdpvilnv lygpddptis
421 psytyyrpgv nlslschaas nppaqyswli dgniqqhtqe lfisnitekn sglytcqann
481 sasghsrttv ktitvsaelp kpsissnnsk pvedkdavaf tcepeaqntt ylwwvngqsl
541 pvsprlqlsn gnrtltlfnv trndarayvc giqnsvsanr sdpvtldvly gpdtpiispp
601 dssylsganl nlschsasnp spqyswring ipqqhtqvlf iakitpnnng tyacfvsnla
661 tgrnnsivks itvsasgtsp glsagatvgi migvlvgval i
```

[0943] 杆状病毒IAP重复包含2,同种型1NP_001157.1,NP_001243092.1

[0944]
```
  1 mhktasqrlf pgpsyqniks imedstilsd wtnsnkqkmk ydfscelyrm stystfpagv
 61 pvserslara gfyytgvndk vkcfccglml dnwklgdspi qkhkqlypsc sfiqnlvsas
121 lgstskntsp mrnsfahsls ptlehsslfs gsysslspnp lnsravedis ssrtnpysya
181 msteearflt yhmwpltfls pselaragfy yigpgdrvac facggklsnw epkddamseh
241 rrhfpncpfl ensletlrfs isnlsmqtha armrtfmywp ssvpvqpeql asagfyyvgr
301 nddvkcfccd gglrcwesgd dpwvehakwf prceflirmk gqefvdeiqg ryphlleqll
361 stsdttgeen adppiihfgp gesssedavm mntpvvksal emgfnrdlvk qtvqskiltt
421 genyktvndi vsallnaede kreeekekqa eemasddlsl irknrmalfq qltcvlpild
481 nllkanvink qehdiikqkt qiplqareli dtilvkgnaa anifknclke idstlyknlf
541 vdknmkyipt edvsglslee qlrrlqeert ckvcmdkevs vvfipcghlv vcqecapslr
601 kcpicrgiik gtvrtfls
```

[0945] 杆状病毒IAP重复包含2,同种型2NP_001243095.1

[0946]
```
  1 mstystfpag vpvserslar agfyytgvnd kvkcfccglm ldnwklgdsp iqkhkqlyps
 61 csfiqnlvsa slgstsknts pmrnsfahsl sptlehsslf sgsysslspn plnsravedi
121 sssrtnpysy amsteearfl tyhmwpltfl spselaragf yyigpgdrva cfacggklsn
181 wepkddamse hrrhfpncpf lensletlrf sisnlsmqth aarmrtfmyw pssvpvqpeq
241 lasagfyyvg rnddvkcfcc dgglrcwesg ddpwvehakw fprceflirm kgqefvdeiq
301 gryphlleql lstsdttgee nadppiihfg pgesssedav mmntpvvksa lemgfnrdlv
361 kqtvqskilt tgenyktvnd ivsallnaed ekreeekekq aeemasddls lirknrmalf
421 qqltcvlpil dnllkanvin kqehdiikqk tqiplqarel idtilvkgna aanifknclk
481 eidstlyknl fvdknmkyip tedvsglsle eqlrrlqeer tckvcmdkev svvfipcghl
541 vvcqecapsl rkcpicrgii kgtvrtfls
```

[0947] 软骨肉瘤相关基因2/3蛋白,同种型X1 XP_006724920.1

[0948]
```
  1 mwmgliqlve gvkrkdqgfl ekefyhktni kmrceflacw paftvlgeaw rdqvdwsrll
 61 rdtglvkmsr kprassplsn nhpptpkrrg sgrhplnpgp ealskfprqp grekgpikev
121 pgtkgsp
```

[0949] 软骨肉瘤相关基因2/3蛋白,同种型X2 XP_016885512.1

[0950]
```
  1 mwmgliqlve gvkrkdqgfl ekefyhktni kmrceflacw paftvlgeaw rdqvdwsrll
 61 rdtglvkmsr kprassplsn nhpptpkrfp rqpgrekgpi kevpgtkgsp
```

[0951] 硫酸软骨素蛋白聚糖4前体NP_001888.2

[0952]
```
  1 mqsgprpplp apglalaltl tmlarlasaa sffgenhlev pvataltdid lqlqfstsqp
 61 eallllaagp adhlllqlys grlqvrlvlg qeelrlqtpa etllsdsiph tvvltvvegw
121 atlsvdgfln assavpgapl evpyglfvgg tgtlglpylr gtsrplrgcl haatlngrsl
181 lrpltpdvhe gcaeefsasd dvalgfsgph slaafpawgt qdegtleftl ttqsrqapla
241 fqaggrrgdf iyvdifeghl ravvekgqgt vllhnsvpva dgqphevsvh inahrleisv
301 dqypthtsnr gvlsyleprg slllggldae asrhlqehrl gltpeatnas llgcmedlsv
361 ngqrrglrea lltrnmaagc rleeeeyedd ayghyeafst lapeawpame lpepcvpepg
421 lppvfanftq lltisplvva eggtawlewr hvqptldlme aelrksqvlf svtrgarhge
481 leldipgaqa rkmftlldvv nrkarfihdg sedtsdqlvl evsvtarvpm psclrrgqty
541 llpiqvnpvn dpphiifphg slmvilehtq kplgpevfqa ydpdsacegl tfqvlgtssg
601 lpverrdqpg epatefscre leagslvyvh rggpaqdltf rvsdglqasp patlkvvair
661 paiqihrstg lrlaqgsamp ilpanlsvet navgqdvsvl frvtgalqfg elqkqgaggv
```

[0953]
```
 721 egaewwatqa fhqrdveqgr vrylstdpqh haydtvenla levqvgqeil snlsfpvtiq
 781 ratvwmlrle plhtqntqqe tlttahleat leeagpsppt fhyevvqapr kgnlqlqgtr
 841 lsdgqgftqd diqagrvtyg ataraseave dtfrfrvtap pyfsplytfp ihiggdpdap
 901 vltnvllvvp eggegvlsad hlfvkslnsa sylyevmerp rhgrlawrgt qdkttmvtsf
 961 tnedllrgrl vyqhddsett eddipfvatr qgessgdmaw eevrgvfrva iqpvndhapv
1021 qtisrifhva rggrrllttd dvafsdadsg fadaqlvltr kdllfgsiva vdeptrpiyr
1081 ftqedlrkrr vlfvhsgadr gwiqlqvsdg qhqatallev qasepylrva ngsslvvpqg
1141 gqgtidtavl hldtnldirs gdevhyhvta gprwgqlvra gqpatafsqq dlldgavlys
1201 hngslsprdt mafsveagpv htdatlqvti alegplaplk lvrhkkiyvf qgeaaeirrd
1261 qleaaqeavp padivfsvks ppsagylvmv srgaladepp sldpvqsfsq eavdtgrvly
1321 lhsrpeawsd afsldvasgl gaplegvlve levlpaaipl eaqnfsvpeg gsltlappll
1381 rvsgpyfptl lglslqvlep pqhgalqked gpqartlsaf swrmveeqli ryvhdgsetl
1441 tdsfvlmana semdrqshpv aftvtvlpvn dqppilttnt glqmwegata pipaealrst
1501 dgdsgsedlv ytieqpsngr vvlrgapgte vrsftqaqld gglvlfshrg tldggfrfrl
1561 sdgehtspgh ffrvtaqkqv llslkgsqtl tvcpgsvqpl ssqtlrasss agtdpqllly
1621 rvvrgpqlgr lfhaqqdstg ealvnftqae vyagnilyeh emppepfwea hdtlelqlss
1681 ppardvaatl avavsfeaac pqrpshlwkn kglwvpegqr aritvaalda snllasvpsp
1741 qrsehdvlfq vtqfpsrgql lvseeplhag qphflqsqla agqlvyahgg ggtqqdgfhf
1801 rahlqgpaga svagpqtsea faitvrdvne rppqpqasvp lrltrgsrap israqlsvvd
1861 pdsapgeiey evqraphngf lslvggglgp vtrftqadvd sgrlafvang ssvagifqls
1921 msdgaspplp mslavdilps aievqlrapl evpqalgrss lsqqqlrvvs dreepeaayr
1981 liqgpqyghl lvggrptsaf sqfqidqgev vfaftnfsss hdhfrvlala rgvnasavvn
2041 vtvrallhvw aggpwpqgat lrldptvlda gelanrtgsv prfrllegpr hgrvvrvpra
2101 rtepggsqlv eqftqqdled grlglevgrp egrapgpagd sltlelwaqg vppavasldf
2161 atepynaarp ysvallsvpe aarteagkpe sstptgepgp masspepava kggflsflea
2221 nmfsviipmc lvllllalil pllfylrkrn ktgkhdvqvl takprnglag dtetfrkvep
2281 gqaipltavp gqgpppggqp dpellqfcrt pnpalkngqy wv
```

[0954] 癌症/睾丸抗原2,同种型LAGE-1a NP_758965.2

[0955]
```
  1 mqaegrgtgg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgprgga
 61 prgphggaas aqdgrcpcga rrpdsrllel hitmpfsspm eaelvrrils rdaaplprpg
121 avlkdftvsg nllfirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcflpvf laqapsgqrr
```

[0956] 癌症/睾丸抗原2,同种型LAGE-1b NP_066274.2

[0957]
```
  1 mqaegrgtgg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgprgga
 61 prgphggaas aqdgrcpcga rrpdsrllel hitmpfsspm eaelvrrils rdaaplprpg
121 avlkdftvsg nllfmsvrdq dregagrmrv vgwglgsasp egqkardlrt pkhkvseqrp
181 gtpgpppgeg aqgdgcrgva fnvmfsaphi
```

[0958] 转录抑制因子CTCFL,同种型1NP_001255969.1,NP_001255970.1,NP_542185.2

[0959]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekpyec hichtrftqs gtmkihilqk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc rycsavfher yaliqhqkth
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfsrwin lhrhsekcgs geaksaasgk grrtrkrkqt ilkeatkgqk
601 eaakgwkeaa ngdeaaaeea sttkgeqfpg emfpvacret tarvkeevde gvtcemllnt
661 mdk
```

[0960] 转录抑制因子CTCFL,同种型2NP_001255971.1

[0961]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekpyec hichtrftqs gtmkihilqk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc rycsavfher yaliqhqkth
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfsrwin lhrhsekcgs geaksaasgk grrtrkrkqt ilkeatkgqk
601 eaakgwkeaa ngdaaaeeas ttkgeqfpge mfpvacrett arvkeevdeg vtcemllntm
```

[0962]
```
661 dk
```

[0963] 转录抑制因子CTCFL,同种型3NP_001255972.1

[0964]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekpyec hichtrftqs gtmkihilqk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc rycsavfher yaliqhqkth
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfsrwin lhrhsekcgs geaksaasgk grrtrkrkqt ilkeatkgqk
601 eaakgwkeaa ngdeaaaeea sttkgeqfpg emfpvacret tarvkeevde gvtcemllnt
661 mdnsagctgr mmlvsawllg rpqetynqgr rrrgsrrvtw
```

[0965] 转录抑制因子CTCFL,同种型4NP_001255973.1

[0966]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekpyec hichtrftqs gtmkihilqk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc rycsavfher yaliqhqkth
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfsrwin lhrhsekcgs geaksaasgk grrtrkrkqt ilkeatkgqk
601 eaakgwkeaa ngdgvisahr nlcllgssds hasvsgagit darhhawliv llflvemgfy
661 hvshs
```

[0967] 转录抑制因子CTCFL,同种型5NP_001255974.1

[0968]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekpyec hichtrftqs gtmkihilqk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc rycsavfher yaliqhqkth
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfsrwil wvgnsevael ggpgsgpllr lqsgcppglh hpkaglgped
601 plpgqlrhtt agtglssllq gplcraa
```

[0969] 转录抑制因子CTCFL,同种型6NP_001255975.1

[0970]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgvhmrnl haysaaelkc rycsavfher
421 yaliqhqkth knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln
481 ahfrkyhdan fiptvykcsk cgkgfsrwin lhrhsekcgs geaksaasgk grrtrkrkqt
541 ilkeatkgqk eaakgwkeaa ngdeaaaeea sttkgeqfpg emfpvacret tarvkeevde
601 gvtcemllnt mdk
```

[0971] 转录抑制因子CTCFL,同种型7NP_001255976.1

[0972]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveasklkrh
361 vrshtgerpf qccqcsyasr dtyklkrhmr thsgekpyec hichtrftqs gtmkihilqk
421 hgenvpkyqc phcatiiark sdlrvhmrnl haysaaelkc rycsavfher yaliqhqkth
```

[0973]
```
481 knekrfkckh csyackqerh mtahirthtg ekpftclscn kcfrqkqlln ahfrkyhdan
541 fiptvykcsk cgkgfsrwit skwsglkpqt fit
```

[0974] 转录抑制因子CTCFL,同种型8NP_001255977.1

[0975]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya sveerhmtah
361 irthtgekpf tclscnkcfr qkqllnahfr kyhdanfipt vykcskcgkg fsrwilwvgn
421 sevaelggpg sgpllrlqsg cppglhhpka glgpedplpg qlrhttagtg lssllqgplc
481 raa
```

[0976] 转录抑制因子CTCFL,同种型9NP_001255978.1

[0977]
```
  1 msgdersdei vltvsnsnve eqedqptagq adaekakstk nqrktkgakg tfhcdvcmft
 61 ssrmssfnrh mkthtsekph lchlclktfr tvtllrnhvn thtgtrpykc ndcnmafvts
121 gelvrhrryk hthekpfkcs mckyasveas klkrhvrsht gerpfqccqc syasrdtykl
181 krhmrthsge kpyechicht rftqsgtmki hilqkhgenv pkyqcphcat iiarksdlrv
241 hmrnlhaysa aelkcrycsa vfheryaliq hqkthknekr fkckhcsyac kqerhmtahi
301 rthtgekpft clscnkcfrq kqllnahfrk yhdanfiptv ykcskcgkgf srwinlhrhs
361 ekcgsgeaks aasgkgrrtr krkqtilkea tkgqkeaakg wkeaangdgv isahrnlcll
421 gssdshasvs gagitdarhh awlivllflv emgfyhvshs
```

[0978] 转录抑制因子CTCFL,同种型10NP_001255979.1

[0979]
```
  1 msgdersdei vltvsnsnve eqedqptagq adaekakstk nqrktkgakg tfhcdvcmft
 61 ssrmssfnrh mkthtsekph lchlclktfr tvtllrnhvn thtgtrpykc ndcnmafvts
121 gelvrhrryk hthekpfkcs mckyasveas klkrhvrsht gerpfqccqc syasrdtykl
181 krhmrthsge kpyechicht rftqsgtmki hilqkhgenv pkyqcphcat iiarksdlrv
241 hmrnlhaysa aelkcrycsa vfheryaliq hqkthknekr fkckhcsyac kqerhmtahi
301 rthtgekpft clscnkcfrq kqllnahfrk yhdanfiptv ykcskcgkgf srwilwvgns
361 evaelggpgs gpllrlqsgc ppglhhpkag lgpedplpgq lrhttagtgl ssllqgplcr
421 aa
```

[0980] 转录抑制因子CTCFL,同种型11NP_001255980.1,NP_001255981.1

[0981]
```
  1 maateisvls eqftkikele lmpekglkee ekdgvcrekd hrspseleae rtsgafqdsv
 61 leeevelvla pseesekyil tlqtvhftse avelqdmsll siqqqegvqv vvqqpgpgll
121 wleegprqsl qqcvaisiqq elyspqemev lqfhaleenv mvasedskla vslaettgli
181 kleeeqeknq llaertkeql ffvetmsgde rsdeivltvs nsnveeqedq ptagqadaek
241 akstknqrkt kgakgtfhcd vcmftssrms sfnrhmktht sekphlchlc lktfrtvtll
301 rnhvnthtgt rpykcndcnm afvtsgelvr hrrykhthek pfkcsmckya svevkpfldl
361 klhgilveaa vqvtpsvtns ricykqafyy sykiyagnnm hsll
```

[0982] 转录抑制因子CTCFL,同种型12NP_001255983.1

[0983]
```
  1 mftssrmssf nrhmkthtse kphlchlclk tfrtvtllrn hvnthtgtrp ykcndcnmaf
 61 vtsgelvrhr rykhthekpf kcsmckyasv easklkrhvr shtgerpfqc cqcsyasrdt
121 yklkrhmrth sgekpyechi chtrftqsgt mkihilqkhg envpkyqcph catiiarksd
181 lrvhmrnlha ysaaelkcry csavfherya liqhqkthkn ekrfkckhcs yackqerhmt
241 ahirthtgek pftclscnkc frqkqllnah frkyhdanfi ptvykcskcg kgfsrwinlh
301 rhsekcgsge aksaasgkgr rtrkrkqtil keatkgqkea akgwkeaang dgvisahrnl
361 cllgssdsha svsgagitda rhhawlivll flvemgfyhv shs
```

[0984] 转录抑制因子CTCFL,同种型13NP_001255984.1

[0985]
```
  1 mftssrmssf nrhmkthtse kphlchlclk tfrtvtllrn hvnthtgtrp ykcndcnmaf
 61 vtsgelvrhr rykhthekpf kcsmckyasv easklkrhvr shtgerpfqc cqcsyasrdt
121 yklkrhmrth sgekpyechi chtrftqsgt mkihilqkhg envpkyqcph catiiarksd
181 lrvhmrnlha ysaaelkcry csavfherya liqhqkthkn ekrfkckhcs yackqerhmt
241 ahirthtgek pftclscnkc frqkqllnah frkyhdanfi ptvykcskcg kgfsrwvly
```

[0986] 细胞色素P450 1B1 NP_000095.2

[0987]
```
  1 mgtslspndp wplnplsiqq ttllllllsvl atvhvgqrll rqrrrqlrsa ppgpfawpli
 61 gnaaavgqaa hlsfarlarr ygdvfqirlg scpivvlnge raihqalvqq gsafadrpaf
121 asfrvvsggr smafghyseh wkvqrraahs mmrnfftrqp rsrqvleghv lsearelval
181 lvrgsadgaf ldprpltvva vanvmsavcf gcryshddpe frellshnee fgrtvgagsl
```

[0988]
```
241 vdvmpwlqyf pnpvrtvfre feqlnrnfsn fildkflrhc eslrpgaapr dmmdafilsa
301 ekkaagdshg ggarldlenv patitdifga sqdtlstalq wllllftryp dvqtrvqael
361 dqvvgrdrlp cmgdqpnlpy vlaflyeamr fssfvpvtip hattantsvl gyhipkdtvv
421 fvnqwsvnhd plkwpnpenf dparfldkdg linkdltsrv mifsvgkrrc igeelskmql
481 flfisilahq cdfranpnep akmnfsyglt ikpksfkvnv tlresmelld savqnlqake
541 tcq
```

[0989] 表皮生长因子受体,同种型a前体NP_005219.2

[0990]
```
  1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw penrtdlhaf
421 enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkl
481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm vgallllvv
661 algiglfmrr rhivrkrtlr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs
721 gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrllgi
781 cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdnig sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa
841 rnvlvktpqh vkitdfglak llgaeekeyh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy
901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvkc wmidadsrpk
961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmddv vdadeylipq
1021 qgffsspsts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted
1081 siddtflpvp eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs tavgnpeyln
1141 tvqptcvnst fdspahwaqk gshqisldnp dyqqdffpke akpngifkgs taenaeylrv
1201 apqssefiga
```

[0991] 表皮生长因子受体,同种型b前体NP_958439.1

[0992]
```
  1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
 61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw penrtdlhaf
421 enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkl
481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygs
```

[0993] 表皮生长因子受体,同种型c前体NP_958440.1

```
   1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
  61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgls
```

[0994]

[0995] 表皮生长因子受体,同种型d前体NP_958441.1

```
   1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
  61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkl
 481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygpgn eslkamlfcl fklsscnqsn dgsvshqsgs
 661 paaqesclgw ipsllpsefq lgwggcshlh awpsasviit assch
```

[0996]

[0997] 表皮生长因子受体,同种型e前体NP_001333826.1

```
   1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
  61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qgqkcdpscp ngscwgagee ncqkltkiic aqqcsgrcrg
 181 kspsdcchnq caagctgpre sdclvcrkfr deatckdtcp plmlynptty qmdvnpegky
 241 sfgatcvkkc prnyvvtdhg scvracgads yemeedgvrk ckkcegpcrk vcngigigef
 301 kdslsinatn ikhfknctsi sgdlhilpva frgdsfthtp pldpqeldil ktvkeitgfl
 361 liqawpenrt dlhafenlei irgrtkqhgq fslavvslni tslglrslke isdgdviisg
 421 nknlcyanti nwkklfgtsg qktkiisnrg ensckatgqv chalcspegc wgpeprdcvs
 481 crnvsrgrec vdkcnllege prefvensec iqchpeclpq amnitctgrg pdnciqcahy
 541 idgphcvktc pagvmgennt lvwkyadagh vchlchpnct ygctgpgleg cptngpkips
 601 iatgmvgall lllvvalgig lfmrrrhivr krtlrrllqe relvepltps geapnqallr
 661 ilketefkki kvlgsgafgt vykglwipeg ekvkipvaik elreatspka nkeildeayv
 721 masvdnphvc rllgicltst vqlitqlmpf gclldyvreh kdnigsqyll nwcvqiakgm
 781 nyledrrlvh rdlaarnvlv ktpqhvkitd fglakllgae ekeyhaeggk vpikwmales
 841 ilhriythqs dvwsygvtvw elmtfgskpy dgipaseiss ilekgerlpq ppictidvym
 901 imvkcwmida dsrpkfreli iefskmardp qrylviqgde rmhlpsptds nfyralmdee
 961 dmddvvdade ylipqqgffs spstsrtpll sslsatsnns tvacidrngl qscpikedsf
1021 lqryssdptg altedsiddt flpvpgewlv wkqscsstss thsaaaslqc psqvlppasp
1081 egetvadlqt q
```

[0998]

[0999] 表皮生长因子受体,同种型f前体NP_001333827.1

```
   1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
  61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkl
 481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkcn
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm vgallllvv
 661 algiglfmrr rhivrkrtlr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs
 721 gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrllgi
 781 cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdnig sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa
 841 rnvlvktpqh vkitdfglak llgaeekeyh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy
 901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvkc wmidadsrpk
 961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmddv vdadeylipq
1021 qgffsspsts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted
1081 siddtflpvp gewlvwkqsc sstssthsaa aslqcpsqvl ppaspegetv adlqtq
```

[1000]

[1001] 表皮生长因子受体,同种型g前体NP_001333828.1

```
   1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
  61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qgqkcdpscp ngscwgagee ncqkltkiic aqqcsgrcrg
 181 kspsdcchnq caagctgpre sdclvcrkfr deatckdtcp plmlynptty qmdvnpegky
 241 sfgatcvkkc prnyvvtdhg scvracgads yemeedgvrk ckkcegpcrk vcngigigef
 301 kdslsinatn ikhfknctsi sgdlhilpva frgdsfthtp pldpqeldil ktvkeitgfl
 361 liqawpenrt dlhafenlei irgrtkqhgq fslavvslni tslglrslke isdgdviisg
 421 nknlcyanti nwkklfgtsg qktkiisnrg ensckatgqv chalcspegc wgpeprdcvs
 481 crnvsrgrec vdkcnllege prefvensec iqchpeclpq amnitctgrg pdnciqcahy
 541 idgphcvktc pagvmgennt lvwkyadagh vchlchpnct ygctgpgleg cptngpkips
 601 iatgmvgall lllvvalgig lfmrrrhivr krtlrrllqe relvepltps geapnqallr
 661 ilketefkki kvlgsgafgt vykglwipeg ekvkipvaik elreatspka nkeildeayv
 721 masvdnphvc rllgicltst vqlitqlmpf gclldyvreh kdnigsqyll nwcvqiakgm
 781 nyledrrlvh rdlaarnvlv ktpqhvkitd fglakllgae ekeyhaeggk vpikwmales
 841 ilhriythqs dvwsygvtvw elmtfgskpy dgipaseiss ilekgerlpq ppictidvym
 901 imvkcwmida dsrpkfreli iefskmardp qrylviqgde rmhlpsptds nfyralmdee
 961 dmddvvdade ylipqqgffs spstsrtpll sslsatsnns tvacidrngl qscpikedsf
1021 lqryssdptg altedsiddt flpvpeyinq svpkrpagsv qnpvyhnqpl npapsrdphy
1081 qdphstavgn peylntvqpt cvnstfdspa hwaqkgshqi sldnpdyqqd ffpkeakpng
1141 ifkgstaena eylrvapqss efiga
```

[1003] 表皮生长因子受体,同种型h前体NP_001333829.1

```
   1 mfnncevvlg nleityvqrn ydlsflktiq evagyvlial ntveriplen lqiirgnmyy
  61 ensyalavls nydanktglk elpmrnlqei lhgavrfsnn palcnvesiq wrdivssdfl
 121 snmsmdfqnh lgscqkcdps cpngscwgag eencqkltki icaqqcsgrc rgkspsdcch
 181 nqcaagctgp resdclvcrk frdeatckdt cpplmlynpt tyqmdvnpeg kysfgatcvk
 241 kcprnyvvtd hgscvracga dsyemeedgv rkckkcegpc rkvcngigig efkdslsina
 301 tnikhfknct sisgdlhilp vafrgdsfth tppldpqeld ilktvkeitg flliqawpen
 361 rtdlhafenl eiirgrtkqh gqfslavvsl nitslglrsl keisdgdvii sgnknlcyan
 421 tinwkklfgt sgqktkiisn rgensckatg qvchalcspe gcwgpeprdc vscrnvsrgr
 481 ecvdkcnlle geprefvens eciqchpecl pqamnitctg rgpdnciqca hyidgphcvk
 541 tcpagvmgen ntlvwkyada ghvchlchpn ctygctgpgl egcptngpki psiatgmvga
 601 llllvvalg iglfmrrrhi vrkrtlrrll qerelveplt psgeapnqal lrilketefk
 661 kikvlgsgaf gtvykglwip egekvkipva ikelreatsp kankeildea yvmasvdnph
 721 vcrllgiclt stvqlitqlm pfgclldyvr ehkdnigsqy llnwcvqiak gmnyledrrl
 781 vhrdlaarnv lvktpqhvki tdfglakllg aeekeyhaeg gkvpikwmal esilhriyth
 841 qsdvwsygvt vwelmtfgsk pydgipasei ssilekgerl pqppictidv ymimvkcwmi
 901 dadsrpkfre liiefskmar dpqrylviqg dermhlpspt dsnfyralmd eedmddvvda
 961 deylipqqgf fsspstsrtp llsslsatsn nstvacidrn glqscpiked sflqryssdp
1021 tgaltedsid dtflpvpeyi nqsvpkrpag svqnpvyhnq plnpapsrdp hyqdphstav
1081 gnpeylntvq ptcvnstfds pahwaqkgsh qisldnpdyq qdffpkeakp ngifkgstae
1141 naeylrvapq ssefiga
```

[1005] 表皮生长因子受体,同种型i前体NP_001333870.1

```
   1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkg nyvvtdhgsc vracgadsye meedgvrkck
  61 kcegpcrkvc ngigigefkd slsinatnik hfknctsisg dlhilpvafr gdsfthtppl
 121 dpqeldilkt vkeitgflli qawpenrtdl hafenleiir grtkqhgqfs lavvslnits
 181 lglrslkeis dgdviisgnk nlcyantinw kklfgtsgqk tkiisnrgen sckatgqvch
 241 alcspegcwg peprdcvscr nvsrgrecvd kcnllegepr efvenseciq chpeclpqam
 301 nitctgrgpd nciqcahyid gphcvktcpa gvmgenntlv wkyadaghvc hlchpnctyg
 361 ctgpglegcp tngpkipsia tgmvgallll lvvalgiglf mrrrhivrkr tlrrllqere
 421 lvepltpsge apnqallril ketefkkikv lgsgafgtvy kglwipegek vkipvaikel
 481 reatspkank eildeayvma svdnphvcrl lgicltstvq litqlmpfgc lldyvrehkd
 541 nigsqyllnw cvqiakgmny ledrrlvhrd laarnvlvkt pqhvkitdfg lakllgaeek
 601 eyhaeggkvp ikwmalesil hriythqsdv wsygvtvwel mtfgskpydg ipaseissil
 661 ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidads rpkfreliie fskmardpqr ylviqgderm
 721 hlpsptdsnf yralmdeedm ddvvdadeyl ipqqgffssp stsrtpllss lsatsnnstv
 781 acidrnglqs cpikedsflq ryssdptgal tedsiddtfl pvpeyinqsv pkrpagsvqn
 841 pvyhnqplnp apsrdphyqd phstavgnpe ylntvqptcv nstfdspahw aqkgshqisl
 901 dnpdyqqdff pkeakpngif kgstaenaey lrvapqssef iga
```

[1007] 上皮细胞粘附分子NP_002345.2

[1008]

```
  1 mappqvlafg lllaaatatf aaaqeecvce nyklavncfv nnnrqcqcts vgaqntvics
 61 klaakclvmk aemngsklgr rakpegalqn ndglydpdcd esglfkakqc ngtsmcwcvn
121 tagvrrtdkd teitcservr tywiiielkh karekpydsk slrtalqkei ttryqldpkf
181 itsilyennv itidlvqnss qktqndvdia dvayyfekdv kgeslfhskk mdltvngeql
241 dldpgqtliy yvdekapefs mqglkagvia vivvvviavv agivvlvisr kkrmakyeka
301 eikemgemhr elna
```

[1009] Ephrin A型受体2,同种型1前体NP_004422.2

[1010]

```
  1 melqaaracf allwgcalaa aaaaqgkevv lldfaaagge lgwlthpygk gwdlmqnimn
 61 dmpiymysvc nvmsgdqdnw lrtnwvyrge aerifielkf tvrdcnsfpg gasscketfn
121 lyyaesdldy gtnfqkrlft kidtiapdei tvssdfearh vklnveersv gpltrkgfyl
181 afqdigacva llsvrvyykk cpellqglah fpetiagsda pslatvagtc vdhavvppgg
241 eeprmhcavd gewlvpigqc lcqagyekve dacqacspgf fkfeasespc lecpehtlps
301 pegatscece egffrapqdp asmpctrpps aphyltavgm gakvelrwtp pqdsggredi
361 vysvtceqcw pesgecgpce asvrysepph gltrtsvtvs dlephmnytf tvearngvsg
421 lvtsrsfrta svsinqtepp kvrlegrstt slsvswsipp pqqsrvwkye vtyrkkgdsn
481 synvrrtegf svtlddlapd ttylvqvqal tqegqgagsk vhefqtlspe gsgnlavigg
541 vavgvvlllv lagvgffihr rrknqrarqs pedvyfskse qlkplktyvd phtyedpnqa
601 vlkftteihp scvtrqkvig agefgevykg mlktssgkke vpvaiktlka gytekqrvdf
661 lgeagimgqf shhniirleg viskykpmmi iteymengal dkflrekdge fsvlqlvgml
721 rgiaagmkyl anmnyvhrdl aarnilvnsn lvckvsdfgl srvleddpea tyttsggkip
781 irwtapeais yrkftsasdv wsfgivmwev mtygerpywe lsnhevmkai ndgfrlptpm
841 dcpsaiyqlm mqcwqqerar rpkfadivsi ldklirapds lktladfdpr vsirlpstsg
901 segvpfrtvs ewlesikmqq ytehfmaagy taiekvvqmt nddikrigvr lpghqkriay
```

[1011]

```
961 sllglkdqvn tvgipi
```

[1012] Ephrin A型受体2,同种型2NP_001316019.1

[1013]

```
  1 mqnimndmpi ymysvcnvms gdqdnwlrtn wvyrgeaeri fielkftvrd cnsfpggass
 61 cketfnlyya esdldygtnf qkrlftkidt iapdeitvss dfearhvkln veersvgplt
121 rkgfylafqd igacvallsv rvyykkcpel lqglahfpet iagsdapsla tvagtcvdha
181 vvppggeepr mhcavdgewl vpigqclcqa gyekvedacq acspgffkfe asespclecp
241 ehtlpspega tsceceegff rapqdpasmp ctrppsaphy ltavgmgakv elrwtppqds
301 ggredivysv tceqcwpesg ecgpceasvr ysepphgltr tsvtvsdlep hmnytftvea
361 rngvsglvts rsfrtasvsi nqteppkvrl egrsttslsv swsipppqqs rvwkyevtyr
421 kkgdsnsynv rrtegfsvtl ddlapdttyl vqvqaltqeg qgagskvhef qtlspegsgn
481 laviggvavg vvlllvlagv gffihrrrkn qrarqspedv yfskseqlkp lktyvdphty
541 edpnqavlkf tteihpscvt rqkvigagef gevykgmlkt ssgkkevpva iktlkagyte
601 kqrvdflgea gimgqfshhn iirlegvisk ykpmmiitey mengaldkfl rekdgefsvl
661 qlvgmlrgia agmkylanmn yvhrdlaarn ilvnsnlvck vsdfglsrvl eddpeatytt
721 sggkipirwt apeaisyrkf tsasdvwsfg ivmwevmtyg erpywelsnh evmkaindgf
781 rlptpmdcps aiyqlmmqcw qqerarrpkf adivsildkl irapdslktl adfdprvsir
841 lpstsgsegv pfrtvsewle sikmqqyteh fmaagytaie kvvqmtnddi krigvrlpgh
901 qkriaysllg lkdqvntvgi pi
```

[1014] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型a前体NP_004439.2

[1015]

```
   1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl
  61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla
 181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseeea prsplapseg
1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv
1141 nqpdvrpqpp spregplpaa rpagatlerp ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq
1201 ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv
```

[1016] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型b NP_001005862.1

[1017]

```
   1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
  61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl
 661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv
 721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv
 781 renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll
 841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
 901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq
 961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss
1021 strsgggdlt lglepseeea prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq
1081 rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv nqpdvrpqpp spregplpaa rpagatlerp
1141 ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper
1201 gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv
```

[1018] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型c NP_001276865.1

[1019]

```
   1 mprgswkpqv ctgtdmklrl paspethldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
  61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqrlrivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
 121 glrelqlrsl teilkggvli qrnpqlcyqd tilwkdifhk nnqlaltlid tnrsrachpc
 181 spmckgsrcw gessedcqsl trtvcaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
 241 lhfnhsgice lhcpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlvc
 301 plhnqevtae dgtqrcekcs kpcarvcygl gmehlrevra vtsaniqefa gckkifgsla
 361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvfetlee itgylyisaw pdslpdlsvf qnlqvirgri
 421 lhngayslsl qglgiswlgl rslrelgsgl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
 481 tanrpedecv geglachqlc arghcwgpgp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
 541 narhclpchp ecqpqngsvt cfgpeadqcv acahykdppf cvarcpsgvk pdlsympiwk
 601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae qraspltsii savvgillvv vlgvvfgili
 661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvkv lgsgafgtvy
 721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentspkank eildeayvma gvgspyvsrl lgicltstvq
 781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
 841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvtvwel
 901 mtfgakpydg ipareipdll ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse
 961 fsrmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslledddmg dlvdaeeylv pqqgffcpdp
1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmgaa
1081 kglqslpthd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnqpdv rpqppspreg
1141 plpaarpaga tlerpktlsp gkngvvkdvf afggavenpe yltpqggaap qphpppafsp
1201 afdnlyywdq dppergapps tfkgtptaen peylgldvpv
```

[1020] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型d NP_001276866.1

[1021]

```
   1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl
  61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla
 181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strnm
```

[1022] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2,同种型e NP_001276867.1

[1023]

```
   1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
  61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 ths
```

[1024] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-4,同种型JM-a/CVT-1前体NP_005226.1

[1025]

```
   1 mkpatglwvw vsllvaagtv qpsdsqsvca gtenklssls dleqqyralr kyyencevvm
  61 gnleitsieh nrdlsflrsv revtgyvlva lnqfrylple nlriirgtkl yedryalaif
 121 lnyrkdgnfg lqelglknlt eilnggvyvd qnkflcyadt ihwqdivrnp wpsnltlvst
 181 ngssgcgrch ksctgrcwgp tenhcqtltr tvcaeqcdgr cygpyvsdcc hrecaggcsg
 241 pkdtdcfacm nfndsgacvt qcpqtfvynp ttfqlehnfn akytygafcv kkcphnfvvd
 301 ssscvracps skmeveengi kmckpctdic pkacdgigtg slmsaqtvds snidkfinct
 361 kingnliflv tgihgdpyna ieaidpekln vfrtvreitg flniqswppn mtdfsvfsnl
```

[1026]

```
 421 vtiggrvlys glsllilkqq gitslqfqsl keisagniyi tdnsnlcyyh tinwttlfst
 481 inqrivirdn rkaenctaeg mvcnhlcssd gcwgpgpdqc lscrrfsrgr iciescnlyd
 541 gefrefengs icvecdpqce kmedglltch gpgpdnctkc shfkdgpncv ekcpdglqga
 601 nsfifkyadp drechpchpn ctqgcngpts hdciyypwtg hstlpqhart pliaagvigg
 661 lfilvivglt favyvrrksi kkkralrrfl etelvepltp sgtapnqaql rilketelkr
 721 vkvlgsgafg tvykgiwvpe getvkipvai kilnettgpk anvefmdeal imasmdhphl
 781 vrllgvclsp tiqlvtqlmp hgclleyvhe hkdnigsqll lnwcvqiakg mmyleerrlv
 841 hrdlaarnvl vkspnhvkit dfglarlleg dekeynadgg kmpikwmale cihyrkfthq
 901 sdvwsygvti welmtfggkp ydgiptreip dllekgerlp qppictidvy mvmvkcwmid
 961 adsrpkfkel aaefsrmard pqrylviqgd drmklpspnd skffqnllde edledmmdae
1021 eylvpqafni pppiytsrar idsnrseigh spppaytpms gnqfvyrdgg faaeqgvsvp
1081 yraptstipe apvaqgatae ifddsccngt lrkpvaphvq edsstqrysa dptvfapers
1141 prgeldeegy mtpmrdkpkq eylnpveenp fvsrrkngdl qaldnpeyhn asngppkaed
1201 eyvneplyln tfantlgkae ylknnilsmp ekakkafdnp dywnhslppr stlqhpdylq
1261 eystkyfykq ngrirpivae npeylsefsl kpgtvlpppp yrhrntvv
```

[1027] 受体酪氨酸蛋白激酶erbB-4,同种型JM-a/CVT-2前体NP_001036064.1

[1028]

```
   1 mkpatglwvw vsllvaagtv qpsdsqsvca gtenklssls dleqqyralr kyyencevvm
  61 gnleitsieh nrdlsflrsv revtgyvlva lnqfrylple nlriirgtkl yedryalaif
 121 lnyrkdgnfg lqelglknlt eilnggvyvd qnkflcyadt ihwqdivrnp wpsnltlvst
 181 ngssgcgrch ksctgrcwgp tenhcqtltr tvcaeqcdgr cygpyvsdcc hrecaggcsg
 241 pkdtdcfacm nfndsgacvt qcpqtfvynp ttfqlehnfn akytygafcv kkcphnfvvd
 301 ssscvracps skmeveengi kmckpctdic pkacdgigtg slmsaqtvds snidkfinct
 361 kingnliflv tgihgdpyna ieaidpekln vfrtvreitg flniqswppn mtdfsvfsnl
 421 vtiggrvlys glsllilkqq gitslqfqsl keisagniyi tdnsnlcyyh tinwttlfst
 481 inqrivirdn rkaenctaeg mvcnhlcssd gcwgpgpdqc lscrrfsrgr iciescnlyd
 541 gefrefengs icvecdpqce kmedglltch gpgpdnctkc shfkdgpncv ekcpdglqga
 601 nsfifkyadp drechpchpn ctqgcngpts hdciyypwtg hstlpqhart pliaagvigg
 661 lfilvivglt favyvrrksi kkkralrrfl etelvepltp sgtapnqaql rilketelkr
 721 vkvlgsgafg tvykgiwvpe getvkipvai kilnettgpk anvefmdeal imasmdhphl
 781 vrllgvclsp tiqlvtqlmp hgclleyvhe hkdnigsqll lnwcvqiakg mmyleerrlv
 841 hrdlaarnvl vkspnhvkit dfglarlleg dekeynadgg kmpikwmale cihyrkfthq
 901 sdvwsygvti welmtfggkp ydgiptreip dllekgerlp qppictidvy mvmvkcwmid
 961 adsrpkfkel aaefsrmard pqrylviqgd drmklpspnd skffqnllde edledmmdae
1021 eylvpqafni pppiytsrar idsnrnqfvy rdggfaaeqg vsvpyrapts tipeapvaqg
1081 ataeifddsc cngtlrkpva phvqedsstq rysadptvfa persprgeld eegymtpmrd
1141 kpkqeylnpv eenpfvsrrk ngdlqaldnp eyhnasngpp kaedeyvnep lylntfantl
1201 gkaeylknni lsmpekakka fdnpdywnhs lpprstlqhp dylqeystky fykqngrirp
1261 ivaenpeyls efslkpgtvl ppppyrhrnt vv
```

[1029] 脯氨酰内肽酶FAP,同种型1NP_004451.2

[1030]

```
   1 mktwvkivfg vatsavlall vmcivlrpsr vhnseentmr altlkdilng tfsyktffpn
  61 wisgqeylhq sadnnivlyn ietgqsytil snrtmksvna snyglspdrq fvylesdysk
 121 lwrysytaty yiydlsngef vrgnelprpi qylcwspvgs klayvyqnni ylkqrpgdpp
 181 fqitfngren kifngipdwv yeeemlatky alwwspngkf layaefndtd ipviaysyyg
 241 deqyprtini pypkagaknp vvrifiidtt ypayvgpqev pvpamiassd yyfswltwvt
 301 dervclqwlk rvqnvsvlsi cdfredwqtw dcpktqehie esrtgwaggf fvstpvfsyd
 361 aisyykifsd kdgykhihyi kdtvenaiqi tsgkweaini frvtqdslfy ssnefeeypg
 421 rrniyrisig syppskkcvt chlrkercqy ytasfsdyak yyalvcygpg ipistlhdgr
 481 tdqeikilee nkelenalkn iqlpkeeikk levdeitlwy kmilppqfdr skkyplliqv
 541 yggpcsqsvr svfavnwisy laskegmvia lvdgrgtafq gdkllyavyr klgvyevedq
 601 itavrkfiem gfidekriai wgwsyggyvs slalasgtgl fkcgiavapv ssweyyasvy
 661 terfmglptk ddnlehykns tvmaraeyfr nvdyllihgt addnvhfqns aqiakalvna
 721 qvdfqamwys dqnhglsgls tnhlythmth flkqcfslsd
```

[1031] 脯氨酰内肽酶FAP,同种型2NP_001278736.1

[1032]

```
   1 mktwvkivfg vatsavlall vmcivlrpsr vhnseentmr altlkdilng tfsyktffpn
  61 wisgqeylhq sadnnivlyn ietgqsytil snrtmlwrys ytatyyiydl sngefvrgne
 121 lprpiqylcw spvgsklayv yqnniylkqr pgdppfqitf ngrenkifng ipdwvyeeem
 181 latkyalwws pngkflayae fndtdipvia ysyygdeqyp rtinipypka gaknpvvrif
 241 iidttypayv gpqevpvpam iassdyyfsw ltwvtdervc lqwlkrvqnv svlsicdfre
 301 dwqtwdcpkt qehieesrtg waggffvstp vfsydaisyy kifsdkdgyk hihyikdtve
 361 naiqitsgkw eainifrvtq dslfyssnef eeypgrrniy risigsypps kkcvtchlrk
 421 ercqyytasf sdyakyyalv cygpgipist lhdgrtdqei kileenkele nalkniqlpk
 481 eeikklevde itlwykmilp pqfdrskkyp lliqvyggpc sqsvrsvfav nwisylaske
```

[1033]
```
541 gmvialvdgr gtafqgdkll yavyrklgvy evedqitavr kfiemgfide kriaiwgwsy
601 ggyvsslala sgtglfkcgi avapvsswey yasvyterfm glptkddnle hyknstvmar
661 aeyfrnvdyl lihgtaddnv hfqnsaqiak alvnaqvdfq amwysdqnhg lsglstnhly
721 thmthflkqc fslsd
```

[1034] 谷氨酸羧肽酶2,同种型1NP_004467.1

[1035]
```
  1 mwnllhetds avatarrprw lcagalvlag gffllgflfg wfikssneat nitpkhnmka
 61 fldelkaeni kkflynftqi phlagteqnf qlakqiqsqw kefgldsvel ahydvllsyp
121 nkthpnyisi inedgneifn tslfeppppg yenvsdivpp fsafspqgmp egdlvyvnya
181 rtedffkler dmkincsgki viarygkvfr gnkvknaqla gakgvilysd padyfapgvk
241 sypdgwnlpg ggvqrgniln lngagdpltp gypaneyayr rgiaeavglp sipvhpigyy
301 daqkllekmg gsappdsswr gslkvpynvg pgftgnfstq kvkmhihstn evtriynvig
361 tlrgavepdr yvilgghrds wvfggidpqs gaavvheivr sfgtlkkegw rprrtilfas
421 wdaeefgllg stewaeensr llqergvayi nadssiegny tlrvdctplm yslvhnltke
481 lkspdegfeg kslyeswtkk spspefsgmp risklgsgnd fevffqrlgi asgrarytkn
541 wetnkfsgyp lyhsvyetye lvekfydpmf kyhltvaqvr ggmvfelans ivlpfdcrdy
601 avvlrkyadk iysismkhpq emktysvsfd slfsavknft eiaskfserl qdfdksnpiv
661 lrmmndqlmf lerafidplg lpdrpfyrhv iyapsshnky agesfpgiyd alfdieskvd
721 pskawgevkr qiyvaaftvq aaaetlseva
```

[1036] 谷氨酸羧肽酶2,同种型2NP_001014986.1

[1037]
```
  1 mwnllhetds avatarrprw lcagalvlag gffllgflfg wfikssneat nitpkhnmka
 61 fldelkaeni kkflynftqi phlagteqnf qlakqiqsqw kefgldsvel ahydvllsyp
121 nkthpnyisi inedgneifn tslfeppppg yenvsdivpp fsafspqgmp egdlvyvnya
181 rtedffkler dmkincsgki viarygkvfr gnkvknaqla gakgvilysd padyfapgvk
241 sypdgwnlpg ggvqrgniln lngagdpltp gypaneyayr rgiaeavglp sipvhpigyy
301 daqkllekmg gsappdsswr gslkvpynvg pgftgnfstq kvkmhihstn evtriynvig
361 tlrgavepdr yvilgghrds wvfggidpqs gaavvheivr sfgtlkkegw rprrtilfas
421 wdaeefgllg stewaeensr llqergvayi nadssiegny tlrvdctplm yslvhnltke
481 lkspdegfeg kslyeswtkk spspefsgmp risklgsgnd fevffqrlgi asgrarytkn
541 wetnkfsgyp lyhsvyetye lvekfydpmf kyhltvaqvr ggmvfelans ivlpfdcrdy
601 avvlrkyadk iysismkhpq emktysvsfd slfsavknft eiaskfserl qdfdkskhvi
661 yapsshnkya gesfpgiyda lfdieskvdp skawgevkrq iyvaaftvqa aaetlseva
```

[1038] 谷氨酸羧肽酶2,同种型3NP_001180400.1

[1039]
```
  1 mtagssyplf laayactgcl aerlgwfiks sneatnitpk hnmkafldel kaenikkfly
 61 nftqiphlag teqnfqlakq iqsqwkefgl dsvelahydv llsypnkthp nyisiinedg
121 neifntslfe ppppgyenvs divppfsafs pqgmpegdlv yvnyartedf fklerdmkin
181 csgkiviary gkvfrgnkvk naqlagakgv ilysdpadyf apgvksypdg wnlpgggvqr
241 gnilnlngag dpltpgypan eyayrrgiae avglpsipvh pigyydaqkl lekmggsapp
301 dsswrgslkv pynvgpgftg nfstqkvkmh ihstnevtri ynvigtlrga vepdryvilg
361 ghrdswvfgg idpqsgaavv heivrsfgtl kkegwrprrt ilfaswdaee fgllgstewa
421 eensrllqer gvayinadss iegnytlrvd ctplmyslvh nltkelkspd egfegkslye
481 swtkkspspe fsgmpriskl gsgndfevff qrlgiasgra rytknwetnk fsgyplyhsv
541 yetyelvekf ydpmfkyhlt vaqvrggmvf elansivlpf dcrdyavvlr kyadkiysis
601 mkhpqemkty svsfdslfsa vknfteiask fserlqdfdk snpivlrmmn dqlmfleraf
661 idplglpdrp fyrhviyaps shnkyagesf pgiydalfdi eskvdpskaw gevkrqiyva
721 aftvqaaaet lseva
```

[1040] 谷氨酸羧肽酶2,同种型4NP_001180401.1

[1041]
```
  1 mtagssyplf laayactgcl aerlgwfiks sneatnitpk hnmkafldel kaenikkfly
 61 nftqiphlag teqnfqlakq iqsqwkefgl dsvelahydv llsypnkthp nyisiinedg
121 neifntslfe ppppgyenvs divppfsafs pqgmpegdlv yvnyartedf fklerdmkin
181 csgkiviary gkvfrgnkvk naqlagakgv ilysdpadyf apgvksypdg wnlpgggvqr
241 gnilnlngag dpltpgypan eyayrrgiae avglpsipvh pigyydaqkl lekmggsapp
301 dsswrgslkv pynvgpgftg nfstqkvkmh ihstnevtri ynvigtlrga vepdryvilg
361 ghrdswvfgg idpqsgaavv heivrsfgtl kkegwrprrt ilfaswdaee fgllgstewa
421 eensrllqer gvayinadss iegnytlrvd ctplmyslvh nltkelkspd egfegkslye
481 swtkkspspe fsgmpriskl gsgndfevff qrlgiasgra rytknwetnk fsgyplyhsv
541 yetyelvekf ydpmfkyhlt vaqvrggmvf elansivlpf dcrdyavvlr kyadkiysis
601 mkhpqemkty svsfdslfsa vknfteiask fserlqdfdk skhviyapss hnkyagesfp
661 giydalfdie skvdpskawg evkrqiyvaa ftvqaaaetl seva
```

[1042] 谷氨酸羧肽酶2,同种型5NP_001180402.1

[1043]

```
  1 mggsappdss wrgslkvpyn vgpgftgnfs tqkvkmhihs tnevtriynv igtlrgavep

 61 dryvilgghr dswvfggidp qsgaavvhei vrsfgtlkke gwrprrtilf aswdaeefgl
121 lgstewaeen srllqergva yinadssieg nytlrvdctp lmyslvhnlt kelkspdegf
181 egkslyeswt kkspspefsg mprisklgsg ndfevffqrl giasgraryt knwetnkfsg
241 yplyhsvyet yelvekfydp mfkyhltvaq vrggmvfela nsivlpfdcr dyavvlrkya
301 dkiysismkh pqemktysvs fdslfsavkn fteiaskfse rlqdfdksnp ivlrmmndql
361 mflerafidp lglpdrpfyr hviyapsshn kyagesfpgi ydalfdiesk vdpskawgev
421 krqiyvaaft vqaaaetlse va
```

[1044]

[1045] 谷氨酸羧肽酶2,同种型6NP_001338165.1

```
  1 mkafldelka enikkflynf tqiphlagte qnfqlakqiq sqwkefglds velahydvll
 61 sypnkthpny isiinedgne ifntslfepp ppgyenvsdi vppfsafspq gmpegdlvyv
121 nyartedffk lerdmkincs gkiviarygk vfrgnkvkna qlagakgvil ysdpadyfap
181 gvksypdgwn lpgggvqrgn ilnlngagdp ltpgypaney ayrrgiaeav glpsipvhpi
241 gyydaqklle kmggsappds swrgslkvpy nvgpgftgnf stqkvkmhih stnevtriyn
301 vigtlrgave pdryvilggh rdswvfggid pqsgaavvhe ivrsfgtlkk egwrprrtil
361 faswdaeefg llgstewaee nsrllqergv ayinadssie gnytlrvdct plmyslvhnl
421 tkelkspdeg fegkslyesw tkkspspefs gmprisklgs gndfevffqr lgiasgrary
481 tknwetnkfs gyplyhsvye tyelvekfyd pmfkyhltva qvrggmvfel ansivlpfdc
541 rdyavvlrky adkiysismk hpqemktysv sfdslfsavk nfteiaskfs erlqdfdksk
601 hviyapsshn kyagesfpgi ydalfdiesk vdpskawgev krqiyvaaft vqaaaetlse
661 va
```

[1046]

[1047] Fos相关抗原1,同种型1NP_005429.1

```
  1 mfrdfgepgp ssgngggygg paqppaaaqa aqqkfhlvps intmsgsqel qwmvqphflg
 61 pssyprplty pqysppqprp gviralgppp gvrrrpceqi speeeerrrv rrernklaaa
121 kcrnrrkelt dflqaetdkl edeksglqre ieelqkqker lelvleahrp ickipegake
181 gdtgstsgts sppapcrpvp cislspgpvl epealhtptl mttpsltpft pslvftypst
241 pepcasahrk sssssgdpss dplgsptlla l
```

[1048]

[1049] Fos相关抗原1,同种型2NP_001287773.1

```
  1 mfrdfgepgp ssgngggygg paqppaaaqa aqqkfhlvps intmsgsqel qwmvqphflg
 61 pssyprplty pqysppqprp gviralgppp gvrrrpceqe tdkledeksg lqreieelqk
121 qkerlelvle ahrpickipe gakegdtgst sgtssppapc rpvpcislsp gpvlepealh
181 tptlmttpsl tpftpslvft ypstpepcas ahrksssssg dpssdplgsp tllal
```

[1050]

[1051] Fos相关抗原1,同种型3NP_001287784.1

```
  1 mfrdfgepgp ssgngggygg paqppaaaqa aqqkfhlvps intmsgsqel qwmvqphflg
 61 pssyprplty pqysppqprp gviralgppp gvrrrpceqp ggrgappska raeqagcgqv
121 qepeegtdrl paggd
```

[1052]

[1053] Fos相关抗原1,同种型4NP_001287785.1

```
  1 mfrdfgepgp ssgngggygg paqppaaaqa aqqispeeee rrrvrrernk laaakcrnrr
 61 keltdflqae tdkledeksg lqreieelqk qkerlelvle ahrpickipe gakegdtgst
121 sgtssppapc rpvpcislsp gpvlepealh tptlmttpsl tpftpslvft ypstpepcas
181 ahrksssssg dpssdplgsp tllal
```

[1054]

[1055] Fos相关抗原1,同种型5NP_001287786.1

```
  1 mfrdfgepgp ssgngggygg paqppaaaqa aqqetdkled eksglqreie elqkqkerle
 61 lvleahrpic kipegakegd tgstsgtssp papcrpvpci slspgpvlep ealhtptlmt
121 tpsltpftps lvftypstpe pcasahrkss sssgdpssdp lgsptllal
```

[1056]

[1057] G抗原1NP_001035753.1

```
  1 mswrgrstyy wprprryvqp pemigpmrpe qfsdevepat peegepatqr qdpaaaqege
 61 degasagqgp kpeadsqeqg hpqtgceced gpdgqemdpp npeevktpee gegqsqc
```

[1058]

[1059] G抗原12I NP_001465.1

```
  1 mswrgrstyy wprprryvqp pemigpmrpe qfsdevepat peegepatqr qdpaaaqege
 61 degasagqgp kpeadsqeqg hpqtgceced gpdgqemdpp npeevktpee gekqsqc
```

[1060]

[1061] 半乳糖凝集素1NP_002296.1

[1062]
```
  1 macglvasnl nlkpgeclrv rgevapdaks fvlnlgkdsn nlclhfnprf nahgdantiv
 61 cnskdggawg teqreavfpf qpgsvaevci tfdqanltvk lpdgyefkfp nrlnleainy
121 maadgdfkik cvafd
```

[1063] 半乳糖凝集素3同种型1NP_002297.2

[1064]
```
  1 madnfslhda lsgsgnpnpq gwpgawgnqp agaggypgas ypgaypgqap pgaypgqapp
 61 gaypgapgay pgapapgvyp gppsgpgayp ssgqpsatga ypatgpygap agplivpynl
121 plpggvvprm litilgtvkp nanrialdfq rgndvafhfn prfnennrrv ivcntkldnn
181 wgreerqsvf pfesgkpfki qvlvepdhfk vavndahllq ynhrvkklne isklgisgdi
241 dltsasytmi
```

[1065] 半乳糖凝集素3同种型3NP_001344607.1

[1066]
```
  1 mhsktpcgcf kpwkmadnfs lhdalsgsgn pnpqgwpgaw gnqpagaggy pgasypgayp
 61 gqappgaypg qappgaypga pgaypgapap gvypgppsgp gaypssgqps atgaypatgp
121 ygapagpliv pynlplpggv vprmlitilg tvkpnanria ldfqrgndva fhfnprfnen
181 nrrvivcntk ldnnwgreer qsvfpfesgk pfkiqvlvep dhfkvavnda hllqynhrvk
241 klneisklgi sgdidltsas ytmi
```

[1067] 半乳糖凝集素9(短)NP_002299.2

[1068]
```
  1 mafsgsqapy lspavpfsgt iqgglqdglq itvngtvlss sgtrfavnfq tgfsgndiaf
 61 hfnprfedgg yvvcntrqng swgpeerkth mpfqkgmpfd lcflvqssdf kvmvngilfv
121 qyfhrvpfhr vdtisvngsv qlsyisfqpp gvwpanpapi tqtvihtvqs apgqmfstpa
181 ippmmyphpa ypmpfittil gglypsksil lsgtvlpsaq rfhinlcsgn hiafhlnprf
241 denavvrntq idnswgseer slprkmpfvr gqsfsvwilc eahclkvavd gqhlfeyyhr
301 lrnlptinrl evggdiqlth vqt
```

[1069] 半乳糖凝集素9(长)NP_033665.1

[1070]
```
  1 mafsgsqapy lspavpfsgt iqgglqdglq itvngtvlss sgtrfavnfq tgfsgndiaf
 61 hfnprfedgg yvvcntrqng swgpeerkth mpfqkgmpfd lcflvqssdf kvmvngilfv
121 qyfhrvpfhr vdtisvngsv qlsyisfqnp rtvpvqpafs tvpfsqpvcf pprprgrrqk
181 ppgvwpanpa pitqtvihtv qsapgqmfst paippmmyph paypmpfitt ilgglypsks
241 illsgtvlps aqrfhinlcs gnhiafhlnp rfdenavvrn tqidnswgse erslprkmpf
301 vrgqsfsvwi lceahclkva vdgqhlfeyy hrlrnlptin rlevggdiql thvqt
```

[1071] 半乳糖凝集素9同种型3NP_001317092.1

[1072]
```
  1 mafsgsqapy lspavpfsgt iqgglqdglq itvngtvlss sgtrfavnfq tgfsgndiaf
 61 hfnprfedgg yvvcntrqng swgpeerkth mpfqkgmpfd lcflvqssdf kvmvngilfv
121 qyfhrvpfhr vdtisvngsv qlsyisfqpp gvwpanpapi tqtvihtvqs apgqmfstpa
181 ippmmyphpa ypmpfittil gglypsksil lsgtvlpsaq rcgscvklta srwpwmvstc
241 lnttia
```

[1073] 前黑素小体蛋白,同种型1前蛋白NP_001186983.1

[1074]
```
  1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt
421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tgslgplldg tatlrlvkrq vpldcvlyry
481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaf eltvscqggl pkeacmeiss pgcqppaqrl
541 cqpvlpspac qlvlhqilkg gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpvpg illtgqeagl
601 gqvplivgil lvlmavvlas liyrrrlmkq dfsvpqlphs sshwlrlpri fcscpigens
661 pllsgqqv
```

[1075] 前黑素小体蛋白,同种型2前体NP_001186982.1

[1076]
```
  1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkgsqvw ggqpvypqet ddacifpdgg pcpsgswsqk
 61 rsfvyvwktw gqywqvlggp vsglsigtgr amlgthtmev tvyhrrgsrs yvplahsssa
121 ftitdqvpfs vsvsqlrald ggnkhflrnq pltfalqlhd psgylaeadl sytwdfgdss
181 gtlisralvv thtylepgpv taqvvlqaai pltscgsspv pgttdghrpt aeapnttagq
241 vpttevvgtt pgqaptaeps gttsvqvptt evistapvqm ptaestgmtp ekvpvsevmg
301 ttlaemstpe atgmtpaevs ivvlsgttaa qvtttewvet tarelpipep egpdassims
361 tesitgslgp lldgtatlrl vkrqvpldcv lyrygsfsvt ldivqgiesa eilqavpsge
421 gdafeltvsc qgglpkeacm eisspgcqpp aqrlcqpvlp spacqlvlhq ilkggsgtyc
481 lnvsladtns lavvstqlim pgqeaglgqv plivgillvl mavvlasliy rrrlmkqdfs
541 vpqlphsssh wlrlprifcs cpigenspll sgqqv
```

[1077] 前黑素小体蛋白,同种型3前蛋白NP_008859.1

[1078]
```
  1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae stgmtpekvp vsevmgttla emstpeatgm tpaevsivvl sgttaaqvtt
421 tewvettare lpipepegpd assimstesi tgslgplldg tatlrlvkrq vpldcvlyry
481 gsfsvtldiv qgiesaeilq avpsgegdaf eltvscqggl pkeacmeiss pgcqppaqrl
541 cqpvlpspac qlvlhqilkg gsgtyclnvs ladtnslavv stqlimpgqe aglgqvpliv
601 gillvlmavv lasliyrrrl mkqdfsvpql phssshwlrl prifcscpig enspllsgqq
661 v
```

[1079] 前黑素小体蛋白,同种型4前蛋白NP_001307050.1

[1080]
```
  1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae staaqvttte wvettarelp ipepegpdas simstesitg slgplldgta
421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegdafel tvscqgglpk
481 eacmeisspg cqppaqrlcq pvlpspacql vlhqilkggs gtyclnvsla dtnslavvst
541 qlimpvpgil ltgqeaglgq vplivgillv lmavvlasli yrrrlmkqdf svpqlphsss
601 hwlrlprifc scpigenspl lsgqqv
```

[1081] 前黑素小体蛋白,同种型5前蛋白NP_001307051.1

[1082]
```
  1 mdlvlkrcll hlavigalla vgatkvprnq dwlgvsrqlr tkawnrqlyp ewteaqrldc
 61 wrggqvslkv sndgptliga nasfsialnf pgsqkvlpdg qviwvnntii ngsqvwggqp
121 vypqetddac ifpdggpcps gswsqkrsfv yvwktwgqyw qvlggpvsgl sigtgramlg
181 thtmevtvyh rrgsrsyvpl ahsssaftit dqvpfsvsvs qlraldggnk hflrnqpltf
241 alqlhdpsgy laeadlsytw dfgdssgtli sralvvthty lepgpvtaqv vlqaaiplts
301 cgsspvpgtt dghrptaeap nttagqvptt evvgttpgqa ptaepsgtts vqvpttevis
361 tapvqmptae staaqvttte wvettarelp ipepegpdas simstesitg slgplldgta
421 tlrlvkrqvp ldcvlyrygs fsvtldivqg iesaeilqav psgegdafel tvscqgglpk
481 eacmeisspg cqppaqrlcq pvlpspacql vlhqilkggs gtyclnvsla dtnslavvst
541 qlimpgqeag lgqvplivgi llvlmavvla sliyrrrlmk qdfsvpqlph ssshwlrlpr
601 ifcscpigen spllsgqqv
```

[1083] 离子型谷氨酸受体,NMDA 2A,同种型1前体NP_000824.1,NP_001127879.1

[1084]

```
   1 mgrvgywtll vlpallvwrg papsaaaekg ppalniavml ghshdvtere lrtlwgpeqa
  61 aglpldvnvv allmnrtdpk slithvcdlm sgarihglvf gddtdqeava qmldfissht
 121 fvpilgihgg asmimadkdp tstffqfgas iqqqatvmlk imqdydwhvf slvttifpgy
 181 refisfvktt vdnsfvgwdm qnvitldtsf edaktqvqlk kihssvilly cskdeavlil
 241 searslgltg ydffwivpsl vsgntelipk efpsglisvs yddwdyslea rvrdgigilt
 301 taassmlekf syipeakasc ygqmerpevp mhtlhpfmvn vtwdgkdlsf teegyqvhpr
 361 lvvivlnkdr ewekvgkwen htlslrhavw pryksfsdce pddnhlsivt leeapfvive
 421 didpltetcv rntvpcrkfv kinnstnegm nvkkcckgfc idilkklsrt vkftydlylv
 481 tngkhgkkvn nvwngmigev vyqravmavg sltineerse vvdfsvpfve tgisvmvsrs
 541 ngtvspsafl epfsasvwvm mfvmllivsa iavfvfeyfs pvgynrnlak gkaphgpsft
 601 igkaiwllwg lvfnnsvpvq npkgttskim vsvwaffavi flasytanla afmiqeefvd
 661 qvtglsdkkf qrphdysppf rfgtvpngst ernirnnypy mhqymtkfnq kgvedalvsl
 721 ktgkldafiy daavlnykag rdegcklvti gsgyifattg ygialqkgsp wkrqidlall
 781 qfvgdgemee letlwltgic hneknevmss qldidnmagv fymlaaamal slitfiwehl
 841 fywklrfcft gvcsdrpgll fsisrgiysc ihgvhieekk kspdfnltgs qsnmlkllrs
 901 aknissmsnm nssrmdspkr aadfiqrgsl imdmvsdkgn lmysdnrsfq gkesifgdnm
 961 nelqtfvanr qkdnlnnyvf qgqhpltlne snpntvevav steskansrp rqlwkksvds
1021 irqdslsqnp vsqrdeatae nrthslkspr ylpeemahsd isetsnratc hrepdnsknh
1081 ktkdnfkrsv askypkdcse vertylktks ssprdkiyti dgekepgfhl dppqfvenvt
1141 lpenvdfpdp yqdpsenfrk gdstlpmnrn plhneeglsn ndqyklyskh ftlkdkgsph
1201 setseryrqn sthcrsclsn mptysghftm rspfkcdacl rmgnlydide dqmlqetgnp
1261 atgeqvyqqd waqnnalqlq knklrisrqh sydnivdkpr eldlsrpsrs islkdrerll
1321 egnfygslfs vpssklsgkk sslfpqgled skrsksllpd htsdnpflhs hrddqrlvig
1381 rcpsdpykhs lpsqavndsy lrsslrstas ycsrdsrghn dvyisehvmp yaanknnmys
1441 tprvlnscsn rrvykkmpsi esdv
```

[1085] 离子型谷氨酸受体,NMDA 2A,同种型2前体NP_001127880.1

[1086]

```
   1 mgrvgywtll vlpallvwrg papsaaaekg ppalniavml ghshdvtere lrtlwgpeqa
  61 aglpldvnvv allmnrtdpk slithvcdlm sgarihglvf gddtdqeava qmldfissht
 121 fvpilgihgg asmimadkdp tstffqfgas iqqqatvmlk imqdydwhvf slvttifpgy
 181 refisfvktt vdnsfvgwdm qnvitldtsf edaktqvqlk kihssvilly cskdeavlil
 241 searslgltg ydffwivpsl vsgntelipk efpsglisvs yddwdyslea rvrdgigilt
 301 taassmlekf syipeakasc ygqmerpevp mhtlhpfmvn vtwdgkdlsf teegyqvhpr
 361 lvvivlnkdr ewekvgkwen htlslrhavw pryksfsdce pddnhlsivt leeapfvive
 421 didpltetcv rntvpcrkfv kinnstnegm nvkkcckgfc idilkklsrt vkftydlylv
 481 tngkhgkkvn nvwngmigev vyqravmavg sltineerse vvdfsvpfve tgisvmvsrs
 541 ngtvspsafl epfsasvwvm mfvmllivsa iavfvfeyfs pvgynrnlak gkaphgpsft
 601 igkaiwllwg lvfnnsvpvq npkgttskim vsvwaffavi flasytanla afmiqeefvd
 661 qvtglsdkkf qrphdysppf rfgtvpngst ernirnnypy mhqymtkfnq kgvedalvsl
 721 ktgkldafiy daavlnykag rdegcklvti gsgyifattg ygialqkgsp wkrqidlall
 781 qfvgdgemee letlwltgic hneknevmss qldidnmagv fymlaaamal slitfiwehl
 841 fywklrfcft gvcsdrpgll fsisrgiysc ihgvhieekk kspdfnltgs qsnmlkllrs
 901 aknissmsnm nssrmdspkr aadfiqrgsl imdmvsdkgn lmysdnrsfq gkesifgdnm
 961 nelqtfvanr qkdnlnnyvf qgqhpltlne snpntvevav steskansrp rqlwkksvds
1021 irqdslsqnp vsqrdeatae nrthslkspr ylpeemahsd isetsnratc hrepdnsknh
1081 ktkdnfkrsv askypkdcse vertylktks ssprdkiyti dgekepgfhl dppqfvenvt
1141 lpenvdfpdp yqdpsenfrk gdstlpmnrn plhneeglsn ndqyklyskh ftlkdkgsph
1201 setseryrqn sthcrsclsn mptysghftm rspfkcdacl rmgnlydide dqmlqetgmt
1261 nawllgdapr tltntrchpr r
```

[1087] 代谢型谷氨酸受体3前体NP_000831.2

[1088]
```
  1 mkmltrlqvl tlalfskgfl lslgdhnflr reikiegdlv lgglfpinek gtgteecgri
 61 nedrgiqrle amlfaidein kddyllpgvk lgvhildtcs rdtyaleqsl efvrasltkv
121 deaeymcpdg syaiqenipl liagviggsy ssvsiqvanl lrlfqipqis yastsaklsd
181 ksrydyfart vppdfyqaka maeilrffnw tyvstvaseg dygetgieaf eqearlrnic
241 iataekvgrs nirksydsvi rellqkpnar vvvlfmrsdd sreliaaasr anasftwvas
301 dgwgaqesii kgsehvayga itlelasqpv rqfdryfqsl npynnhrnpw frdfweqkfq
361 cslqnkrnhr rvcdkhlaid ssnyeqeski mfvvnavyam ahalhkmqrt lcpnttklcd
421 amkildgkkl ykdyllkinf tapfnpnkda dsivkfdtfg dgmgrynvfn fqnvggkysy
481 lkvghwaetl sldvnsihws rnsvptsqcs dpcapnemkn mqpgdvccwi cipcepyeyl
541 adeftcmdcg sgqwptadlt gcydlpedyi rwedawaigp vtiaclgfmc tcmvvtvfik
601 hnntplvkas grelcyillf gvglsycmtf ffiakpspvi calrrlglgs sfaicysall
661 tktnciarif dgvkngaqrp kfispssqvf iclglilvqi vmvsvwlile apgtrrytla
721 ekretvilkc nvkdssmlis ltydvilvil ctvyafktrk cpenfneakf igftmyttci
781 iwlaflpify vtssdyrvqt ttmcisvsls gfvvlgclfa pkvhiilfqp qknvvthrlh
841 lnrfsvsgtg ttysqssast yvptvcngre vldsttssl
```

[1089] HPV E6癌蛋白,NP_041325.1

[1090]
```
  1 mhqkrtamfq dpqerprklp qlctelqtti hdiilecvyc kqqllrrevy dfafrdlciv
 61 yrdgnpyavc dkclkfyski seyrhycysl ygttleqqyn kplcdllirc incqkplcpe
121 ekqrhldkkq rfhnirgrwt grcmsccrss rtrretql
```

[1091] HPV E7癌蛋白,NP_041326.1

[1092]
```
 1 mhgdtptlhe ymldlqpett dlycyeqlnd sseeedeidg pagqaepdra hynivtfcck
61 cdstlrlcvq sthvdirtle dllmgtlgiv cpicsqkp
```

[1093] GTPase HRas,同种型1NP_001123914.1,NP_005334.1

[1094]
```
  1 mteyklvvvg aggvgksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
 61 qeeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihqyreqi krvkdsddvp mvlvgnkcdl
121 aartvesrqa qdlarsygip yietsaktrq gvedafytlv reirqhklrk lnppdesgpg
181 cmsckcvls
```

[1095] GTPase HRas,同种型3NP_001304983.1

[1096]
```
 1 mtcpwcwwgt svtwlhalwn lgrlrtspea tasptsrprp rpgraaalal apapgpsgtp
61 rdpcdpaapr agvedafytl vreirqhklr klnppdesgp gcmsckcvls
```

[1097] GTPase HRas,同种型2NP_789765.1

[1098]
```
 1 mteyklvvvg aggvgksalt iqliqnhfvd eydptiedsy rkqvvidget clldildtag
61 qeeysamrdq ymrtgegflc vfainntksf edihqyreqi krvkdsddvp mvlvgnkcdl
```

[1099]
```
121 aartvesrqa qdlarsygip yietsaktrq gsrsgsssss gtlwdppgpm
```

[1100] 血管内皮生长因子受体2前体NP_002244.1

```
   1 mqskvllava lwlcvetraa svglpsvsld lprlsiqkdi ltikanttlq itcrgqrdld
  61 wlwpnnqsgs eqrvevtecs dglfcktlti pkvigndtga ykcfyretdl asviyvyvqd
 121 yrspfiasvs dqhgvvyite nknktvvipc lgsisnlnvs lcarypekrf vpdgnriswd
 181 skkgftipsy misyagmvfc eakindesyq simyivvvvg yriydvvlsp shgielsvge
 241 klvlnctart elnvgidfnw eypsskhqhk klvnrdlktq sgsemkkfls tltidgvtrs
 301 dqglytcaas sglmtkknst fvrvhekpfv afgsgmeslv eatvgervri pakylgyppp
 361 eikwykngip lesnhtikag hvltimevse rdtgnytvil tnpiskekqs hvvslvvyvp
 421 pqigekslis pvdsyqygtt qtltctvyai ppphhihwyw qleeecanep sqavsvtnpy
 481 pceewrsved fqggnkievn knqfaliegk nktvstlviq aanvsalykc eavnkvgrge
 541 rvisfhvtrg peitlqpdmq pteqesvslw ctadrstfen ltwyklgpqp lpihvgelpt
 601 pvcknldtlw klnatmfsns tndilimelk naslqdqgdy vclaqdrktk krhcvvrqlt
[1101] 661 vlervaptit gnlenqttsi gesievscta sgnpppqimw fkdnetlved sgivlkdgnr
 721 nltirrvrke deglytcqac svlgcakvea ffiiegaqek tnleiiilvg taviamffwl
 781 llviilrtvk ranggelktg ylsivmdpde lpldehcerl pydaskwefp rdrlklgkpl
 841 grgafgqvie adafgidkta tcrtvavkml kegathsehr almselkili highhlnvvn
 901 llgactkpgg plmvivefck fgnlstylrs krnefvpykt kgarfrqgkd yvgaipvdlk
 961 rrldsitssq ssassgfvee kslsdveeee apedlykdfl tlehlicysf qvakgmefla
1021 srkcihrdla arnillsekn vvkicdfgla rdiykdpdyv rkgdarlplk wmapetifdr
1081 vytiqsdvws fgvllweifs lgaspypgvk ideefcrrlk egtrmrapdy ttpemyqtml
1141 dcwhgepsqr ptfselvehl gnllqanaqq dgkdyivlpi setlsmeeds glslptspvs
1201 cmeeeevcdp kfhydntagi sqylqnskrk srpvsvktfe dipleepevk vipddnqtds
1261 gmvlaseelk tledrtklsp sfggmvpsks resvasegsn qtsgyqsgyh sddtdttvys
1321 seeaellkli eigvqtgsta qilqpdsgtt lssppv
```

[1102] 肥大/干细胞生长因子受体KIT,同种型1前体NP_000213.1

```
   1 mrgargawdf lcvlllllrv qtgssqpsvs pgepsppsih pgksdlivrv gdeirllctd
  61 pgfvkwtfei ldetnenkqn ewitekaeat ntgkytctnk hglsnsiyvf vrdpaklflv
 121 drslygkedn dtlvrcpltd pevtnyslkg cqgkplpkdl rfipdpkagi miksvkrayh
 181 rlclhcsvdq egksvlsekf ilkvrpafka vpvvsvskas yllregeeft vtctikdvss
 241 svystwkren sqtklqekyn swhhgdfnye rqatltissa rvndsgvfmc yanntfgsan
 301 vtttlevvdk gfinifpmin ttvfvndgen vdliveyeaf pkpehqqwiy mnrtftdkwe
 361 dypksenesn iryvselhlt rlkgteggty tflvsnsdvn aaiafnvyvn tkpeiltydr
 421 lvngmlqcva agfpeptidw yfcpgteqrc sasvlpvdvq tlnssgppfg klvvqssids
[1103] 481 safkhngtve ckayndvgkt sayfnfafkg nnkeqihpht lftplligfv ivagmmciiv
 541 miltykylqk pmyevqwkvv eeingnnyvy idptqlpydh kwefprnrls fgktlgagaf
 601 gkvveatayg liksdaamtv avkmlkpsah lterealmse lkvlsylgnh mnivnllgac
 661 tiggptlvit eyccygdlln flrrkrdsfi cskqedhaea alyknllhsk esscsdstne
 721 ymdmkpgvsy vvptkadkrr svrigsyier dvtpaimedd elaldledll sfsyqvakgm
 781 aflaskncih rdlaarnill thgritkicd fglardiknd snyvvkgnar lpvkwmapes
 841 ifncvytfes dvwsygiflw elfslgsspy pgmpvdskfy kmikegfrml spehapaemy
 901 dimktcwdad plkrptfkqi vqliekqise stnhiysnla ncspnrqkpv vdhsvrinsv
 961 gstasssqpl lvhddv
```

[1104] 肥大/干细胞生长因子受体KIT,同种型2前体NP_001087241.1

```
   1 mrgargawdf lcvlllllrv qtgssqpsvs pgepsppsih pgksdlivrv gdeirllctd
  61 pgfvkwtfei ldetnenkqn ewitekaeat ntgkytctnk hglsnsiyvf vrdpaklflv
 121 drslygkedn dtlvrcpltd pevtnyslkg cqgkplpkdl rfipdpkagi miksvkrayh
 181 rlclhcsvdq egksvlsekf ilkvrpafka vpvvsvskas yllregeeft vtctikdvss
 241 svystwkren sqtklqekyn swhhgdfnye rqatltissa rvndsgvfmc yanntfgsan
 301 vtttlevvdk gfinifpmin ttvfvndgen vdliveyeaf pkpehqqwiy mnrtftdkwe
 361 dypksenesn iryvselhlt rlkgteggty tflvsnsdvn aaiafnvyvn tkpeiltydr
 421 lvngmlqcva agfpeptidw yfcpgteqrc sasvlpvdvq tlnssgppfg klvvqssids
[1105] 481 safkhngtve ckayndvgkt sayfnfafke qihphtlftp lligfvivag mmciivmilt
 541 ykylqkpmye vqwkvveein gnnyvyidpt qlpydhkwef prnrlsfgkt lgagafgkvv
 601 eataygliks daamtvavkm lkpsahlter ealmselkvl sylgnhmniv nllgactigg
 661 ptlviteycc ygdllnflrr krdsficskq edhaeaalyk nllhskessc sdstneymdm
 721 kpgvsyvvpt kadkrrsvri gsyierdvtp aimeddelal dledllsfsy qvakgmafla
 781 skncihrdla arnillthgr itkicdfgla rdikndsnyv vkgnarlpvk wmapesifnc
 841 vytfesdvws ygiflwelfs lgsspypgmp vdskfykmik egfrmlspeh apaemydimk
 901 tcwdadplkr ptfkqivqli ekqisestnh iysnlancsp nrqkpvvdhs vrinsvgsta
 961 sssqpllvhd dv
```

[1106] 血浆激肽释放酶同种型1前蛋白NP_001639.1

[1107]
```
  1 mwvpvvfltl svtwigaapl ilsrivggwe cekhsqpwqv lvasrgravc ggvlvhpqwv
 61 ltaahcirnk svillgrhsl fhpedtgqvf qvshsfphpl ydmsllknrf lrpgddsshd
121 lmllrlsepa eltdavkvmd lptqepalgt tcyasgwgsi epeefltpkk lqcvdlhvis
181 ndvcaqvhpq kvtkfmlcag rwtggkstcs gdsggplvcn gvlqgitswg sepcalperp
241 slytkvvhyr kwikdtivan p
```

[1108] 血浆激肽释放酶同种型3前蛋白NP_001025218.1

[1109]
```
  1 mwvpvvfltl svtwigaapl ilsrivggwe cekhsqpwqv lvasrgravc ggvlvhpqwv
 61 ltaahcirnk svillgrhsl fhpedtgqvf qvshsfphpl ydmsllknrf lrpgddsshd
121 lmllrlsepa eltdavkvmd lptqepalgt tcyasgwgsi epeefltpkk lqcvdlhvis
181 ndvcaqvhpq kvtkfmlcag rwtggkstcs wviliteltm palpmvlhgs lvpwrggv
```

[1110] 血浆激肽释放酶同种型4前蛋白NP_001025219.1

[1111]
```
  1 mwvpvvfltl svtwigaapl ilsrivggwe cekhsqpwqv lvasrgravc ggvlvhpqwv
 61 ltaahcirkp gddsshdlml lrlsepaelt davkvmdlpt qepalgttcy asgwgsiepe
121 efltpkklqc vdlhvisndv caqvhpqkvt kfmlcagrwt ggkstcsgds ggplvcngvl
181 qgitswgsep calperpsly tkvvhyrkwi kdtivanp
```

[1112] 酪氨酸蛋白激酶LCK,同种型a NP_001036236.1,NP_005347.3

[1113]
```
  1 mgcgcsshpe ddwmenidvc enchypivpl dgkgtllirn gsevrdplvt yegsnppasp
 61 lqdnlvialh syepshdgdl gfekgeqlri leqsgewwka qslttgqegf ipfnfvakan
121 slepepwffk nlsrkdaerq llapgnthgs fliresesta gsfslsvrdf dqnqgevvkh
181 ykirnldngg fyispritfp glhelvrhyt nasdglctrl srpcqtqkpq kpwwedewev
241 pretlklver lgagqfgevw mgyynghtkv avkslkqgsm spdaflaean lmkqlqhqrl
301 vrlyavvtqe piyiiteyme ngslvdflkt psgikltink lldmaaqiae gmafieerny
361 ihrdlraani lvsdtlscki adfglarlie dneytarega kfpikwtape ainygtftik
421 sdvwsfgill teivthgrip ypgmtnpevi qnlergyrmv rpdncpeely qlmrlcwker
481 pedrptfdyl rsvledffta tegqyqpqp
```

[1114] 酪氨酸蛋白激酶LCK,同种型b NP_001317397.1

[1115]
```
  1 mgcgcsshpe ddwmenidvc enchypivpl dgkgtllirn gsevrdplvt yegsnppasp
 61 lqdnlvialh syepshdgdl gfekgeqlri leqsgewwka qslttgqegf ipfnfvakan
121 slepepwffk nlsrkdaerq llapgnthgs fliresesta gsfslsvrdf dqnqgevvkh
181 ykirnldngg fyispritfp glhelvrhyt ryynghtkva vkslkqgsms pdaflaeanl
241 mkqlqhqrlv rlyavvtqep iyiiteymen gslvdflktp sgikltinkl ldmaaqiaeg
301 mafieernyi hrdlraanil vsdtlsckia dfglarlied neytaregak fpikwtapea
361 inygtftiks dvwsfgillt eivthgripy pgmtnpeviq nlergyrmvr pdncpeelyq
421 lmrlcwkerp edrptfdylr svledfftat egqyqpqp
```

[1116] 豆荚前蛋白NP_001008530.1,NP_005597.3

[1117]
```
  1 mvwkvavfls valgigavpi ddpedggkhw vvivagsngw ynyrhqadac hayqiihrng
 61 ipdeqivvmm yddiaysedn ptpgivinrp ngtdvyqgvp kdytgedvtp qnflavlrgd
121 aeavkgigsg kvlksgpqdh vfiyftdhgs tgilvfpned lhvkdlneti hymykhkmyr
181 kmvfyieace sgsmmnhlpd ninvyattaa npressyacy ydekrstylg dwysvnwmed
241 sdvedltket lhkqyhlvks htntshvmqy gnktistmkv mqfqgmkrka sspvplppvt
301 hldltpspdv pltimkrklm ntndleesrq lteeiqrhld arhlieksvr kivsllaase
361 aeveqllser apltghscyp eallhfrthc fnwhsptyey alrhlyvlvn lcekpyplhr
421 iklsmdhvcl ghy
```

[1118] 巨噬细胞迁移抑制因子NP_002406.1

[1119]
```
 1 mpmfivntnv prasvpdgfl seltqqlaqa tgkppqyiav hvvpdqlmaf ggssepcalc
61 slhsigkigg aqnrsysksll cgllaerlri spdrvyinyy dmnaanvgwn nstfa
```

[1120] MAGE家族成员A1 NP_004979.3

[1121]
```
  1 msleqrslhc kpeealeaqq ealglvcvqa atssssplvl gtleevptag stdppqspqg
 61 asafpttinf trqrqpsegs ssreeegpst scileslfra vitkkvadlv gflllkyrar
121 epvtkaemle sviknykhcf peifgkases lqlvfgidvk eadptghsyv lvtclglsyd
181 gllgdnqimp ktgfliivlv miamegghap eeeiweelsv mevydgrehs aygeprkllt
241 qdlvqekyle yrqvpdsdpa ryeflwgpra laetsyvkvl eyvikvsarv rfffpslrea
301 alreeeegv
```

[1122] 黑色素瘤相关抗原10NP_001011543.2,NP_001238757.1,NP_066386.2

[1123]
```
  1 mprapkrqrc mpeedlqsqs etqglegaqa plaveedass ststsssfps sfpsssssss
```

[1124]
```
 61 sscyplipst peevsaddet pnppqsaqia csspsvvasl pldqsdegss sqkeespstl
121 qvlpdseslp rseidekvtd lvqfllfkyq mkepitkaei lesvirnyed hfpllfseas
181 ecmllvfgid vkevdptghs fvlvtslglt ydgmlsdvqs mpktgilili lsiifiegyc
241 tpeeviweal nmmglydgme hliygeprkl ltqdwvqeny leyrqvpgsd paryeflwgp
301 rahaeirkms llkflakvng sdprsfplwy eealkdeeer aqdriattdd ttamasasss
361 atgsfsype
```

[1125] 黑色素瘤相关抗原12NP_001159858.1,NP_001159859.1,NP_005358.2

[1126]
```
  1 mpleqrsqhc kpeegleaqg ealglvgaqa pateeqetas ssstlvevtl revpaaesps
 61 pphspqgast lpttinytlw sqsdegssne eqegpstfpd letsfqvals rkmaelvhfl
121 llkyrarepf tkaemlgsvi rnfqdffpvi fskaseylql vfgievvevv righlyilvt
181 clglsydgll gdnqivpktg lliivlaiia kegdcapeek iweelsvlea sdgredsvfa
241 hprkllqdl vqenyleyrq vpgsdpacye flwgpralve tsyvkvlhhl lkisggphis
301 ypplhewafr egee
```

[1127] 黑色素瘤相关抗原2NP_001269430.1,NP_001269431.1,NP_001269433.1,NP_001269434.1,NP_005352.1,NP_786884.1,NP_786885.1

[1128]
```
  1 mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaqa pateeqqtas ssstlvevtl gevpaadsps
 61 pphspqgass fsttinytlw rqsdegssnq eeegprmfpd lesefqaais rkmvelvhfl
121 llkyrarepv tkaemlesvl rncqdffpvi fskaseylql vfgievvevv pishlyilvt
181 clglsydgll gdnqvmpktg lliivlaiia iegdcapeek iweelsmlev fegredsvfa
241 hprkllmqdl vqenyleyrq vpgsdpacye flwgpralie tsyvkvlhht lkiggephis
301 ypplheralr egee
```

[1129] MAGE家族成员A3 NP_005353.1

[1130]
```
  1 mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaqa pateeqeaas ssstlvevtl gevpaaespd
 61 ppqspqgass lpttmnyplw sqsyedssnq eeegpstfpd lesefqaals rkvaelvhfl
121 llkyrarepv tkaemlgsvv gnwqyffpvi fskassslql vfgielmevd pighlyifat
181 clglsydgll gdnqimpkag lliivlaiia regdcapeek iweelsvlev fegredsilg
241 dpkkllqhf vqenyleyrq vpgsdpacye flwgpralve tsyvkvlhhm vkisggphis
301 ypplhewvlr egee
```

[1131] 黑色素瘤相关抗原4NP_001011548.1,NP_001011549.1,NP_001011550.1,NP_002353.3

[1132]
```
  1 msseqksqhc kpeegveaqe ealglvgaqa ptteeqeaav sssplvpgt leevpaaesa
 61 gppqspqgas alpttisftc wrqpnegsss qeeegpstsp daeslfreal snkvdelahf
121 llrkyrakel vtkaemlerv iknykrcfpv ifgkaseslk mifgidvkev dpasntytlv
181 tclglsydgl lgnnqifpkt glliivlgti amegdsasee eiweelgvmg vydgrehtvy
241 geprklltqd wvqenyleyr qvpgsnpary eflwgprala etsyvkvleh vvrvnarvri
301 aypslreaal leeeegv
```

[1133] 黑色素瘤相关抗原6NP_005354.1,NP_787064.1

[1134]
```
  1 mpleqrsqhc kpeeglearg ealglvgaqa pateeqeaas ssstlvevtl gevpaaespd
 61 ppqspqgass lpttmnyplw sqsyedssnq eeegpstfpd lesefqaals rkvaklvhfl
121 llkyrarepv tkaemlgsvv gnwqyffpvi fskasdslql vfgielmevd pighvyifat
181 clglsydgll gdnqimpktg fliiilaiia kegdcapeek iweelsvlev fegredsifg
241 dpkkllqyf vqenyleyrq vpgsdpacye flwgpralie tsyvkvlhhm vkisggpris
301 ypllhewalr egee
```

[1135] 黑色素瘤相关抗原9NP_005356.1

[1136]
```
  1 msleqrsphc kpdedleaqg edlglmgaqe ptgeeeetts ssdskeeevs aagsssppqs
 61 pqggasssis vyytlwsqfd egsssqeeee psssvdpaql efmfqealkl kvaelvhfll
121 hkyrvkepvt kaemlesvik nykryfpvif gkasefmqvi fgtdvkevdp aghsyilvta
181 lglscdsmlg dghsmpkaal liivlgvilt kdncapeevi wealsvmgvy vgkehmfyge
241 prkllqtqdwv qenyleyrqv pgsdpahyef lwgskahaet syekvinylv mlnarepicy
301 pslyeevlge eqegv
```

[1137] 黑色素瘤相关抗原C2 NP_057333.1

[1138]
```
  1 mppvpgvpfr nvdndsptsv eledwvdaqh ptdeeeeeas sasstlylvf spssfststss
 61 lilggpeeee vpsgvipnlt esipssppqg ppqgpsqspl ssccssfsws sfseesssqk
121 gedtgtcqgl pdsessftyt ldekvaelve flllkyeaee pvteaemlmi vikykdyfpv
181 ilkrarefme llfglaliev gpdhfcvfan tvgltdegsd degmpensll iiilsvifik
241 gncaseeviw evlnavgvya grehfvygep relltkvwvq ghyleyrevp hssppyyefl
301 wgprahsesi kkkvleflak lnntvpssfp swykdalkdv eervqatidt addatvmase
361 slsvmssnvs fse
```

[1139] 黑色素瘤相关抗原D1,同种型a NP_001005333.1

[1140]
```
  1 maqkmdcgag llgfqnpdac ravchplpqp pastlplsaf ptlcdppysq lrdppavlsc
 61 yctplgaspa paeasvedsa llmqtlmeai qiseapptnq ataaaspqss qpptanemad
121 iqvsaaaarp ksafkvqnat tkgpngvydf sqahnakdvp ntqpkaafks qnatpkgpna
181 aydfsqaatt gelaanksem afkaqnattk vgpnatynfs qslnandlan srpktpfkaw
241 ndttkaptad tqtqnvnqak matsqadiet dpgisepdga taqtsadgsq aqnlesrtii
301 rgkrtrkinn lnveenssgd qrraplaagt wrsapvpvtt qnppgappnv lwqtplawqn
361 psgwqnqtar qtpparqspp arqtppawqn pvawqnpviw pnpviwqnpv iwpnpivwpg
421 pvvwpnplaw qnppgwqtpp gwqtppgwqg ppdwqgppdw plppdwplpp dwplptdwpl
481 ppdwipadwp ippdwqnlrp spnlrpspns rasqnpgaaq prdvallqer anklvkylml
541 kdytkvpikr semlrdiire ytdvypeiie racfvlekkf giqlkeidke ehlyilistp
601 eslagilgtt kdtpklglll vilgvifmng nraseavlwe alrkmglrpg vrhpllgdlr
661 klltyefvkq kyldyrrvpn snppeyeflw glrsyhetsk mkvlrfiaev qkrdprdwta
721 qfmeaadeal daldaaaaea earaeartrm gigdeavsgp wswddiefel ltwdeegdfg
781 dpwsripftf waryhqnars rfpqtfagpi igpggtasan faanfgaigf fwve
```

[1141] 黑色素瘤相关抗原D1,同种型b NP_001005332.1,NP_008917.3

[1142]
```
  1 maqkmdcgag llgfqaeasv edsallmqtl meaiqiseap ptnqataaas pqssqpptan
 61 emadiqvsaa aarpksafkv qnattkgpng vydfsqahna kdvpntqpka afksqnatpk
121 gpnaaydfsq aattgelaan ksemafkaqn attkvgpnat ynfsqslnan dlansrpktp
181 fkawndttka ptadtqtqnv nqakmatsqa dietdpgise pdgataqtsa dgsqaqnles
241 rtiirgkrtr kinnlnveen ssgdqrrapl aagtwrsapv pvttqnppga ppnvlwqtpl
301 awqnpsgwqn qtarqtppar qspparqtpp awqnpvawqn pviwpnpviw qnpviwpnpi
361 vwpgpvvwpn plawqnppgw qtppgwqtpp gwqgppdwqg ppdwplppdw plppdwplpt
421 dwplppdwip adwpippdwq nlrpspnlrp spnsrasqnp gaaqprdval lqeranklvk
481 ylmlkdytkv pikrsemlrd iireytdvyp eiieracfvl ekkfgiqlke idkeehlyil
541 istpeslagi lgttkdtpkl glllvilgvi fmngnrasea vlwealrkmg lrpgvrhpll
601 gdlrklltye fvkqkyldyr rvpnsnppey eflwglrsyh etskmkvlrf iaevqkrdpr
661 dwtaqfmeaa dealdaldaa aaeaearaea rtrmgigdea vsgpwswddi efelltwdee
721 gdfgdpwsri pftfwaryhq narsrfpqtf agpiigpggt asanfaanfg aigffwve
```

[1143] 丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶5NP_005914.1

[1144]
```
  1 msteadegit fsvppfapsg fctipeggic rrggaaavge geehqlpppp pgsfwnvesa
 61 aapgigcpaa tssssatrgr gssvgggsrr ttvayvinea sqgqlvvaes ealqslreac
121 etvgatletl hfgkldfget tvldrfynad iavvemsdaf rqpslfyhlg vresfsmann
181 iilycdtnsd slqslkeiic qkntmctgny tfvpymitph nkvyccdssf mkgltelmqp
241 nfelllgpic lplvdrfiql lkvaqasssq yfresilndi rkarnlytgk elaaelarir
301 qrvdnievlt adivinllls yrdiqdydsi vklvetlekl ptfdlashhh vkfhyafaln
361 rrnlpgdrak aldimipmvq segqvasdmy clvgriykdm fldsnftdte srdhgaswfk
421 kafeseptlq sginyavlll aaghqfessf elrkvgvkls sllgkkgnle klqsywevgf
481 flgasvland hmrviqasek lfklktpawy lksivetili ykhfvkltte qpvakqelvd
541 fwmdflveat ktdvtvvrfp vlileptkiy qpsylsinne veektisiwh vlpddkkgih
601 ewnfsassvr gvsiskfeer ccflyvlhns ddfqiyfcte lhckkffemv ntiteekgrs
661 teegdcesdl leydyeyden gdrvvlgkgt ygivyagrdl snqvriaike iperdsrysq
721 plheeialhk hlkhknivqy lgsfsengfi kifmeqvpgg slsallrskw gplkdneqti
781 gfytkqileg lkylhdnqiv hrdikgdnvl intysgvlki sdfgtskrla ginpctetft
841 gtlqymapei idkgprgygk aadiwslgct iiematgkpp fyelgepqaa mfkvgmfkvh
901 peipesmsae akafilkcfe pdpdkracan dllvdeflkv sskkkktqpk lsalsagsne
961 ylrsislpvp vlvedtssss eygsvspdte lkvdpfsfkt rakscgerdv kgirtlflgi
1021 pdenfedhsa ppspeekdsg ffmlrkdser ratlhrilte dqdkivrnlm eslaqgaeep
1081 klkwehittl iaslrefvrs tdrkiiattl sklkleldfd shgisqvqvv lfgfqdavnk
1141 vlrnhnikph wmfaldsiir kavqtaitil vpelrphfsl asesdtadqe dldveddhee
1201 qpsnqtvrrp qaviedavat sgvstlsstv shdsqsahrs lnvqlgrmki etnrlleelv
1261 rkekelqall hraieekdqe ikhlklksqp ieipelpvfh lnssgtnted seltdwlrvn
1321 gadedtisrf laedytlldv lyyvtrddlk clrlrggmlc tlwkaiidfr nkqt
```

[1145] 丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶9,同种型1NP_149132.2

[1146]

```
   1 mepsrallgc lasaaaaapp gedgagagae eeeeeeeeaa aavgpgelgc daplpywtav
  61 feyeaagede ltlrlgdvve vlskdsqvsg degwwtgqln qrvgifpsny vtprsafssr
 121 cqpggedpsc yppiqlleid faeltleeii giggfgkvyr afwigdevav kaarhdpded
 181 isqtienvrq eaklfamlkh pniialrgvc lkepnlclvm efarggplnr vlsgkrippd
 241 ilvnwavqia rgmnylhdea ivpiihrdlk ssnililqkv engdlsnkil kitdfglare
 301 whrttkmsaa gtyawmapev irasmfskgs dvwsygvllw elltgevpfr gidglavayg
 361 vamnklalpi pstcpepfak lmedcwnpdp hsrpsftnil dqlttieesg ffempkdsfh

 421 clqdnwkhei qemfdqlrak ekelrtweee ltraalqqkn qeellrrreq elaereidil
 481 erelniiihq lcqekprvkk rkgkfrksrl klkdgnrisl psdfqhkftv qasptmdkrk
 541 slinsrsspp asptiiprlr aiqltpgess ktwgrssvvp keegeeeekr apkkkgrtwg
 601 pgtlgqkela sgdegspqrr ekanglstps esphfhlglk slvdgykqws ssapnlvkgp
 661 rsspalpgft slmemallaa swvvpidiee dedsegpgsg esrlqhspsq sylcipfprg
 721 edgdgpssdg iheeptpvns atstpqltpt nslkrggahh rrcevallgc gavlaatglg
 781 fdlleagkcq llpleepepp areekkrreg lfqrssrprr stsppsrklf kkeepmlllg
 841 dpsasltlls lssisecnst rsllrsdsde ivvyempvsp veapplspct hnplvnvrve
 901 rfkrdpnqsl tpthvtlttp sqpsshrrtp sdgalkpetl lasrspssng lspspgagml
 961 ktpspsrdpg efprlpdpnv vfpptprrwn tqqdstlerp ktleflprpr psanrqrldp
1021 wwfvspshar stspanssst etpsnldscf asssstveer pglpallpfq agplpptert
1081 lldldaegqs qdstvplcra elnthrpapy eiqqefws
```

[1147]

[1148] 丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶9,同种型2NP_001271159.1

```
   1 mepsrallgc lasaaaaapp gedgagagae eeeeeeeeaa aavgpgelgc daplpywtav
  61 feyeaagede ltlrlgdvve vlskdsqvsg degwwtgqln qrvgifpsny vtprsafssr
 121 cqpggedpsc yppiqlleid faeltleeii giggfgkvyr afwigdevav kaarhdpded
 181 isqtienvrq eaklfamlkh pniialrgvc lkepnlclvm efarggplnr vlsgkrippd
 241 ilvnwavqia rgmnylhdea ivpiihrdlk ssnililqkv engdlsnkil kitdfglare
 301 whrttkmsaa gtyawmapev irasmfskgs dvwsygvllw elltgevpfr gidglavayg
 361 vamnklalpi pstcpepfak lmedcwnpdp hsrpsftnil dqlttieesg ffempkdsfh
 421 clqdnwkhei qemfdqlrak ekelrtweee ltraalqqkn qeellrrreq elaereidil
 481 erelniiihq lcqekprvkk rkgkfrksrl klkdgnrisl psdfqhkftv qasptmdkrk
 541 slinsrsspp asptiiprlr aiqltpgess ktwgrssvvp keegeeeekr apkkkgrtwg
 601 pgtlgqkela sgdegspqrr ekanglstps esphfhlglk slvdgykqws ssapnlvkgp
 661 rsspalpgft slmemededs egpgsgesrl qhspsqsylc ipfprgedgd gpssdgihee
 721 ptpvnsatst pqltptnslk rggahhrrce vallgcgavl aatglgfdll eagkcqllpl
 781 eepepparee kkrreglfqr ssrprrstsp psrklfkkee pmlllgdpsa sltllslssi
 841 secnstrsll rsdsdeivvy empvspveap plspcthnpl vnvrverfkr dpnqsltpth
 901 vtlttpsqps shrrtpsdga lkpetllasr spssnglsps pgagmlktps psrdpgefpr
 961 lpdpnvvfpp tprrwntqqd stlerpktle flprprpsan rqrldpwwfv spsharstsp
1021 anssstetps nldscfasss stveerpglp allpfqagpl pptertlldl daegqsqdst
1081 vplcraelnt hrpapyeiqq efws
```

[1149]

[1150] 丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶9,同种型3NP_001271160.1

```
   1 meltgleval vlilqkveng dlsnkilkit dfglarewhr ttkmsaagty awmapevira
  61 smfskgsdvw sygvllwell tgevpfrgid glavaygvam nklalpipst cpepfaklme
 121 dcwnpdphsr psftnildql ttieesgffe mpkdsfhclq dnwkheiqem fdqlrakeke
 181 lrtweeeltr aalqqknqee llrrreqela ereidilere lniiihqlcq ekprvkkrkg
 241 kfrksrlklk dgnrislpsd fqhkftvqas ptmdkrksli nsrssppasp tiiprlraiq
 301 cetvsqiswg qntqghlspa lsshrlvqac sihnfchlss tmciymhilt pgessktwgr
 361 ssvvpkeege eeekrapkkk grtwgpgtlg qkelasgdeg lkslvdgykq wsssapnlvk
 421 gprsspalpg ftslmemall aaswvvpidi eededsegpg sgesrlqhsp sqsylcipfp
 481 rgedgdgpss dgiheeptpv nsatstpqlt ptnslkrgga hhrrcevall gcgavlaatg
 541 lgfdlleagk cqllpleepe ppareekkrr eglfqrssrp rrstsppsrk lfkkeepmll
 601 lgdpsasltl lslssisecn strsllrsds deivvyempv spveapplsp cthnplvnvr
 661 verfkrdpnq sltpthvtlt tpsqpsshrr tpsdgalkpe tllasrspss nglspspgag
 721 mlktpspsrd pgefprlpdp nvvfpptprr wntqqdstle rpktleflpr prpsanrqrl
 781 dpwwfvspsh arstspanss stetpsnlds cfasssstve erpglpallp fqagplppte
 841 rtlldldaeg qsqdstvplc raelnthrpa pyeiqqefws
```

[1151]

[1152] 丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶9,同种型4NP_001271161.1

[1153]
```
  1 msaagtyawm apevirasmf skgsdvwsyg vllwelltge vpfrgidgla vaygvamnkl
 61 alpipstcpe pfaklmedcw npdphsrpsf tnildqltti eesgffempk dsfhclqdnw
121 kheiqemfdq lrakekelrt weeeltraal qqknqeellr rreqelaere idilerelni
181 iihqlcqekp rvkkrkgkfr ksrlklkdgn rislpsdfqh kftvqasptm dkrkslinsr
241 ssppasptii prlraiqcet vsqiswgqnt qghlspalss hrlvqacsih nfchlsstmc
301 iymhiltpge ssktwgrssv vpkeegeeee krapkkkgrt wgpgtlgqke lasgdeglks
361 lvdgykqwss sapnlvkgpr sspalpgfts lmemallaas wvvpidieed edsegpgsge
421 srlqhspsqs ylcipfprge dgdgpssdgi heeptpvnsa tstpqltptn slkrggahhr
481 rcevallgcg avlaatglgf dlleagkcql lpleepeppa reekkrregl fqrssrprrs
541 tsppsrklfk keepmlllgd psasltllsl ssisecnstr sllrsdsdei vvyempvspv
601 eapplspcth nplvnvrver fkrdpnqslt pthvtlttps qpsshrrtps dgalkpetll
661 asrspssngl spspgagmlk tpspsrdpge fprlpdpnvv fpptprrwnt qqdstlerpk
721 tleflprprp sanrqrldpw wfvspshars tspanssste tpsnldscfa sssstveerp
```

[1154]
```
781 glpallpfqa gplpptertl ldldaegqsq dstvplcrae lnthrpapye iqqefws
```

[1155] 丝裂原激活蛋白激酶1NP_002736.3,NP_620407.1

[1156]
```
  1 maaaaaagag pemvrgqvfd vgprytnlsy igegaygmvc saydnvnkvr vaikkispfe
 61 hqtycqrtlr eikillrfrh eniigindii raptieqmkd vyivqdlmet dlykllktqh
121 lsndhicyfl yqilrglkyi hsanvlhrdl kpsnlllntt cdlkicdfgl arvadpdhdh
181 tgflteyvat rwyrapeiml nskgytksid iwsvgcilae mlsnrpifpg khyldqlnhi
241 lgilgspsqe dlnciinlka rnyllslphk nkvpwnrlfp nadskaldll dkmltfnphk
301 rieveqalah pyleqyydps depiaeapfk fdmelddlpk eklkelifee tarfqpgyrs
```

[1157] Melan-A NP_005502.1

[1158]
```
 1 mpredahfiy gypkkghghs yttaeeaagi giltvilgvl lligcwycrr rngyralmdk
61 slhvgtqcal trrcpqegfd hrdskvslqe kncepvvpna ppayeklsae qspppysp
```

[1159] 黑素转铁蛋白,同种型1前蛋白NP_005920.2

[1160]
```
  1 mrgpsgalwl llalrtvlgg mevrwcatsd peqhkcgnms eafreagiqp sllcvrgtsa
 61 dhcvqliaaq eadaitldgg aiyeagkehg lkpvvgevyd qevgtsyyav avvrrsshvt
121 idtlkgvksc htginrtvgw nvpvgylves grlsvmgcdv lkavsdyfgg scvpgagets
181 yseslcrlcr gdssgegvcd kspleryydy sgafrclaeg agdvafvkhs tvlentdgkt
241 lpswgqalls qdfellcrdg sradvtewrq chlarvpaha vvvradtdgg lifrllnegq
301 rlfshegssf qmfsseaygq kdllfkdsts elvpiatqty eawlgheylh amkgllcdpn
361 rlppylrwcv lstpeiqkcg dmavafrrqr lkpeiqcvsa kspqhcmeri qaeqvdavtl
421 sgediytagk tyglvpaage hyapedssns yyvvavvrrd sshaftldel rgkrschagf
481 gspagwdvpv galiqrgfir pkdcdvltav seffnascvp vnnpknypss lcalcvgdeq
541 grnkcvgnsq eryygyrgaf rclvenagdv afvrhttvfd ntnghnsepw aaelrsedye
601 llcpngarae vsqfaacnla qipphavmvr pdtniftvyg lldkaqdlfg ddhnkngfkm
661 fdssnyhgqd llfkdatvra vpvgekttyr gwlgldyvaa legmssqqcs gaaapapgap
721 llplllpala arllppal
```

[1161] 黑素转铁蛋白,同种型2前体NP_201573.1

[1162]
```
  1 mrgpsgalwl llalrtvlgg mevrwcatsd peqhkcgnms eafreagiqp sllcvrgtsa
 61 dhcvqliaaq eadaitldgg aiyeagkehg lkpvvgevyd qevgtsyyav avvrrsshvt
121 idtlkgvksc htginrtvgw nvpvgylves grlsvmgcdv lkavsdyfgg scvpgagets
181 yseslcrlcr gdssgegvcd kspleryydy sgafrclaeg agdvafvkhs tvlentdesp
241 srrqtwtrse eeegecpahe earrtmrssa gqawkwapvh rpqdesdkge fgkraksrdm
301 lg
```

[1163] 杆状病毒IAP重复包含7,同种型αNP_647478.1

[1164]
```
  1 mgpkdsakcl hrgpqpshwa agdgptqerc gprslgspvl gldtcrawdh vdgqilgqlr
 61 plteeeeeeg agatlsrgpa fpgmgseelr lasfydwplt aevppellaa agffhtghqd
121 kvrcffcygg lqswkrgddp wtehakwfps cqfllrskgr dfvhsvqeth sqllgswdpw
181 eepedaapva psvpasgype lptprrevqs esaqepggvs paeaqrawwv leppgardve
241 aqlrrlqeer tckvcldrav sivfvpcghl vcaecapglq lcpicrapvr srvrtfls
```

[1165] 杆状病毒IAP重复包含7,同种型βNP_071444.1

[1166]
```
  1 mgpkdsakcl hrgpqpshwa agdgptqerc gprslgspvl gldtcrawdh vdgqilgqlr
 61 plteeeeeeg agatlsrgpa fpgmgseelr lasfydwplt aevppellaa agffhtghqd
121 kvrcffcygg lqswkrgddp wtehakwfps cqfllrskgr dfvhsvqeth sqllgswdpw
181 eepedaapva psvpasgype lptprrevqs esaqepgard veaqlrrlqe ertckvcldr
241 avsivfvpcg hlvcaecapg lqlcpicrap vrsrvrtfls
```

[1167] 中性粒细胞胶原酶,同种型1前蛋白NP_002415.1

[1168]
```
  1 mfslktlpfl lllhvqiska fpvsskeknt ktvqdylekf yqlpsnqyqs trkngtnviv
 61 eklkemqrff glnvtgkpne etldmmkkpr cgvpdsggfm ltpgnpkwer tnltyrirny
121 tpqlseaeve raikdafelw svaspliftr isqgeadini afyqrdhgdn spfdgpngil
181 ahafqpgqgi ggdahfdaee twtntsanyn lflvaahefg hslglahssd pgalmypnya
241 fretsnyslp qddidgiqai yglssnpiqp tgpstpkpcd psltfdaitt lrgeilffkd
301 ryfwrrhpql qrvemnfisl fwpslptgiq aayedfdrdl iflfkgnqyw alsgydilqg
361 ypkdisnygf pssvqaidaa vfyrsktyff vndqfwrydn qrqfmepgyp ksisgafpgi
421 eskvdavfqq ehffhvfsgp ryyafdliaq rvtrvargnk wlncryg
```

[1169] 中性粒细胞胶原酶,同种型2NP_001291370.1,NP_001291371.1

[1170]
```
  1 mqqipqeksi ndylekfyql psnqyqstrk ngtnvivekl kemqrffgln vtgkpneetl
 61 dmmkkprcgv pdsggfmltp gnpkwertnl tyrirnytpq lseaeverai kdafelwsva
```

[1171]
```
121 spliftrisq geadiniafy qrdhgdnspf dgpngilaha fqpgqgiggd ahfdaeetwt
181 ntsanynlfl vaahefghsl glahssdpga lmypnyafre tsnyslpqdd idgiqaiygl
241 ssnpiqptgp stpkpcdpsl tfdaittlrg eilffkdryf wrrhpqlqrv emnfislfwp
301 slptgiqaay edfdrdlifl fkgnqywals gydilqgypk disnygfpss vqaidaavfy
361 rsktyffvnd qfwrydnqrq fmepgypksi sgafpgiesk vdavfqqehf fhvfsgpryy
421 afdliaqrvt rvargnkwln cryg
```

[1172] 间皮素,同种型1前蛋白NP_001170826.1,NP_005814.2

[1173]
```
  1 malptarpll gscgtpalgs llfllfslgw vqpsrtlage tgqeaapldg vlanppniss
 61 lsprqllgfp caevsglste rvrelavala qknvklsteq lrclahrlse ppedldalpl
121 dlllflnpda fsgpqactrf fsritkanvd llprgaperq rllpaalacw gvrgsllsea
181 dvralgglac dlpgrfvaes aevllprlvs cpgpldqdqq eaaraalqgg gppygpgpstw
241 svstmdalrg llpvlgqpii rsipqgivaa wrqrssrdps wrqpertilr prfrrevekt
301 acpsgkkare ideslifykk weleacvdaa llatqmdrvn aipftyeqld vlkhkldely
361 pqgypesviq hlgylflkms pedirkwnvt sletlkalle vnkghemspq vatlidrfvk
421 grgqldkdtl dtltafypgy lcslspeels svppssiwav rpqdldtcdp rqldvlypka
481 rlafqnmngs eyfvkiqsfl ggaptedlka lsqqnvsmdl atfmklrtda vlpltvaevq
541 kllgphvegl kaeerhrpvr dwilrqrqdd ldtlglglqg gipngylvld lsmqealsgt
601 pcllgpgpvl tvlalllast la
```

[1174] 间皮素,同种型2前蛋白NP_037536.2

[1175]
```
  1 malptarpll gscgtpalgs llfllfslgw vqpsrtlage tgqeaapldg vlanppniss
 61 lsprqllgfp caevsglste rvrelavala qknvklsteq lrclahrlse ppedldalpl
121 dlllflnpda fsgpqactrf fsritkanvd llprgaperq rllpaalacw gvrgsllsea
181 dvralgglac dlpgrfvaes aevllprlvs cpgpldqdqq eaaraalqgg gppygpgpstw
241 svstmdalrg llpvlgqpii rsipqgivaa wrqrssrdps wrqpertilr prfrrevekt
301 acpsgkkare ideslifykk weleacvdaa llatqmdrvn aipftyeqld vlkhkldely
361 pqgypesviq hlgylflkms pedirkwnvt sletlkalle vnkghemspq aprrplpqva
421 tlidrfvkgr gqldkdtldt ltafypgylc slspeelssv ppssiwavrp qdldtcdprq
481 ldvlypkarl afqnmngsey fvkiqsflgg aptedlkals qqnvsmdlat fmklrtdavl
541 pltvaevqkl lgphveglka eerhrpvrdw ilrqrqddld tlglglqggi pngylvldls
601 mqealsgtpc llgpgpvltv lalllastla
```

[1176] 粘蛋白1,同种型1前体NP_002447.4

[1177]
```
  1 mtpgtqspff llllltvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knalstgvsf
 61 fflsfhisnl qfnssledps tdyyqelqrd isemflqiyk qggflglsni kfrpgsvvvq
121 ltlafregti nvhdvetqfn qykteaasry nltisdvsvs dvpfpfsaqs gagvpgwgia
181 llvlvcvlva laivyliala vcqcrrknyg qldifpardt yhpmseypty hthgryvpps
241 stdrspyekv sagnggssls ytnpavaats anl
```

[1178] 粘蛋白1,同种型2前体NP_001018016.1

[1179]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nafnssledp stdyyqelqr disemflqiy kqggflglsn ikfrpgsvvv qltlafregt
121 invhdvetqf nqykteaasr ynltisdvsv sdvpfpfsaq sgagvpgwgi allvlvcvlv
181 alaivylial avcqcrrkny gqldifpard tyhpmseypt yhthgryvpp sstdrspyek
241 vsagnggssl sytnpavaat sanl
```

[1180] 粘蛋白1,同种型3前体NP_001018017.1

[1181]
```
  1 mtpgtqspff llllltvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knafnssled
 61 pstdyyqelq rdisemflqi ykqggflgls nikfrpgsvv vqltlafreg tinvhdvetq
121 fnqykteaas rynltisdvs vsdvpfpfsa qsgagvpgwg iallvlvcvl valaivylia
181 lavcqcrrkn ygqldifpar dtyhpmseyp tyhthgryvp psstdrspye kvsagnggss
241 lsytnpavaa tsanl
```

[1182] 粘蛋白1,同种型5前体NP_001037855.1

[1183]
```
  1 mtpgtqspff llllltvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knaipapttt
 61 kscretflkc fcrfinkgvf waspilssvs dvpfpfsaqs gagvpgwgia llvlvcvlva
121 laivyliala vcqcrrknyg qldifpardt yhpmseypty hthgryvpps stdrspyekv
181 sagnggssls ytnpavaats anl
```

[1184] 粘蛋白1,同种型6前体NP_001037856.1

[1185]
```
  1 mtpgtqspff llllltvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knafnssled
 61 pstdyyqelq rdisemavcq crrknygqld ifpardtyhp mseyptyhth gryvppsstd
121 rspyekvsag nggsslsytn pavaatsanl
```

[1186] 粘蛋白1,同种型7前体NP_001037857.1

[1187]
```
  1 mtpgtqspff lllllvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nafnssledp stdyyqelqr disemavcqc rrknygqldi fpardtyhpm seyptyhthg
121 ryvppsstdr spyekvsagn ggsslsytnp avaatsanl
```

[1188] 粘蛋白1,同种型8前体NP_001037858.1

[1189]
```
  1 mtpgtqspff lllllvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knaipapttt
 61 kscretflkc fcrfinkgvf waspilssvw gwgarlghra agaglcsgca ghclshclgc
121 lsvppkelra aghlsspgyl psyervphlp hpwalcap
```

[1190] 粘蛋白1,同种型9前体NP_001191214.1

[1191]
```
  1 mtpgtqspff lllllvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knavsmtssv
 61 lsshspgsgs sttqgqdvtl apatepasgs aatwgqdvts vpvtrpalgs ttppahdvts
121 apdnkpapgs tappahgvts apdtrpapgs tappahgvts apdnrpalgs tappvhnvts
181 asgsasgsas tlvhngtsar atttpaskst pfsipshhsd tpttlashst ktdassthhs
241 tvppltssnh stspqlstgv sffflsfhis nlqfnssled pstdyyqelq rdisemflqi
301 ykqggflgls nikfrpgsvv vqltlafreg tinvhdvetq fnqykteaas rynltisdvs
361 vsdvpfpfsa qsgagvpgwg iallvlvcvl valaivylia lavcqcrrkn ygqldifpar
421 dtyhpmseyp tyhthgryvp psstdrspye kvsagnggss lsytnpavaa tsanl
```

[1192] 粘蛋白1,同种型10前体NP_001191215.1

[1193] 1mtpgtqspff lllllvlta ttapkpatvv tgsghas stp ggeketsatq rs svps stek

[1194] 61navsmts svl s shspgsgs s ttqgqdvtla patepasgsa atwgqdvtsv pvtrpalgst

[1195] 121tppahdvtsa pdnkpapgst appahgvtsa pdtrpapgst appahgvtsa pdnrpalgs t

[1196] 181appvhnvtsa sgsasgsast lvhngtsara tttpaskstp fsipshhsdt pttlashstk

[1197] 241tdas sthhst vpplts snhs tspqlstgvs fffls fhisn lqfns sledp stdyyqelqr

[1198] 301disemflqiy kqggflglsn ikfrpgsvvv qltlafregt invhdvetqf nqykteaas r

[1199] 361ynltisdvsv sdvpfpfsaq sgagvpgwgi allvlvcvlv alaivylial avcqcrrkny

[1200] 421gqldifpard tyhpmseypt yhthgryvpp s stdrspyek vsagnggs sl sytnpavaat

[1201] 481sanl

[1202] 粘蛋白1,同种型11前体NP_001191216.1

[1203]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nalstgvsff flsfhisnlq fnssledpst dyyqelqrdi semflqiykq ggflglsnik
121 frpgsvvvql tlafregtin vhdvetqfnq ykteaasryn ltisdvsvsd vpfpfsaqsg
181 agvpgwgial lvlvcvlval aivylialav cqcrrknygq ldifpardty hpmseyptyh
241 thgryvppss tdrspyekvs agnggsslsy tnpavaatsa nl
```

[1204] 粘蛋白1,同种型12前体NP_001191217.1

[1205]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nafnssledp stdyyqelqr disemflqiy kqggflglsn ikfrpgsvvv qltlafregt
121 invhdvetqf nqykteaasr ynltisdvsv wgwgarlghr aagaglcsgc aghclshclg
181 clsvppkelr aaghlsspgy lpsyervphl phpwalcap
```

[1206] 粘蛋白1,同种型13前体NP_001191218.1

[1207]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 naiykqggfl glsnikfrpg svvvqltlaf regtinvhdv etqfnqykte aasrynltis
121 dvsvsdvpfp fsaqsgagvp gwgiallvlv cvlvalaivy lialavcqcr rknygqldif
181 pardtyhpms eyptyhthgr yvppsstdrs pyekvsagng gsslsytnpa vaatsanl
```

[1208] 粘蛋白1,同种型14前体NP_001191219.1

[1209]
```
  1 mtpgtqspff llllltvltg geketsatqr ssvpsstekn aiykqggflg lsnikfrpgs
 61 vvvqltlafr egtinvhdve tqfnqyktea asrynltisd vsvsdvpfpf saqsgagvpg
121 wgiallvlvc vlvalaivyl ialavcqcrr knygqldifp ardtyhpmse yptyhthgry
181 vppsstdrsp yekvsagngg sslsytnpav aatsanl
```

[1210] 粘蛋白1,同种型15前体NP_001191220.1

[1211]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 naflqiykqg gflglsnikf rpgsvvvqlt lafregtinv hdvetqfnqy kteaasrynl
121 tisdvsvsdv pfpfsaqsga gvpgwgiall vlvcvlvala ivylialavc qcrrknygql
181 difpardtyh pmseyptyht hgryvppsst drspyekvsa gnggsslsyt npavaatsan
241 l
```

[1212] 粘蛋白1,同种型16前体NP_001191221.1

[1213]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 naipaptttk scretflkwp gsvvvqltla fregtinvhd vetqfnqykt eaasrynlti
121 sdvsvsdvpf pfsaqsgagv pgwgiallvl vcvlvalaiv ylialavcqc rrknygqldi
181 fpardtyhpm seyptyhthg ryvppsstdr spyekvsagn ggsslsytnp avaatsanl
```

[1214] 粘蛋白1,同种型17前体NP_001191222.1

[1215]
```
  1 mtpgtqspff lllllvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knalstgvsf
 61 fflsfhisnl qfnssledps tdyyqelqrd isemflqiyk qggflglsni kfrpgsvvvq
121 ltlafregti nvhdvetqfn qykteaasry nltisdvsgc lsvppkelra aghlsspgyl
181 psyervphlp hpwalcap
```

[1216] 粘蛋白1,同种型18前体NP_001191223.1

[1217]
```
  1 mtpgtqspff lllllvltv vtgsghasst pggeketsat qrssvpsste knaipapttt
 61 kscretflkw pgsvvvqltl afregtinvh dvetqfnqyk teaasrynlt isdvsvsdvp
121 fpfsaqsgag vpgwgiallv lvcvlvalai vylialavcq crrknygqld ifpardtyhp
181 mseyptyhth gryvppsstd rspyekvsag nggsslsytn pavaatsanl
```

[1218] 粘蛋白1,同种型19前体NP_001191224.1

[1219]
```
  1 mtpgtqspff lllllvltva ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nafnssledp stdyyqelqr disemsgagv pgwgiallvl vcvlvalaiv ylialavcqc
121 rrknygqldi fpardtyhpm seyptyhthg ryvppsstdr spyekvsagn ggsslsytnp
181 avaatsanl
```

[1220] 粘蛋白1,同种型20前体NP_001191225.1

[1221]
```
  1 mtpgtqspff lllllvltva ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 naipaptttk scretflkcf crfinkgvfw aspilssvsd vpfpfsaqsg agvpgwgial
121 lvlvcvlval aivylialav cqcrrknygq ldifpardty hpmseyptyh thgryvppss
181 tdrspyekvs agnggsslsy tnpavaatsa nl
```

[1222] 粘蛋白1,同种型21前体NP_001191226.1

[1223]
```
  1 mtpgtqspff llllltvlta ttapkpatvv tgsghasstp ggeketsatq rssvpsstek
 61 nalstgvsff flsfhisnlq fnssledpst dyyqelqrdi semavcqcrr knygqldifp
121 ardtyhpmse yptyhthgry vppsstdrsp yekvsagngg sslsytnpav aatsanl
```

[1224] N-myc原癌蛋白,同种型1NP_001280157.1,NP_005369.2

[1225]
```
  1 mpscststmp gmicknpdle fdslqpcfyp deddfyfggp dstppgediw kkfellptpp
 61 lspsrgfaeh sseppswvte mllenelwgs paeedafglg glggltpnpv ilqdcmwsgf
121 sareklerav seklqhgrgp ptagstaqsp gagaaspagr ghggaagagr agaalpaela
181 hpaaecvdpa vvfpfpvnkr epapvpaapa sapaagpava sgagiaapag apgvapprpg
241 grqtsggdhk alstsgedtl sdsddeddee edeeeeidvv tvekrrsssn tkavttftit
301 vrpknaalgp graqsselil krclpihqqh nyaapspyve sedappqkki kseasprplk
361 svippkaksl sprnsdseds errrnhnile rqrrndlrss fltlrdhvpe lvknekaakv
421 vilkkateyv hslqaeehql llekeklqar qqqllkkieh artc
```

[1226] N-myc原癌蛋白,同种型2NP_001280160.1

[1227]
```
  1 mrgapgncvg aeqalarrkr aqtvairghp rppgppgdtr aesppdplqs agddeddeee
 61 deeeeidvvt vekrrsssnt kavttftitv rpknaalgpg raqsselilk rclpihqqhn
121 yaapspyves edappqkkik seasprplks vippkaksls prnsdsedse rrrnhniler
181 qrrndlrssf ltlrdhvpel vknekaakvv ilkkateyvh slqaeehqll lekeklqarq
241 qqllkkieha rtc
```

[1228] N-myc原癌蛋白,同种型3NP_001280162.1

[1229]
```
  1 mrgapgncvg aeqalarrkr aqtvairghp rppgppgdtr aesppdplqs agvlevgagp
 61 rlprppregs tpgiktngae rspqspagrr adaellhvhh aghdlqeprp rv
```

[1230] 癌症/睾丸1B NP_001318.1

[1231]
```
  1 mqaegrgtgg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgpggga
 61 prgphggaas glngccrcga rgpesrllef ylampfatpm eaelarrsla qdapplpvpg
121 vllkeftvsg niltirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcflpvf laqppsgqrr
```

[1232] 阿片类生长因子受体NP_031372.2

[1233]
```
  1 mddpdcdstw eedeedaeda ededcedgea agardadagd edeeseepra arpssfqsrm
 61 tgsrnwratr dmcryrhnyp dlverdcngd tpnlsfyrne irflpngcfi edilqnwtdn
121 ydllednhsy iqwlfplrep gvnwhakplt lrevevfkss qeiqerlvra yelmlgfygi
181 rledrgtgtv graqnyqkrf qnlnwrshnn lritrilksl gelglehfqa plvrffleet
241 lvrrelpgvr qsaldyfmfa vrcrhqrrql vhfawehfrp rckfvwgpqd klrrfkpssl
301 phplegsrkv eeegspgdpd heastqgrtc gpehskgggr vdegpqprsv epqdagpler
361 sqgdeagghg edrpeplspk eskkrklels rreqpptepg pqsaseveki alnlegcals
421 qgslrtgtqe vggqdpgeav qpcrqplgar vadkvrkrrk vdegagdsaa vasggaqtla
481 lagspapsgh pkaghsengv eedtegrtgp kegtpgspse tpgpspagpa gdepaespse
541 tpgprpagpa gdepaespse tpgprpagpa gdepaespse tpgpspagpt rdepaespse
601 tpgprpagpa gdepaespse tpgprpagpa gdepaespse tpgpspagpt rdepakagea
661 aelqdaeves saksgkp
```

[1234] P抗原家族成员4NP_001305806.1,NP_008934.1

[1235]
```
  1 msarvrsrsr grgdgqeapd vvafvapges qqeepptdnq diepgqereg tppieerkve
 61 gdcqemdlek trsergdgsd vkektppnpk haktkeagdg qp
```

[1236] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3a NP_000429.2

[1237]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilsergkrwr lgrrtcwvtw rasas
```

[1238] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3i NP_001120838.1

[1239]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkvtt pdvekkieey
121 krenpgmfsw eirdkllkda vcdrntvpsv ssisrilrsk fgkgeeeead lerkeaeese
181 kkakhsidgi lserasapqs degsdidsep dlplkrkqrr srttftaeql eelerafert
241 hypdiytree laqrakltea rvqvwfsnrr arwrkqagan qlmafnhlip ggfpptampt
301 lptyqlsets yqptsipqav sdpsstvhrp qplppstvhq stipsnpdss sayclpstrh
361 gfssytdsfv ppsgpsnpmn ptignglspq vmglltnhgg vphqpqtdya lspltgglep
421 tttvsascsq rldhmkslds lptsqsycpp tysttgysmd pvtgyqygqy gqsafhylkp
481 dia
```

[1240] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3b NP_039230.1

[1241]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilsergkalv sgvssh
```

[1242] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3 NP_852122.1

[1243]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegsdidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytre elaqraklte arvqvwfsnr rarwrkqaga nqlmafnhli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvmglltnhg gvphqpqtdy alspltggle
421 ptttvsascs qrldhmksld slptsqsycp ptysttgysm dpvtgyqygq ygqskpwtf
```

[1244] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3d NP_852123.1

[1245]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegsdidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytre elaqraklte arvqvwfsnr rarwrkqaga nqlmafnhli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvmglltnhg gvphqpqtdy alspltggle
421 ptttvsascs qrldhmksld slptsqsycp ptysttgysm dpvtgyqygq ygqsafhylk
481 pdia
```

[1246] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3e NP_852124.1

[1247]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
```

[1248]
```
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegsdidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytre elaqraklte arvqvwfsnr rarwrkqaga nqlmafnhli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvmglltnhg gvphqpqtdy alspltggle
421 ptttvsascs qrldhmksld slptsqsycp ptysttgysm dpvtgyqygq ygqsafhylk
481 pdiawfqill ntfdkssgee edleq
```

[1249] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3h NP_852125.1

[1250]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegsdidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytre elaqraklte arvqvwfsnr rarwrkqaga nqlmafnhli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvpfiissqi slgfksf
```

[1251] 配对盒蛋白Pax-3,同种型PAX3g NP_852126.1

[1252]
```
  1 mttlagavpr mmrpgpgqny prsgfplevs tplgqgrvnq lggvfingrp lpnhirhkiv
 61 emahhgirpc visrqlrvsh gcvskilcry qetgsirpga iggskpkqvt tpdvekkiee
121 ykrenpgmfs weirdkllkd avcdrntvps vssisrilrs kfgkgeeeea dlerkeaees
181 ekkakhsidg ilserasapq sdegsdidse pdlplkrkqr rsrttftaeq leelerafer
241 thypdiytre elaqraklte arvqvwfsnr rarwrkqaga nqlmafnhli pggfpptamp
301 tlptyqlset syqptsipqa vsdpsstvhr pqplppstvh qstipsnpds ssayclpstr
361 hgfssytdsf vppsgpsnpm nptignglsp qvpfiissqi srk
```

[1253] 配对盒蛋白Pax-5,同种型1NP_057953.1

[1254]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
181 isgilgitsp sadtnkrkrd egiqespvpn ghslpgrdfl rkqmrgdlft qqqlevldrv
241 ferqhysdif tttepikpeq tteysamasl agglddmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
301 ivtgrdlast tlpgypphvp pagqgsysap tltgmvpgse fsgspyshpq yssyndswrf
361 pnpgllgspy yysaaargaa ppaaataydr h
```

[1255] 配对盒蛋白Pax-5,同种型2NP_001267476.1

[1256]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
181 isgilgitsp sadtnkrkrd egiqespvpn ghslpgrdfl rkqmrgdlft qqqlevldrv
241 ferqhysdif tttepikpeq tteysamasl agglddmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
301 ivtgsefsgs pyshpqyssy ndswrfpnpg llgspyyysa aargaappaa ataydrh
```

[1257] 配对盒蛋白Pax-5,同种型3NP_001267477.1

[1258]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
181 isgilgitsp sadtnkrkrd egiqespvpn ghslpgrdfl rkqmrgdlft qqqlevldrv
241 ferqhysdif tttepikpeq tteysamasl agglddmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
301 ivtgrdlast tlpgypphvp pagqgsysap tltgmvpgsp yyysaaarga appaaatayd
361 rh
```

[1259] 配对盒蛋白Pax-5,同种型4NP_001267478.1

[1260]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
181 isgilgitsp sadtnkrkrd egiqespvpn ghslpgrdfl rkqmrgdlft qqqlevldrv
241 ferqhysdif tttepikpeq gvsfpgvpta tlsiprtttp ggsptrgcla pptiialppe
301 epphlqpplp mtvtdpwsqa gtkh
```

[1261] 配对盒蛋白Pax-5,同种型5NP_001267479.1

[1262]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
```

[1263]
```
181 isgilgitsp sadtnkrkrd egiqespvpn ghslpgrdfl rkqmrgdlft qqqlevldrv
241 ferqhysdif tttepikpeq apptiialpp eepphlqppl pmtvtdpwsq agtkh
```

[1264] 配对盒蛋白Pax-5,同种型6NP_001267480.1

[1265]
```
  1 mfaweirdrl laervcdndt vpsvssinri irtkvqqppn qpvpasshsi vstgsvtqvs
 61 svstdsagss ysisgilgit spsadtnkrk rdegiqespv pnghslpgrd flrkqmrgdl
121 ftqqqlevld rvferqhysd ifttttepikp eqtteysama slaggldmk anlasptpad
181 igssvpgpqs ypivtgspyy ysaaargaap paaataydrh
```

[1266] 配对盒蛋白Pax-5,同种型7NP_001267481.1

[1267]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsivs tgsvtqvssv stdsagssys
181 isgilgitsp sadtnkrkrd egiqespvpn ghslpgrdfl rkqmrgdlft qqqlevldrv
241 ferqhysdif tttepikpeq tteysamasl aggldmkan lasptpadig ssvpgpqsyp
301 ivtgspyyys aaargaappa aataydrh
```

[1268] 配对盒蛋白Pax-5,同种型8NP_001267482.1

[1269]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsigi qespvpnghs lpgrdflrkq
181 mrgdlftqqq levldrvfer qhysdifttt epikpeqtte ysamaslagg lddmkanlas
241 ptpadigssv pgpqsypivt grdlasttlp gypphvppag qgsysaptlt gmvpgspyyy
301 saaargaapp aaataydrh
```

[1270] 配对盒蛋白Pax-5,同种型9NP_001267483.1

[1271]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg ryyetgsikp gviggskpkv atpkvvekia eykrqnptmf aweirdrlla
121 ervcdndtvp svssinriir tkvqqppnqp vpasshsigi qespvpnghs lpgrdflrkq
181 mrgdlftqqq levldrvfer qhysdifttt epikpeqtte ysamaslagg lddmkanlas
241 ptpadigssv pgpqsypivt grdlasttlp gypphvppag qgsysaptlt gmvpgsefsg
301 spyshpqyss yndswrfpnp gllgspyyys aaargaappa aataydrh
```

[1272] 配对盒蛋白Pax-5,同种型10NP_001267484.1

[1273]
```
  1 mdleknyptp rtsrtghggv nqlggvfvng rplpdvvrqr ivelahqgvr pcdisrqlrv
 61 shgcvskilg riirtkvqqp pnqpvpassh sivstgsvtq vssvstdsag ssysisgilg
121 itspsadtnk rkrdegiqes pvpnghslpg rdflrkqmrg dlftqqqlev ldrvferqhy
181 sdiftttepi kpeqtteysa maslaggldd mkanlasptp adigssvpgp qsypivtgse
241 fsgspyshpq yssyndswrf pnpgllgspy yysaaargaa ppaaataydr h
```

[1274] 配对盒蛋白Pax-5,同种型11NP_001267485.1

[1275]
```
  1 mfaweirdrl laervcdndt vpsvssinri irtkvqqppn qpvpasshsi vstgsvtqvs
 61 svstdsagss ysisgilgit spsadtnkrk rdegiqespv pnghslpgrd flrkqmrgdl
121 ftqqqlevld rvferqhysd ifttttepikp eqtteysama slaggldmk anlasptpad
181 igssvpgpqs ypivtgrdla sttlpgypph vppagqgsys aptltgmvpg sefsgspysh
241 pqyssyndsw rfpnpgllgs pyyysaaarg aappaaatay drh
```

[1276] 血小板源性生长因子受体β,同种型1NP_002600.1

[1277]
```
  1 mrlpgampal alkgellls lllllepqis qglvvtppgp elvlnvsstf vltcsgsapv
 61 vwermsqepp qemakaqdgt fssvltltnl tgldtgeyfc thndsrglet derkrlyifv
121 pdptvgflpn daeelfiflt eiteitipcr vtdpqlvvtl hekkgdvalp vpydhqrgfs
181 gifedrsyic kttigdrevd sdayyvyrlq vssinvsvna vqtvvrqgen itlmcivign
241 evvnfewtyp rkesgrlvep vtdflldmpy hirsilhips aeledsgtyt cnvtesvndh
301 qdekainitv vesgyvrllg evgtlqfael hrsrtlqvvf eayppptvlw fkdnrtlgds
361 sageialstr nvsetryvse ltlvrvkvae aghytmrafh edaevqlsfq lqinvpvrvl
421 elseshpdsg eqtvrcrgrg mpqpniiwsa crdlkrcpre lpptllgnss eeesqletnv
481 tyweeeqefe vvstlrlqhv drplsvrctl rnavgqdtqe vivvphslpf kvvvisaila
541 lvvltiisli ilimlwqkkp ryeirwkvie svssdgheyi yvdpmqlpyd stwelprdql
601 vlgrtlgsga fgqvveatah glshsqatmk vavkmlksta rssekqalms elkimshlgp
661 hlnvvnllga ctkggpiyii teycrygdlv dylhrnkhtf lqhhsdkrrp psaelysnal
721 pvglplpshv sltgesdggy mdmskdesvd yvpmldmkgd vkyadiessn ymapydnyvp
781 sapertcrat linespvlsy mdlvgfsyqv angmeflask ncvhrdlaar nvlicegklv
841 kicdfglard imrdsnyisk gstflplkwm apesifnsly ttlsdvwsfg illweiftlg
901 gtpypelpmn eqfynaikrg yrmaqpahas deiyeimqkc weekfeirpp fsqlvlller

961 llgegykkky qqvdeeflrs dhpailrsqa rlpgfhglrs pldtssvlyt avqpnegdnd
1021 yiiplpdpkp evadegpleg spslasstln evntsstisc dsplepqdep epepqlelqv
1081 epepeleqlp dsgcpaprae aedsfl
```

[1278]

[1279] 血小板源性生长因子受体β,同种型2NP_001341945.1

[1280]
```
   1 msqeppqema kaqdgtfssv ltltnltgld tgeyfcthnd srgletderk rlyifvpdpt
  61 vgflpndaee lfiflteite itipcrvtdp qlvvtlhekk gdvalpvpyd hqrgfsgife
 121 drsyicktti gdrevdsday yvyrlqvssi nvsvnavqtv vrqgenitlm civignevvn
 181 fewtyprkes grlvepvtdf lldmpyhirs ilhipsaele dsgtytcnvt esvndhqdek
 241 ainitvvesg yvrllgevgt lqfaelhrsr tlqvvfeayp pptvlwfkdn rtlgdssage
 301 ialstrnvse tryvseltlv rvkvaeaghy tmrafhedae vqlsfqlqin vpvrvlelse
 361 shpdsgeqtv rcrgrgmpqp niiwsacrdl krcprelppt llgnsseees qletnvtywe
 421 eeqefevvst lrlqhvdrpl svrctlrnav gqdtqevivv phslpfkvvv isailalvvl
 481 tiisliilim lwqkkpryei rwkviesvss dgheyiyvdp mqlpydstwe lprdqlvlgr
 541 tlgsgafgqv veatahglsh sqatmkvavk mlkstarsse kqalmselki mshlgphlnv
 601 vnllgactkg gpiyiiteyc rygdlvdylh rnkhtflqhh sdkrrppsae lysnalpvgl
 661 plpshvsltg esdggymdms kdesvdyvpm ldmkgdvkya diessnymap ydnyvpsape
 721 rtcratline spvlsymdlv gfsyqvangm eflaskncvh rdlaarnvli cegklvkicd
 781 fglardimrd snyiskgstf lplkwmapes ifnslyttls dvwsfgillw eiftlggtpy
 841 pelpmneqfy naikrgyrma qpahasdeiy eimqkcweek feirppfsql vlllerllge
 901 gykkkyqqvd eeflrsdhpa ilrsqarlpg fhglrspldt ssvlytavqp negdndyiip
 961 lpdpkpevad egplegspsl asstlnevnt sstiscdspl epqdepepep qlelqvepep
1021 eleqlpdsgc papraeaeds fl
```

[1281] 血小板源性生长因子受体β,同种型3NP_001341946.1

[1282]
```
   1 mitnvaflvs lrteatsakp plgtgrwilm ptmstdsrvs plsglmlsrv ssinvsvnav
  61 qtvvrqgeni tlmcivigne vvnfewtypr kesgrlvepv tdflldmpyh irsilhipsa
 121 eledsgtytc nvtesvndhq dekainitvv esgyvrllge vgtlqfaelh rsrtlqvvfe
 181 ayppptvlwf kdnrtlgdss ageialstrn vsetryvsel tlvrvkvaea ghytmrafhe
 241 daevqlsfql qinvpvrvle lseshpdsge qtvrcrgrgm pqpniiwsac rdlkrcprel
 301 pptllgnsse eesqletnvt yweeeqefev vstlrlqhvd rplsvrctlr navgqdtqev
 361 ivvphslpfk vvvisailal vvltiislii limlwqkkpr yeirwkvies vssdgheyiy
 421 vdpmqlpyds twelprdqlv lgrtlgsgaf gqvveatahg lshsqatmkv avkmlkstar
 481 ssekqalmse lkimshlgph lnvvnllgac tkggpiyiit eycrygdlvd ylhrnkhtfl
 541 qhhsdkrrpp saelysnalp vglplpshvs ltgesdggym dmskdesvdy vpmldmkgdv
 601 kyadiessny mapydnyvps apertcratl inespvlsym dlvgfsyqva ngmeflaskn
 661 cvhrdlaarn vlicegklvk icdfglardi mrdsnyiskg stflplkwma pesifnslyt
 721 tlsdvwsfgi llweiftlgg tpypelpmne qfynaikrgy rmaqpahasd eiyeimqkcw
 781 eekfeirppf sqlvllerl lgegykkkyq qvdeeflrsd hpailrsqar lpgfhglrsp
 841 ldtssvlyta vqpnegdndy iiplpdpkpe vadegplegs pslasstlne vntsstiscd
 901 splepqdepe pepqlelqve pepeleqlpd sgcpapraea edsfl
```

[1283] 胎盘特异性蛋白1前体NP_001303816.1,NP_001303817.1,NP_001303818.1,NP_068568.1

[1284]
```
   1 mkvfkfiglm illtsafsag sgqspmtvlc sidwfmvtvh pfmlnndvcv hfhelhlglg
  61 cppnhvqpha yqftyrvtec girakavsqd mviysteihy sskgtpskfv ipvscaapqk
 121 spwltkpcsm rvasksrata qkdekcyevf slsqssqrpn cdcppcvfse eehtqvpchq
 181 agaqeaqplq pshfldised wslhtddmig sm
```

[1285] 优先在肿瘤中表达的黑色素瘤抗原,同种型a NP_001278644.1,NP_001278645.1,NP_006106.1,NP_996836.1,NP_996837.1,NP_996838.1,NP_996839.1

[1286]
```
   1 merrrlwgsi qsryismsvw tsprrlvela gqsllkdeal aiaalellpr elfpplfmaa
  61 fdgrhsqtlk amvqawpftc lplgvlmkgq hlhletfkav ldgldvllaq evrprrwklq
 121 vldlrknshq dfwtvwsgnr aslysfpepe aaqpmtkkrk vdglsteaeq pfipvevlvd
 181 lflkegacde lfsyliekvk rkknvlrlcc kklkifampm qdikmilkmv qldsiedlev
 241 tctwklptla kfspylgqmi nlrrlllshi hassyispek eeqyiaqfts qflslqclqa
 301 lyvdslfflr grldqllrhv mnpletlsit ncrlsegdvm hlsqspsvsq lsvlslsgvm
 361 ltdvspeplq allerasatl qdlvfdecgi tddqllallp slshcsqltt lsfygnsisi
 421 salqsllqhl iglsnlthvl ypvplesyed ihgtlhlerl aylharlrel lcelgrpsmv
 481 wlsanpcphc gdrtfydpep ilcpcfmpn
```

[1287] 优先在肿瘤中表达的黑色素瘤抗原,同种型b NP_001278646.1,NP_001278648.1,NP_001305055.1,NP_001305056.1

[1288]
```
   1 msvwtsprrl velagqsllk dealaiaale llprelfppl fmaafdgrhs qtlkamvqaw
  61 pftclplgvl mkgqhlhlet fkavldgldv llaqevrprr wklqvldlrk nshqdfwtvw
 121 sgnraslysf pepeaaqpmt kkrkvdglst eaeqpfipve vlvdlflkeg acdelfsyli
```

[1289]
```
181 ekvkrkknvl rlcckklkif ampmqdikmi lkmvqldsie dlevtctwkl ptlakfspyl
241 gqminlrrll lshihassyi spekeeqyia qftsqflslq clqalyvdsl fflrgrldql
301 lrhvmnplet lsitncrlse gdvmhlsqsp svsqlsvlsl sgvmltdvsp eplqallera
361 satlqdlvfd ecgitddqll allpslshcs qlttlsfygn sisisalqsl lqhliglsnl
421 thvlypvple syedihgtlh lerlaylhar lrellcelgr psmvwlsanp cphcgdrtfy
481 dpepilcpcf mpn
```

[1290] 磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸依赖性Rac交换因子2蛋白,同种型a NP_079146.2

[1291]
```
  1 msedsrgdsr aesakdlekq lrlrvcvlse lqkterdyvg tleflvsafl hrmnqcaask
 61 vdknvteetv kmlfsniedi lavhkeflkv veeclhpepn aqqevgtcfl hfkdkfriyd
121 eycsnhekaq klllelnkir tirtfllncm llggrkntdv plegylvtpi qrickyplil
181 kellkrtprk hsdyaavmea lqamkavcsn ineakrqmek levleewqsh iegwegsnit
241 dtctemlmcg vllkissgni qervfflfdn llvyckrkhr rlknskastd ghrylfrgri
301 ntevmevenv ddgtadfhss ghivvngwki hntaknkwfv cmaktpeekh ewfeailker
361 errkglklgm eqdtwvmise qgeklykmmc rqgnlikdrk rklttfpkcf lgsefvswll
421 eigeihrpee gvhlgqalle ngiihhvtdk hqfkpeqmly rfryddgtfy prnemqdvis
481 kgvrlycrlh slftpvirdk dyhlrtyksv vmanklidwl iaqgdcrtre eamifgvglc
541 dngfmhhvle ksefkdepll frffsdeeme gsnmkhrlmk hdlkvvenvi akslliksne
601 gsygfgledk nkvpiiklve kgsnaemagm evgkkifain gdlvfmrpfn evdcflkscl
661 nsrkplrvlv stkpretvki pdsadglgfq irgfgpsvvh avgrgtvaaa aglhpgqcii
721 kvnginvske thasviahvt acrkyrrptk qdsiqwvyns iesaqedlqk shskppgdea
781 gdafdckvee vidkfntmai idgkkehvsl tvdnvhleyg vvyeydstag ikcnvvekmi
841 epkgffslta kilealaksd ehfvqnctsl nslneviptd lqskfsalcs eriehlcqri
901 ssykkfsrvl knrawptfkq akskisplhs sdfcptnchv nvmevsypkt stslgsafgv
961 qldsrkhnsh dkenksseqg klspmvyiqh tittmaapsg lslgqqdghg lryllkeedl
1021 etqdiyqkll gklqtalkev emcvcqiddl lssityspkl erktsegiip tdsdnekger
1081 nskrvcfnva gdeqedsghd tisnrdsysd cnsnrnsias ftsicssqcs syfhsdemds
1141 gdelplsvri shdkqdkihs clehlfsqvd sitnllkgqa vvrafdqtky ltpgrglqef
1201 qqemepklsc pkrlrlhikq dpwnlpssvr tlaqnirkfv eevkcrllla lleysdsetq
1261 lrrdmvfcqt lvatvcafse qlmaalnqmf dnskenemet weasrrwldq ianagvlfhf
1321 qsllspnltd eqamledtlv alfdlekvsf yfkpseeepl vanvpltyqa egsrqalkvy
1381 fyidsyhfeq lpqrlknggg fkihpvlfaq alesmegyyy rdnvsveefq aqinaaslek
1441 vkqynqklra fyldksnspp nstskaayvd klmrplnald elyrlvasfi rskrtaacan
1501 tacsasgvgl lsvsselcnr lgachiimcs sgvhrctlsv tleqaiilar shglppryim
1561 qatdvmrkqg arvqntaknl gvrdrtpqsa prlyklcepp ppagee
```

[1292] 磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸依赖性Rac交换因子2蛋白,同种型b NP_079446.3

[1293]
```
  1 msedsrgdsr aesakdlekq lrlrvcvlse lqkterdyvg tleflvsafl hrmnqcaask
 61 vdknvteetv kmlfsniedi lavhkeflkv veeclhpepn aqqevgtcfl hfkdkfriyd
121 eycsnhekaq klllelnkir tirtfllncm llggrkntdv plegylvtpi qrickyplil
181 kellkrtprk hsdyaavmea lqamkavcsn ineakrqmek levleewqsh iegwegsnit
241 dtctemlmcg vllkissgni qervfflfdn llvyckrkhr rlknskastd ghrylfrgri
301 ntevmevenv ddgtadfhss ghivvngwki hntaknkwfv cmaktpeekh ewfeailker
361 errkglklgm eqdtwvmise qgeklykmmc rqgnlikdrk rklttfpkcf lgsefvswll
421 eigeihrpee gvhlgqalle ngiihhvtdk hqfkpeqmly rfryddgtfy prnemqdvis
481 kgvrlycrlh slftpvirdk dyhlrtyksv vmanklidwl iaqgdcrtre eamifgvglc
541 dngfmhhvle ksefkdepll frffsdeeme gsnmkhrlmk hdlkvvenvi akslliksne
601 gsygfgledk nkvpiiklve kgsnaemagm evgkkifain gdlvfmrpfn evdcflkscl
661 nsrkplrvlv stkpretvki pdsadglgfq irgfgpsvvh avgrgtvaaa aglhpgqcii
721 kvnginvske thasviahvt acrkyrrptk qdsiqwvyns iesaqedlqk shskppgdea
781 gdafdckvee vidkfntmai idgkkehvsl tvdnvhleyg vvyeydstag ikcnvvekmi
841 epkgffslta kilealaksd ehfvqnctsl nslneviptd lqskfsalcs eriehlcqri
901 ssykkvqase rfynftarha vwehsfdlhs vsstfpvpvt meflllpppl lgisqdgrqh
961 cipedlpsqe mllaerapv
```

[1294] 鱼精蛋白-2,同种型1NP_002753.2

[1295]
```
 1 mvryrvrsls ershevyrqq lhgqeqghhg qeeqglspeh vevyerthgq shyrrrhcsr
61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr gcrtrkrtcr rh
```

[1296] 鱼精蛋白-2,同种型2NP_001273285.1

[1297]
```
  1 mvryrvrsls ershevyrqq lhgqeqghhg qeeqglspeh vevyerthgq shyrrrhcsr
 61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr eslgdplnqn flsqkaaepg rehaegtklp
121 gpltpswklr ksrpkhqvrp
```

[1298] 鱼精蛋白-2,同种型3NP_001273286.1

[1299]
```
  1 mvryrvrsls ershevyrqq lhgqeqghhg qeeqglspeh vevyerthgq shyrrrhcsr
 61 rrlhrihrrq hrscrrh
```

[1300] 鱼精蛋白-2,同种型4NP_001273287.1

[1301]
```
  1 mvryrvrsls ershevyrqq lhgqeqghhg qeeqglspeh vevyerthgq shyrrrhcsr
 61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr epgrehaegt klpgpltpsw klrksrpkhq
121 vrp
```

[1302] 鱼精蛋白-2,同种型5NP_001273288.1

[1303]
```
  1 mvryrvrsls ershevyrqq lhgqeqghhg qeeqglspeh vevyerthgq shyrrrhcsr
 61 rrlhrihrrq hrscrrrkrr scrhrrrhrr glpapppcpa cp
```

[1304] 颗粒蛋白前体NP_002078.1

[1305]
```
  1 mwtlvswval taglvagtrc pdgqfcpvac cldpggasys ccrplldkwp ttlsrhlggp
 61 cqvdahcsag hsciftvsgt ssccpfpeav acgdghhccp rgfhcsadgr scfqrsgnns
121 vgaiqcpdsq fecpdfstcc vmvdgswgcc pmpqascced rvhccphgaf cdlvhtrcit
181 ptgthplakk lpaqrtnrav alsssvmcpd arsrcpdgst ccelpsgkyg ccpmpnatcc
241 sdhlhccpqd tvcdliqskc lskenattdl ltklpahtvg dvkcdmevsc pdgytccrlq
301 sgawgccpft qavccedhih ccpagftcdt qkgtceqgph qvpwmekapa hlslpdpqal
361 krdvpcdnvs scpssdtccq ltsgewgccp ipeavccsdh qhccpqgytc vaegqcqrgs
421 eivaglekmp arraslshpr digcdqhtsc pvgqtccpsl ggswaccqlp havccedrqh
481 ccpagytcnv karscekevv saqpatflar sphvgvkdve cgeghfchdn qtccrdnrqg
541 waccpyrqgv ccadrrhccp agfrcaargt kclrreaprw daplrdpalr qll
```

[1306] 髓母细胞前体NP_002768.3

[1307]
```
  1 mahrppspal asvllallls gaaraaeivg gheaqphsrp ymaslqmrgn pgshfcggtl
 61 ihpsfvltaa hclrdipqrl vnvvlgahnv rtqeptqqhf svaqvflnny daenklndvl
121 liqlsspanl sasvatvqlp qqdqpvphgt qclamgwgrv gahdppaqvl qelnvtvvtf
181 fcrphnictf vprrkagicf gdsggplicd giiqgidsfv iwgcatrlfp dfftrvalyv
241 dwirstlrrv eakgrp
```

[1308] 前列腺干细胞抗原前蛋白NP_005663.2

[1309]
```
  1 maglalqpgt allcysckaq vsnedclqve nctqlgeqcw tariravgll tviskgcsln
 61 cvddsqdyyv gkknitccdt dlcnasgaha lqpaaailal lpalglllwg pgql
```

[1310] Ras相关C3肉毒菌毒物底物1同种型Rac1b NP_061485.1

[1311]
```
  1 mqaikcvvvg dgavgktcll isyttnafpg eyiptvfdny sanvmvdgkp vnlglwdtag
 61 qedydrlrpl sypqtvgety gkditsrgkd kpiadvflic fslvspasfe nvrakwypev
121 rhhcpntpii lvgtkldlrd dkdtieklke kkltpitypq glamakeiga vkylecsalt
181 qrglktvfde airavlcppp vkkrkrkcll l
```

[1312] 再生胰岛源性蛋白质3α前体NP_002571.1,NP_620354.1,NP_620355.1

[1313]
```
  1 mlppmalpsv swmllsclml lsqvqgeepq relpsarirc pkgskaygsh cyalflspks
 61 wtdadlacqk rpsgnlvsvl sgaegsfvss lvksignsys yvwiglhdpt qgtepngegw
121 ewsssdvmny fawernpsti sspghcasls rstaflrwkd yncnvrlpyv ckftd
```

[1314] G蛋白信号传导调节因子5,同种型1NP_003608.1

[1315]
```
  1 mckglaalph sclerakeik iklgillqkp dsvgdlvipy nekpekpakt qktsldealq
 61 wrdsldkllq nnyglasfks flksefseen lefwiacedy kkikspakma ekakqiyeef
121 iqteapkevn idhftkditm knlvepslss fdmaqkriha lmekdslprf vrsefyqeli
181 k
```

[1316] G蛋白信号传导调节因子5,同种型2NP_001182232.1,NP_001241677.1

[1317]
```
  1 maekakqiye efiqteapke vnidhftkdi tmknlvepsl ssfdmaqkri halmekdslp
 61 rfvrsefyqe lik
```

[1318] G蛋白信号传导调节因子5,同种型3NP_001241678.1

[1319]
```
  1 mckglaalph sclerakeik iklgillqkp dsvgdlvipy nekpekpakt qktsldealq
 61 wrdsldkllq nnyglasfks flksefseen lefwiacedy kkikspakma ekakqiyeef
121 iqteapkevg lwvnidhftk ditmknlvep slssfdmaqk rihalmekds lprfvrsefy
181 qelik
```

[1320] Rho相关GTP结合蛋白RhoC前体NP_001036143.1,NP_001036144.1,NP_786886.1

[1321]
```
  1 maairkklvi vgdgacgktc llivfskdqf pevyvptvfe nyiadievdg kqvelalwdt
 61 agqedydrlr plsypdtdvi lmcfsidspd slenipekwt pevkhfcpnv piilvgnkkd
121 lrqdehtrre lakmkqepvr seegrdmanr isafgylecs aktkegvrev fematraglq
181 vrknkrrrgc pil
```

[1322] 肉瘤抗原1NP_061136.2

[1323]
```
  1 mqasplqtsq ptppeelhaa ayvftndgqq mrsdevnlva tghqskkkhs rkskrhsssk
 61 rrksmsswld kqedaavths iceerinngq pvadnvlsta ppwpdatiah nireermeng
121 qsrtdkvlst appqlvhmaa agipsmstrd lhstvthnir eermengqpq pdnvlstgpt
181 glinmaatpi pamsardlya tvthnvceqk menvqpapdn vlltlrprri nmtdtgispm
241 strdpyatit ynvpeekmek gqpqpdnils tastglinva gagtpaistn glystvphnv
301 ceekmendqp qpnnvlstvq pviiyltatg ipgmntrdqy atithnvcee rvvnnqplps
361 nalstvlpgl aylatadmpa mstrdqhati ihnlreekkd nsqptpdnvl savtpelinl
421 agagippmst rdqyatvnhh vhearmengq rkqdnvlsnv lsglinmaga sipamssrdl
481 yatithsvre ekmesgkpqt dkvisndapq lghmaaggip smstkdlyat vtqnvheerm
541 ennqpqpsyd lstvlpglty ltvagipams trdqyatvth nvheekikng qaasdnvfst
601 vppafinmaa tgvssmstrd qyaavthnir eekinnsqpa pgnilstapp wlrhmaaagi
661 sstitrdlyv tathsvheek mtngqqapdn slstvppgci nlsgagiscr strdlyatvi
721 hdiqeeemen dqtppdgfls nsdspelinm tghcmppnal dsfshdftsl skdellykpd
781 snefavgtkn ysvsagdppv tvmslvetvp ntpqispama kkinddikyq lmkevrrfgq
841 nyerifille evqgsmkvkr qfveftikea arfkkvvliq qlekalkeid shchlrkvkh
901 mrkr
```

[1324] T细胞识别的鳞状细胞癌抗原3NP_055521.1

[1325]
```
  1 mataaetsas epeaeskagp kadgeedevk aartrrkvls ravaaatykt mgpawdqqee
 61 gvsesdgdey amassaessp geyeweydee eeknqleier leeqlsinvy dynchvdlir
121 llrlegeltk vrmarqkmse ifplteelwl ewlhdeisma qdgldrehvy dlfekavkdy
181 icpniwleyg qysvggigqk gglekvrsvf eralssvglh mtkglalwea yrefesaive
241 aarlekvhsl frrqlaiply dmeatfaeye ewsedpipes viqnynkalq qlekykpyee
301 allqaeaprl aeyqayidfe mkigdpariq liferalven clvpdlwiry sqyldrqlkv
361 kdlvlsvhnr airncpwtva lwsryllame rhgvdhqvis vtfekalnag fiqatdyvei
421 wqayldylrr rvdfkqdssk eleelraaft raleylkqev eerfnesgdp scvimqnwar
481 iearlcnnmq karelwdsim trgnakyanm wleyynlera hgdtqhcrka lhravqctsd
541 ypehvcevll tmertegsle dwdiavqkte trlarvneqr mkaaekeaal vqqeeekaeq
601 rkraraekka lkkkkkirgp ekrgadedde kewgddeeeq pskrrrvens ipaagetqnv
661 evaagpagkc aavdveppsk qkekaaslkr dmpkvlhdss kdsitvfvsn lpysmqepdt
721 klrplfeacg evvqirpifs nrgdfrgycy vefkeeksal qalemdrksv egrpmfvspc
781 vdksknpdfk vfrystslek hklfisglpf sctkeeleei ckahgtvkdl rlvtnragkp
841 kglayveyen esqasqavmk mdgmtikeni ikvaisnppq rkvpekpetr kapggpmllp
901 qtygargkgr tqlsllpral qrpsaaapqa engpaaapav aapaateapk msnadfaklf
961 lrk
```

[1326] 分泌型白细胞蛋白抑制因子NP_003055.1

[1327]
```
  1 mkssglfpfl vllalgtlap wavegsgksf kagvcppkks aqclrykkpe cqsdwqcpgk
 61 krccpdtcgi kcldpvdtpn ptrrkpgkcp vtygqclmln ppnfcemdgq ckrdlkccmg
121 mcgkscvspv ka
```

[1328] 转录因子SOX-10NP_008872.1

[1329]
```
  1 maeeqdlsev elspvgseep rclspgsaps lgpdgggggs glraspgpge lgkvkkeqqd
 61 geadddkfpv cireavsqvl sgydwtlvpm pvrvngasks kphvkrpmna fmvwaqaarr
121 kladqyphlh naelsktlgk lwrllnesdk rpfieeaerl rmqhkkdhpd ykyqprrrkn
181 gkaaqgeaec pggeaeqggt aaiqahyksa hldhrhpgeg spmsdgnpeh psgqshgppt
241 ppttpktelq sgkadpkrdg rsmgeggkph idfgnvdige ishevmsnme tfdvaeldqy
301 lppnghpghv ssysaagygl gsalavasgh sawiskppgv alptvsppgv dakaqvktet
361 agpqgpphyt dqpstsqiay tslslphygs afpsisrpqf dysdhqpsgp yyghsgqasg
421 lysafsymgp sqrplytais dpspsgpqsh spthweqpvy ttlsrp
```

[1330] 精子表面蛋白Sp17 NP_059121.1

[1331]
```
  1 msipfsnthy ripqgfgnll egltreilre qpdnipafaa ayfesllekr ektnfdpaew
 61 gskvedrfyn nhafeeqepp eksdpkqees qisgkeeets vtildsseed kekeevaavk
121 iqaafrghia reeakkmktn slqneekeen k
```

[1332] 蛋白SSX2,同种型a NP_003138.3

[1333]
```
  1 mngddafarr ptvgaqipek iqkafddiak yfskeewekm kasekifyvy mkrkyeamtk
```

[1334]
```
 61 lgfkatlppf mcnkraedfq gndldndpnr gnqverpqmt fgrlqgispk impkkpaeeg
121 ndseevpeas gpqndgkelc ppgkpttsek ihersgnrea qekeerrgta hrwssqnthn
181 igrfslstsm gavhgtpkti thnrdpkggn mpgptdcvre nsw
```

[1335] 蛋白SSX2,同种型b NP_783629.1

[1336]
```
  1 mngddafarr ptvgaqipek iqkafddiak yfskeewekm kasekifyvy mkrkyeamtk
 61 lgfkatlppf mcnkraedfq gndldndpnr gnqverpqmt fgrlqgispk impkkpaeeg
121 ndseevpeas gpqndgkelc ppgkpttsek ihersgpkrg ehawthrlre rkqlviyeei
181 sdpeedde
```

[1337] 蛋白SSX2,同种型c NP_001265626.1

[1338]
```
  1 mngddafarr ptvgaqipek iqkafddiak yfskeewekm kasekifyvy mkrkyeamtk
 61 lgfkatlppf mcnkraedfq gndldndpnr gnqverpqmt fgrlqgispk impkkpaeeg
121 ndseevpeas gpqndgkelc ppgkpttsek ihersgnrea qekeerrgta hrwssqnthn
181 igpkrgehaw thrlrerkql viyeeisdpe edde
```

[1339] 乳糖基神经酰胺α-2,3-唾液酸转移酶,同种型1NP_003887.3

[1340]
```
  1 mrtkaagcae rrplqprtea aaapagramp seytyvklrs dcsrpslqwy traqskmrrp
 61 slllkdilkc tllvfgvwil yilklnytte ecdmkkmhyv dpdhvkraqk yaqqvlqkec
121 rpkfaktsma llfehrysvd llpfvqkapk dseaeskydp pfgfrkfssk vqtllellpe
181 hdlpehlkak tcrrcvvigs ggilhglelg htlnqfdvvi rlnsapvegy sehvgnktti
241 rmtypegapl sdleyysndl fvavlfksvd fnwlqamvkk etlpfwvrlf fwkqvaekip
301 lqpkhfriln pviiketafd ilqysepqsr fwgrdknvpt igviavvlat hlcdevslag
361 fgydlnqprt plhyfdsqcm aamnfqtmhn vttetkfllk lvkegvvkdl sggidref
```

[1341] 乳糖基神经酰胺α-2,3-唾液酸转移酶,同种型2NP_001035902.1

[1342]
```
  1 masvpmpsey tyvklrsdcs rpslqwytra qskmrrpsll lkdilkctll vfgvwilyil
 61 klnytteecd mkkmhyvdpd hvkraqkyaq qvlqkecrpk faktsmallf ehrysvdllp
121 fvqkapkdse aeskydppfg frkfsskvqt llellpehdl pehlkaktcr rcvvigsggi
181 lhglelghtl nqfdvvirln sapvegyseh vgnkttirmt ypegaplsdl eyysndlfva
241 vlfksvdfnw lqamvkketl pfwvrlffwk qvaekiplqp khfrilnpvi iketafdilq
301 ysepqsrfwg rdknvptigv iavvlathlc devslagfgy dlnqprtplh yfdsqcmaam
361 nfqtmhnvtt etkfllklvk egvvkdlsgg idref
```

[1343] 乳糖基神经酰胺α-2,3-唾液酸转移酶,同种型3NP_001341152.1,NP_001341153.1,NP_001341155.1,NP_001341162.1,NP_001341163.1,NP_001341177.1

[1344]
```
  1 mallfehrys vdllpfvqka pkdseaesky dppfgfrkfs skvqtllell pehdlpehlk
 61 aktcrrcvvi gsggilhgle lghtlnqfdv virlnsapve gysehvgnkt tirmtypega
121 plsdleyysn dlfvavlfks vdfnwlqamv kketlpfwvr lffwkqvaek iplqpkhfri
181 lnpviiketa fdilqysepq srfwgrdknv ptigviavvl athlcdevsl agfgydlnqp
241 rtplhyfdsq cmaamnfqtm hnvttetkfl lklvkegvvk dlsggidref
```

[1345] 乳糖基神经酰胺α-2,3-唾液酸转移酶,同种型4NP_001341156.1,NP_001341158.1,NP_001341167.1

[1346]
```
  1 mpseytyvkl rsdcsrpslq wytraqskmr rpslllkdil kctllvfgvw ilyilklnyt
 61 teecdmkkmh yvdpdhvkra qkyaqqvlqk ecrpkfakts mallfehrys vdllpfvqka
121 pkdseaesky dppfgfrkfs skvqtllell pehdlpehlk aktcrrcvvi gsggilhgle
181 lghtlnqfdv virlnsapve gysehvgnkt tirmtypega plsdleyysn dlfvavlfks
241 vdfnwlqamv kketlpfwvr lffwkqvaek iplqpkhfri lnpviiketa fdilqysepq
301 srfwgrdknv ptigviavvl athlcdevsl agfgydlnqp rtplhyfdsq cmaamnfqtm
361 hnvttetkfl lklvkegvvk dlsggidref
```

[1347] 乳糖基神经酰胺α-2,3-唾液酸转移酶,同种型5NP_001341176.1

[1348]
```
  1 mtypegapls dleyysndlf vavlfksvdf nwlqamvkke tlpfwvrlff wkqvaekipl
 61 qpkhfrilnp viiketafdi lqysepqsrf wgrdknvpti gviavvlath lcdevslagf
121 gydlnqprtp lhyfdsqcma amnfqtmhnv ttetkfllkl vkegvvkdls ggidref
```

[1349] α-N-乙酰神经氨酸苷α-2,8-唾液酸转移酶,同种型1NP_003025.1

[1350]
```
  1 mspcgrarrq tsrgamavla wkfprtrlpm gasalcvvvl cwlyifpvyr lpnekeivqg
 61 vlqqgtawrr nqtaarafrk qmedccdpah lfamtkmnsp mgksmwydge flysftidns
121 tyslfpqatp fqlplkkcav vgnggilkks gcgrqidean fvmrcnlppl sseytkdvgs
181 ksqlvtanps iirqrfqnll wsrktfvdnm kiynhsyiym pafsmktgte pslrvyytls
241 dvganqtvlf anpnflrsig kfwksrgiha krlstglflv saalglceev aiygfwpfsv
301 nmheqpishh yydnvlpfsg fhampeeflq lwylhkigal rmqldpcedt slqpts
```

[1351] α-N-乙酰神经氨酸苷α-2,8-唾液酸转移酶,同种型2NP_001291379.1

[1352]
```
  1 mtgsfythsp ltiqltlssh rcnlpplsse ytkdvgsksq lvtanpsiir qrfqnllwsr
 61 ktfvdnmkiy nhsyiympaf smktgtepsl rvyytlsdvg anqtvlfanp nflrsigkfw
121 ksrgihakrl stglflvsaa lglceevaiy gfwpfsvnmh eqpishhyyd nvlpfsgfha
181 mpeeflqlwy lhkigalrmq ldpcedtslq pts
```

[1353] 存活蛋白,同种型1NP_001159.2

[1354]
```
  1 mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
 61 fkelegwepd ddpieehkkh ssgcaflsvk kqfeeltlge flkldrerak nkiaketnnk
121 kkefeetaek vrraieqlaa md
```

[1355] 存活蛋白,同种型2NP_001012270.1

[1356]
```
  1 mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
 61 fkelegwepd ddpmqrkpti rrknlrklrr kcavpssswl pwieasgrsc lvpewlhhfq
121 glfpgatslp vgplams
```

[1357] 存活蛋白,同种型3NP_001012271.1

[1358]
```
  1 mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
 61 fkelegwepd ddpigpgtva yacntstlgg rggritreeh kkhssgcafl svkkqfeelt
121 lgeflkldre raknkiaket nnkkkefeet aekvrraieq laamd
```

[1359] T盒4,同种型1NP_001308049.1

[1360]
```
  1 mlqdkglses eeafrapgpa lgeasaanap epalaapgls gaalgsppgp gadvvaaaaa
 61 eqtienikvg lhekelwkkf heagtemiit kagrrmfpsy kvkvtgmnpk tkyillidiv
121 paddhrykfc dnkwmvagka epampgrlyv hpdspatgah wmrqlvsfqk lkltnnhldp
181 fghiilnsmh kyqprlhivk adennafgsk ntafcthvfp etsfisvtsy qnhkitqlki
241 ennpfakgfr gsddsdlrva rlqskeypvi sksimrqrli spqlsatpdv gpllgthqal
301 qhyqhengah sqlaepqdlp lstfptqrds slfyhclkrr adgtrhldlp ckrsyleaps
361 svgedhyfrs pppydqqmls psycsevtpr eacmysgsgp eiagvsgvdd lpppplscnm
421 wtsvspytsy svqtmetvpy qpfpthftat tmmprlptls aqssqppgna hfsvynqlsq
481 sqvrergpsa sfprerglpq gcerkppsph lnaaneflys qtfslsress lqyhsgmgtv
541 enwtdg
```

[1361] T盒4,同种型2NP_060958.2

[1362]
```
  1 mlqdkglses eeafrapgpa lgeasaanap epalaapgls gaalgsppgp gadvvaaaaa
 61 eqtienikvg lhekelwkkf heagtemiit kagrrmfpsy kvkvtgmnpk tkyillidiv
121 paddhrykfc dnkwmvagka epampgrlyv hpdspatgah wmrqlvsfqk lkltnnhldp
181 fghiilnsmh kyqprlhivk adennafgsk ntafcthvfp etsfisvtsy qnhkitqlki
241 ennpfakgfr gsddsdlrva rlqskeypvi sksimrqrli spqlsatpdv gpllgthqal
301 qhyqhengah sqlaepqdlp lstfptqrds slfyhclkrr dgtrhldlpc krsyleapss
361 vgedhyfrsp ppydqqmlsp sycsevtpre acmysgsgpe iagvsgvddl pppplscnmw
421 tsvspytsys vqtmetvpyq pfpthftatt mmprlptlsa qssqppgnah fsvynqlsqs
481 qvrergpsas fprerglpqg cerkppsphl naaneflysq tfslsressl qyhsgmgtve
541 nwtdg
```

[1363] 血管生成素1受体,同种型1NP_000450.2

```
   1 mdslaslvlc gvslllsgtv egamdlilin slplvsdaet sltciasgwr phepitigrd
  61 fealmnqhqd plevtqdvtr ewakkvvwkr ekaskingay fcegrvrgea irirtmkmrq
 121 qasflpatlt mtvdkgdnvn isfkkvlike edaviykngs fihsvprhev pdilevhlph
 181 aqpqdagvys aryiggnlft saftrlivrr ceaqkwgpec nhlctacmnn gvchedtgec
 241 icppgfmgrt cekacelhtf grtckercsg qegcksyvfc lpdpygcsca tgwkglqcne
 301 achpgfygpd cklrcscnng emcdrfqgcl cspgwqglqc eregiprmtp kivdlpdhie
 361 vnsgkfnpic kasgwplptn eemtlvkpdg tvlhpkdfnh tdhfsvaift ihrilppdsg
 421 vwvcsvntva gmvekpfnis vkvlpkplna pnvidtghnf avinissepy fgdgpikskk
 481 llykpvnhye awqhiqvtne ivtlnylepr teyelcvqlv rrgeggeghp gpvrrfttas
 541 iglppprgln llpksqttln ltwqpifpss eddfyvever rsvqksdqqn ikvpgnltsv
 601 llnnlhpreq yvvrarvntk aqgewsedlt awtlsdilpp qpenikisni thssaviswt
 661 ildgysissi tirykvqgkn edqhvdvkik natitqyqlk glepetayqv difaennigs
 721 snpafshelv tlpesqapad lgggkmllia ilgsagmtcl tvllafliil qlkranvqrr
 781 maqafqnvre epavqfnsgt lalnrkvknn pdptiypvld wndikfqdvi gegnfgqvlk
 841 arikkdglrm daaikrmkey askddhrdfa gelevlcklg hhpniinllg acehrgylyl
 901 aieyaphgnl ldflrksrvl etdpafaian stastlssqq llhfaadvar gmdylsqkqf
 961 ihrdlaarni lvgenyvaki adfglsrgqe vyvkktmgrl pvrwmaiesl nysvyttnsd
```

[1364]

```
1021 vwsygvllwe ivslggtpyc gmtcaelyek lpqgyrlekp lncddevydl mrqcwrekpy
1081 erpsfaqilv slnrmleerk tyvnttlyek ftyagidcsa eeaa
```

[1365]

[1366] 血管生成素1受体,同种型2NP_001277006.1

```
   1 mdslaslvlc gvslllsgtv egamdlilin slplvsdaet sltciasgwr phepitigrd
  61 fealmnqhqd plevtqdvtr ewakkvvwkr ekaskingay fcegrvrgea irirtmkmrq
 121 qasflpatlt mtvdkgdnvn isfkkvlike edaviykngs fihsvprhev pdilevhlph
 181 aqpqdagvys aryiggnlft saftrlivrr ceaqkwgpec nhlctacmnn gvchedtgec
 241 icppgfmgrt cekacelhtf grtckercsg qegcksyvfc lpdpygcsca tgwkglqcne
 301 giprmtpkiv dlpdhievns gkfnpickas gwplptneem tlvkpdgtvl hpkdfnhtdh
 361 fsvaiftihr ilppdsgvwv csvntvagmv ekpfnisvkv lpkplnapnv idtghnfavi
 421 nissepyfgd gpikskklly kpvnhyeawq hiqvtneivt lnyleprtey elcvqlvrrg
 481 eggeghpgpv rrfttasigl ppprglnllp ksqttlnltw qpifpssedd fyveverrsv
 541 qksdqqnikv pgnltsvlln nlhpreqyvv rarvntkaqg ewsedltawt lsdilppqpe
 601 nikisniths saviswtild gysissitir ykvqgknedq hvdvkiknat itqyqlkgle
 661 petayqvdif aennigssnp afshelvtlp esqapadlgg gkmlliailg sagmtcltvl
 721 lafliilqlk ranvqrrmaq afqnvreepa vqfnsgtlal nrkvknnpdp tiypvldwnd
 781 ikfqdvigeg nfgqvlkari kkdglrmdaa ikrmkeyask ddhrdfagel evlcklghhp
 841 niinllgace hrgylylaie yaphgnlldf lrksrvletd pafaiansta stlssqqllh
 901 faadvargmd ylsqkqfihr dlaarnilvg enyvakiadf glsrgqevyv kktmgrlpvr
 961 wmaieslnys vyttnsdvws ygvllweivs lggtpycgmt caelyeklpq gyrlekplnc
1021 ddevydlmrq cwrekpyerp sfaqilvsln rmleerktyv nttlyekfty agidcsaeea
1081 a
```

[1367]

[1368] 血管生成素1受体,同种型3NP_001277007.1

```
   1 mdslaslvlc gvslllsasf lpatltmtvd kgdnvnisfk kvlikeedav iykngsfihs
  61 vprhevpdil evhlphaqpq dagvysaryi ggnlftsaft rlivrrceaq kwgpecnhlc
 121 tacmnngvch edtgecicpp gfmgrtceka celhtfgrtc kercsgqegc ksyvfclpdp
 181 ygcscatgwk glqcnegipr mtpkivdlpd hievnsgkfn pickasgwpl ptneemtlvk
 241 pdgtvlhpkd fnhtdhfsva iftihrilpp dsgvwvcsvn tvagmvekpf nisvkvlpkp
 301 lnapnvidtg hnfaviniss epyfgdgpik skkllykpvn hyeawqhiqv tneivtlnyl
 361 eprteyelcv qlvrrgegge ghpgpvrrft tasiglpppr glnllpksqt tlnltwqpif
 421 psseddfyve verrsvqksd qqnikvpgnl tsvllnnlhp reqyvvrarv ntkaqgewse
 481 dltawtlsdi lppqpeniki snithssavi swtildgysi ssitirykvq gknedqhvdv
 541 kiknatitqy qlkglepeta yqvdifaenn igssnpafsh elvtlpesqa padlgggkml
 601 liailgsagm tcltvllafl iilqlkranv qrrmaqafqn reepavqfns gtlalnrkvk
 661 nnpdptiypv ldwndikfqd vigegnfgqv lkarikkdgl rmdaaikrmk eyaskddhrd
 721 fagelevlck lghhpniinl lgacehrgyl ylaieyaphg nlldflrksr vletdpafai
 781 anstastlss qqllhfaadv argmdylsqk qfihrdlaar nilvgenyva kiadfglsrg
 841 qevyvkktmg rlpvrwmaie slnysvyttn sdvwsygvll weivslggtp ycgmtcaely
 901 eklpqgyrle kplncddevy dlmrqcwrek pyerpsfaqi lvslnrmlee rktyvnttly
 961 ekftyagidc saeeaa
```

[1369]

[1370] 端粒酶逆转录酶,同种型1NP_937983.2

[1371]

```
   1 mpraprcrav rsllrshyre vlplatfvrr lgpqgwrlvq rgdpaafral vaqclvcvpw
  61 darpppaaps frqvsclkel varvlqrlce rgaknvlafg falldgargg ppeafttsvr
 121 sylpntvtda lrgsgawgll lrrvgddvlv hllarcalfv lvapscayqv cgpplyqlga
 181 atqarpppha sgprrrlgce rawnhsvrea gvplglpapg arrrggsasr slplpkrprr
 241 gaapepertp vgqgswahpg rtrgpsdrgf cvvsparpae eatslegals gtrhshpsvg
 301 rqhhagppst srpprpwdtp cppvyaetkh flyssgdkeq lrpsfllssl rpsltgarrl
 361 vetiflgsrp wmpgtprrlp rlpqrywqmr plflellgnh aqcpygvllk thcplraavt
 421 paagvcarek pqgsvaapee edtdprrlvq llrqhsspwq vygfvraclr rlvppglwgs
 481 rhnerrflrn tkkfislgkh aklslqeltw kmsvrdcawl rrspgvgcvp aaehrlreei
 541 lakflhwlms vyvvellrsf fyvtettfqk nrlffyrksv wsklqsigir qhlkrvqlre
 601 lseaevrqhr earpalltsr lrfipkpdgl rpivnmdyvv gartfrrekr aerltsrvka
 661 lfsvlnyera rrpgllgasv lglddihraw rtfvlrvraq dpppelyfvk vdvtgaydti
 721 pqdrltevia siikpqntyc vrryavvqka ahghvrkafk shvstltdlq pymrqfvahl
 781 qetsplrdav vieqssslne assglfdvfl rfmchhavri rgksyvqcqg ipqgsilstl
 841 lcslcygdme nklfagirrd glllrlvddf llvtphltha ktflrtlvrg vpeygcvvnl
 901 rktvvnfpve dealggtafv qmpahglfpw cgllldtrtl evqsdyssya rtsirasltf
 961 nrgfkagrnm rrklfgvlrl kchslfldlq vnslqtvctn iykilllqay rfhacvlqlp
1021 fhqqvwknpt fflrvisdta slcysilkak nagmslgakg aagplpseav qwlchqafll
1081 kltrhrvtyv pllgslrtaq tqlsrklpgt tltaleaaan palpsdfkti ld
```

[1372] 端粒酶逆转录酶,同种型2NP_001180305.1

[1373]

```
   1 mpraprcrav rsllrshyre vlplatfvrr lgpqgwrlvq rgdpaafral vaqclvcvpw
  61 darpppaaps frqvsclkel varvlqrlce rgaknvlafg falldgargg ppeafttsvr
 121 sylpntvtda lrgsgawgll lrrvgddvlv hllarcalfv lvapscayqv cgpplyqlga
 181 atqarpppha sgprrrlgce rawnhsvrea gvplglpapg arrrggsasr slplpkrprr
 241 gaapepertp vgqgswahpg rtrgpsdrgf cvvsparpae eatslegals gtrhshpsvg
 301 rqhhagppst srpprpwdtp cppvyaetkh flyssgdkeq lrpsfllssl rpsltgarrl
 361 vetiflgsrp wmpgtprrlp rlpqrywqmr plflellgnh aqcpygvllk thcplraavt
 421 paagvcarek pqgsvaapee edtdprrlvq llrqhsspwq vygfvraclr rlvppglwgs
 481 rhnerrflrn tkkfislgkh aklslqeltw kmsvrdcawl rrspgvgcvp aaehrlreei
 541 lakflhwlms vyvvellrsf fyvtettfqk nrlffyrksv wsklqsigir qhlkrvqlre
 601 lseaevrqhr earpalltsr lrfipkpdgl rpivnmdyvv gartfrrekr aerltsrvka
 661 lfsvlnyera rrpgllgasv lglddihraw rtfvlrvraq dpppelyfvk vdvtgaydti
 721 pqdrltevia siikpqntyc vrryavvqka ahghvrkafk shvstltdlq pymrqfvahl
 781 qetsplrdav vieqssslne assglfdvfl rfmchhavri rgksyvqcqg ipqgsilstl
 841 lcslcygdme nklfagirrd glllrlvddf llvtphltha ktflsyarts irasltfnrg
 901 fkagrnmrrk lfgvlrlkch slfldlqvns lqtvctniyk illlqayrfh acvlqlpfhq
 961 qvwknptffl rvisdtaslc ysilkaknag mslgakgaag plpseavqwl chqafllklt
1021 rhrvtyvpll gslrtaqtql srklpgttlt aleaaanpal psdfktild
```

[1374] 细胞肿瘤抗原p53,同种型a NP_000537.3,NP_001119584.1

[1375]

```
   1 meepqsdpsv epplsqetfs dlwkllpenn vlsplpsqam ddlmlspddi eqwftedpgp
  61 deaprmpeaa ppvapapaap tpaapapaps wplsssvpsq ktyqgsygfr lgflhsgtak
 121 svtctyspal nkmfcqlakt cpvqlwvdst pppgtrvram aiykqsqhmt evvrrcphhe
 181 rcsdsdglap pqhlirvegn lrveylddrn tfrhsvvvpy eppevgsdct tihynymcns
 241 scmggmnrrp iltiitleds sgnllgrnsf evrvcacpgr drrteeenlr kkgephhelp
 301 pgstkralpn ntssspqpkk kpldgeyftl qirgrerfem frelnealel kdaqagkepg
 361 gsrahsshlk skkgqstsrh kklmfktegp dsd
```

[1376] 细胞肿瘤抗原p53,同种型b NP_001119586.1

[1377]

```
   1 meepqsdpsv epplsqetfs dlwkllpenn vlsplpsqam ddlmlspddi eqwftedpgp
  61 deaprmpeaa ppvapapaap tpaapapaps wplsssvpsq ktyqgsygfr lgflhsgtak
 121 svtctyspal nkmfcqlakt cpvqlwvdst pppgtrvram aiykqsqhmt evvrrcphhe
 181 rcsdsdglap pqhlirvegn lrveylddrn tfrhsvvvpy eppevgsdct tihynymcns
 241 scmggmnrrp iltiitleds sgnllgrnsf evrvcacpgr drrteeenlr kkgephhelp
 301 pgstkralpn ntssspqpkk kpldgeyftl qdqtsfqken c
```

[1378] 细胞肿瘤抗原p53,同种型c NP_001119585.1

[1379]

```
   1 meepqsdpsv epplsqetfs dlwkllpenn vlsplpsqam ddlmlspddi eqwftedpgp
  61 deaprmpeaa ppvapapaap tpaapapaps wplsssvpsq ktyqgsygfr lgflhsgtak
 121 svtctyspal nkmfcqlakt cpvqlwvdst pppgtrvram aiykqsqhmt evvrrcphhe
 181 rcsdsdglap pqhlirvegn lrveylddrn tfrhsvvvpy eppevgsdct tihynymcns
 241 scmggmnrrp iltiitleds sgnllgrnsf evrvcacpgr drrteeenlr kkgephhelp
 301 pgstkralpn ntssspqpkk kpldgeyftl qmlldlrwcy flinss
```

[1380] 细胞肿瘤抗原p53,同种型d NP_001119587.1

[1381]
```
  1 mfcqlaktcp vqlwvdstpp pgtrvramai ykqsqhmtev vrrcphherc sdsdglappq
 61 hlirvegnlr veylddrntf rhsvvvpyep pevgsdctti hynymcnssc mggmnrrpil
121 tiitledssg nllgrnsfev rvcacpgrdr rteeenlrkk gephhelppg stkralpnnt
181 ssspqpkkkp ldgeyftlqi rgrerfemfr elnealelkd aqagkepggs rahsshlksk
241 kgqstsrhkk lmfktegpds d
```

[1382] 细胞肿瘤抗原p53,同种型e NP_001119588.1

[1383]
```
  1 mfcqlaktcp vqlwvdstpp pgtrvramai ykqsqhmtev vrrcphherc sdsdglappq
 61 hlirvegnlr veylddrntf rhsvvvpyep pevgsdctti hynymcnssc mggmnrrpil
121 tiitledssg nllgrnsfev rvcacpgrdr rteeenlrkk gephhelppg stkralpnnt
181 ssspqpkkkp ldgeyftlqd qtsfqkenc
```

[1384] 细胞肿瘤抗原p53,同种型f NP_001119589.1

[1385]
```
  1 mfcqlaktcp vqlwvdstpp pgtrvramai ykqsqhmtev vrrcphherc sdsdglappq
 61 hlirvegnlr veylddrntf rhsvvvpyep pevgsdctti hynymcnssc mggmnrrpil
121 tiitledssg nllgrnsfev rvcacpgrdr rteeenlrkk gephhelppg stkralpnnt
181 ssspqpkkkp ldgeyftlqm lldlrwcyfl inss
```

[1386] 细胞肿瘤抗原p53,同种型g NP_001119590.1,NP_001263689.1,NP_001263690.1

[1387]
```
  1 mddlmlspdd ieqwftedpg pdeaprmpea appvapapaa ptpaapapap swplsssvps
 61 qktyqgsygf rlgflhsgta ksvtctyspa lnkmfcqlak tcpvqlwvds tpppgtrvra
121 maiykqsqhm tevvrrcphh ercsdsdgla ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
181 yeppevgsdc ttihynymcn sscmggmnrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
241 rdrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgeyft lqirgrerfe
301 mfrelneale lkdaqagkep ggsrahsshl kskkgqstsr hkklmfkteg pdsd
```

[1388] 细胞肿瘤抗原p53,同种型h NP_001263624.1

[1389]
```
  1 mddlmlspdd ieqwftedpg pdeaprmpea appvapapaa ptpaapapap swplsssvps
 61 qktyqgsygf rlgflhsgta ksvtctyspa lnkmfcqlak tcpvqlwvds tpppgtrvra
121 maiykqsqhm tevvrrcphh ercsdsdgla ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
181 yeppevgsdc ttihynymcn sscmggmnrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
241 rdrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgeyft lqmlldlrwc
301 yflinss
```

[1390] 细胞肿瘤抗原p53,同种型i NP_001263625.1

[1391]
```
  1 mddlmlspdd ieqwftedpg pdeaprmpea appvapapaa ptpaapapap swplsssvps
 61 qktyqgsygf rlgflhsgta ksvtctyspa lnkmfcqlak tcpvqlwvds tpppgtrvra
121 maiykqsqhm tevvrrcphh ercsdsdgla ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
181 yeppevgsdc ttihynymcn sscmggmnrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
241 rdrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgeyft lqdqtsfqke
301 nc
```

[1392] 细胞肿瘤抗原p53,同种型j NP_001263626.1

[1393]
```
  1 maiykqsqhm tevvrrcphh ercsdsdgla ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 61 yeppevgsdc ttihynymcn sscmggmnrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
121 rdrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgeyft lqirgrerfe
181 mfrelneale lkdaqagkep ggsrahsshl kskkgqstsr hkklmfkteg pdsd
```

[1394] 细胞肿瘤抗原p53,同种型k NP_001263627.1

[1395]
```
  1 maiykqsqhm tevvrrcphh ercsdsdgla ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 61 yeppevgsdc ttihynymcn sscmggmnrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
121 rdrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgeyft lqdqtsfqke
181 nc
```

[1396] 细胞肿瘤抗原p53,同种型l NP_001263628.1

[1397]
```
  1 maiykqsqhm tevvrrcphh ercsdsdgla ppqhlirveg nlrveylddr ntfrhsvvvp
 61 yeppevgsdc ttihynymcn sscmggmnrr piltiitled ssgnllgrns fevrvcacpg
121 rdrrteeenl rkkgephhel ppgstkralp nntssspqpk kkpldgeyft lqmlldlrwc
181 yflinss
```

[1398] 多巴色素互变酶,同种型1NP_001913.2

[1399]
```
  1 msplwwgfll sclgckilpg aqgqfprvcm tvdslvnkec cprlgaesan vcgsqqgrgq
 61 ctevradtrp wsgpyilrnq ddrelwprkf fhrtckctgn fagyncgdck fgwtgpncer
121 kkppvirqni hslspqereq flgaldlakk rvhpdyvitt qhwlgllgpn gtqpqfancs
181 vydffvwlhy ysvrdtllgp grpyraidfs hqgpafvtwh ryhllclerd lqrlignesf
241 alpywnfatg rnecdvctdq lfgaarpddp tlisrnsrfs swetvcdsld dynhlvtlcn
301 gtyegllrrn qmgrnsmklp tlkdirdcls lqkfdnppff qnstfsfrna legfdkadgt
361 ldsqvmslhn lvhsflngtn alphsaandp ifvvlhsftd aifdewmkrf nppadawpqe
421 lapighnrmy nmvpffppvt neelfltsdq lgysyaidlp vsveetpgwp ttllvvmgtl
481 valvglfvll aflqyrrlrk gytplmethl sskryteea
```

[1400] 多巴色素互变酶,同种型2NP_001123361.1

[1401]
```
  1 msplwwgfll sclgckilpg aqgqfprvcm tvdslvnkec cprlgaesan vcgsqqgrgq
 61 ctevradtrp wsgpyilrnq ddrelwprkf fhrtckctgn fagyncgdck fgwtgpncer
121 kkppvirqni hslspqereq flgaldlakk rvhpdyvitt qhwlgllgpn gtqpqfancs
181 vydffvwlhy ysvrdtllgp grpyraidfs hqgpafvtwh ryhllclerd lqrlignesf
241 alpywnfatg rnecdvctdq lfgaarpddp tlisrnsrfs swetvcdsld dynhlvtlcn
301 gtyegllrrn qmgrnsmklp tlkdirdcls lqkfdnppff qnstfsfrna legfdkadgt
361 ldsqvmslhn lvhsflngtn alphsaandp ifvvisnrll ynattnileh vrkekatkel
421 pslhvlvlhs ftdaifdewm krfnppadaw pqelapighn rmynmvpffp pvtneelflt
481 sdqlgysyai dlpvsveetp gwpttllvvm gtlvalvglf vllaflqyrr lrkgytplme
541 thlsskryte ea
```

[1402] 多巴色素互变酶,同种型3NP_001309111.1,NP_001309112.1,NP_001309113.1,NP_001309114.1

[1403]
```
  1 mgrnsmklpt lkdirdclsl qkfdnppffq nstfsfrnal egfdkadgtl dsqvmslhnl
 61 vhsflngtna lphsaandpi fvvlhsftda ifdewmkrfn ppadawpqel apighnrmyn
121 mvpffppvtn eelfltsdql gysyaidlpv sveetpgwpt tllvvmgtlv alvglfvlla
181 flqyrrlrkg ytplmethls skryteea
```

[1404] 多巴色素互变酶,同种型4NP_001309115.1

[1405]
```
  1 mllgiqrqmk crlrsdvtkr leedehvnth spmrrgnfag yncgdckfgw tgpncerkkp
 61 pvirqnihsl spqereqflg aldlakkrvh pdyvittqhw lgllgpngtq pqfancsvyd
121 ffvwlhyysv rdtllgpgrp yraidfshqg pafvtwhryh llclerdlqr lignesfalp
181 ywnfatgrne cdvctdqlfg aarpddptli srnsrfsswe tvcdslddyn hlvtlcngty
241 egllrrnqmg rnsmklptlk dirdclslqk fdnppffqns tfsfrnaleg fdkadgtlds
301 qvmslhnlvh sflngtnalp hsaandpifv vlhsftdaif dewmkrfnpp adawpqelap
361 ighnrmynmv pffppvtnee lfltsdqlgy syaidlpvsv eetpgwpttl lvvmgtlval
421 vglfvllafl qyrrlrkgyt plmethlssk ryteea
```

[1406] 转化/转录域相关蛋白,同种型1NP_001231509.1

```
   1 mafvatqgat vvdqttlmkk ylqfvaaltd vntpdetklk mmqevsenfe nvtsspqyst
  61 flehiiprfl tflqdgevqf lqekpaqqlr klvleiihri ptnehlrpht knvlsvmfrf
 121 leteneenvl iclriiielh kqfrppitqe ihhfldfvkq iykelpkvvn ryfenpqvip
 181 entvpppemv gmittiavkv nperedsetr thsiiprgsl slkvlaelpi ivvlmyqlyk
 241 lnihnvvaef vplimntiai qvsaqarqhk lynkelyadf iaaqiktlsf layiiriyqe
 301 lvtkysqqmv kgmlqllsnc paetahlrke lliaakhilt telrnqfipc mdklfdesil
 361 igsgytaret lrplaystla dlvhhvrqhl plsdlslavq lfakniddes lpssiqtmsc
 421 klllnlvdci rskseqesgn grdvlmrmle vfvlkfhtia ryqlsaifkk ckpqselgav
 481 eaalpgvpta paapgpapsp apvpappppp pppppatpvt papvppfekq gekdkedkqt
 541 fqvtdcrslv ktlvcgvkti twgitsckap geaqfipnkq lqpketqiyi klvkyamqal
 601 diyqvqiagn gqtyirvanc qtvrmkeeke vlehfagvft mmnpltfkei fqttvpymve
 661 risknyalqi vansflanpt tsalfatilv eylldrlpem gsnvelsnly lklfklvfgs
 721 vslfaaeneq mlkphlhkiv nssmelaqta kepynyflll ralfrsiggg shdllyqefl
 781 pllpnllqgl nmlqsglhkq hmkdlfvelc ltvpvrlssl lpylpmlmdp lvsalngsqt
 841 lvsqglrtle lcvdnlqpdf lydhiqpvra elmqalwrtl rnpadsishv ayrvlgkfgg
 901 snrkmlkesq klhyvvtevq gpsitvefsd ckaslqlpme kaietaldcl ksantepyyr
 961 rqawevikcf lvammsledn khalyqllah pnftektipn viishrykaq dtparktfeq
1021 altgafmsav ikdlrpsalp fvaslirhyt mvavaqqcgp fllpcyqvgs qpstamfhse
1081 engskgmdpl vlidaiaicm ayeekelcki gevalavifd vasiilgske racqlplfsy
1141 iverlcaccy eqawyaklgg vvsikflmer lpltwvlqnq qtflkallfv mmdltgevsn
1201 gavamakttl eqllmrcatp lkdeeraeei vaaqeksfhh vthdlvrevt spnstvrkqa
1261 mhslqvlaqv tgksvtvime phkevlqdmv ppkkhllrhq panaqiglme gntfcttlqp
1321 rlftmdlnvv ehkvfytell nlceaedsal tklpcykslp slvplriaal nalaacnylp
1381 qsrekiiaal fkalnstnse lqeageacmr kflegatiev dqihthmrpl lmmlgdyrsl
1441 tlnvvnrlts vtrlfpnsfn dkfcdqmmqh lrkwmevvvi thkggqrsdg nesisecgrc
1501 plspfcqfee mkicsaiinl fhlipaapqt lvkpllevvm kteramliea gspfreplik
1561 fltrhpsqtv elfmmeatln dpqwsrmfms flkhkdarpl rdvlaanpnr fitlllpgga
1621 qtavrpgsps tstmrldlqf qaikiisiiv knddswlasq hslvsqlrrv wvsenfqerh
1681 rkenmaatnw kepkllaycl lnyckrnygd iellfqllra ftgrflcnmt flkeymeeei
1741 pknysiaqkr alffrfvdfn dpnfgdelka kvlqhilnpa flysfekgeg eqllgppnpe
1801 gdnpesitsv fitkvldpek qadmldslri yllqyatllv ehaphhihdn nknrnsklrr
1861 lmtfawpcll skacvdpack ysghlllahi iakfaihkki vlqvfhsllk ahameараiv
1921 rqamailtpa vparmedghq mlthwtrkii veeghtvpql vhilhlivqh fkvyypvrhh
1981 lvqhmvsamq rlgftpsvti eqrrlavdls evvikwelqr ikdqqpdsdm dpnssgegvn
2041 svsssikrgl svdsaqevkr frtatgaisa vfgrsqslpg adsllakpid kqhtdtvvnf
2101 lirvacqvnd ntntagspge vlsrrcvnll ktalrpdmwp kselklqwfd kllmtveqpn
2161 qvnygnictg levlsflltv lqspailssf kplqrgiaac mtcgntkvlr avhsllsrlm
2221 sifptepsts svaskyeele clyaavgkvi yegltnyeka tnanpsqlfg tlmilksacs
2281 nnpsyidrli svfmrslqkm vrehlnpqaa sgsteatsgt selvmlslel vktrlavmsm
2341 emrknfiqai ltsliekspd akilravvki veewvknnsp maanqtptlr eksillvkmm
2401 tyiekrfped lelnaqfldl vnyvyrdetl sgseltakle paflsglrca qplirakffe
2461 vfdnsmkrrv yerllyvtcs qnweamgnhf wikqcielll avcekstpig tscqgamlps
2521 itnvinlads hdraafamvt hvkqeprere nseskeedve idielapgdq tstpktkels
2581 ekdignqlhm ltnrhdkfld tlrevktgal lsafvqlchi sttlaektwv qlfprlwkil
2641 sdrqqhalag eispflcsgs hqvqrdcqps alncfveams qcvppipirp cvlkylgkth
2701 nlwfrstlml ehqafekgls lqikpkqtte fyeqesitpp qqeildslae lysllqeedm
2761 waglwqkrck ysetataiay eqhgffeqaq esyekamdka kkehersnas paifpeyqlw

2821 edhwircske lnqwealtey gqskghinpy lvlecawrvs nwtamkealv qvevscpkem
2881 awkvnmyrgy laichpeeqq lsfierlvem asslairewr rlphvvshvh tpllqaaqqi
2941 ielqeaaqin aglqptnlgr nnslhdmktv vktwrnrlpi vsddlshwss ifmwrqhhyq
3001 gkptwsgmhs ssivtayens sqhdpssnna mlgvhasasa iiqygkiark qglvnvaldi
3061 lsrihtiptv pivdcfqkir qqvkcylqla gvmgknecmq gleviestnl kyftkemtae
3121 fyalkgmfla qinkseeank afsaavqmhd vlvkawamwg dylenifvke rqlhlgvsai
3181 tcylhacrhq nesksrkyla kvlwllsfdd dkntladavd kycigvppiq wlawipqllt
3241 clvgsegkll lnlisqvgrv ypqavyfpir tlyltlkieq reryksdpgp iratapmwrc
3301 srimhmqrel hptllssleg ivdqmvwfre nwheevlrql qqglakcysv afeksgavsd
3361 akitphtlnf vkklvstfgv glenvsnvst mfssaasesl arraqataqd pvfqklkgqf
3421 ttdfdfsvpg smklhnlisk lkkwikilea ktkqlpkffl ieekcrflsn fsaqtaevei
3481 pgeflmpkpt hyyikiarfm prveivqkhn taarrlyirg hngkiypylv mndacltesr
3541 reervlqllr llnpclekrk ettkrhlfft vprvvavspq mrlvednpss lslveiykqr
3601 cakkgiehdn pisryydrla tvqargtqas hqvlrdilke vqsnmvprsm lkewalhtfp
3661 natdywtfrk mftiqlalig faefvlhlnr lnpemlqiaq dtgklnvayf rfdindatgd
3721 ldanrpvpfr ltpniseflt tigvsgplta smiavarcfa qpnfkvdgil ktvlrdeiia
3781 whkktqedts splsaagqpe nmdsqqlvsl vqkavtaimt rlhnlaqfeg geskvntlva
3841 aansldnlcr mdpawhpwl
```

[1407]

[1408]

[1409] 转化/转录域相关蛋白,同种型2NP_003487.1

[1410]

```
   1 mafvatqgat vvdqttlmkk ylqfvaaltd vntpdetklk mmqevsenfe nvtsspqyst
  61 flehiiprfl tflqdgevqf lqekpaqqlr klvleiihri ptnehlrpht knvlsvmfrf
 121 leteneenvl iclriiielh kqfrppitqe ihhfldfvkq iykelpkvvn ryfenpqvip
 181 entvpppemv gmittiavkv nperedsetr thsiiprgsl slkvlaelpi ivvlmyqlyk
 241 lnihnvvaef vplimntiai qvsaqarqhk lynkelyadf iaaqiktlsf layiiriyqe
 301 lvtkysqqmv kgmlqllsnc paetahlrke lliaakhilt telrnqfipc mdklfdesil
 361 igsgytaret lrplaystla dlvhhvrqhl plsdlslavq lfakniddes lpssiqtmsc
 421 klllnlvdci rskseqesgn grdvlmrmle vfvlkfhtia ryqlsaifkk ckpqselgav
 481 eaalpgvpta paapgpapsp apvpappppp pppppatpvt papvppfekq gekdkedkqt
 541 fqvtdcrslv ktlvcgvkti twgitsckap geaqfipnkq lqpketqiyi klvkyamqal
 601 diyqvqiagn gqtyirvanc qtvrmkeeke vlehfagvft mmnpltfkei fqttvpymve
 661 risknyalqi vansflanpt tsalfatilv eylldrlpem gsnvelsnly lklfklvfgs
 721 vslfaaeneq mlkphlhkiv nssmelaqta kepynyflll ralfrsiggg shdllyqefl
 781 pllpnllqgl nmlqsglhkq hmkdlfvelc ltvpvrlssl lpylpmlmdp lvsalngsqt
 841 lvsqglrtle lcvdnlqpdf lydhiqpvra elmqalwrtl rnpadsishv ayrvlgkfgg
 901 snrkmlkesq klhyvvtevq gpsitvefsd ckaslqlpme kaietaldcl ksantepyyr
 961 rqawevikcf lvammsledn khalyqllah pnftektipn viishrykaq dtparktfeq
1021 altgafmsav ikdlrpsalp fvaslirhyt mvavaqqcgp fllpcyqvgs qpstamfhse
1081 engskgmdpl vlidaiaicm ayeekelcki gevalavifd vasiilgske racqlplfsy
1141 iverlcaccy eqawyaklgg vvsikflmer lpltwvlqnq qtflkallfv mmdltgevsn
1201 gavamakttl eqllmrcatp lkdeeraeei vaaqeksfhh vthdlvrevt spnstvrkqa
1261 mhslqvlaqv tgksvtvime phkevlqdmv ppkkhllrhq panaqiglme gntfcttlqp
1321 rlftmdlnvv ehkvfytell nlceaedsal tklpcykslp slvplriaal nalaacnylp
1381 qsrekiiaal fkalnstnse lqeageacmr kflegatiev dqihthmrpl lmmlgdyrsl
1441 tlnvvnrlts vtrlfpnsfn dkfcdqmmqh lrkwmevvvi thkggqrsdg nemkicsaii
1501 nlfhlipaap qtlvkpllev vmkteramli eagspfrepl ikfltrhpsq tvelfmmeat
1561 lndpqwsrmf msflkhkdar plrdvlaanp nrfitlllpg gaqtavrpgs pststmrldl
1621 qfqaikiisi ivknddswla sqhslvsqlr rvwvsenfqe rhrkenmaat nwkepkllay
1681 cllnyckrny gdiellfqll raftgrflcn mtflkeymee eipknysiaq kralffrfvd
1741 fndpnfgdel kakvlqhiln paflysfekg egeqllgppn pegdnpesit svfitkvldp
1801 ekqadmldsl riyllqyatl lvehaphhih dnnknrnskl rrlmtfawpc llskacvdpa
1861 ckysghllla hiiakfaihk kivlqvfhsl lkahameara ivrqamailt pavparmedg
1921 hqmlthwtrk iiveeghtvp qlvhilhliv qhfkvyypvr hhlvqhmvsa mqrlgftpsv
1981 tieqrrlavd lsevvikwel qrikdqqpds dmdpnssgeg vnsvsssikr glsvdsaqev
2041 krfrtatgai savfgrsqsl pgadsllakp idkqhtdtvv nflirvacqv ndntntagsp
2101 gevlsrrcvn llktalrpdm wpkselklqw fdkllmtveq pnqvnygnic tglevlsfll
2161 tvlqspails sfkplqrgia acmtcgntkv lravhslisr lmsifpteps tssvaskyee
2221 leclyaavgk viyegltnye katnanpsql fgtlmilksa csnnpsyidr lisvfmrslq
2281 kmvrehlnpq aasgsteats gtselvmlsl elvktrlavm smemrknfiq ailtslieks
2341 pdakilravv kiveewvknn spmaanqtpt lreksillvk mmtyiekrfp edlelnaqfl
2401 dlvnyvyrde tlsgseltak lepaflsglr caqplirakf fevfdnsmkr rvyerllyvt
2461 csqnweamgn hfwikqciel llavcekstp igtscqgaml psitnvinla dshdraafam
2521 vthvkqepre renseskeed veidielapg dqtstpktke lsekdignql hmltnrhdkf
2581 ldtlrevktg allsafvqlc histtlaekt wvqlfprlwk ilsdrqqhal ageispflcs
2641 gshqvqrdcq psalncfvea msqcvppipi rpcvlkylgk thnlwfrstl mlehqafekg
2701 lslqikpkqt tefyeqesit ppqqeildsl aelysllqee dmwaglwqkr ckysetatai

2761 ayeqhgffeq aqesyekamd kakkehersn aspaifpeyq lwedhwircs kelnqwealt
2821 eygqskghin pylvlecawr vsnwtamkea lvqvevscpk emawkvnmyr gylaichpee
2881 qqlsfierlv emasslaire wrrlphvvsh vhtpllqaaq qiielqeaaq inaglqptnl
2941 grnnslhdmk tvvktwrnrl pivsddlshw ssifmwrqhh yqaivtayen ssqhdpssnn
3001 amlgvhasas aiiqygkiar kqglvnvald ilsrihtipt vpivdcfqki rqqvkcylql
3061 agvmgknecm qgleviestn lkyftkemta efyalkgmfl aqinkseean kafsaavqmh
3121 dvlvkawamw gdylenifvk erqlhlgvsa itcylhacrh qnesksrkyl akvlwllsfd
3181 ddkntladav dkycigvppi qwlawipqll tclvgsegkl llnlisqvgr vypqavyfpi
3241 rtlyltlkie qreryksdpg piratapmwr csrimhmqre lhptllssle givdqmvwfr
3301 enwheevlrq lqqglakcys vafeksgavs dakitphtln fvkklvstfg vglenvsnvs
3361 tmfssaases larraqataq dpvfqklkgq fttdfdfsvp gsmklhnlis klkkwikile
3421 aktkqlpkff lieekcrfls nfsaqtaeve ipgeflmpkp thyyikiarf mprveivqkh
3481 ntaarrlyir ghngkiypyl vmndacltes rreervlqll rllnpclekr kettkrhlff
3541 tvprvvavsp qmrlvednps slslveiykq rcakkgiehd npisryydrl atvqargtqa
3601 shqvlrdilk evqsnmvprs mlkewalhtf pnatdywtfr kmftiqlali gfaefvlhln
3661 rlnpemlqia qdtgklnvay frfdindatg dldanrpvpf rltpnisefl ttigvsgplt
3721 asmiavarcf aqpnfkvdgi lktvlrdeii awhkktqedt ssplsaagqp enmdsqqlvs
3781 lvqkavtaim trlhnlaqfe ggeskvntlv aaansldnlc rmdpawhpwl
```

[1411]

[1412] 酪氨酸酶前体NP_000363.1

[1413]
```
  1 mllavlycll wsfqtsaghf pracvssknl mekeccppws gdrspcgqls grgscqnill
 61 snaplgpqfp ftgvddresw psvfynrtcq csgnfmgfnc gnckfgfwgp ncterrllvr
121 rnifdlsape kdkffayltl akhtissdyv ipigtygqmk ngstpmfndi niydlfvwmh
181 yyvsmdallg gseiwrdidf aheapaflpw hrlfllrweq eiqkltgden ftipywdwrd
241 aekcdictde ymggqhptnp nllspasffs swqivcsrle eynshqslcn gtpegplrrn
301 pgnhdksrtp rlpssadvef clsltqyesg smdkaanfsf rntlegfasp ltgiadasqs
361 smhnalhiym ngtmsqvqgs andpifllhh afvdsifeqw lrrhrplqev ypeanapigh
421 nresymvpfi plyrngdffi sskdlgydys ylqdsdpdsf qdyiksyleq asriwswllg
481 aamvgavlta llaglvsllc rhkrkqlpee kqpllmeked yhslyqshl
```

[1414] 血管内皮生长因子A,同种型a NP_001020537.2

[1415]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvyvgar cclmpwslpg
361 phpcgpcser rkhlfvqdpq tckcsckntd srckarqlel nertcrcdkp rr
```

[1416] 血管内皮生长因子A,同种型b NP_003367.4

[1417]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvpcgpc serrkhlfvq
361 dpqtckcsck ntdsrckarq lelnertcrc dkprr
```

[1418] 血管内皮生长因子A,同种型c NP_001020538.2

[1419]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksrp cgpcserrkh lfvqdpqtck
361 csckntdsrc karqlelner tcrcdkprr
```

[1420] 血管内皮生长因子A,同种型d NP_001020539.2

[1421]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqleln
361 ertcrcdkpr r
```

[1422] 血管内皮生长因子A,同种型e NP_001020540.2

[1423]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckm
```

[1424] 血管内皮生长因子A,同种型f NP_001020541.2

[1425]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kcdkprr
```

[1426] 血管内皮生长因子A,同种型g NP_001028928.1

[1427]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqleln
361 ertcrsltrk d
```

[1428] 血管内皮生长因子A,同种型h NP_001165093.1

[1429]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rcdkprr
```

[1430] 血管内皮生长因子A,同种型i NP_001165094.1

[1431]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvyvgar cclmpwslpg
181 phpcgpcser rkhlfvqdpq tckcsckntd srckarqlel nertcrcdkp rr
```

[1432] 血管内皮生长因子A,同种型j NP_001165095.1

[1433]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvpcgpc serrkhlfvq
181 dpqtckcsck ntdsrckarq lelnertcrc dkprr
```

[1434] 血管内皮生长因子A,同种型k NP_001165096.1

[1435]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksrp cgpcserrkh lfvqdpqtck
181 csckntdsrc karqlelner tcrcdkprr
```

[1436] 血管内皮生长因子A,同种型l NP_001165097.1

[1437]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqleln
181 ertcrcdkpr r
```

[1438] V血管内皮生长因子A,同种型m NP_001165098.1

[1439]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckm
```

血管内皮生长因子A,同种型n NP_001165099.1

[1440]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kcdkprr
```

[1441] 血管内皮生长因子A,同种型o NP_001165100.1

[1442]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqleln
181 ertcrsltrk d
```

[1443] 血管内皮生长因子A,同种型p NP_001165101.1

[1444]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rcdkprr
```

[1445] 血管内皮生长因子A,同种型q NP_001191313.1

[1446]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvcdkpr r
```

[1447] 血管内皮生长因子A,同种型r NP_001191314.1

[1448]
```
  1 mtdrqtdtap spsyhllpgr rrtvdaaasr gqgpepapgg gvegvgargv alklfvqllg
 61 csrfggavvr ageaepsgaa rsassgreep qpeegeeeee keeergpqwr lgarkpgswt
121 geaavcadsa paarapqala rasgrggrva rrgaeesgpp hspsrrgsas ragpgraset
181 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
241 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
301 sflqhnkcec rpkkdrarqe kksvrgkgkg qkrkrkksry kswsvcdkpr r
```

[1449] 血管内皮生长因子A,同种型s NP_001273973.1

[1450]
```
  1 maegggqnhh evvkfmdvyq rsychpietl vdifqeypde ieyifkpscv plmrcggccn
 61 deglecvpte esnitmqimr ikphqgqhig emsflqhnkc ecrpkkdrar qenpcgpcse
121 rrkhlfvqdp qtckcscknt dsrckarqle lnertcrcdk prr
```

[1451] 血管内皮生长因子A,同种型VEGF-Ax前体NP_001303939.1

[1452]
```
  1 mnfllswvhw slalllylhh akwsqaapma egggqnhhev vkfmdvyqrs ychpietlvd
 61 ifqeypdeie yifkpscvpl mrcggccnde glecvptees nitmqimrik phqgqhigem
121 sflqhnkcec rpkkdrarqe npcgpcserr khlfvqdpqt ckcsckntds rckarqleln
181 ertcrcdkpr rsagqeegas lrvsgtrslt rkd
```

[1453] 含WD重复蛋白46,同种型1 NP_005443.3

[1454]
```
  1 metapkpgkd vppkkdklqt krkkprrywe eetvpttaga spgpprnkkn relrpqrpkn
 61 ayilkksris kkpqvpkkpr ewknpesqrg lsgtqdpfpg papvpvevvq kfcridksrk
121 lphskaktrs rlevaeaeee etsikaarse lllaeepgfl egedgedtak icqadiveav
181 diasaakhfd lnlrqfgpyr lnysrtgrhl afggrrghva aldwvtkklm ceinvmeavr
241 dirflhseal lavaqnrwlh iydnqgielh cirrcdrvtr leflpfhfll atasetgflt
301 yldvsvgkiv aalnaragrl dvmsqnpyna vihlghsngt vslwspamke plakilchrg
361 gvravavdst gtymatsgld hqlkifdlrg tyqplstrtl phgaghlafs qrgllvagmg
421 dvvniwagqg kasppsleqp ylthrlsgpv hglqfcpfed vlgvghtggi tsmlvpgage
481 pnfdglesnp yrsrkqrqew evkallekvp aelicldpra laevdvisle qgkkeqierl
541 gydpqakapf qpkpkqkgrs staslvkrkr kvmdeehrdk vrqslqqqhh keakakptga
601 rpsaldrfvr
```

[1455] 含WD重复蛋白46,同种型2 NP_001157739.1

[1456]
```
  1 metapkpgkd vppkkdklqt krkkprewkn pesqrglsgt qdpfpgpapv pvevvqkfcr
 61 idksrklphs kaktrsrlev aeaeeeetsi kaarsellla eepgfleged gedtakicqa
121 diveavdias aakhfdlnlr qfgpyrlnys rtgrhlafgg rrghvaaldw vtkklmcein
181 vmeavrdirf lhseallava qnrwlhiydn qgielhcirr cdrvtrlefl pfhfllatas
241 etgfltyldv svgkivaaln aragrldvms qnpynavihl ghsngtvslw spamkeplak
301 ilchrggvra vavdstgtym atsgldhqlk ifdlrgtyqp lstrtlphga ghlafsqrgl
361 lvagmgdvvn iwagqgkasp psleqpylth rlsgpvhglq fcpfedvlgv ghtggitsml
421 vpgagepnfd glesnpyrsr kqrqewevka llekvpaeli cldpralaev dvisleqgkk
481 eqierlgydp qakapfqpkp kqkgrsstas lvkrkrkvmd eehrdkvrqs lqqqhhkeak
```

[1457]
```
541 akptgarpsa ldrfvr
```

[1458] Wilms肿瘤蛋白,同种型A NP_000369.4

[1459]
```
  1 mdflllqdpa stcvpepasq htlrsgpgcl qqpeqqgvrd pggiwaklga aeasaerlqg
 61 rrsrgasgse pqqmgsdvrd lnallpavps lgggggcalp vsgaaqwapv ldfappgasa
121 ygslggpapp papppppppp phsfikqeps wggaepheeq clsaftvhfs gqftgtagac
181 rygpfgpppp sqassgqarm fpnapylpsc lesqpairnq gystvtfdgt psyghtpshh
241 aaqfpnhsfk hedpmgqqgs lgeqqysvpp pvygchtptd sctgsqalll rtpyssdnly
301 qmtsqlecmt wnqmnlgatl kghstgyesd nhttpilcga qyrihthgvf rgiqdvrrvp
361 gvaptlvrsa setsekrpfm caypgcnkry fklshlqmhs rkhtgekpyq cdfkdcerrf
421 srsdqlkrhq rrhtgvkpfq cktcqrkfsr sdhlkthtrt htgekpfscr wpscqkkfar
481 sdelvrhhnm hqrnmtklql al
```

[1460] Wilms肿瘤蛋白,同种型B NP_077742.3

[1461]
```
  1 mdflllqdpa stcvpepasq htlrsgpgcl qqpeqqgvrd pggiwaklga aeasaerlqg
 61 rrsrgasgse pqqmgsdvrd lnallpavps lgggggcalp vsgaaqwapv ldfappgasa
121 ygslggpapp papppppppp phsfikqeps wggaepheeq clsaftvhfs gqftgtagac
181 rygpfgpppp sqassgqarm fpnapylpsc lesqpairnq gystvtfdgt psyghtpshh
241 aaqfpnhsfk hedpmgqqgs lgeqqysvpp pvygchtptd sctgsqalll rtpyssdnly
301 qmtsqlecmt wnqmnlgatl kgvaagssss vkwtegqsnh stgyesdnht tpilcgaqyr
361 ihthgvfrgi qdvrrvpgva ptlvrsaset sekrpfmcay pgcnkryfkl shlqmhsrkh
421 tgekpyqcdf kdcerrfsrs dqlkrhqrrh tgvkpfqckt cqrkfsrsdh lkthtrthtg
481 ekpfscrwps cqkkfarsde lvrhhnmhqr nmtklqlal
```

[1462] Wilms肿瘤蛋白,同种型D NP_077744.4

[1463]
```
  1 mdflllqdpa stcvpepasq htlrsgpgcl qqpeqqgvrd pggiwaklga aeasaerlqg
 61 rrsrgasgse pqqmgsdvrd lnallpavps lgggggcalp vsgaaqwapv ldfappgasa
121 ygslggpapp papppppppp phsfikqeps wggaepheeq clsaftvhfs gqftgtagac
181 rygpfgpppp sqassgqarm fpnapylpsc lesqpairnq gystvtfdgt psyghtpshh
241 aaqfpnhsfk hedpmgqqgs lgeqqysvpp pvygchtptd sctgsqalll rtpyssdnly
301 qmtsqlecmt wnqmnlgatl kgvaagssss vkwtegqsnh stgyesdnht tpilcgaqyr
361 ihthgvfrgi qdvrrvpgva ptlvrsaset sekrpfmcay pgcnkryfkl shlqmhsrkh
421 tgekpyqcdf kdcerrfsrs dqlkrhqrrh tgvkpfqckt cqrkfsrsdh lkthtrthtg
481 ktsekpfscr wpscqkkfar sdelvrhhnm hqrnmtklql al
```

[1464] Wilms肿瘤蛋白,同种型E NP_001185480.1

[1465]
```
  1 mekgystvtf dgtpsyghtp shhaaqfpnh sfkhedpmgq qgslgeqqys vpppvygcht
 61 ptdsctgsqa lllrtpyssd nlyqmtsqle cmtwnqmnlg atlkgvaags sssvkwtegq
121 snhstgyesd nhttpilcga qyrihthgvf rgiqdvrrvp gvaptlvrsa setsekrpfm
181 caypgcnkry fklshlqmhs rkhtgekpyq cdfkdcerrf srsdqlkrhq rrhtgvkpfq
241 cktcqrkfsr sdhlkthtrt htgekpfscr wpscqkkfar sdelvrhhnm hqrnmtklql
301 al
```

[1466] Wilms肿瘤蛋白,同种型F NP_001185481.1

[1467]
```
  1 mekgystvtf dgtpsyghtp shhaaqfpnh sfkhedpmgq qgslgeqqys vpppvygcht
 61 ptdsctgsqa lllrtpyssd nlyqmtsqle cmtwnqmnlg atlkghstgy esdnhttpil
121 cgaqyrihth gvfrgiqdvr rvpgvaptlv rsasetsekr pfmcaypgcn kryfklshlq
181 mhsrkhtgek pyqcdfkdce rrfsrsdqlk rhqrrhtgvk pfqcktcqrk fsrsdhlkth
241 trthtgktse kpfscrwpsc qkkfarsdel vrhhnmhqrn mtklqlal
```

[1468] X抗原家族成员1,同种型a NP_001091063.2

[1469]
```
 1 mespkkknqq lkvgilhlgs rqkkiriqlr sqcatwkvic kscisqtpgi nldlgsgvkv
61 kiipkeehck mpeageeqpq v
```

[1470] X抗原家族成员1,同种型d NP_001091065.1

[1471]
```
 1 mespkkknqq lkvgilhlgs rqkkiriqlr sqvlgremrd megdlqelhq sntgdksgfg
61 frrqgednt
```

[1472] X连锁凋亡抑制因子NP_001158.2,NP_001191330.1

[1473]
```
  1 mtfnsfegsk tcvpadinke eefveefnrl ktfanfpsgs pvsastlara gflytgegdt
 61 vrcfschaav drwqygdsav grhrkvspnc rfingfylen satqstnsgi qngqykveny
121 lgsrdhfald rpsethadyl lrtgqvvdis dtiyprnpam yseearlksf qnwpdyahlt
181 prelasagly ytgigdqvqc fccggklknw epcdrawseh rrhfpncffv lgrnlnirse
241 sdavssdrnf pnstnlprnp smadyearif tfgtwiysvn keqlaragfy algegdkvkc
```

[1474]
```
301 fhcgggltdw kpsedpweqh akwypgckyl leqkgqeyin nihlthslee clvrttektp
361 sltrriddti fqnpmvqeai rmgfsfkdik kimeekiqis gsnykslevl vadlvnaqkd
421 smqdessqts lqkeisteeq lrrlqeeklc kicmdrniai vfvpcghlvt ckqcaeavdk
481 cpmcytvitf kqkifms
```

[1475] 等同

[1476] 应理解,虽然本公开对本发明进行了详细的描述,但是前述描述旨在说明而不限制本发明的范围,本发明的范围由所附的权利要求的范围所限定。其他方面、优点和修饰在下述的权利要求的范围之内。

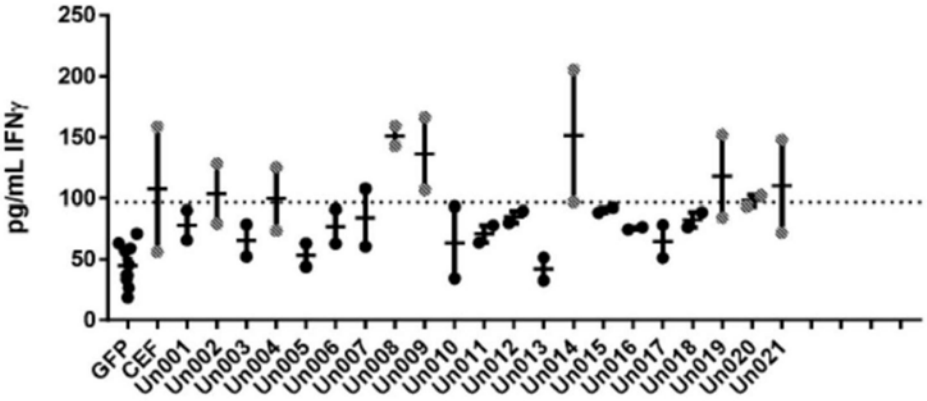


图1.来自接受了免疫检查点阻断疗法的代表性黑色素瘤患者的T细胞识别多个TAA。

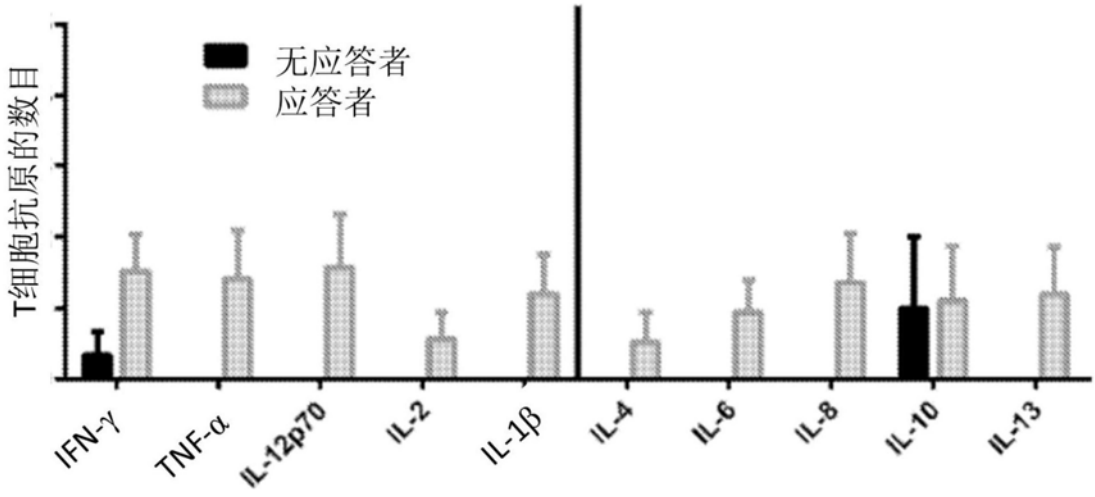


图2.CD4+T细胞应答预测针对免疫检查点阻断的应答

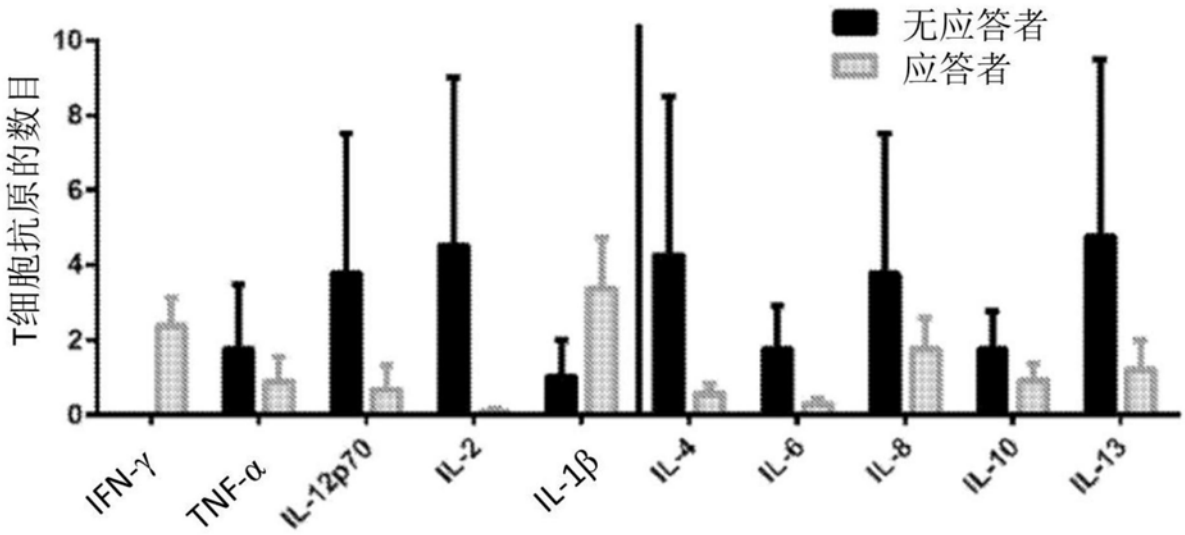


图3.分泌IFN-γ的CD8+T细胞预测针对免疫检查点阻断的应答

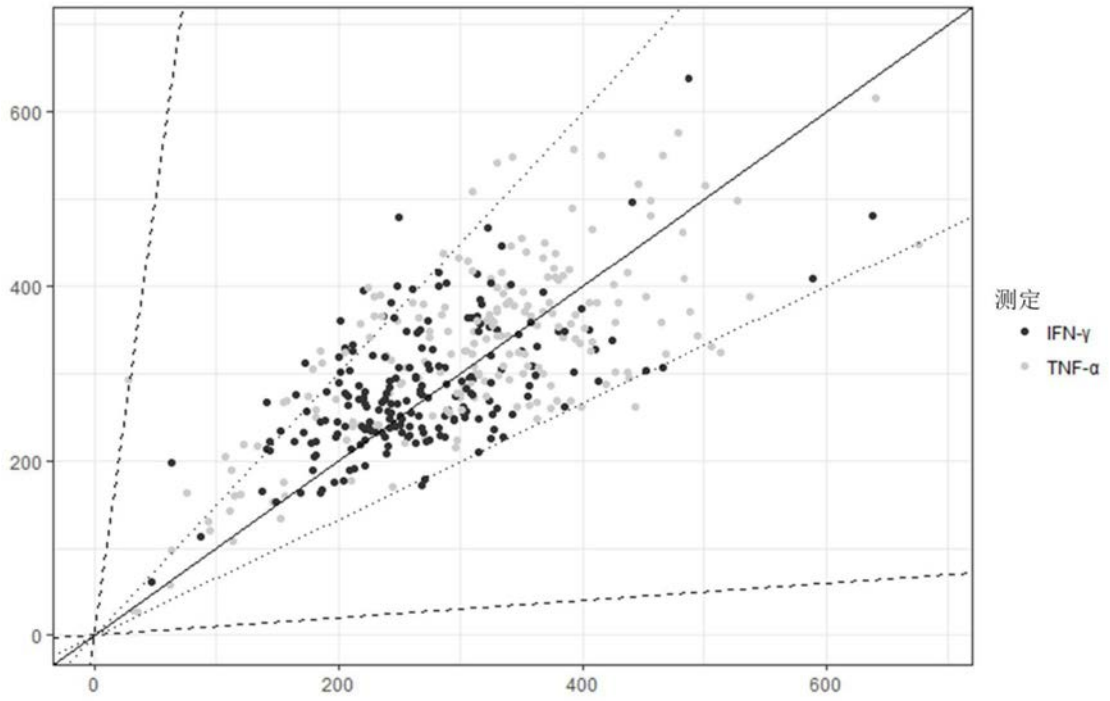


图4.每种细胞因子的重复测量之间具有良好的一致性

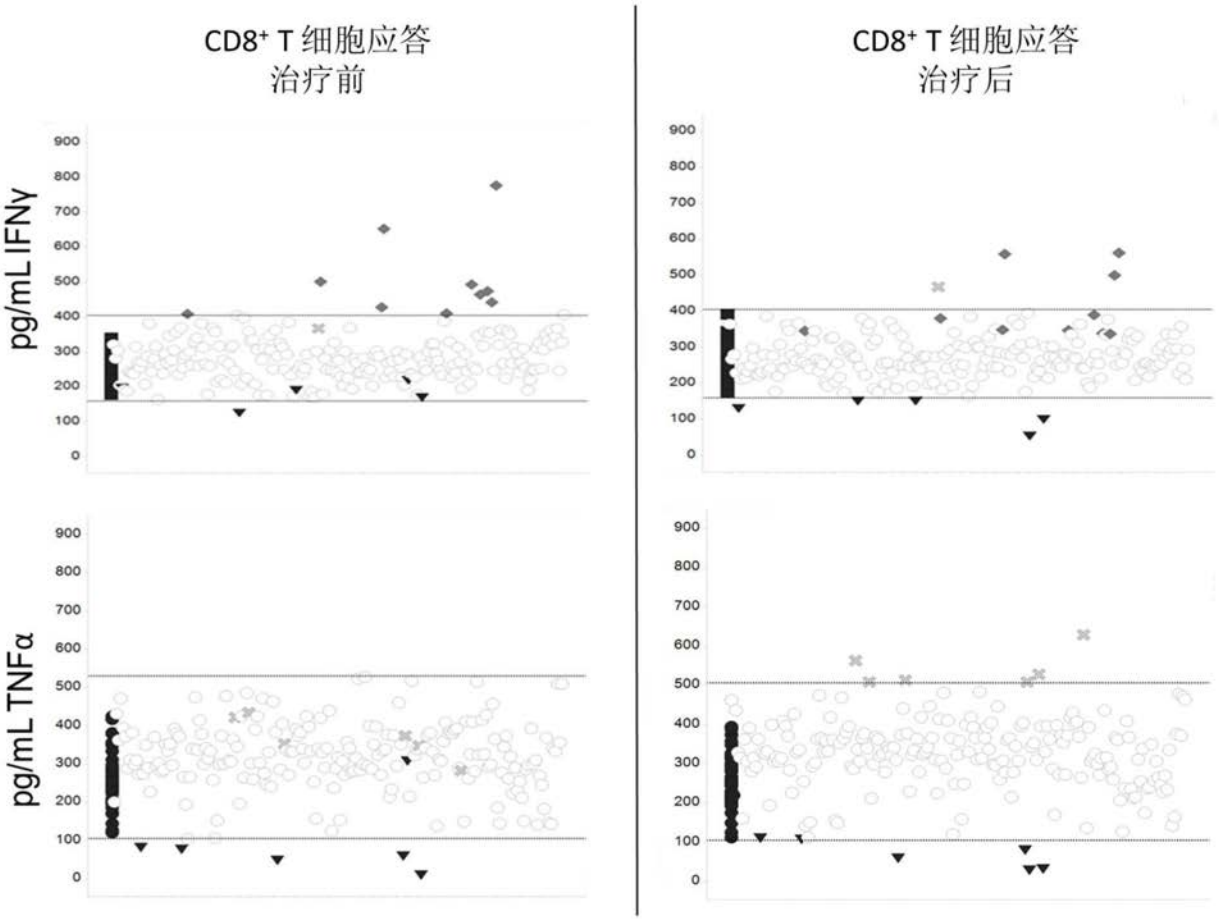


图5.在检查点阻断疗法之前和之后通过CD8+T细胞应答鉴定的多个遏制性或抑制性新抗原

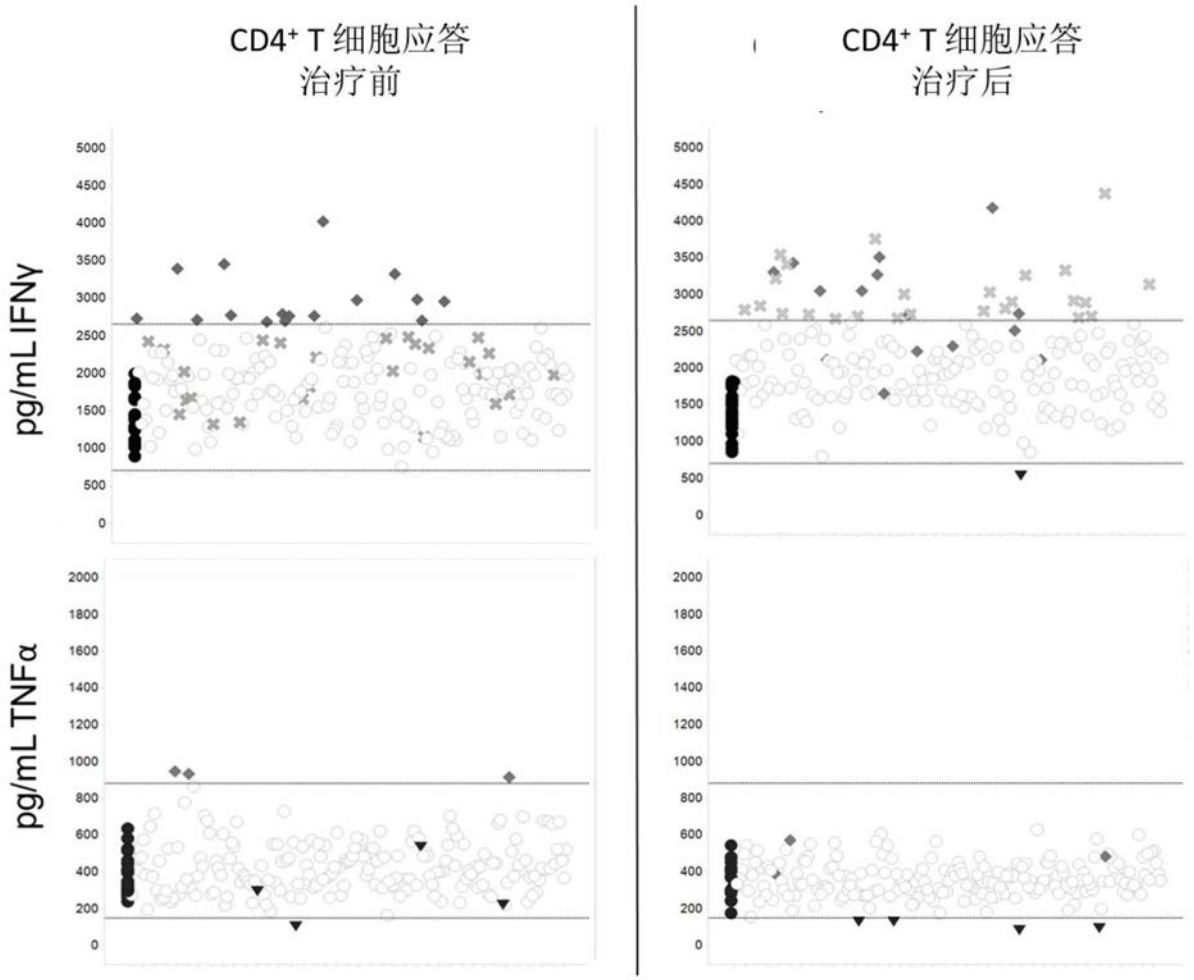


图6.在检查点阻断疗法之后针对新抗原的CD4+T细胞IFN-γ应答宽度增加

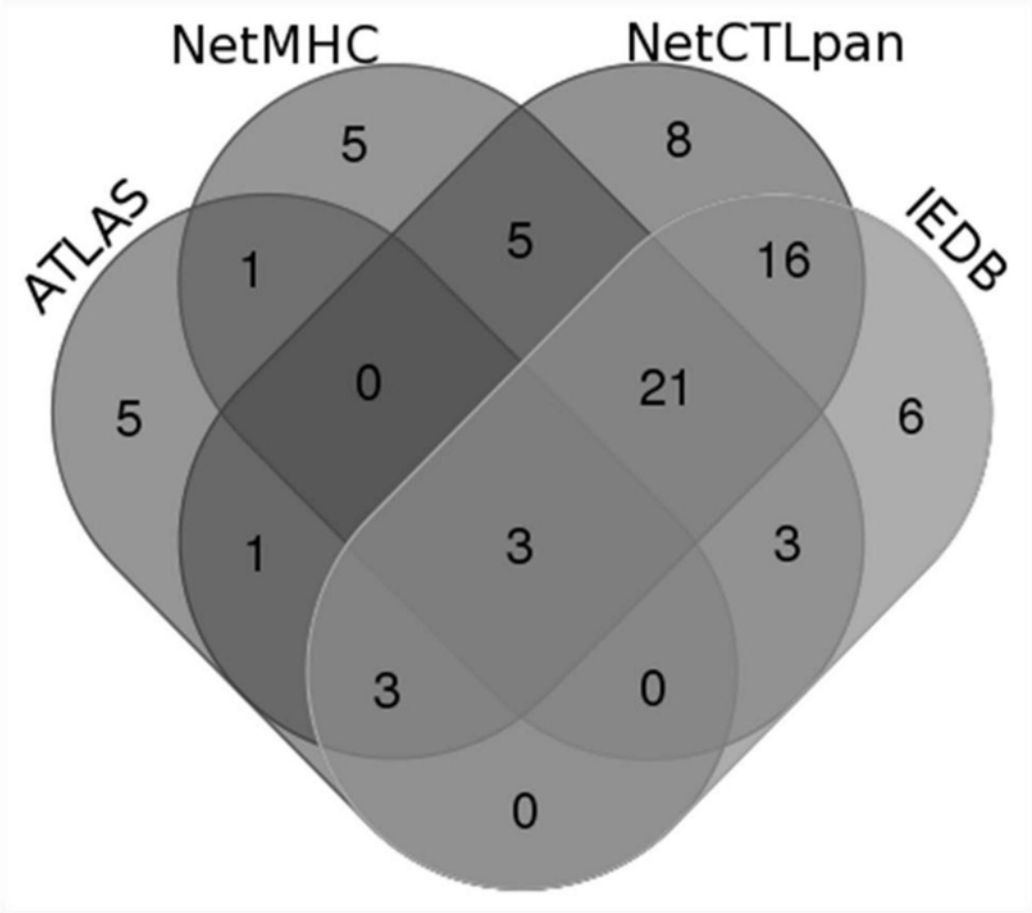


图7.通过本公开内容所述的方法(ATLAS)和表位预测算法鉴定的CD8+特异性T细胞新抗原之间的有限重合

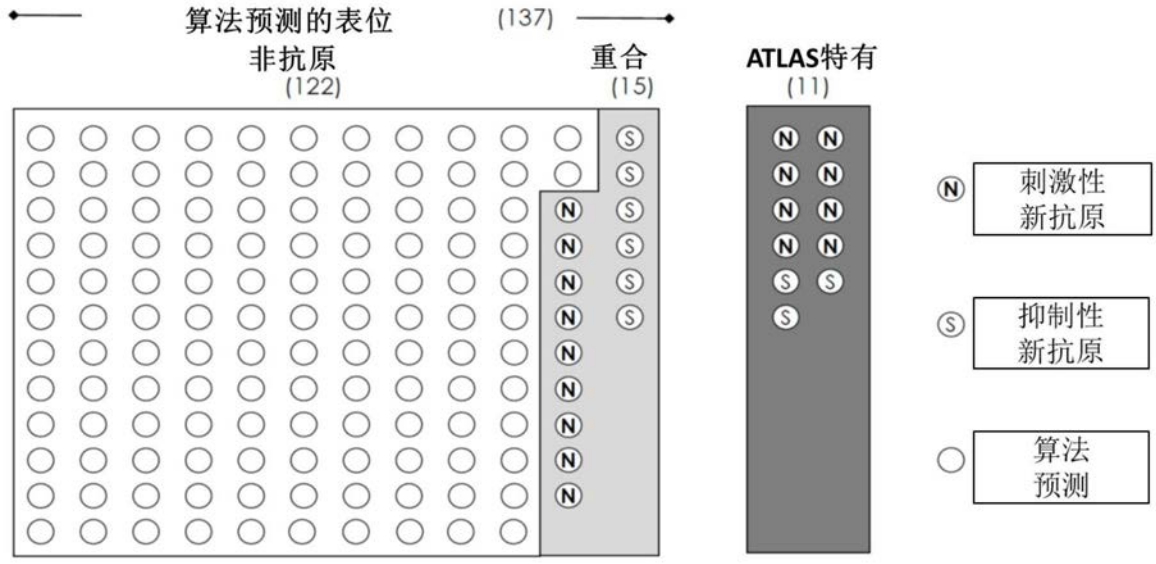


图8.表位预测算法具有高假阳性率,遗漏了相关抗原并且未能鉴定遏制性和/或抑制性抗原

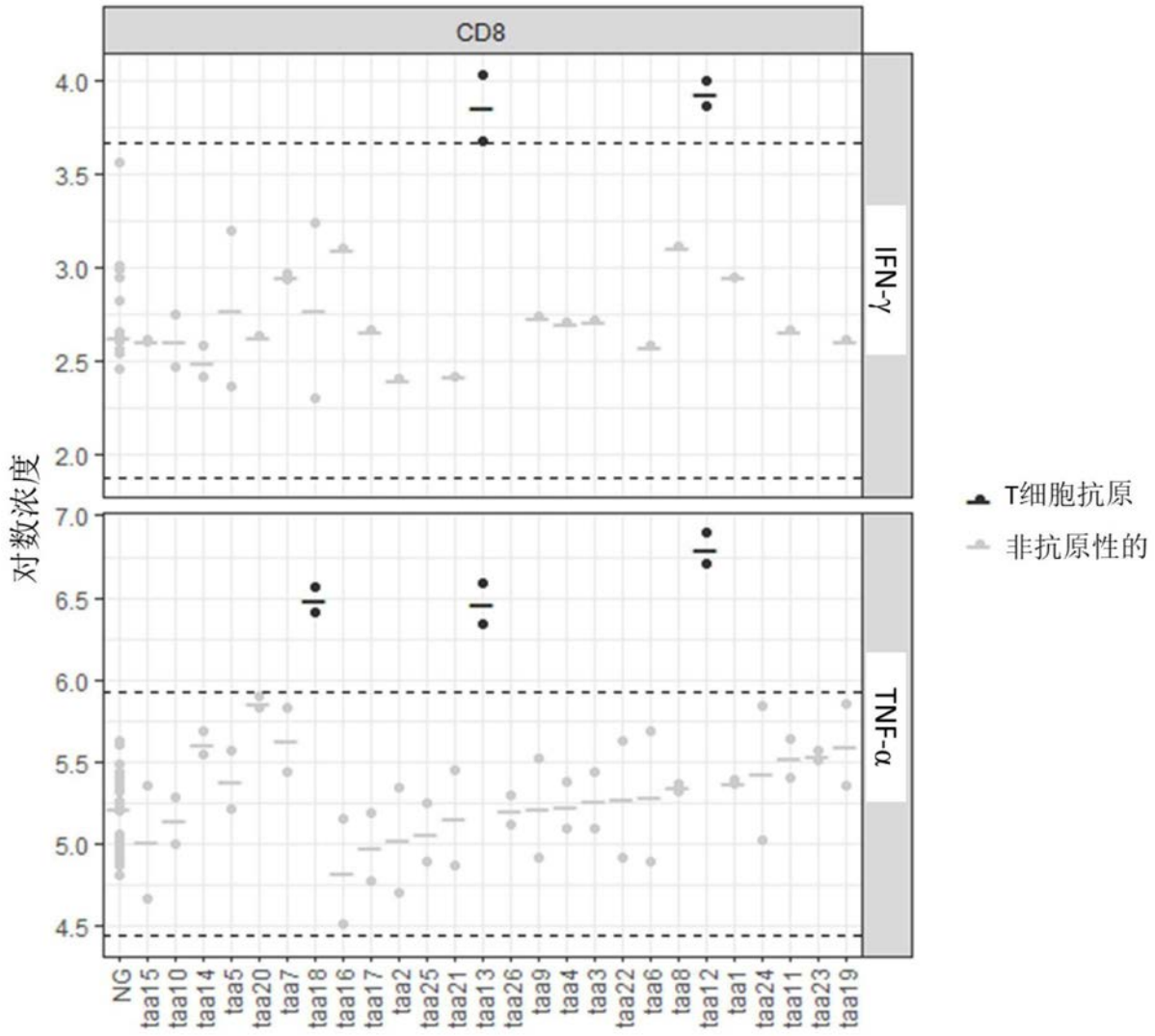


图9.代表性结肠直肠癌患者的CD8+T细胞针对TAA文库的应答

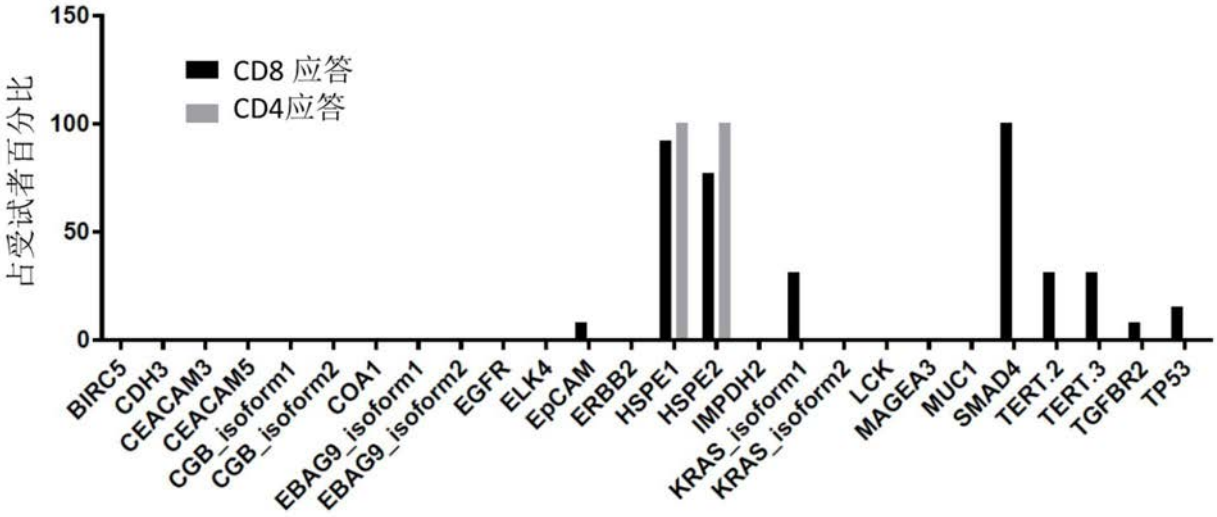


图10.结肠直肠癌患者队列的CD4+和CD8+T细胞应答

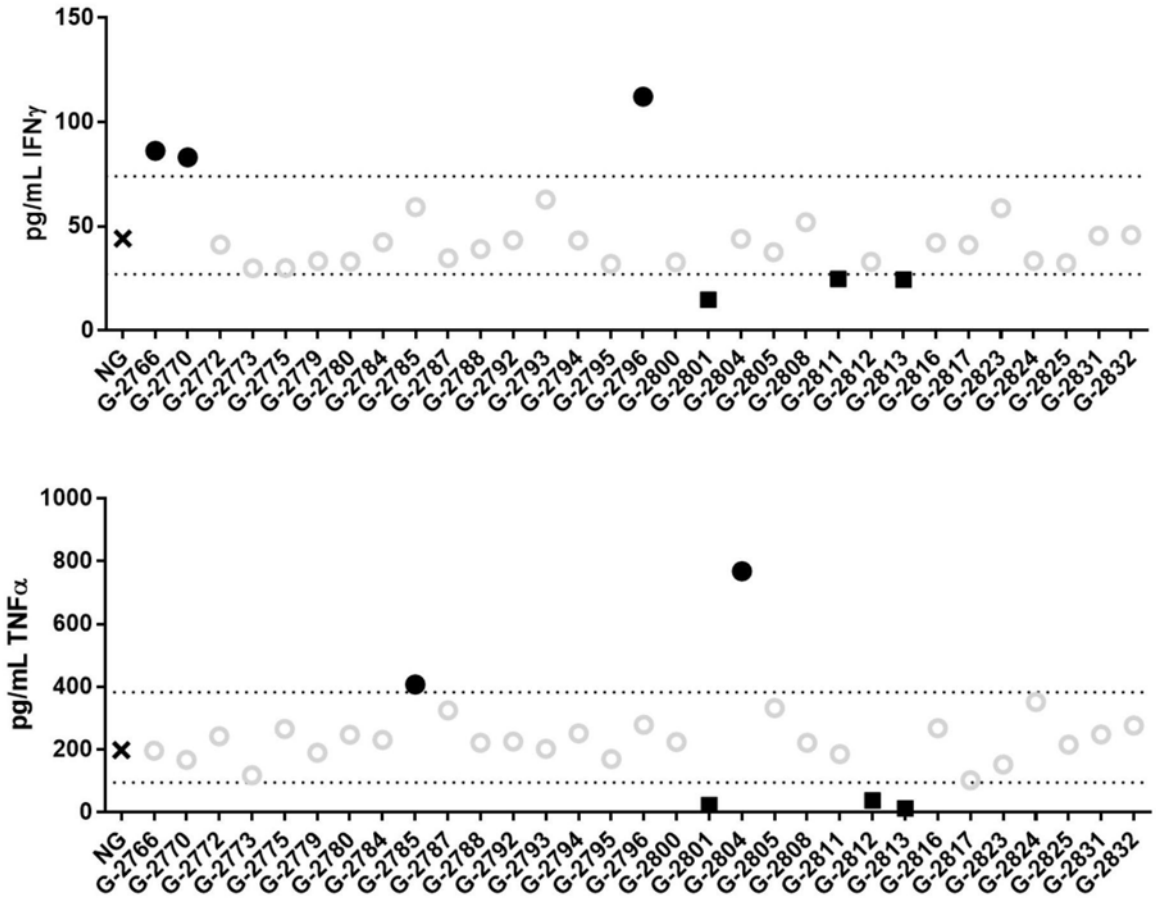

pg/mL IFNγ
150
100
50
0
NG
G-2766
G-2770
G-2772
G-2773
G-2775
G-2779
G-2780
G-2784
G-2785
G-2787
G-2788
G-2792
G-2793
G-2794
G-2795
G-2796
G-2800
G-2801
G-2804
G-2805
G-2808
G-2811
G-2812
G-2813
G-2816
G-2817
G-2823
G-2824
G-2825
G-2831
G-2832
pg/mL TNFα
1000
800
600
400
200
0

图11

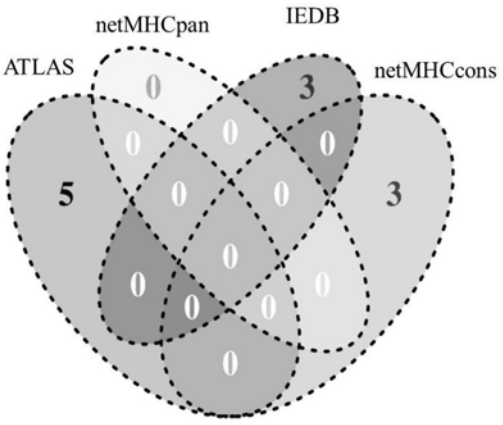

netMHCpan
IEDB
ATLAS
netMHCcons
0
3
0
0
0
5
0
0
3
0
0
0
0
0
0
0

图12A

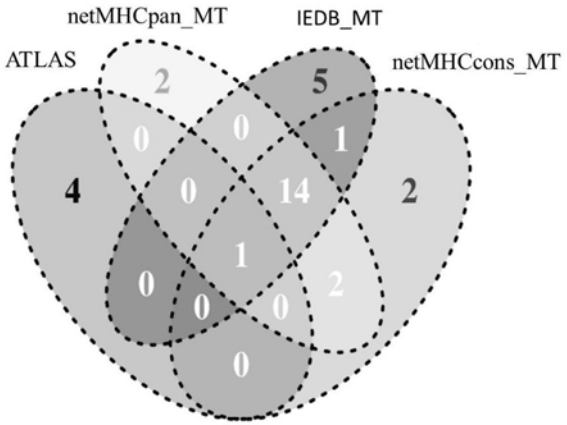


图12B

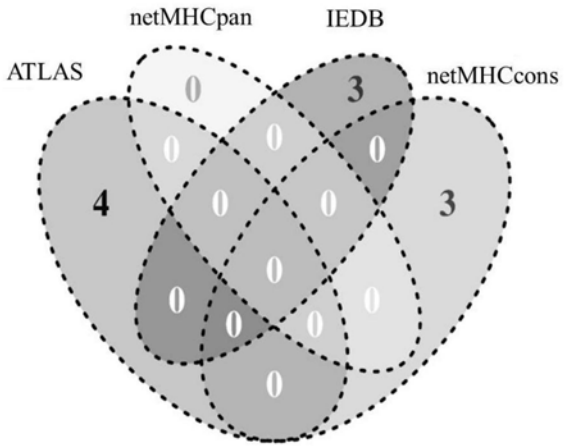


图13A

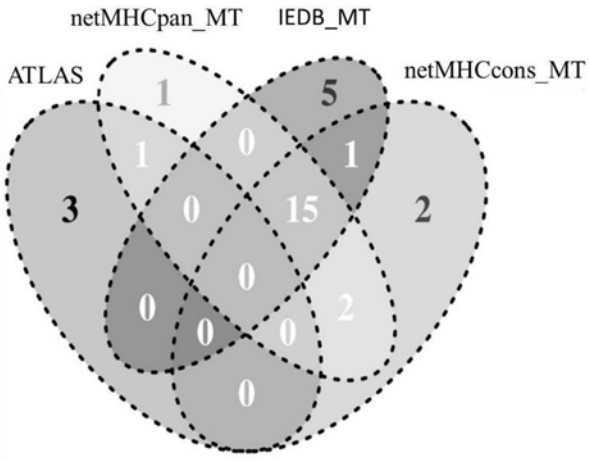


图13B

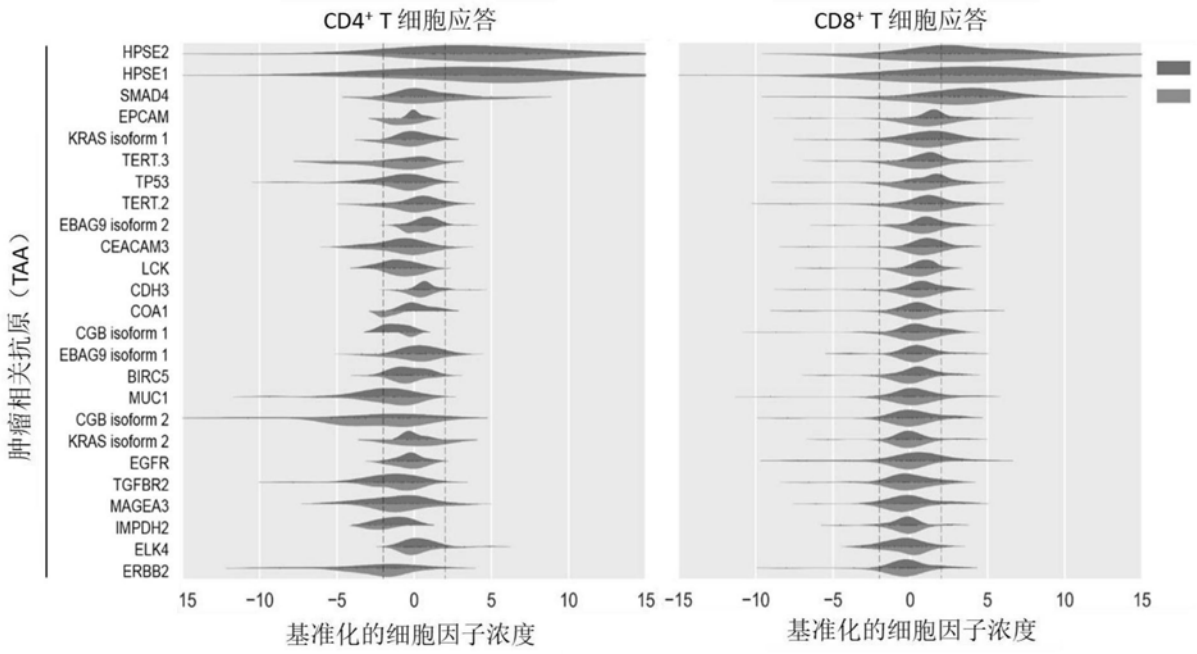

CD4⁺ T 细胞应答
CD8⁺ T 细胞应答
肿瘤相关抗原（TAA）
HPSE2
HPSE1
SMAD4
EPCAM
KRAS isoform 1
TERT.3
TP53
TERT.2
EBAG9 isoform 2
CEACAM3
LCK
CDH3
COA1
CGB isoform 1
EBAG9 isoform 1
BIRC5
MUC1
CGB isoform 2
KRAS isoform 2
EGFR
TGFBR2
MAGEA3
IMPDH2
ELK4
ERBB2
15 -10 -5 0 5 10 15
-15 -10 -5 0 5 10 15
基准化的细胞因子浓度
基准化的细胞因子浓度

图14

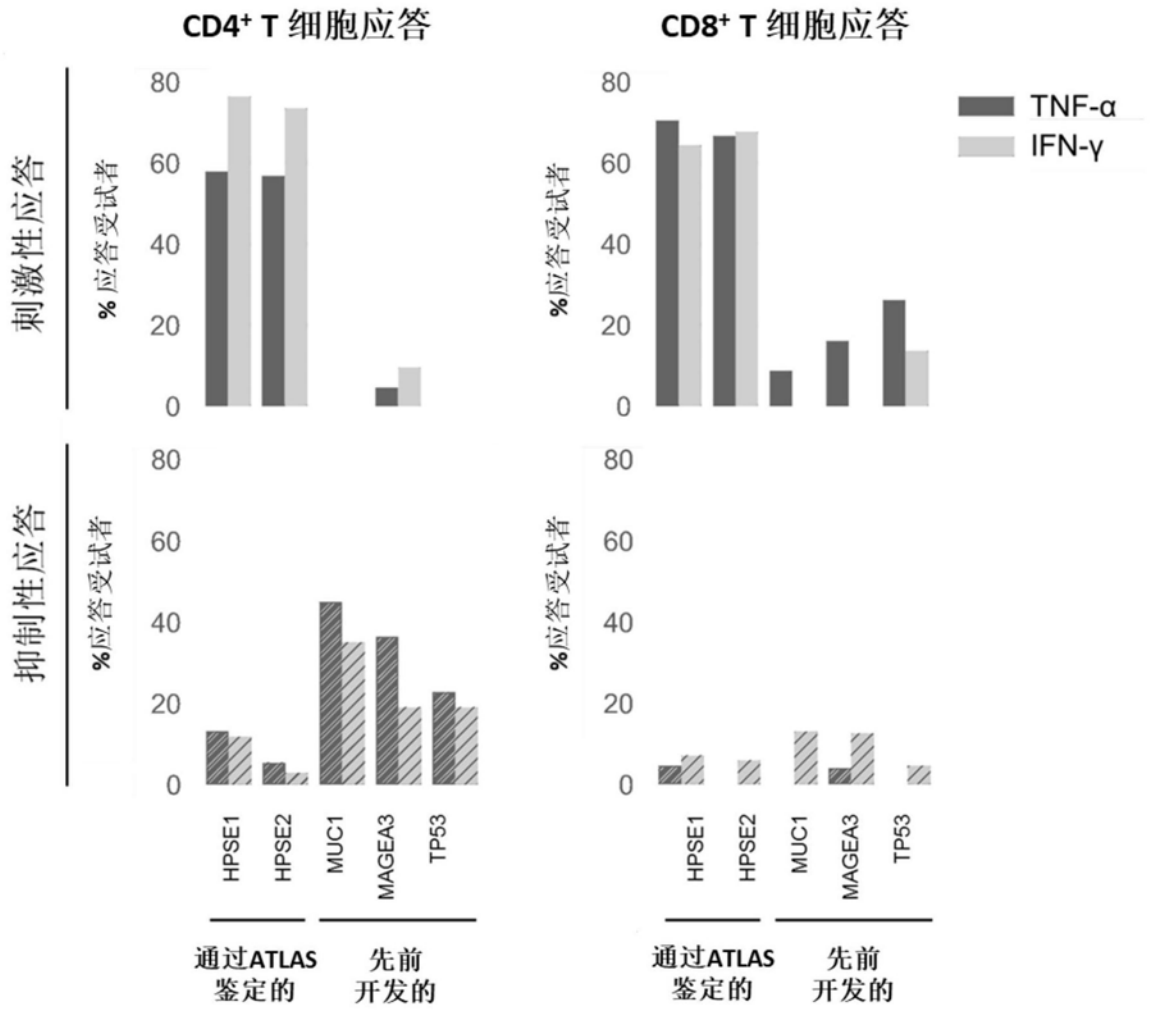
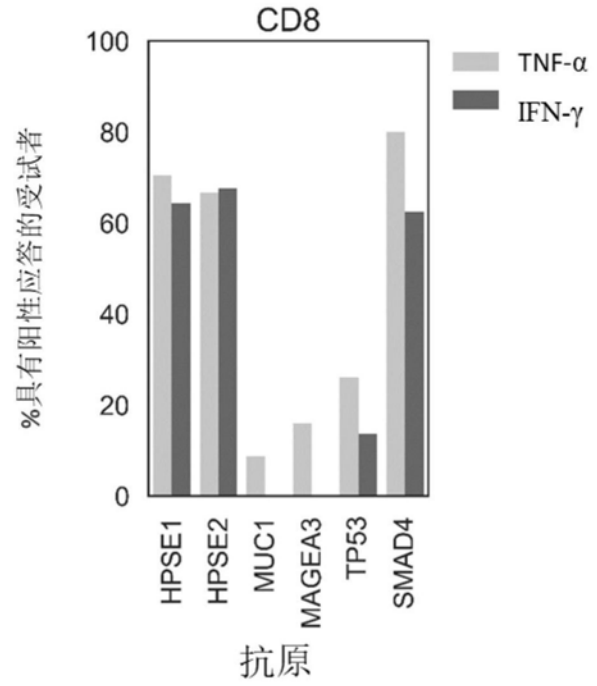

CD4+ T 细胞应答
CD8+ T 细胞应答
刺激性应答
抑制性应答
% 应答受试者
%应答受试者
TNF-α
IFN-γ
80
60
40
20
0
HPSE1
HPSE2
MUC1
MAGEA3
TP53
通过ATLAS 鉴定的
先前 开发的

图15A


CD8
100
80
60
40
20
0
%具有阳性应答的受试者
TNF-α
IFN-γ
HPSE1
HPSE2
MUC1
MAGEA3
TP53
SMAD4
抗原

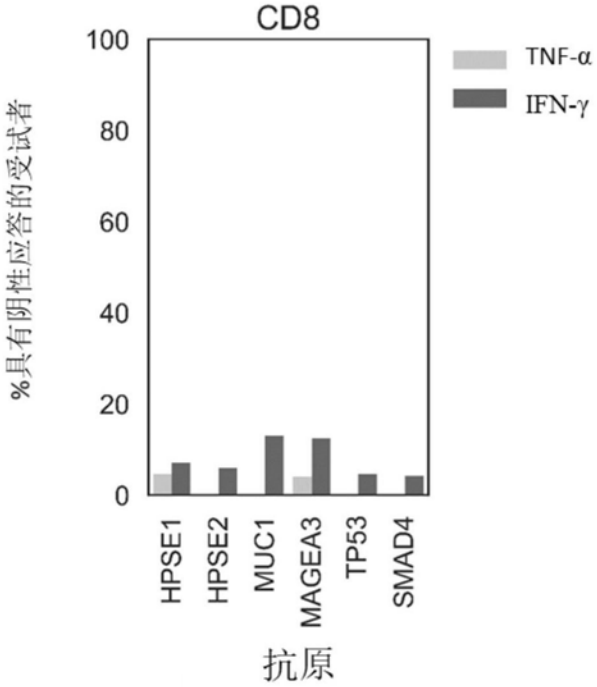

CD8
100
80
60
40
20
0
%具有阴性应答的受试者
TNF-α
IFN-γ
HPSE1
HPSE2
MUC1
MAGEA3
TP53
SMAD4
抗原

图15B

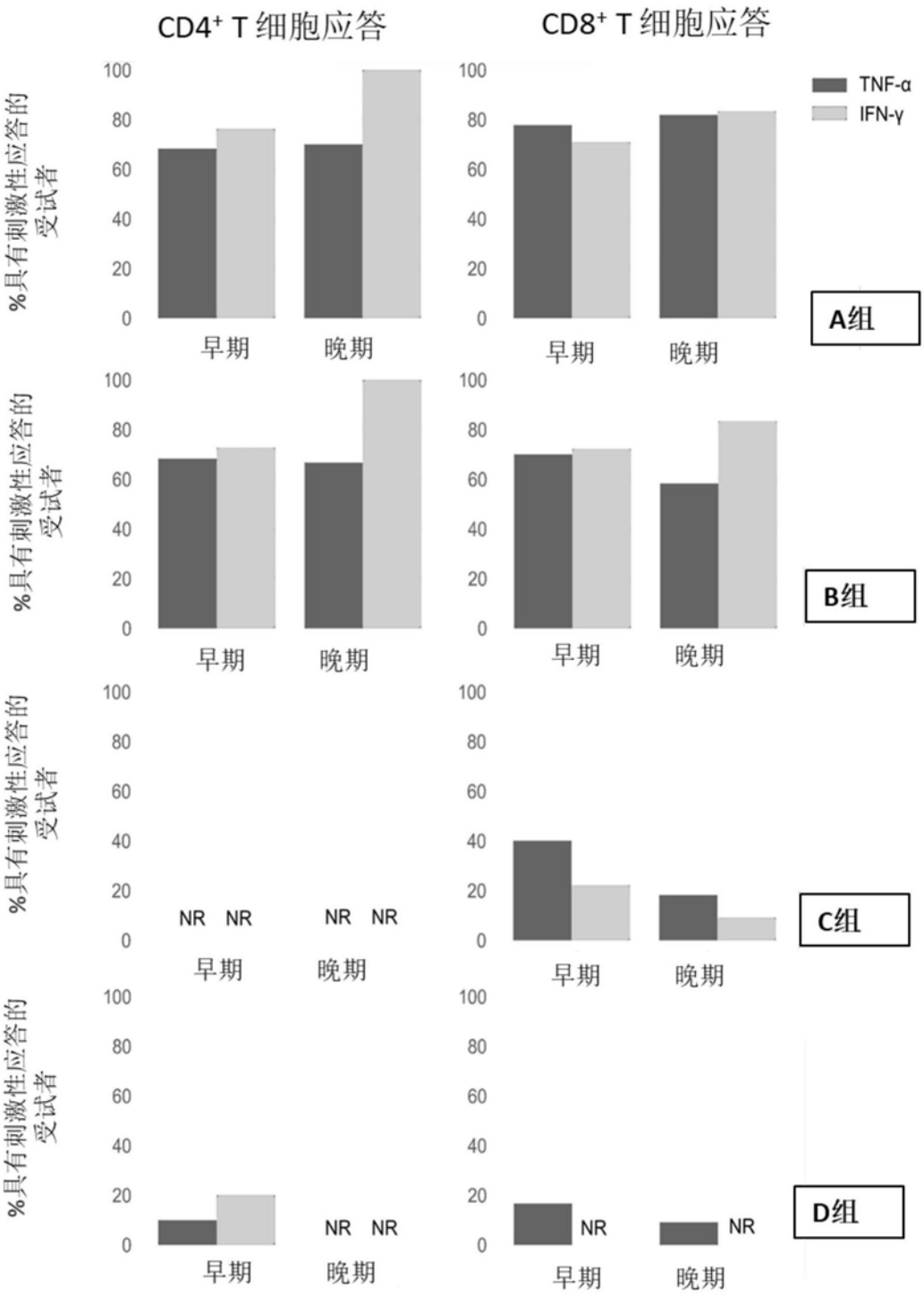

CD4+ T 细胞应答
CD8+ T 细胞应答
TNF-α
IFN-γ
%具有刺激性应答的受试者
100
80
60
40
20
0
早期
晚期
A组
B组
C组
D组
NR NR
NR

图16

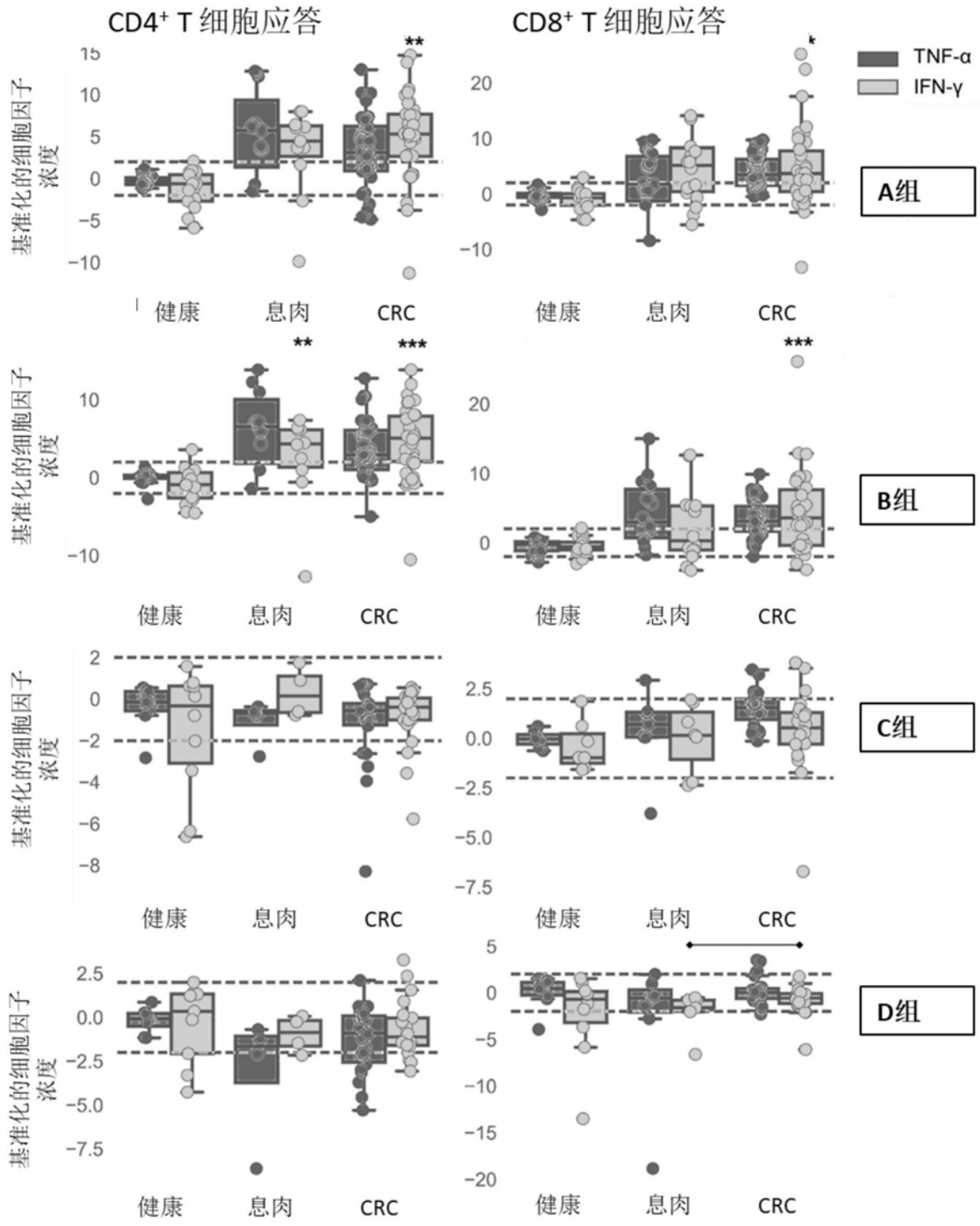


图17

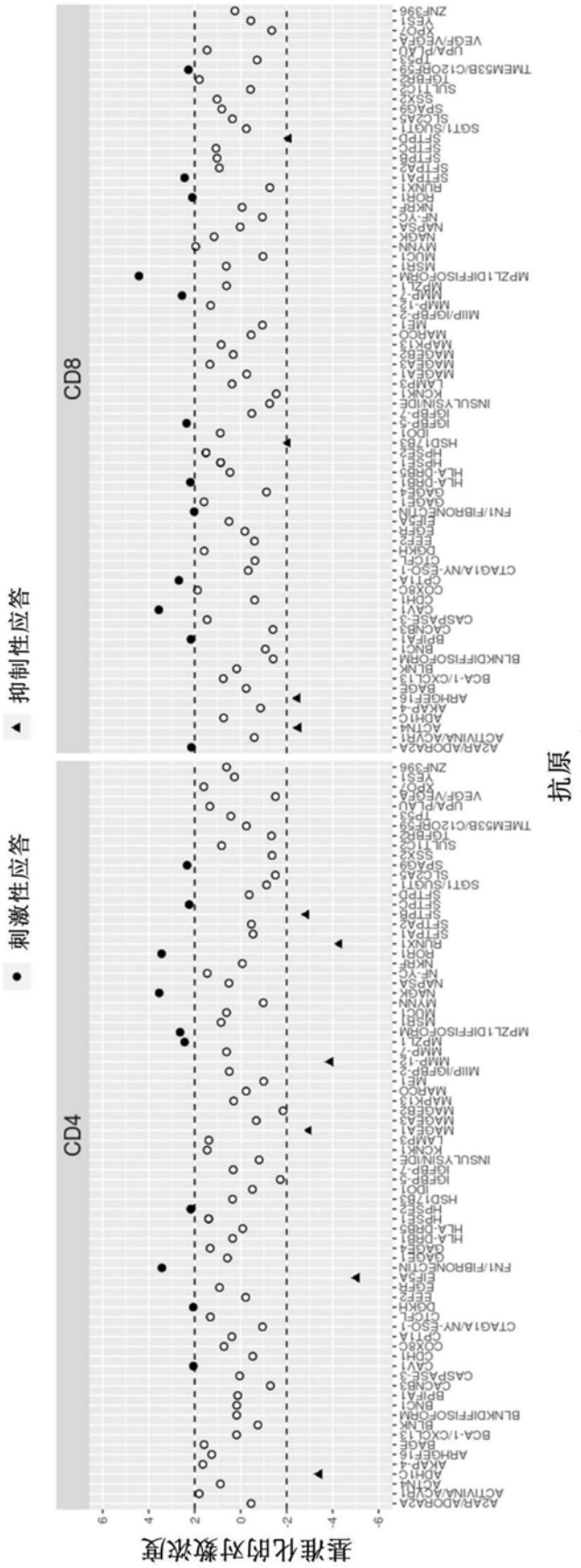


图18

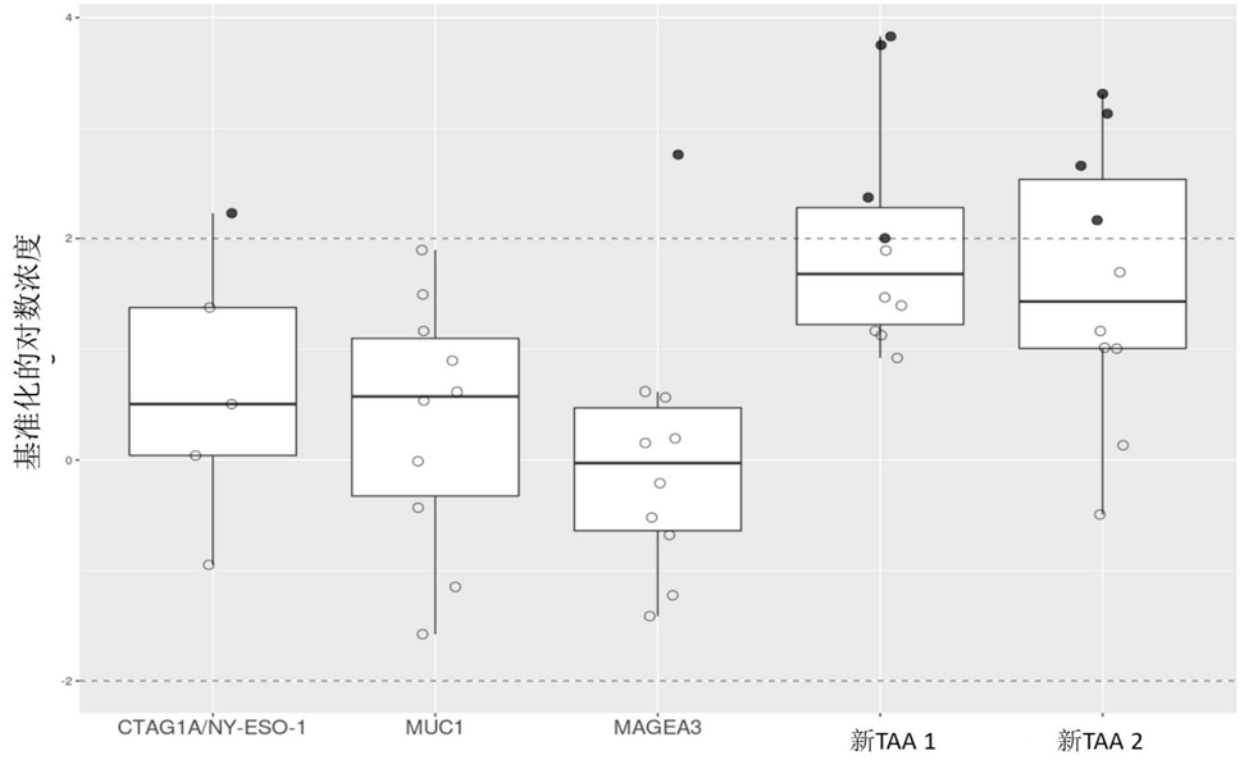


图19

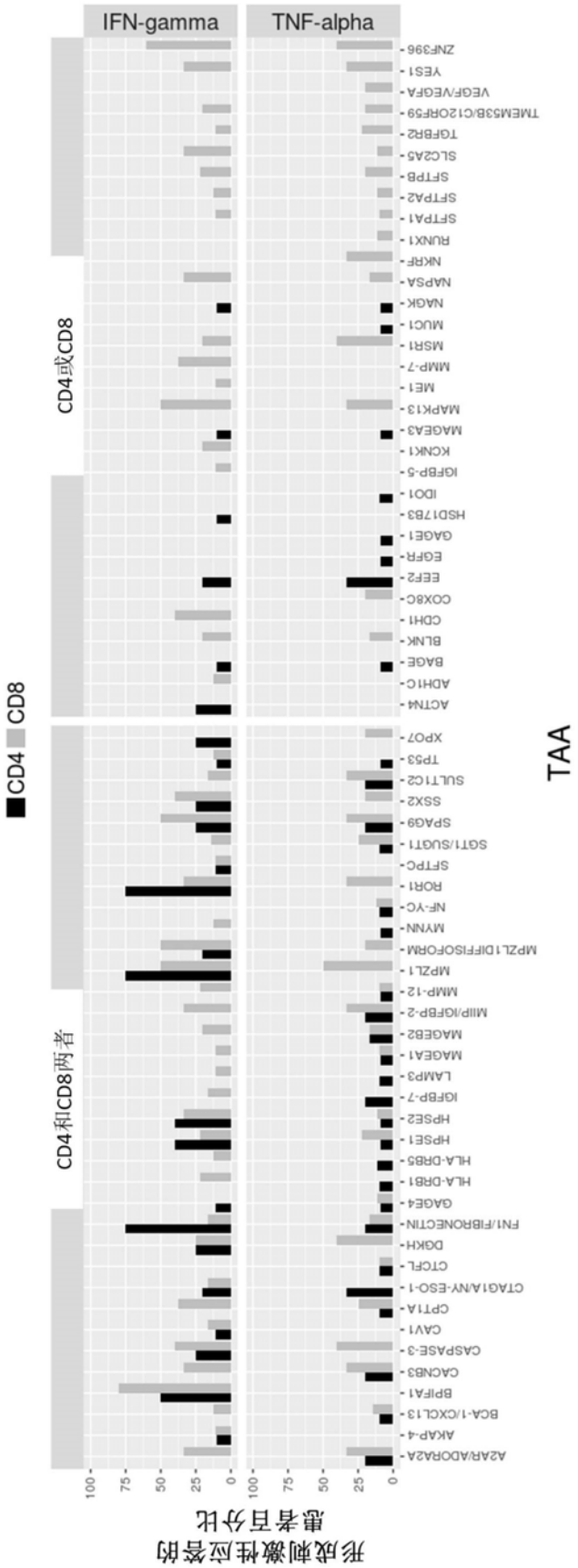

IFN-gamma
TNF-alpha
CD4 CD8
CD4和CD8两者
CD4或CD8
TAA
形成刺激性应答的
患者百分比
100
75
50
25
0
A2AR/ADORA2A
AKAP-4
BCA-1/CXCL13
BPIFA1
CACNB3
CASPASE-3
CAV1
CPT1A
CTAG1A/NY-ESO-1
CTCFL
DGKH
FN1/FIBRONECTIN
GAGE4
HLA-DRB1
HLA-DRB5
HPSE1
HPSE2
IGFBP-7
LAMP3
MAGEA1
MAGEB2
MIIP/IGFBP-2
MMP-12
MPZL1
MPZL1DIFFISOFORM
MYNN
NF-YC
RORI
SFTPC
SGTI/SUGT1
SPAG9
SSX2
SULT1C2
TP53
XPO7
ACTN4
ADH1C
BAGE
BLNK
CDH1
COX8C
EEF2
EGFR
GAGE1
HSD17B3
IDO1
IGFBP-5
KCNK1
MAGEA3
MAPK13
ME1
MMP-7
MSR1
MUC1
NAGK
NAPSA
NKRF
RUNX1
SFTPA1
SFTPA2
SFTPB
SLC2A5
TGFBR2
TMEM53B/C12ORF59
VEGF/VEGFA
YES1
ZNF396

图20

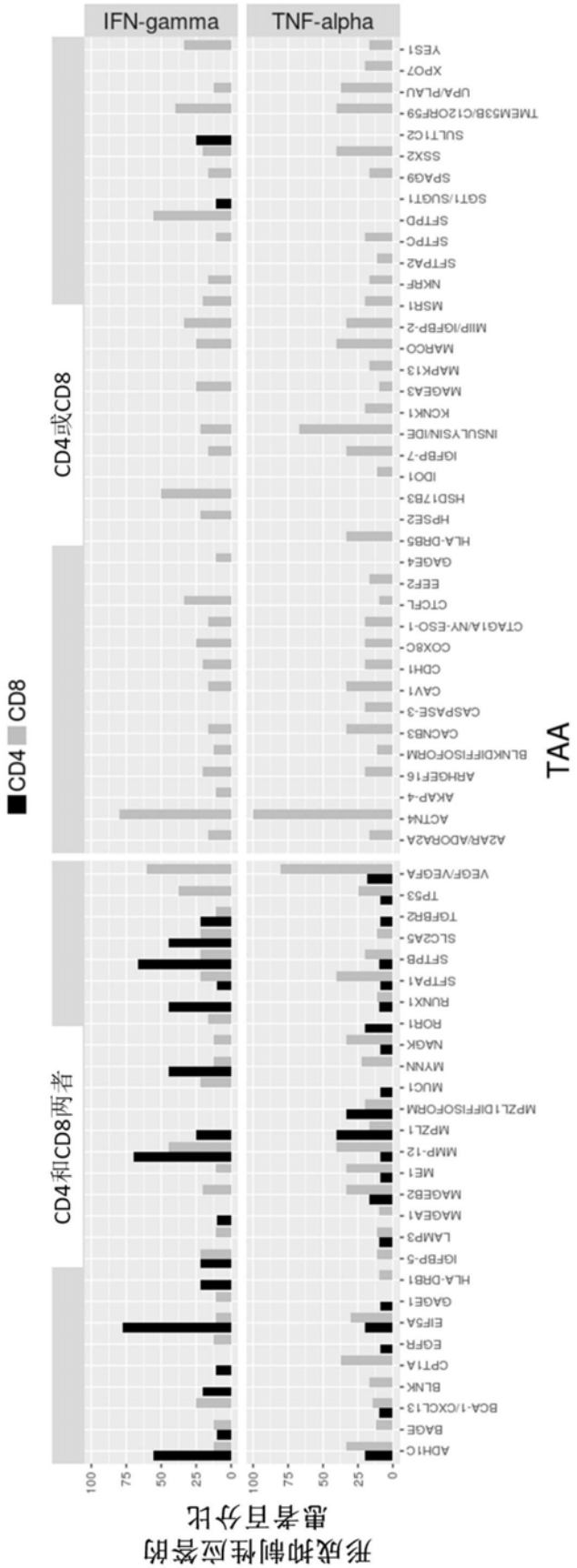

IFN-gamma
TNF-alpha
CD4或CD8
CD4和CD8两者
CD4
CD8
TAA
形成抑制性应答的
患者百分比
100
75
50
25
0
A2AR/ADORA2A
ACTN4
AKAP-4
ARHGEF16
BLNKDIFFISOFORM
CACNB3
CASPASE-3
CAV1
CDH1
COX8C
CTAG1A/NY-ESO-1
CTCFL
EEF2
GAGE4
HLA-DRB5
HPSE2
HSD17B3
IDO1
IGFBP-7
INSULYSINIDE
KCNK1
MAGEA3
MAPK13
MARCO
MIIP/IGFBP-2
MSR1
NKRF
SFTPA2
SFTPC
SFTPD
SGT1/SUGT1
SPAG9
SSX2
SULT1C2
TMEM53B/C12ORF59
UPA/PLAU
XPO7
YES1
ADH1C
BAGE
BCA-1/CXCL13
BLNK
CPT1A
EGFR
EIF5A
GAGE1
HLA-DRB1
IGFBP-5
LAMP3
MAGEA1
MAGEB2
ME1
MMP-12
MPZL1
MPZL1DIFFISOFORM
MUC1
MYNN
NAGK
RORI
RUNX1
SFTPA1
SFTPB
SLC2A5
TGFBR2
TP53
VEGF/VEGFA

图21

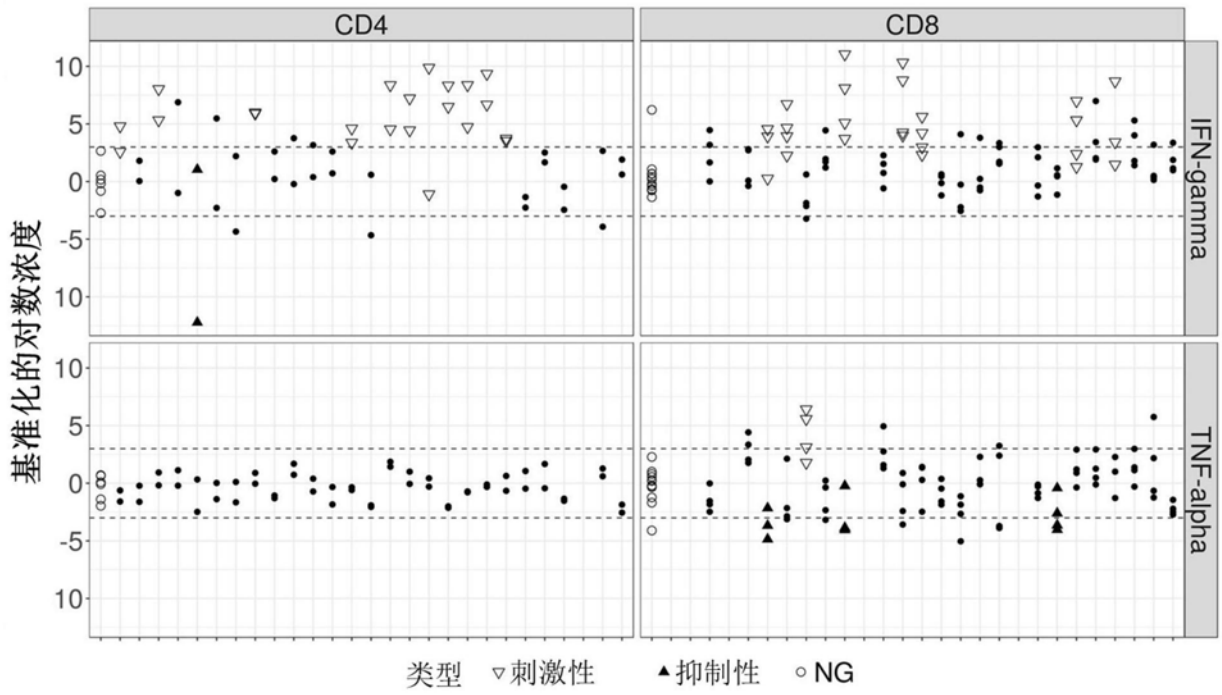

CD4
CD8
IFN-gamma
TNF-alpha
基准化的对数浓度
10
5
0
-5
10
类型
刺激性
抑制性
NG

图22

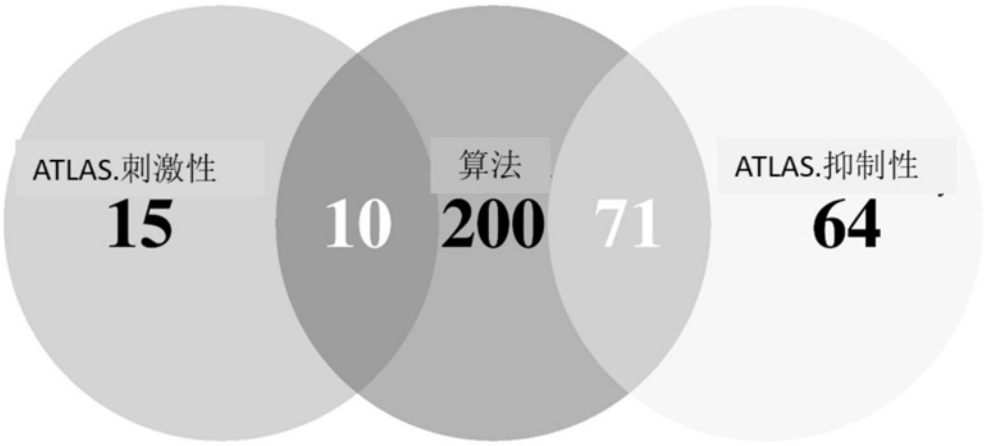

ATLAS.刺激性
15
10
算法
200
71
ATLAS.抑制性
64

图23A

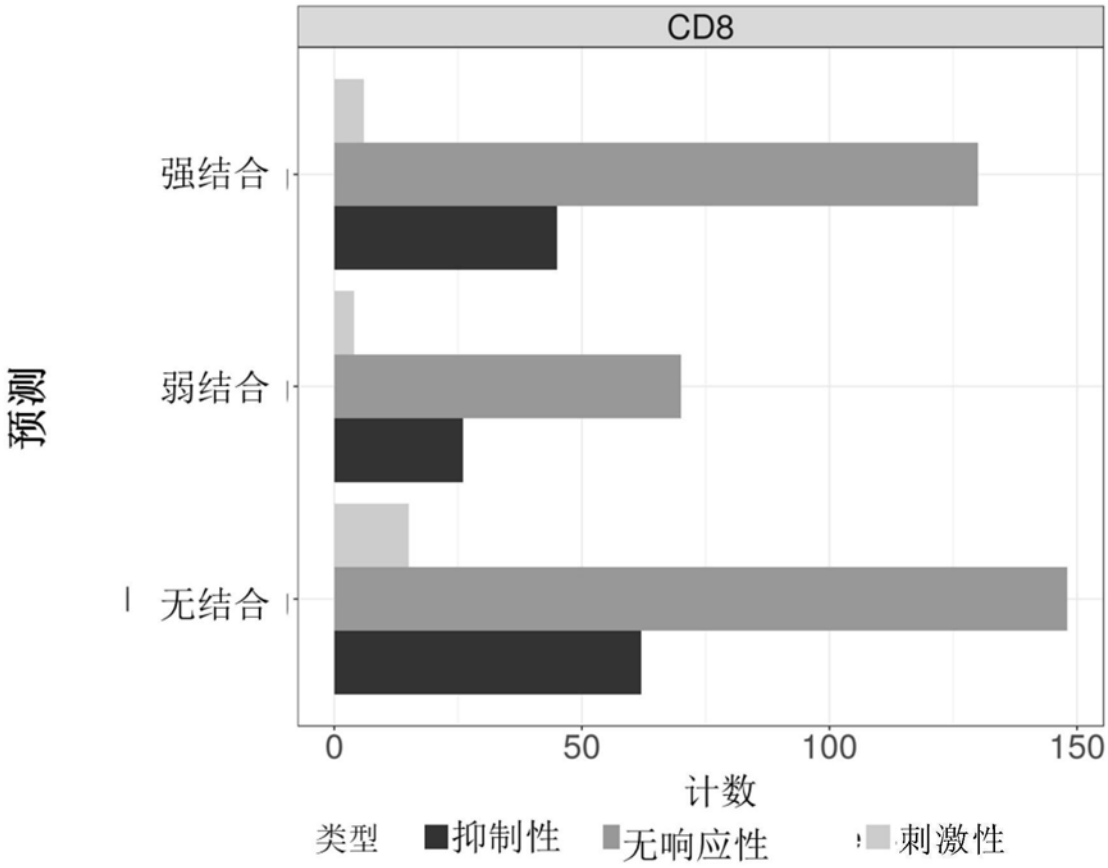

CD8
强结合
弱结合
无结合
预测
0
50
100
150
计数
类型
抑制性
无响应性
刺激性

图23B

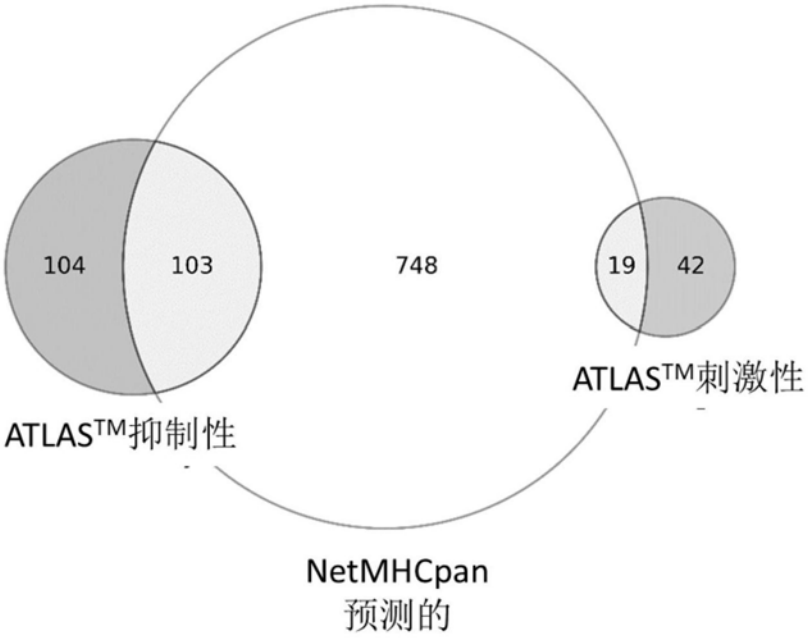

104
103
748
19
42
ATLAS™抑制性
ATLAS™刺激性
NetMHCpan
预测的

图23C

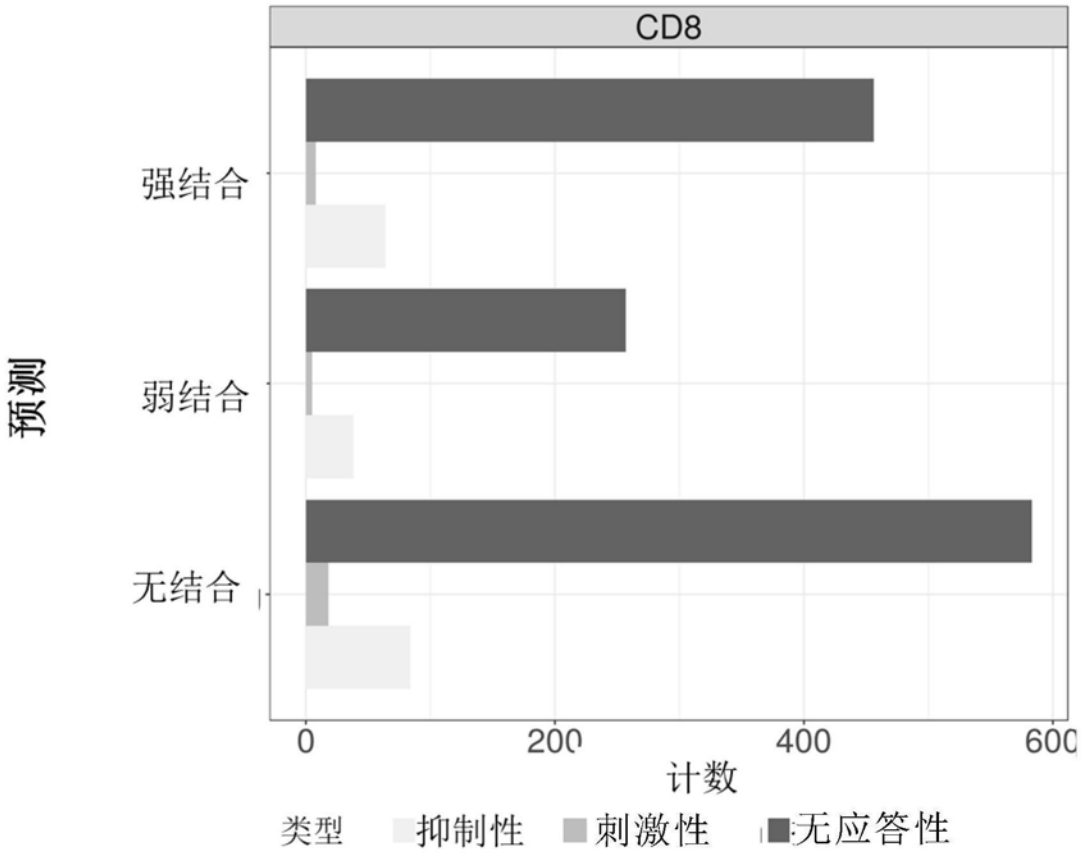


图23D

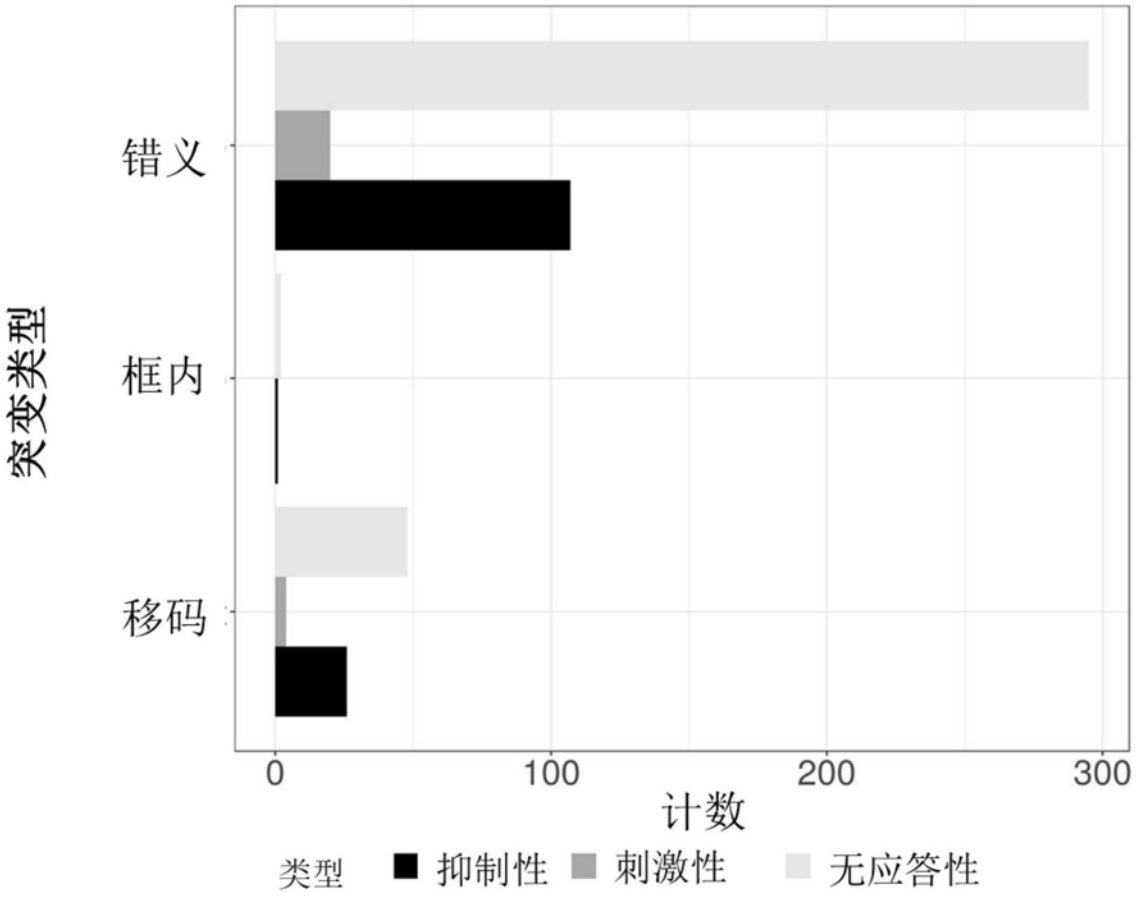


图24A

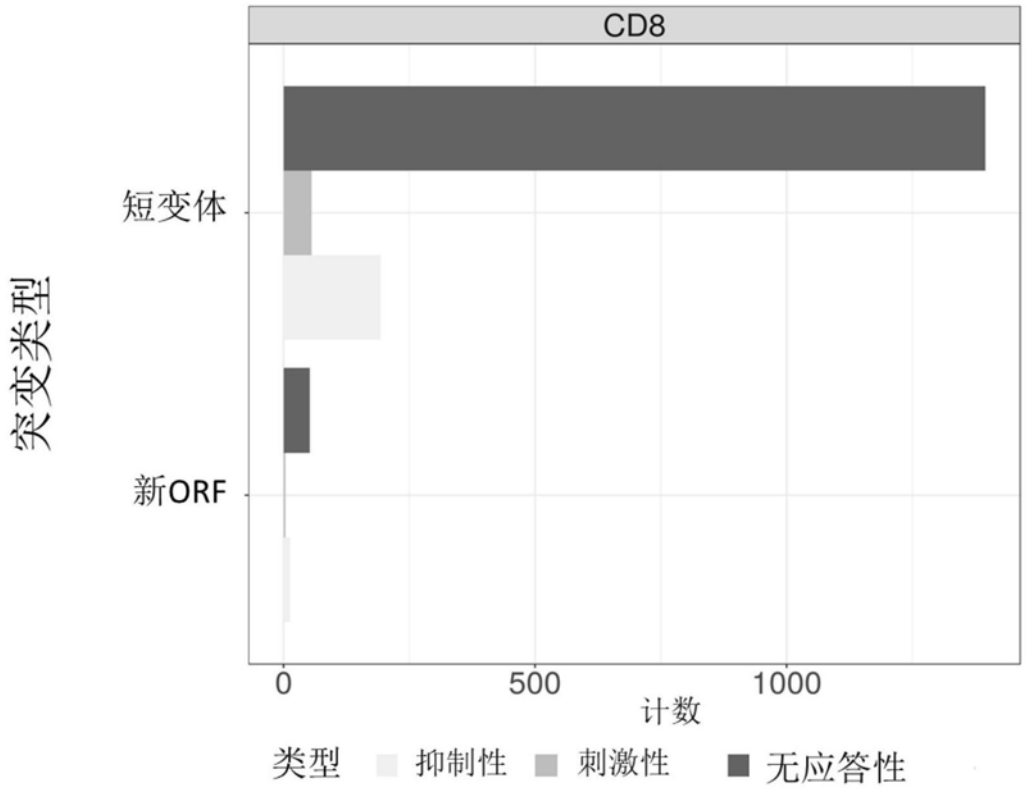


图24B

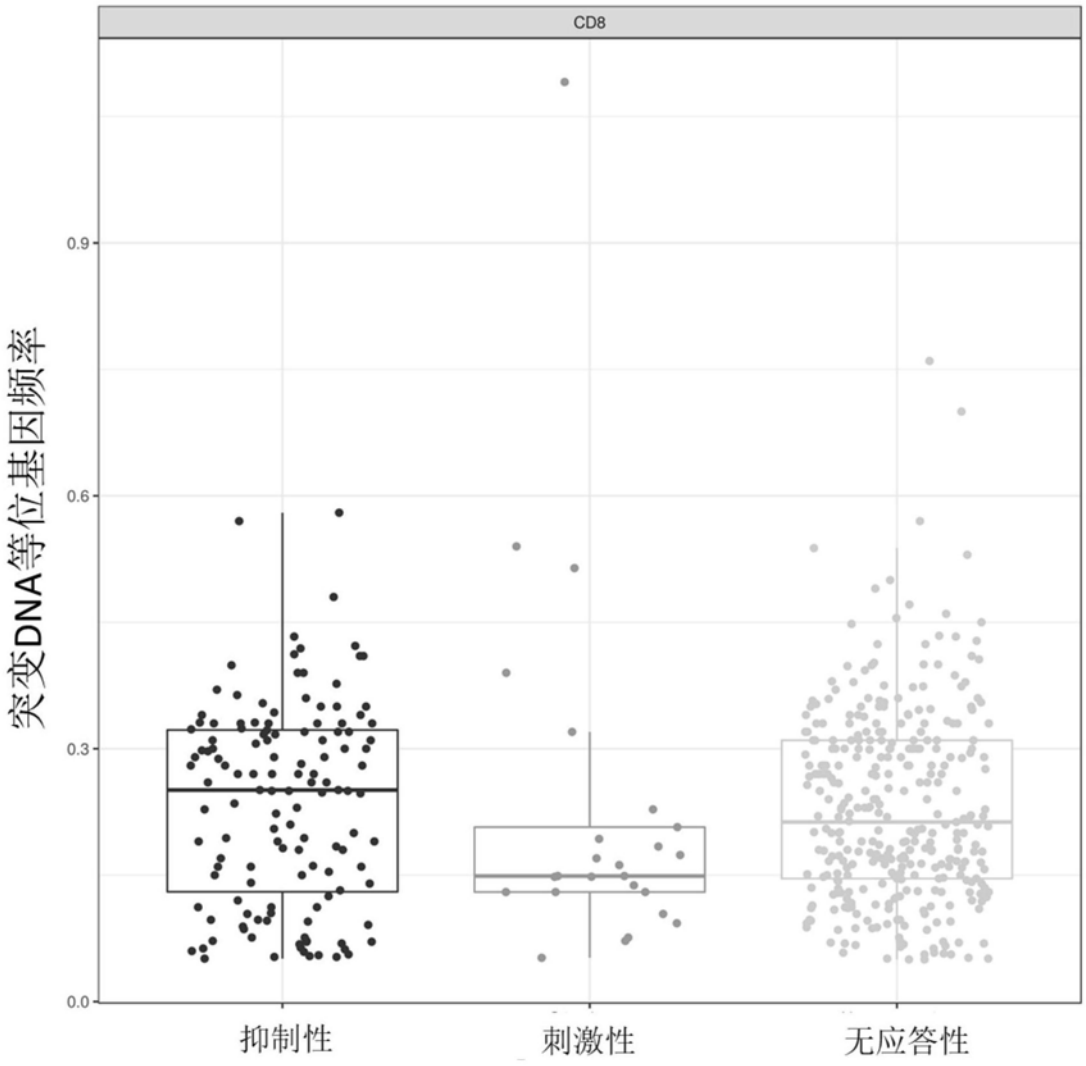


图25A

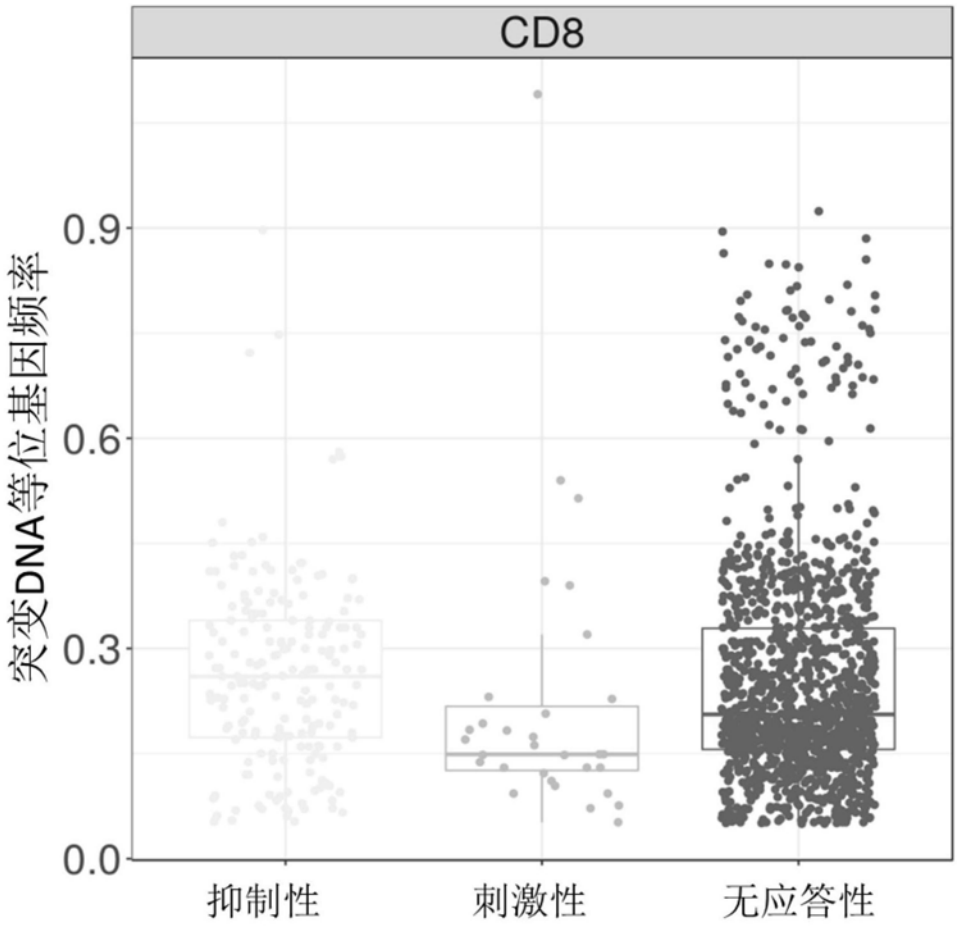


图25B

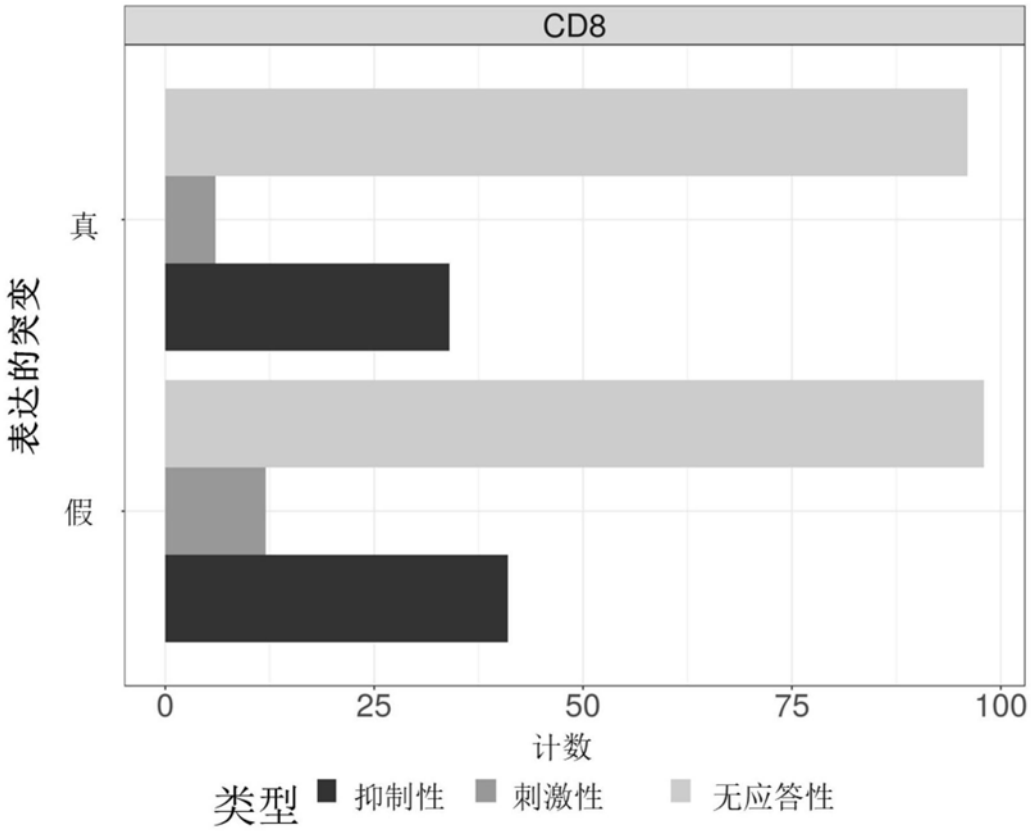


图26A

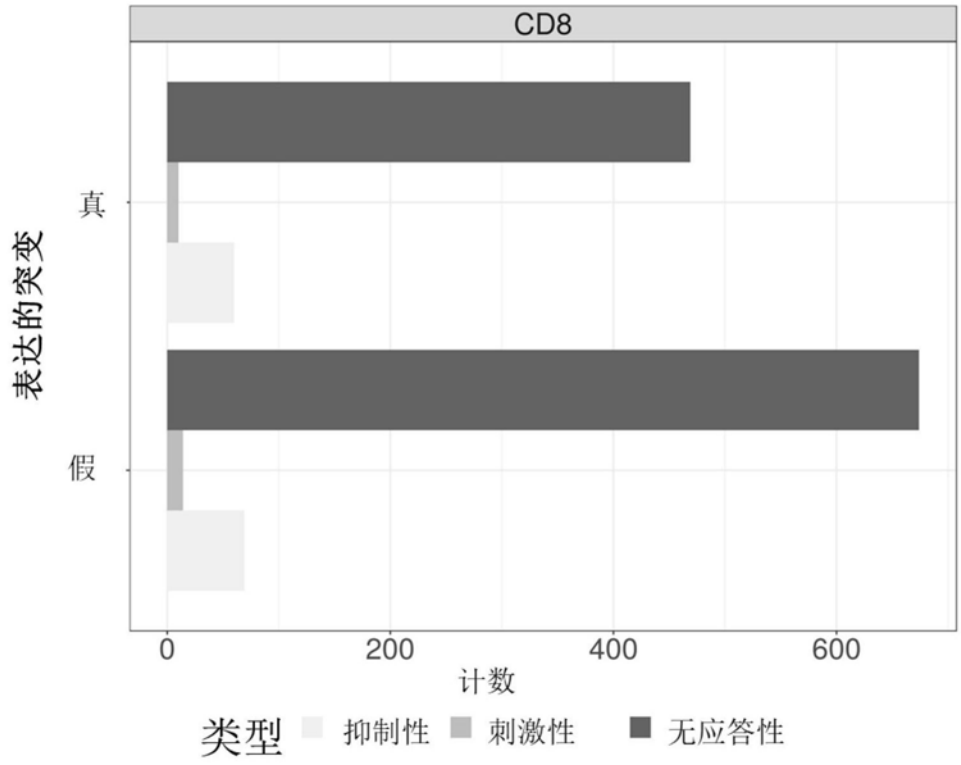


图26B

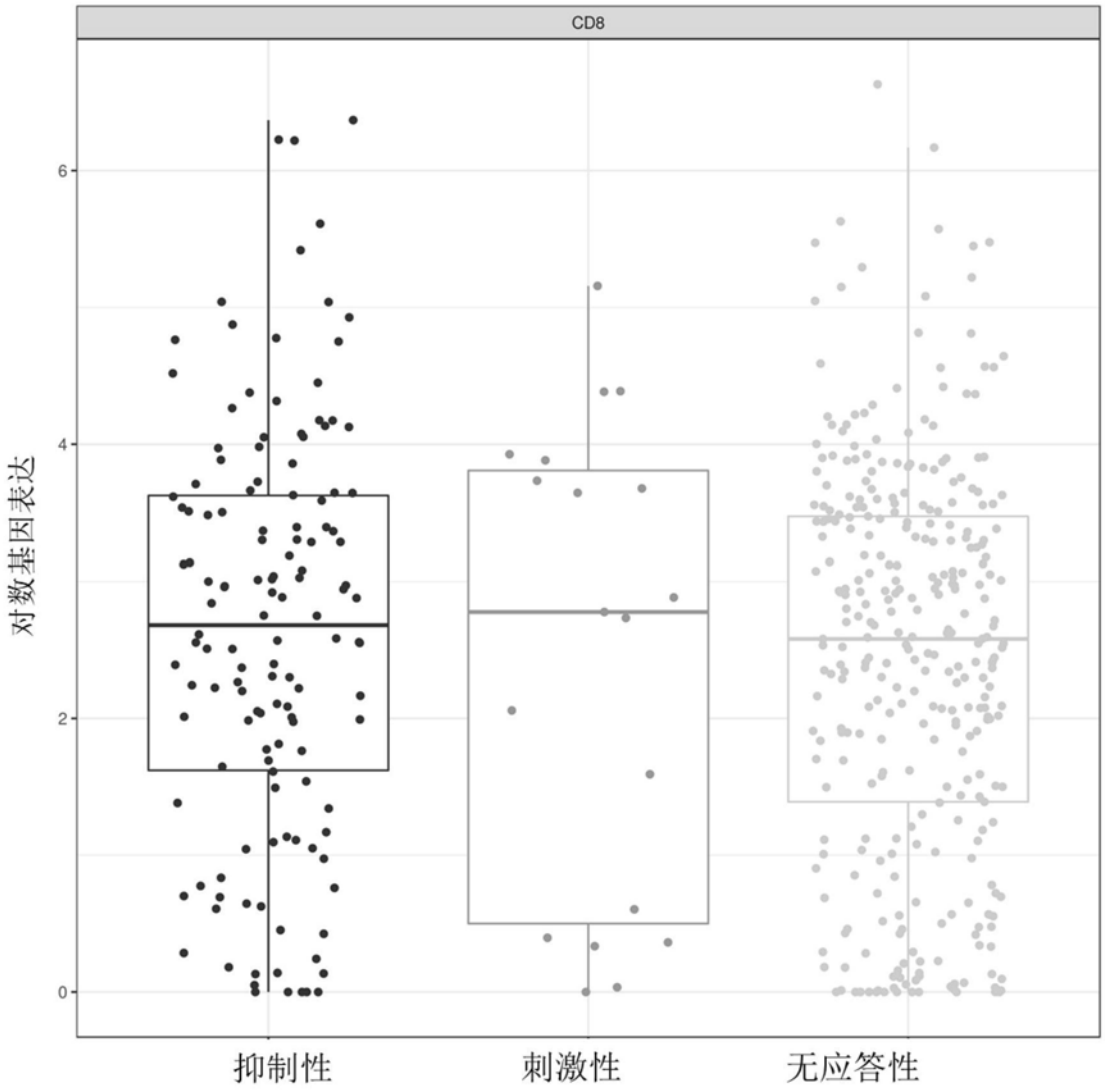


图27A

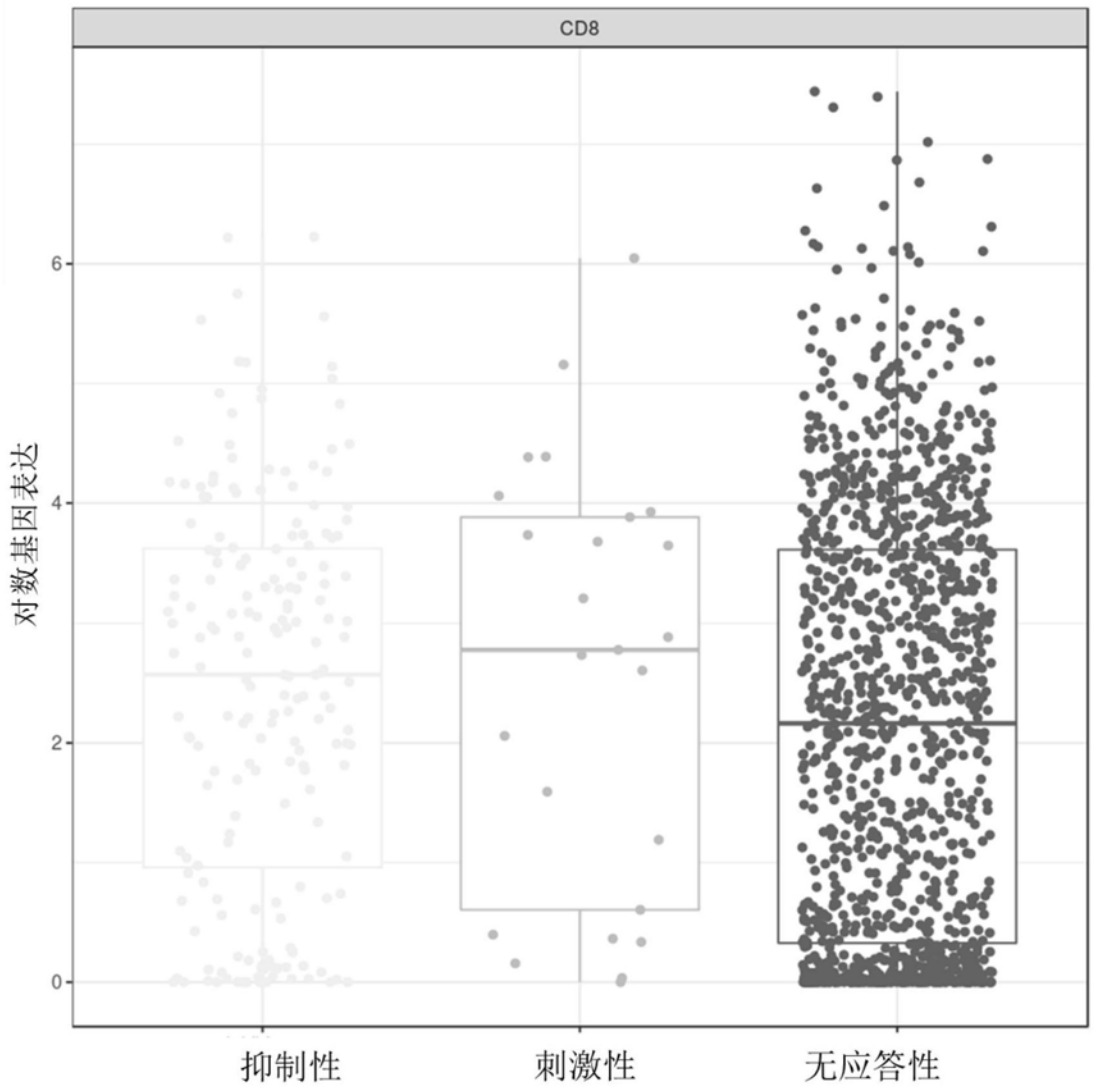


图27B

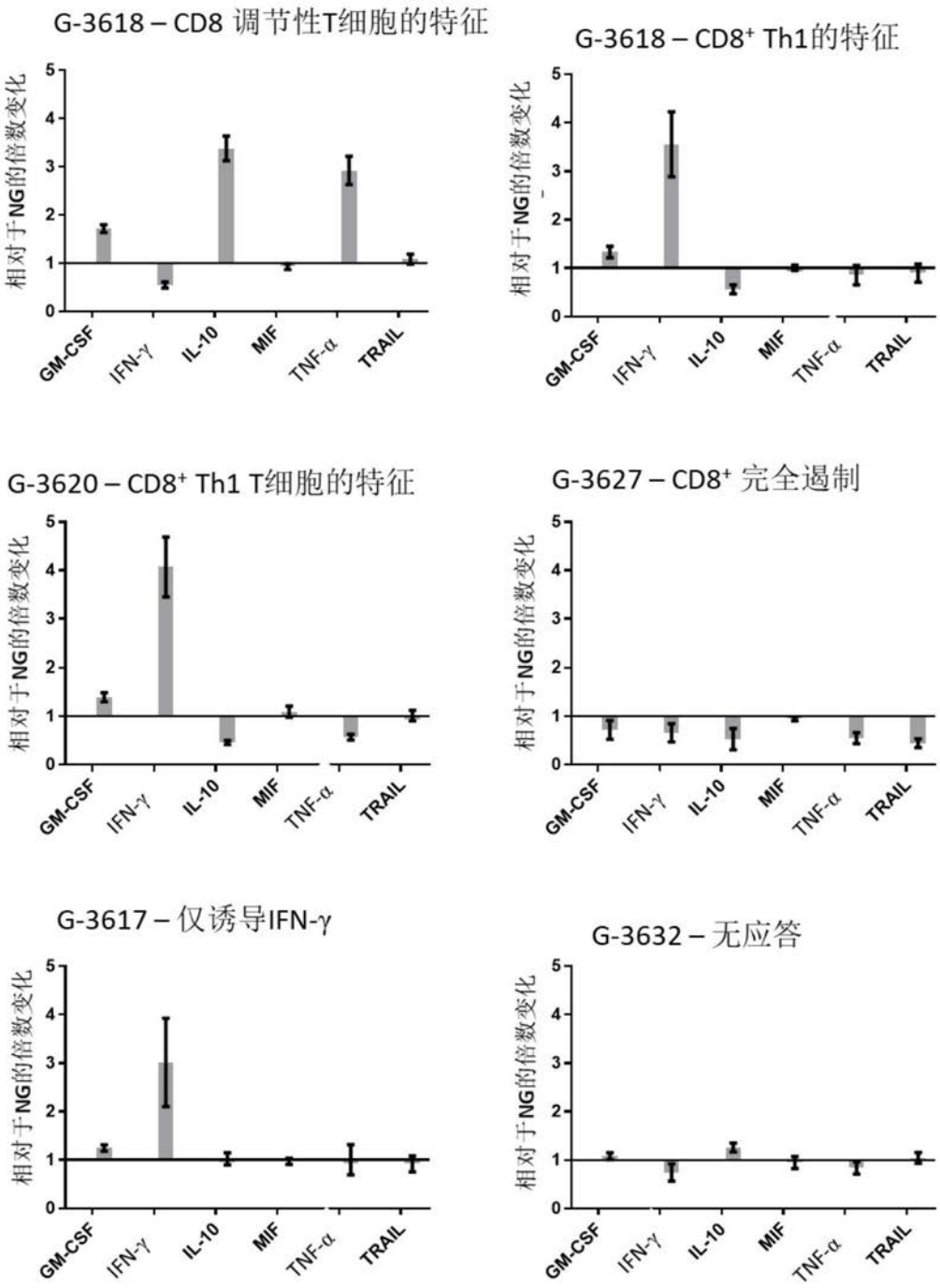

G-3618 – CD8 调节性T细胞的特征
G-3618 – CD8+ Th1的特征
G-3620 – CD8+ Th1 T细胞的特征
G-3627 – CD8+ 完全遏制
G-3617 – 仅诱导IFN-γ
G-3632 – 无应答
相对于NG的倍数变化
GM-CSF
IFN-γ
IL-10
MIF
TNF-α
TRAIL

图28

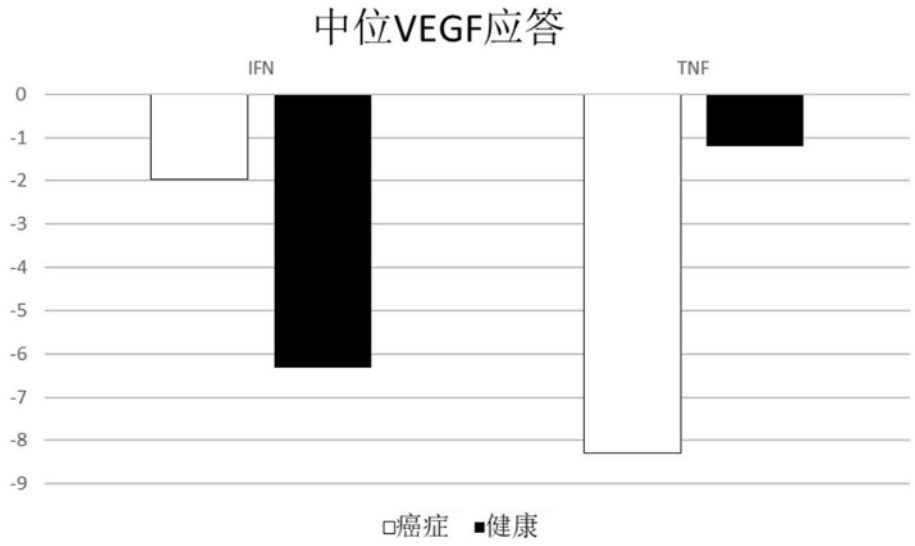


图29