



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107693798 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201710755435.0

(22)申请日 2012.04.27

(30)优先权数据

61/480,946 2011.04.29 US

61/513,514 2011.07.29 US

61/531,153 2011.09.06 US

61/531,180 2011.09.06 US

61/531,168 2011.09.06 US

61/531,164 2011.09.06 US

61/531,147 2011.09.06 US

61/531,175 2011.09.06 US

61/531,194 2011.09.06 US

61/531,209 2011.09.06 US

61/531,204 2011.09.06 US

61/531,215 2011.09.06 US

(62)分案原申请数据

201280020361.1 2012.04.27

(71)申请人 西莱克塔生物科技公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 克里斯托弗·弗雷泽

塔卡什·凯·基什莫托

罗伯托·A·马尔多纳多

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 郑斌 张福誉

(51)Int.Cl.

A61K 47/69(2017.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书68页

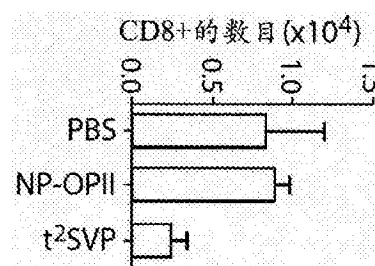
序列表199页 附图3页

(54)发明名称

用于降低细胞毒性T淋巴细胞应答的致耐受性合成纳米载体

(57)摘要

本申请涉及用于降低细胞毒性T淋巴细胞应答的致耐受性合成纳米载体。在此披露了包含与所不希望的CD8⁺T细胞免疫应答相关的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位和免疫抑制剂的合成纳米载体组合物、以及有关方法,这些组合物提供了针对包含这些表位的抗原的致耐受性免疫应答。



1. 一种组合物, 包含:
 - (i) 第一群体的合成纳米载体, 这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联, 和
 - (ii) 第二群体的合成纳米载体, 这些第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联, 这些表位与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关。
2. 如权利要求1所述的组合物, 其中该第一群体和该第二群体是相同的群体。
3. 如权利要求1或2所述的组合物, 其中该第二群体的这些合成纳米载体进一步与该抗原的B细胞表位偶联。
4. 如权利要求1或2所述的组合物, 其中这些合成纳米载体基本上不包含该抗原的B细胞表位。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法, 其中这些免疫抑制剂包括一种抑制素、一种mTOR抑制剂、一种TGF- β 信号剂、一种皮质类固醇、一种线粒体功能抑制剂、一种P38抑制剂、一种NF- κ B抑制剂、一种腺苷受体激动剂、一种前列腺素E2激动剂、一种磷酸二酯酶4抑制剂、一种HDAC抑制剂、或一种蛋白酶体抑制剂。
6. 如权利要求5所述的组合物, 其中该mTOR抑制剂是雷帕霉素。
7. 如权利要求1-6中任一项所述的组合物, 其中该抗原是一种过敏原、自身抗原或治疗性蛋白, 或与炎性疾病、自身免疫性疾病、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病相关。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的组合物, 其中该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的组合物, 其中当向受试者给予时, 该组合物处于有效降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的组合物, 其中平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的这些免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.0001%与50%之间(重量/重量)。

用于降低细胞毒性T淋巴细胞应答的致耐受性合成纳米载体

[0001] 本申请是申请日为2012年4月27日、申请号为“201280020361.1”、发明名称为“用于降低细胞毒性T淋巴细胞应答的致耐受性合成纳米载体”的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请PCT/US2012/035378的中国国家阶段申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请根据美国法典第35篇第119条要求2011年4月29日提交的美国临时申请61/480,946、2011年7月29日提交的美国临时申请61/513,514、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,147、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,153、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,164、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,168、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,175、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,180、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,194、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,204、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,209、2011年9月6日提交的美国临时申请61/531,215的权益,这些临时申请各自的全部内容通过引用结合在此。

技术领域

[0004] 本发明涉及具有与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关的一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位和免疫抑制剂的合成纳米载体组合物、以及有关方法。这些组合物和方法允许通过APC有效摄取来使免疫应答向有利于降低发展对这些抗原特异的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的方向转变。

背景技术

[0005] CD8+T细胞涉及在针对抗原的免疫应答中。降低它们的数目和/或功能可以改善所不希望的免疫应答。然而,如此用广泛作用的常规免疫抑制剂药物可能不是令人希望的。另外,为了维持免疫抑制,免疫抑制剂药物治疗通常是一个终生的命题。令人遗憾的是,使用广泛作用的免疫抑制剂与严重副作用(如肿瘤、感染、肾毒性以及代谢紊乱)的风险相关联。因此,新的免疫抑制剂疗法将是有益的。

发明内容

[0006] 在一方面,提供了一种组合物,该组合物包含:(i) 第一群体的合成纳米载体和(ii) 第二群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答(例如,抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性)相关的一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联。在一个实施例中,该第一群体和该第二群体是相同的群体。在另一个实施例中,该第一群体和该第二群体是不同的群体。

[0007] 在另一个实施例中,该第二群体的合成纳米载体还与MHC II类限制性表位和/或B细胞表位偶联。在其他实施例中,该第二群体的合成纳米载体还与MHC II类限制性表位偶联并且基本上不包含B细胞表位。在其他实施例中,该第二群体的合成纳米载体基本上不包

含MHC II类限制性表位并且基本上不包含B细胞表位。

[0008] 在一个实施例中,该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是CD8+T细胞增殖和/或活性(例如,细胞杀伤活性、细胞因子产生,等等)在另一个实施例中,当向受试者给予时,该组合物降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。在另一个实施例中,当向受试者给予时,该组合物处于有效降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。

[0009] 在另一个实施例中,这些免疫抑制剂包括一种抑制素、一种mTOR抑制剂、一种TGF- β 信号剂、一种皮质类固醇、一种线粒体功能抑制剂、一种P38抑制剂、一种NF- κ B抑制剂、一种腺苷受体激动剂、一种前列腺素E2激动剂、一种磷酸二酯酶4抑制剂、一种HDAC抑制剂或一种蛋白酶体抑制剂。在另一个实施例中,该mTOR抑制剂是雷帕霉素或一种雷帕霉素类似物。

[0010] 在另一个实施例中,包含以上提到的表位的抗原与这些合成纳米载体偶联。在另一个实施例中,包含以上提到的表位的抗原的一部分与这些合成纳米载体偶联。在再另一个实施例中,与这些合成纳米载体偶联的抗原的部分可以单独是表位。

[0011] 在另一个实施例中,该抗原是一种过敏原、自身抗原或治疗性蛋白,或与炎症疾病、自身免疫疾病、器官或组织排斥或移植物抗宿主病相关。在另一个实施例中,该抗原是一种治疗性蛋白或其部分或是从一种可移植的移植物获得或衍生出。

[0012] 在另一个实施例中,平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.0001%与50%之间。在另一个实施例中,平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.1%与10%之间。

[0013] 在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、金属纳米颗粒、基于表面活性剂的乳液、树枝状化合物、巴基球(buckyball)、纳米线、病毒样颗粒、或肽或蛋白质颗粒。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括脂质纳米颗粒。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括脂质体。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括金属纳米颗粒。在另一个实施例中,这些金属纳米颗粒包括金纳米颗粒。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括聚合物纳米颗粒。在另一个实施例中,该聚合物纳米颗粒包含聚合物,该聚合物是一种非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。在另一个实施例中,这些聚合物纳米颗粒包含聚酯、与聚醚偶联的聚酯、聚氨基酸、聚碳酸酯、聚缩醛、聚缩酮、多糖、聚乙基噁唑啉、或聚乙烯亚胺。在另一个实施例中,聚酯包括一种聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物或聚己酸内酯。在另一个实施例中,这些聚合物纳米颗粒包含聚酯以及与聚醚偶联的聚酯。在另一个实施例中,该聚醚包含聚乙二醇或聚丙二醇。

[0014] 在另一个实施例中,使用对该第一和/或第二群体的合成纳米载体进行的动态光散射而获得的粒度分布的平均值是大于100nm的直径。在另一个实施例中,该直径大于150nm。在另一个实施例中,该直径大于200nm。在另一个实施例中,该直径大于250nm。在另一个实施例中,该直径大于300nm。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体的长宽比是大于1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7或1:10。

[0015] 在另一个实施例中,该组合物进一步包含一种药学上可接受的赋形剂。

[0016] 在另一方面,提供了一种包含在此提供的任何这些组合物的剂型。

[0017] 在另一方面,提供了一种方法,该方法包括向一位受试者(如向对抗原特异性致耐受性有需要的一位受试者)给予任何这些组合物或剂型。在另一个实施例中,降低该受试者中针对一种抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。

[0018] 在另一方面,提供了一种包括向受试者给予一种组合物的方法,该组合物包含:(i) 第一群体的合成纳米载体和(ii) 第二群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与同一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关的一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联,其中该组合物处于有效降低该受试者中针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。在另一方面,提供了一种包括通过给予一种组合物而降低受试者中针对一种抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的方法,该组合物包含:(i) 第一群体的合成纳米载体和(ii) 第二群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与该抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联。在另一方面,提供了一种包括根据一个治疗方案向受试者给予一种组合物的方法,该治疗方法先前已经显示降低一个或多个测试受试者中针对一种抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答;其中该组合物包含:(i) 第一群体的合成纳米载体和(ii) 第二群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与该抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联。在一个实施例中,该第一群体和第二群体是相同的群体。在另一个实施例中,该第一群体和该第二群体是不同的群体。

[0019] 在另一个实施例中,该方法进一步包括提供或鉴定该受试者。

[0020] 在另一个实施例中,该第二群体的合成纳米载体还与MHC II类限制性表位和/或B细胞表位偶联。在其他实施例中,该第二群体的合成纳米载体还与MHC II类限制性表位偶联并且基本上不包含B细胞表位。在其他实施例中,该第二群体的合成纳米载体基本上不包含MHC II类限制性表位并且基本上不包含B细胞表位。

[0021] 在一个实施例中,该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是CD8+T细胞增殖和/或活性(例如,细胞杀伤活性、细胞因子产生,等等)在另一个实施例中,当向受试者给予时,该组合物降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。在另一个实施例中,当向受试者给予时,该组合物处于有效降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。在一个实施例中,该组合物处于有效降低该受试者中针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。

[0022] 在另一个实施例中,这些免疫抑制剂包括一种抑制素、一种mTOR抑制剂、一种TGF- β 信号剂、一种皮质类固醇、一种线粒体功能抑制剂、一种P38抑制剂、一种NF- κ B抑制剂、一种腺苷受体激动剂、一种前列腺素E2激动剂、一种磷酸二酯酶4抑制剂、一种HDAC抑制剂或一种蛋白酶体抑制剂。在另一个实施例中,该mTOR抑制剂是雷帕霉素或一种雷帕霉素类似物。

[0023] 在另一个实施例中,包含以上提到的表位的抗原与这些合成纳米载体偶联。在另一个实施例中,包含以上提到的表位的抗原的一部分与这些合成纳米载体偶联。在再另一个实施例中,与这些合成纳米载体偶联的抗原的部分可以单独是表位。

[0024] 在另一个实施例中,该抗原是一种过敏原、自身抗原或治疗性蛋白,或与炎症疾病、自身免疫疾病、器官或组织排斥或移植物抗宿主病相关。在另一个实施例中,该抗原是

一种治疗治疗性蛋白或其部分或是从一种可移植的移植物获得或衍生出。

[0025] 在另一个实施例中,平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.0001%与50%之间。在另一个实施例中,平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.1%与10%之间。

[0026] 在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、金属纳米颗粒、基于表面活性剂的乳液、树枝状化合物、巴基球(buckyball)、纳米线、病毒样颗粒、或肽或蛋白质颗粒。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括脂质纳米颗粒。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括脂质体。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括金属纳米颗粒。在另一个实施例中,这些金属纳米颗粒包括金纳米颗粒。在另一个实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体包括聚合物纳米颗粒。在另一个实施例中,该聚合物纳米颗粒包含聚合物,该聚合物是一种非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。在另一个实施例中,这些聚合物纳米颗粒包含聚酯、与聚醚偶联的聚酯、聚氨基酸、聚碳酸酯、聚缩醛、聚缩酮、多糖、聚乙基噁唑啉、或聚乙烯亚胺。在另一个实施例中,聚酯包括聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物或聚己酸内酯。在另一个实施例中,这些聚合物纳米颗粒包含聚酯以及与聚醚偶联的聚酯。在另一个实施例中,该聚醚包含聚乙二醇或聚丙二醇。

[0027] 在另一个实施例中,使用对该第一和/或第二群体的合成纳米载体进行的动态光散射而获得的粒度分布的平均值是大于100nm的直径。在另一个实施例中,该直径大于150nm。在另一个实施例中,该直径大于200nm。在另一个实施例中,该直径大于250nm。在另一个实施例中,该直径大于300nm。在一个另外的实施例中,该第一群体和/或第二群体的合成纳米载体的长宽比大于1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7或1:10。

[0028] 在另一个实施例中,向该受试者给予一个或多个维持剂量的该组合物,该组合物包含该第一群体和第二群体的合成纳米载体。在另一个实施例中,该方法进一步包括在给予包含该第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物之前和/或之后评定该受试者中的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。在一个实施例中,该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是CD8+T细胞增殖和/或活性。

[0029] 在另一个实施例中,该受试者具有或正处于具有一种炎性疾病、一种自身免疫性疾病、一种过敏症、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病的风险中。在另一个实施例中,该受试者已经经历或将要经历移植。在另一个实施例中,该受试者已经接受、正在接受或将要接受一种治疗性蛋白。

[0030] 在另一个实施例中,该给予是通过静脉内、腹膜内、透粘膜、经口、皮下、肺部、鼻内、皮内或肌肉内给予而进行的。在另一个实施例中,该给予是通过吸入或静脉内、皮下或透粘膜给予而进行的。在另一个实施例中,当该治疗性蛋白作为一个或多个单元被提供时,该可移植的移植物或治疗性蛋白的给予是通过肠胃外、动脉内、鼻内或静脉内给予或通过注射至淋巴结或眼前房或通过局部给予至感兴趣的器官或组织而进行的。

[0031] 在另一方面,提供了一种方法,该方法包括:(i)产生第一群体的合成纳米载体和(ii)产生第二群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与同一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关的一种抗原的

MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联。在一个实施例中,该第一群体和第二群体是相同的群体。在另一个实施例中,该第一群体和第二群体是不同的群体。

[0032] 在另一个实施例中,该方法进一步包括确保该第二群体的合成纳米载体基本上不包含MHC II类限制性表位。在另一个实施例中,该方法进一步包括确保该第二群体的合成纳米载体包含MHC II类限制性的表位。在另一个实施例中,该方法进一步包括确保该第二群体的合成纳米载体基本上不包含B细胞表位。在另一个实施例中,该方法进一步包括确保该第二群体的合成纳米载体包含B细胞表位。在另一个实施例中,该方法进一步包括确保该第二群体包含MHC I类限制性和/或MHC II类限制性以及B细胞表位。在一个实施例中,可以通过将一种全长蛋白质与这些合成纳米载体偶联来进行此种确保。在另一个实施例中,可以通过将包含这些表位的一种多肽或肽与这些合成纳米载体偶联来进行此种确保。在此其他地方提供了多种用于测试合成纳米载体以便确定可以产生的免疫应答的方法。此类方法连同本领域普通技术人员已知的其他方法可以用来确保这些合成纳米载体与所希望的表位偶联。

[0033] 在另一个实施例中,该方法进一步包括制造一种包含该第一群体和第二群体的合成纳米载体的剂型。在另一个实施例中,该方法进一步包括制造一种包含该第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物、或可供受试者给予的剂型。在另一个实施例中,该方法进一步包括评定使用一种包含该第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。在一个实施例中,该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是CD8+T细胞增殖和/或活性。

[0034] 在另一个实施例中,产生的这些第一群体和第二群体的合成纳米载体是如在此提供的任何方法中所定义的。

[0035] 在另一方面,提供了一种用于生产一种组合物或剂型的工艺,该工艺包括以下步骤:(i) 将第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,并且(ii) 将第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位(与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关)偶联。在另一个实施例中,该工艺包括在此提供的任何方法中所定义步骤。

[0036] 在另一个实施例中,包含以上提到的表位的抗原与这些合成纳米载体偶联。在另一个实施例中,包含以上提到的表位的抗原的一部分与这些合成纳米载体偶联。在再另一个实施例中,与这些合成纳米载体偶联的抗原的部分可以单独地是表位。

[0037] 在另一方面,提供了一种通过在此提供的任何方法或工艺可获得的组合物或剂型。

[0038] 在另一方面,所提供的任何组合物或剂型可以用于治疗或预防。在另一方面,所提供的任何这些组合物或剂型可以用于降低受试者中针对一种抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的方法、治疗或预防过敏症、自身免疫性疾病、炎性疾病、器官或组织排斥或移植物抗宿主病或用于在此提供的任何方法中。

[0039] 在另一方面,提供了任何这些组合物或剂型用于制造一种药剂的用途,该药剂用于降低受试者中针对一种抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的方法、治疗或预防过敏症、自身免疫性疾病、炎性疾病、器官或组织排斥或移植物抗宿主病的方法中或用于在此提供的任何方法中。

[0040] 在另一方面,提供了一种包含在此提供的任何这些组合物的剂型。

[0041] 在此提供的任何这些组合物和方法的一个实施例中,这些组合物基本上不包含B细胞表位。在此提供的任何这些组合物和方法的一个实施例中,这些组合物基本上不包含MHC II类限制性表位。

[0042] 在此提供的任何这些组合物和方法的一个实施例中,作为包含以上提到的这些表位的蛋白质的抗原可以与这些合成纳米载体偶联。在另一个实施例中,包含以上提到的这些表位、但包含位于这一个或多个表位的一端或两端侧面的另外氨基酸的多肽或肽可以与这些合成纳米载体偶联。在另一个实施例中,这些表位本身与这些合成纳米载体偶联。

附图说明

[0043] 图1显示了来自Treg细胞的流式细胞检测分析的结果。

[0044] 图2显示了使用包含免疫抑制剂(雷帕霉素或辛伐他汀)的本发明的合成纳米载体对抗原特异性的效应T细胞的数目和FoxP3+细胞的百分数的影响(在单次注射之后)。

[0045] 图3显示了使用包含免疫抑制剂(雷帕霉素或辛伐他汀)的本发明的合成纳米载体使腭淋巴结细胞的数目减少(在多次注射之后)。

[0046] 图4显示了使用包含免疫抑制剂和OVA的合成纳米载体使表达OVA的免疫细胞的特异性溶解的水平降低。

[0047] 图5显示了使用包含免疫抑制剂和OVA肽的合成纳米载体的给予使CD8+T细胞的数目减少。

具体实施方式

[0048] 在详细描述本发明之前,应当理解本发明不局限于具体举例说明的材料或工艺参数,因为这些当然可以变化。还应当理解在此使用的术语只是为了描述本发明的具体实施例的目的,并不旨在限制使用可替代的术语来描述本发明。

[0049] 无论在前或在后,在此引用的所有公开物、专利以及专利申请,出于所有目的特此通过引用以其全文结合在此。

[0050] 如在本说明书和所附权利要求中所使用,单数形式“一个(种)(a, an)”和“该(the)”包括复数指代物,除非内容另外明确表明。例如,提及的“一种聚合物”包括两种或更多种此类分子的混合物或不同分子量的单个聚合物种类的混合物;提及的“一种合成纳米载体”包括两种或更多种此类合成载体的混合物或多个此类合成纳米载体;提及的“一种DNA分子”包括两种或更多种此类DNA分子的混合物或多个此类DNA分子;提及的“一种免疫抑制剂”包括两种或更多种此类物质的混合物或多个免疫抑制剂分子;诸如此类。

[0051] 如在此所使用,术语“包括(comprise)”或其变体,如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”意在表明包括任何列举的整体(例如,一个特点、要素、特征、特性、方法/工艺步骤或限制)或整体的组(例如,多个特点、多个要素、多个特征、多个特性、多种方法/多个工艺步骤或多个限制),但是不排除任何其他整体或整体的组。因此,如在此所使用,术语“包括”是包含性的但是不排除另外的、未列举的整体或方法/工艺步骤。

[0052] 在此处提供的任何这些组合物和方法的多个实施例中,“包括”可用“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“由……组成(consisting of)”来替代。短

语“基本上由……组成”在此用来要求限定的一个或多个整体或步骤以及不实质上影响所要求的发明的特征或功能的那些。如在此所使用,术语“组成(consisting)”用来表明仅存在所列举的整体(例如,一个特点、要素、特征、特性、方法/工艺步骤或限制)或整体的组(例如,多个特点、多个要素、多个特征、多个特性、多种方法/多个工艺步骤或多个限制)。

[0053] A. 前言

[0054] 已经发现,将免疫抑制剂和与所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关的一种抗原的MHC II类限制性表位更直接地递送在感兴趣的细胞(特别是APC)中的作用位点处可以降低CD8+T细胞增殖和/或活性。CD8+T细胞可以是细胞毒性的,识别表达多种“外源”蛋白质的细胞上的这些蛋白质并且杀死它们。然而,在一些情况下,细胞毒性是所不希望的。因此,通过(例如)下调CD8+T细胞增殖和/或活性和/或将CD8+T细胞转化成调节性CD8+T细胞来耐受这种机制的方式将是有益的。

[0055] 人们认为给予包含免疫抑制剂和MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位的合成纳米载体可以引起所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量减少并且产生有益的致耐受性免疫应答。如实例中所示,此类合成纳米载体成功地降低了表达卵白蛋白的细胞的特异性杀伤的百分数。此类合成纳米载体还成功地用于减少CD8+T细胞的数目。因此,在一些实施例中,在此提供的这些组合物和方法可以产生以上提到的有益的致耐受性免疫应答。此外,如先前所提到的,目前常规的免疫抑制剂是广泛作用的并且通常导致免疫系统的总体系统性下调。在此提供的这些组合物和方法通过例如允许靶向递送至感兴趣的免疫细胞而允许更具针对性的免疫作用。因此,这些组合物和方法可以以一种更有方向性的方式实现免疫抑制。这在降低脱靶效应和/或毒性中可能是有帮助的。

[0056] 在此提供的本发明预期对(例如)促进致耐受性免疫应答(例如,降低抗原特异性CD8+T细胞免疫应答)是有用的。降低CD8+T细胞免疫应答还可以对CD4+T细胞应答和B细胞应答具有下游效应。因此,多个受试者可以被给予在此提供的本发明的组合物。此类受试者包括具有或正处于具有一种器官或组织排斥或移植物抗宿主病的风险中的受试者、已经经历或将要经历移植的受试者、具有或正处于具有过敏症、自身免疫性疾病或炎症性疾病的风险中的受试者、以及已经接受、正在接受或将要接受针对其产生或预期会针对其产生所不希望的免疫应答的治疗性蛋白的受试者。

[0057] 本发明的诸位发明人已经意外地并且令人惊讶地发现,通过实践在此披露的本发明,可以克服以上指出的问题和限制。具体地说,诸位发明人已经意外地发现,提供诱导一种致耐受性免疫应答的合成纳米载体组合物和相关方法是有可能的。在此描述的这些组合物包括了包含(i)第一群体的合成纳米载体和(ii)第二群体的合成纳米载体的组合物,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位(与所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关)偶联。

[0058] 在另一方面,提供了在此的任何这些组合物的多种剂型。可以将此类剂型给予受试者(例如,对抗原特异性致耐受性免疫应答(如抗原特异性CD8+T细胞免疫应答降低)有需要)。

[0059] 在另一方面,向受试者给予在此提供的任何这些组合物。可以按有效产生受试者中针对一种抗原的致耐受性免疫应答的量给予该组合物,该抗原包含与所不希望的CD8+T

细胞免疫应答相关的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位。在一个实施例中,根据一种治疗方案向受试者给予一种组合物,该治疗方案先前已经显示降低一个或多个受试者中针对这种抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的产生。在多个实施例中,该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是CD8+T细胞增殖和/或活性。在再其他的实施例中,任何这些方法可以进一步包括以下的一个步骤:评定一个或多个受试者中所不希望的CD8+T细胞免疫应答的存在或不存在或水平。

[0060] 在其他实施例中,还可以作为一个或多个维持剂量向一位受试者给予所提供的这些组合物。在此类实施例中,给予所提供的这些组合物,使得所不希望的免疫应答的产生被降低持续一定长度的时间。在此在其他地方提供了此类长度的时间的例子。

[0061] 在又另一个方面,提供了一种(i)产生第一群体的合成纳米载体和(ii)产生第二群体的合成纳米载体的方法,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,这些第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性的和/或MHC II类限制性的表位(与所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关)偶联。在一个实施例中,该方法进一步包括生产一种包含这些第一和第二群体的合成纳米载体的剂型。

[0062] 现在,在以下将更详细地描述本发明。

[0063] B. 定义

[0064] “给予(Administering)”或“给予(administration)”意指以药理学上有用的方式向受试者提供一种物质。

[0065] “过敏原”是在受试者中可以引起所不希望的(例如,1型超敏性)免疫应答(即,过敏性应答或反应)的任何物质。过敏原包括但不限于:植物过敏原(例如,花粉、豚草过敏原)、昆虫过敏原、昆虫叮咬过敏原(例如,蜜蜂叮咬过敏原)、动物过敏原(例如,宠物过敏原,如动物皮屑或猫Fel d 1抗原)、乳胶过敏原、霉菌过敏原、真菌过敏原、化妆品过敏原、药物过敏原、食物过敏原、灰尘、昆虫毒液、病毒、细菌,等等。食物过敏原包括,但不限于:牛奶过敏原、鸡蛋过敏原、坚果过敏原(例如,花生或树坚果过敏原,等等(例如,胡桃、腰果,等等))、鱼过敏原、贝类过敏原、大豆过敏原、豆类过敏原、种子过敏原、以及小麦过敏原。昆虫叮咬过敏原包括作为或与蜜蜂叮咬、胡蜂叮咬、马蜂叮咬、黄蜂叮咬等等相关的过敏原。昆虫过敏原还包括屋尘螨过敏原(例如,Der P1抗原)和蟑螂过敏原。药物过敏原包括作为或与抗生素、NSAID、麻醉剂等等相关的过敏原。花粉过敏原包括草过敏原、树过敏原、杂草过敏原、花过敏原,等等。可以用在此提供的任何这些组合物和方法对发展或正处于发展针对在此提供的任何这些过敏原的所不希望的免疫应答的风险中的受试者进行治疗。可以用所提供的任何这些组合物和方法治疗的受试者还包括具有或正处于具有对所提供的任何这些过敏原过敏的风险中的那些受试者。

[0066] 在此又称为“过敏性病症”的“过敏症”是其中对一种物质存在所不希望的(例如,1型超敏性)免疫应答(即,过敏性应答或反应)的任何病症。此类物质在此被称为过敏原。过敏或过敏性病症包括但不限于:过敏性哮喘、花粉症、荨麻疹、湿疹、植物过敏、蜜蜂叮咬过敏、宠物过敏、乳胶过敏、霉菌过敏、化妆品过敏、食物过敏、过敏性鼻炎或鼻伤风、局部过敏性反应、过敏症、特应性皮炎、超敏反应、以及其他过敏性病症。该过敏性反应可以是针对任何过敏原的一种免疫反应的结果。在一些实施例中,该过敏是一种食物过敏。食物过敏包括但不限于:牛奶过敏、鸡蛋过敏、坚果过敏、鱼过敏、贝类过敏、大豆过敏或小麦过敏。

[0067] 在用于向受试者给予的一种组合物或剂型的背景下的“有效的量”是指在该受试者中产生一种或多种所希望的免疫应答(例如,产生致耐受性免疫应答(例如,降低CD8+T细胞的增殖、激活、诱导、募集))的该组合物或剂型的量。因此,在一些实施例中,有效的量是产生一种或多种这些所希望的免疫应答的在此提供的一种组合物的任何量。这个量可以出于体外或体内目的。对于体内目的而言,该量可以是临床医师将认为对有抗原特异性耐受需要的受试者可以具有临床益处的量。此类受试者包括具有或正处于具有器官或组织排斥或移植物抗宿主病的风险中的那些。此类受试者还包括已经经历或将要经历移植的那些。此类受试者还包括具有或正处于具有自身免疫性疾病(如I型糖尿病)的风险中的那些,其中所不希望的免疫应答在受试者中已经发生、正在发生或正处于发生的风险中。这类所不希望的免疫应答可以导致对胰腺β细胞的所不希望的攻击。其他受试者包括在此其他地方描述的那些。

[0068] 有效的量可以仅涉及降低所不希望的免疫应答的水平,虽然在一些实施例中,它涉及完全防止所不希望的免疫应答。有效的量还可以涉及延迟所不希望的免疫应答的发生。有效的量还可以是产生所希望的治疗终点或所希望的治疗结果的在此提供的一种组合物的量。有效的量优选在受试者中导致针对抗原的致耐受性免疫应答。可以通过常规方法来监测任何上述免疫应答的实现。

[0069] 在提供的任何这些组合物和方法的一些实施例中,该有效的量是其中使所希望的免疫应答在受试者中持续至少1周、至少2周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少9个月、至少1年、至少2年、至少5年、或更长时间的量。在提供的任何这些组合物和方法的其他实施例中,该有效的量是产生一种可测量的所希望的免疫应答(例如,可测量的免疫应答(例如,针对一种特异性抗原)降低)持续至少1周、至少2周、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少9个月、至少1年、至少2年、至少5年、或更长时间的量。

[0070] 当然,有效的量将取决于正被治疗的具体受试者;病症、疾病或紊乱的严重性;个体患者的参数,包括年龄、身体状况、体型以及体重;治疗持续时间;同步疗法(如果有)的性质;特定的给药途径、以及健康执业医师的知识和专业技能内的类似因素。这些因素为本领域普通技术人员所熟知,并且可以仅用常规实验方法解决。通常优选的是使用最大剂量,即根据正确医学判断的最高安全剂量。然而,本领域普通技术人员应当理解,出于医学原因、心理原因或几乎任何其他原因,患者可以坚持较低剂量或耐受剂量。

[0071] 通常,本发明的组合物中的这些免疫抑制剂和/或抗原的剂量可以在从约10μg/kg至约100,000μg/kg的范围内。在一些实施例中,这些剂量可以在从约0.1mg/kg至约100mg/kg的范围内。在再其他的实施例中,这些剂量可以在从约0.1mg/kg至约25mg/kg、约25mg/kg至约50mg/kg、约50mg/kg至约75mg/kg、或约75mg/kg至约100mg/kg的范围内。可替代地,可以基于提供希望的量的免疫抑制剂和/或抗原的合成纳米载体的数目给予该剂量。例如,有用的剂量包括每剂量大于 10^6 个、 10^7 个、 10^8 个、 10^9 个或 10^{10} 个合成纳米载体。有用的剂量的其他例子包括每剂量从约 1×10^6 至约 1×10^{10} 个、约 1×10^7 至约 1×10^9 个、或约 1×10^8 至约 1×10^9 个合成纳米载体。

[0072] “抗原”意指B细胞抗原或T细胞抗原。“抗原的一种或多种类型”意指共享相同的、或基本上相同的抗原特性的分子。在一些实施例中,抗原可以是蛋白质类、多肽类、肽类、脂

蛋白类、糖脂类、多核苷酸类、多糖类,或被包含或表达在细胞中。在一些实施例中,例如当没有很好定义或表征这些抗原时,这些抗原可以被包含在细胞或组织制品、细胞碎片、细胞外来体、条件培养基等等之内。可以与受试者暴露于引起所不希望的免疫应答者相同的形式将一种抗原与这些合成纳米载体组合,但该抗原还可以是其片段或衍生物。然而,当为一个片段或衍生物时,针对由这样的受试者遇到的形式的所希望的免疫应答是使用所提供的这些组合物和方法的优选结果。

[0073] “抗原特异性”是指由该抗原或其部分的存在引起的、或产生特异性地识别或结合该抗原的多种分子的任何免疫应答。例如,在该免疫应答是抗原特异性抗体产生的情况下,产生了特异性地结合该抗原的多种抗体。作为另一个例子,在该免疫应答是抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性的情况下,该增殖和/或活性可以由单独地或与MHC分子复合的该抗原或其部分的识别引起。

[0074] 与在此提供的一种疾病、紊乱或病症“相关的抗原”是可以针对该疾病、紊乱或病症、作为其结果、或与其结合而产生所不希望的免疫应答的抗原;可以产生该疾病、紊乱或病症(或其症状或影响)的病因的抗原;和/或可以产生作为该疾病、紊乱或病症的症状、结果或影响的所不希望的免疫应答的抗原。优选地,在一些实施例中,于在此提供的这些组合物和方法中使用一种与疾病、紊乱或病症等等相关的抗原将会导致针对该抗原和/或细胞(该抗原由这些细胞表达、在这些细胞之上或之中表达)的致耐受性免疫应答。这些抗原可以处于与具有该疾病、紊乱或病症的受试者中所表达的相同形式,但还可以是其片段或衍生物。然而,当为一个片段或衍生物时,针对在这样的受试者中表达的形式的所希望的免疫应答是使用所提供的这些组合物和方法的优选结果。在一些实施例中,与疾病、紊乱或病症相关的这些抗原包含MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位。在一些实施例中,这些抗原基本上不包含B细胞表位,如当该疾病、紊乱或病症是自身免疫性疾病或过敏并且包括该B细胞表位将使所不希望的免疫应答加剧时。在其他实施例中,这些抗原不包含B细胞表位。

[0075] 在一个实施例中,该抗原是与一种炎性疾病、自身免疫性疾病、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病相关的抗原。此类抗原包括:自身抗原,如髓磷脂碱性蛋白、胶原(例如,11型胶原)、人软骨gp 39、嗜铬粒蛋白A、gp 130-RAPS、蛋白脂质蛋白、纤维蛋白、核蛋白、核仁蛋白(例如,小核仁蛋白)、甲状腺刺激因子受体、组蛋白、糖蛋白gp 70、核糖体蛋白、丙酮酸脱氢酶、脱氢硫辛酰胺乙酰转移酶、毛囊抗原、人原肌球蛋白同工型5、线粒体蛋白、胰腺β-细胞蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、胰岛素、谷氨酸脱羧酶(GAD)、谷蛋白、以及其片段或衍生物。在以下表1中提供了其他的自身抗原。

[0076] 抗原还包括与器官或组织排斥相关的那些。此类抗原的实例包括,但不限于:来自同种异体细胞的抗原,例如来自一种同种异体细胞提取物的抗原;和来自其他细胞的抗原,如内皮细胞抗原。

[0077] 抗原还包括与一种过敏相关的那些。此类抗原包括在此其他地方描述的这些过敏原。

[0078] 抗原还包括与一种可移植的移植物相关的那些。此类抗原与一种可移植的移植物、或一种可移植的移植物的接受者中的所不希望的免疫应答相关,该所不希望的免疫应答由于将该可移植的移植物引入到该接受者中而产生,该可移植的移植物可以被呈递用于

由免疫系统的细胞识别并且该可移植的移植物可以产生所不希望的免疫应答。移植抗原包括与器官或组织排斥或移植物抗宿主病相关的那些。可以从一种生物材料的细胞中或从与一种可移植的移植物相关的信息中获得或衍生出移植抗原。移植抗原通常包括蛋白质类、多肽类、肽类、脂蛋白类、糖脂类、多核苷酸类、或被包含或表达在细胞中。与一种可移植的移植物相关的信息是关于可以用来获得或衍生出移植抗原的一种可移植的移植物的任何信息。此类信息包括关于将预期会存在于一种可移植的移植物的细胞之中或之上的抗原的信息,例如像序列信息;抗原和/或它们的MHC I、MHC II或B细胞呈递限制的类型或种类。此类信息还可以包括关于以下各项的信息:可移植的移植物的类型(例如,自身移植物、同种异体移植物、异种移植物)、该移植物的分子组成和细胞组成、该移植物源自其中或该移植物有待被移植至其上的身体位置(例如,全部或部分的器官、皮肤、骨骼、神经、腱、神经元、血管、脂肪、角膜,等等)。

[0079] 抗原还包括与一种治疗性蛋白相关的抗原,这些抗原可以被呈递用于由免疫系统的细胞识别并且这些抗原可以产生针对该治疗性蛋白的所不希望的免疫应答。治疗性蛋白抗原通常包括蛋白质类、多肽类、肽类、脂蛋白类,或被包含在或表达在细胞之中、之上或由细胞表达。

[0080] 抗原可以是完全定义或表征的抗原。然而,在一些实施例中,抗原不是完全定义或表征的。因此,抗原还包括被包含在细胞或组织制品、细胞碎片、细胞外来体或条件培养基内、并且在一些实施例中可以以此种形式递送的那些。

[0081] “评定一种免疫应答”是指对体外或体内免疫应答的水平、存在或不存在、降低、增加等等进行的任何测量或测定。可以在从受试者中获得的一个或多个样品上进行此类测量或测定。可以用在此提供的任何方法或本领域中已知的其他方法来进行此类评定。

[0082] “处于风险中”的受试者是健康执业医师认为其具有患上在此所提供的疾病、紊乱或病症的机会的受试者、或健康执业医师认为其具有经历在此所提供的所不希望的免疫应答的机会的受试者。

[0083] “自身免疫性疾病”是其中免疫系统针对自身(例如,一个或多个自身抗原)发动所不希望的免疫应答的任何疾病。在一些实施例中,自身免疫性疾病包含作为自身靶向免疫应答的一部分的对身体细胞的异常破坏。在一些实施例中,自身破坏表现为一个器官(例如,结肠或胰腺)的功能失常。在此其他地方描述了自身免疫性疾病的实例。另外的自身免疫性疾病对于本领域的技术人员将是已知的,并且本发明在此方面不受限制。

[0084] 如在此所使用的“平均值”是指算术平均值,除非另外指出。

[0085] “B细胞抗原”意指由B细胞识别并且触发B细胞中的免疫应答的任何抗原(例如由B细胞或其上的受体特异性地识别的抗原)。在一些实施例中,作为T细胞抗原的抗原也是一种B细胞抗原。在其他实施例中,该T细胞抗原并不也是一种B细胞抗原。B细胞抗原包括但不限于蛋白质类、肽类等等。在一些实施例中,B细胞抗原包括非蛋白抗原(即,不是一种蛋白质或肽抗原)。在一些实施例中,B细胞抗原包括自身抗原。在其他实施例中,B细胞抗原从一种过敏原、自身抗原、治疗性蛋白、或可移植的移植物中获得或衍生出。

[0086] “同时”意指以时间相关的、优选地时间充分相关的方式向受试者给予两种或更多种物质,以便提供对免疫应答的调节。在多个实施例中,可以通过以相同剂型给予两种或更多种物质而发生同时给予。在其他实施例中,同时给予可以涵盖以不同剂型、但在指定时间

段内、优选在1个月内、更优选在1周内、再更优选在1天内并且甚至更优选在1小时内给予两种或更多种物质。

[0087] “偶联 (Couple)”或“偶联 (Coupled)”或“偶联 (Couples)” (诸如此类) 意指使一个实体 (例如一个部分) 与另一个实体在化学上结合。在一些实施例中, 偶联是共价的, 这意味着该偶联是在两个实体之间在存在共价键的背景下发生的。在非共价的实施例中, 通过非共价相互作用介导非共价偶联, 这些非共价相互作用包括但不限于: 电荷相互作用、亲和相互作用、金属配位、物理吸附、主-客体相互作用、疏水相互作用、 π - π 堆积相互作用、氢键相互作用、范德华相互作用、磁相互作用、静电相互作用、偶极-偶极相互作用、和/或其组合。在多个实施例中, 封装是偶联的一种形式。

[0088] “衍生的”意指由一种材料或与一种材料相关的信息制备的, 而不是从该材料“获得的”。此类材料可以是直接取自一种生物材料的材料的实质性地改变或加工的形式。此类材料还包括从与一种生物材料相关的信息所产生的材料。

[0089] “剂型”意指在一种适用于向受试者给予的介质、载体、媒介物或装置中的药理学和/或免疫学活性材料。

[0090] “封装”意指将物质的至少一个部分封闭在合成纳米载体内。在一些实施例中, 一种物质被完全封闭在合成纳米载体内。在其他实施例中, 被封装的物质的大部分或全部不暴露于该合成纳米载体外的局部环境。在其他实施例中, 不超过50%、40%、30%、20%、10%或5% (重量/重量) 暴露于局部环境。封装不同于吸附, 吸附是将物质的大部分或全部置于合成纳米载体的表面上, 并且使得该物质暴露于该合成纳米载体外的局部环境。

[0091] “表位”, 又称为抗原决定簇, 是由免疫系统, 确切地由例如抗体、B细胞、或T细胞识别的抗原部分。如在此所使用, “MHC I类限制性表位”是通过在有核细胞上发现的MHC I类分子呈递给免疫细胞的表位。“MHC II类限制性的表位”是通过在抗原呈递细胞 (APC) 上 (例如, 在专门的抗原呈递免疫细胞上, 如在巨噬细胞、B细胞以及树突状细胞上, 或在非造血细胞如肝细胞上) 发现的MHC II类分子呈递给免疫细胞的表位。“B细胞表位”是由抗体或B细胞识别的分子结构。在一些实施例中, 该表位本身是一种抗原。

[0092] 许多表位是本领域普通技术人员已知的, 并且根据本发明的一些方面适合的示例性表位包括但不限于列在免疫表位数据库 (www.immuneepitope.org, 维塔·R (Vita R)、札瑞布斯基·L (Zarebski L)、格林鲍姆·JA (Greenbaum JA)、埃马米·H (Emami H)、霍夫·I (Hoof I)、萨利姆·N (Salimi N)、达美乐·R (Damle R)、赛特·A (Sette A)、彼得斯·B (Peters B), 免疫表位数据库2.0 (The immune epitope database 2.0), 核酸研究 (Nucleic Acids Res), 2010年1月; 38 (数据库发行号): D854-62; 该免疫表位数据库的全部内容以及2011年8月的IEDB 2.4版本的所有数据库条目, 并且具体地说在其中披露的所有表位通过引用结合在此) 中的那些。还可以使用公开可获得的算法来鉴定表位, 这些算法例如在以下文献中描述的算法: 王平 (Wang P)、西德尼·J (Sidney J)、金姆·Y (Kim Y)、赛特·A (Sette A)、伦德·O (Lund O)、尼耳森·M (Nielsen M)、彼得斯·B (Peters B), 2010, 用于HLA DR、DP以及DQ分子的肽结合预测 (peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules), BMC生物信息学 (BMC Bioinformatics) 2010, 11: 568; 王平 (Wang P)、西德尼·J (Sidney J)、道·C (Dow C)、莫斯·B (Mothé B)、赛特·A (Sette A)、彼得斯·B (Peters B), 2008, MHC II类肽结合预测的系统性评定和一致方法的评估 (A systematic

assessment of MHC class II peptide binding predictions and evaluation of a consensus approach), PLoS计算生物学 (PLoS Comput Biol.) 4(4):e1000048; 尼耳森·M (Nielsen M)、伦德·O (Lund O), 2009, NN-比对, 用于MHC II类肽结合预测的基于人工神经网络的比对算法 (NN-align. An artificial neural network-based alignment algorithm for MHC class II peptide binding prediction), BMC生物信息学 (BMC Bioinformatics), 10:296; 尼耳森·M (Nielsen M)、伦德高·C (Lundegaard C)、伦德·O (Lund O), 2007, 使用新颖的稳定化矩阵比对方法SMM-比对预测MHC II类结合亲和性 (Prediction of MHC class II binding affinity using SMM-align, a novel stabilization matrix alignment method), BMC生物信息学 (BMC Bioinformatics), 8:238; 裴·HH (Bui HH)、西德尼·J (Sidney J)、彼得斯·B (Peters B)、萨塞默塞·M (Sathiamurthy M)、真一·A (Sinichi A)、潘顿·KA (Purton KA)、莫斯·BR (Mothé BR)、奇萨利·FV (Chisari FV)、沃特金斯·DI (Watkins DI)、赛特·A (Sette A), 2005, 免疫遗传学 (Immunogenetics), 57:304-314; 斯图尔尼奥洛·T (Sturniolo T)、博诺·E (Bono E)、丁·J (Ding J)、拉德里查尼·L (Raddrizzani L)、图雷西·O (Tuereci O)、萨因·U (Sahin U)、布雷桑勒·M (Braxenthaler M)、加利亚西·F (Gallazzi F)、普罗狄·MP (Protti MP)、西尼加利亚·F (Sinigaglia F)、汉姆莫·J (Hammer J), 1999, 使用DNA微阵列和虚拟的HLA II类矩阵产生组织特异性的和混杂的HLA配体数据库 (Generation of tissue-specific and promiscuous HLA ligand databases using DNA microarrays and virtual HLA class II matrices). 自然生物技术 (Nat Biotechnol), 17(6):555-561; 尼耳森·M (Nielsen M)、伦德高·C (Lundegaard C)、沃林·P (Worning P)、拉尔莫勒·SL (Laumoller SL)、拉姆博特·K (Lamberth K)、布斯·S (Buus S)、布鲁纳克·S (Brunak S)、伦德·O (Lund O), 2003, 使用具有新颖序列表示的神经网络可靠预测T细胞表位 (Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations), 蛋白质科学 (Protein Sci) 12:1007-1017; 裴·HH (Bui HH)、西德尼·J (Sidney J)、彼得斯·B (Peters B)、萨塞默塞·M (Sathiamurthy M)、真一·A (Sinichi A)、潘顿·KA (Purton KA)、莫斯·BR (Mothé BR)、奇萨利·FV (Chisari FV)、沃特金斯·DI (Watkins DI)、赛特·A (Sette A), 2005, 特异性MHC结合预测工具的自动产生和评估: ARB矩阵应用 (Automated generation and evaluation of specific MHC binding predictive tools: ARB matrix applications), 免疫遗传学 (Immunogenetics) 57:304-314; 彼得斯·B (Peters B)、赛特·A (Sette A), 2005, 使用稳定化的矩阵方法产生描述生物过程的序列特异性的定量模型 (Generating quantitative models describing the sequence specificity of biological processes with the stabilized matrix method), BMC生物信息学 (BMC Bioinformatics) 6:132; 周·PY (Chou PY)、法斯曼·GD (Fasman GD), 1978, 由氨基酸序列预测蛋白质的二级结构 (Prediction of the secondary structure of proteins from their amino acid sequence), 酶学相关领域分子生物学进展 (Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol) 47:45-148; 伊米妮·EA (Emini EA)、休斯·JV (Hughes JV)、珀洛·DS (Perlow DS)、博格·J (Boger J), 1985, 由病毒特异性合成肽诱导中和甲型肝炎病毒的抗体 (Induction of hepatitis A virus-neutralizing antibody by a virus-specific synthetic peptide), 病毒学期刊 (J Virol) 55:836-839; 卡普拉

斯 • PA (Karplus PA)、舒尔兹 • GE (Schulz GE), 1985, 预测蛋白质中的链柔性 (Prediction of chain flexibility in proteins), 自然科学 (Naturwissenschaften) 72:212-213; 科拉斯卡 • AS (Kolaskar AS)、顿考恩卡 • PC (Tongaonkar PC), 1990, 用于预测蛋白质抗原上的抗原决定簇的半经验方法 (A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens), FEBS快报 (FEBS Lett) 276:172-174; 帕克 • JM (Parker JM)、郭 • D (Guo D)、霍奇斯 • RS (Hodges RS), 1986, 来源于高效液相色谱法肽保留数据的新型亲水性标度: 预测的表面残基与抗原性和源自X射线的可接近位点的相关性 (New hydrophilicity scale derived from high-performance liquid chromatography peptide retention data: correlation of predicted surface residues with antigenicity and X-ray-derived accessible sites), 生物化学 (Biochemistry) 25:5425-5432; 拉森 • JE (Larsen JE)、伦德 • O (Lund O)、尼耳森 • M (Nielsen M), 2006, 用于预测线性B细胞表位的改进方法 (Improved method for predicting linear B-cell epitopes), 免疫研究 (Immunome Res) 2:2; 波诺马连科 • JV (Ponomarenko JV)、伯恩 • PE (Bourne PE), 2007, 抗体-蛋白质相互作用: 基准数据集和预测工具评估 (Antibody-protein interactions: benchmark datasets and prediction tools evaluation), BMC结构生物学 (BMC Struct Biol) 7:64; 哈斯特安德森 • P (Haste Andersen P)、尼耳森 • M (Nielsen M)、伦德 • O (Lund O), 2006, 使用蛋白质3D结构预测不连续B细胞表位中的残基 (Prediction of residues in discontinuous B-cell epitopes using protein 3D structures), 蛋白质科学 (Protein Sci) 15:2558-2567; 波诺马连科 • JV (Ponomarenko JV)、裴 • H (Bui H)、李 • W (Li W)、福斯德 • N (Fusseder N)、伯恩 • PE (Bourne PE)、赛特 • A (Sette A)、彼得斯 • B (Peters B), 2008, ElliPro: 用于预测抗体表位的新型基于结构的工具 (ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes), BMC生物信息学 (BMC Bioinformatics) 9:514; 尼耳森 • M (Nielsen M)、伦德高 • C (Lundegaard C)、布里加 • T (Blicher T)、彼得斯 • B (Peters B)、赛特 • A (Sette A)、贾斯特逊 • S (Justesen S)、布斯 • S (Buus S) 以及伦德 • O (Lund O), 2008, PLoS计算生物学 (PLoS Comput Biol.) 4(7):e1000107, 肽结合具有已知序列的任何HLA-DR分子的定量预测: NetMHCIIpan (Quantitative predictions of peptide binding to any HLA-DR molecule of known sequence: NetMHCIIpan); 这些文献各自的全部内容通过引用结合在此以用于披露用于鉴定表位的方法和算法。

[0093] 在此提供的表位的其他实例包括如SEQ ID NOs:1-943所提供的MHC I类限制性表位、MHC II类限制性表位以及B细胞表位中的任何一种。不希望受任何具体理论束缚, MHC I类限制性表位包括在SEQ ID NOs:1-186中列出的那些, MHC II类限制性表位包括在SEQ ID NOs:187-537中列出的那些, 并且B细胞表位包括在SEQ ID NOs:538-943中列出的那些。这些表位包括MHC I类限制性自身抗原、过敏原的MHC II类限制性表位以及自身抗原和过敏原的B细胞表位。

[0094] “产生”意指本身直接地或间接地 (如但不限于, 通过依赖某人的语言或行为采取行动的不相关的第三方) 引起一种行为 (如一种免疫应答 (例如, 致耐受性免疫应答)) 发生。

[0095] “鉴定”是允许临床医师将受试者识别为可能从在此提供的这些方法和组合中获益者的任何行为或一系列行为。优选地, 鉴定的受试者是对如在此所提供的致耐受性免

疫应答有需要者。该行为或一系列行为可以是本身直接地或间接地,如但不限于,通过依赖某人的语言或行为采取行动的不相关的第三方。

[0096] “免疫抑制剂”意指引起APC具有免疫抑制性(例如,致耐受性作用)的一种化合物。免疫抑制作用通常是指由APC产生或表达细胞因子或其他因子,该产生或表达降低、抑制或防止所不希望的免疫应答、或促进所希望的免疫应答。当该APC对识别由该APC呈递的抗原的免疫细胞产生一种免疫抑制作用时,该免疫抑制作用被称为是对呈递的抗原特异的。此种作用在此还称为致耐受性作用。不受任何具体理论束缚,认为该免疫抑制或致耐受作用是该免疫抑制剂被递送至该APC上的结果,优选在一种抗原(例如,一种给予的抗原或已经存在于体内的抗原)存在的情况下。因此,该免疫抑制剂包括提供针对一种抗原的致耐受性免疫应答的化合物,这些化合物可以被或可以不被提供在相同的组合物或不同的组合物中。在一个实施例中,该免疫抑制剂是引起APC促进一个或多个免疫效应细胞中的调节表型的免疫抑制剂。例如,可以通过抑制抗原特异性CD8+T细胞的产生、诱导、刺激或募集;抑制Treg细胞的产生、诱导、刺激或募集等等,对该调节表型进行表征。这可以是CD8+T细胞或B细胞转化为调节表型的结果。这还可以是在其他免疫细胞(如CD4+T细胞、巨噬细胞以及iNKT细胞)中诱导Foxp3的结果。在一个实施例中,该免疫抑制剂是在APC加工抗原之后影响该APC的应答的免疫抑制剂。在另一个实施例中,该免疫抑制剂不是干扰抗原加工的免疫抑制剂。在一个另外的实施例中,该免疫抑制剂不是一种细胞凋亡信号分子。在另一个实施例中,该免疫抑制剂不是磷脂。

[0097] 免疫抑制剂包括但不限于:抑制素;mTOR抑制剂,如雷帕霉素或一种雷帕霉素类似物;TGF- β 信号剂;TGF- β 受体激动剂;组蛋白去乙酰化酶抑制剂,如曲古抑菌素A(Trichostatin A);皮质类固醇类;线粒体功能抑制剂,如鱼藤酮(rotenone);P38抑制剂;NF- κ B抑制剂,如6Bio、地塞米松、TCPA-1、IKK VII;腺苷受体激动剂;前列腺素E2激动剂(PGE2),如米索前列醇(Misoprostol);磷酸二酯酶抑制剂,如磷酸二酯酶4抑制剂(PDE4),如咯利普兰(Rolipram);蛋白酶体抑制剂;激酶抑制剂;G-蛋白偶联受体激动剂;G-蛋白偶联受体拮抗剂;糖皮质激素类;类视黄醇类;细胞因子抑制剂;细胞因子受体抑制剂;细胞因子受体激活剂;过氧化物酶体增殖物激活受体拮抗剂;过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;钙调磷酸酶(calcineurin)抑制剂;磷酸酶抑制剂;PI3KB抑制剂,如TGX-221;自噬(autophagy)抑制剂,如3-甲基腺嘌呤;芳香烃受体抑制剂;蛋白酶体抑制剂I(PSI);以及氧化的ATP,如P2X受体阻断剂。免疫抑制剂还包括IDO、维生素D3、环孢霉素类(如环孢霉素A)、芳香烃受体抑制剂、白藜芦醇、硫唑嘌呤(Aza)、6-巯基嘌呤(6-MP)、6-巯鸟嘌呤(6-TG)、FK506、萨菲菌素A(sanglifehrin A)、沙美特罗(salmeterol)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)(MMF)、阿司匹林以及其他COX抑制剂、尼氟酸、雌三醇以及雷公藤甲素(triptolide)。在多个实施例中,免疫抑制剂可以包含在此提供的任何药剂(agent)。

[0098] 免疫抑制剂可以是对APC直接提供免疫抑制(例如,致耐受性)作用的一种化合物,或该免疫抑制剂可以是间接(即,在给予之后以某种方式被加工之后)提供免疫抑制(例如,致耐受性)作用的一种化合物。因此,免疫抑制剂包括在此提供的任何化合物的前药形式。

[0099] 免疫抑制剂还可以包括编码在此提供的产生免疫抑制(例如,致耐受性)免疫应答的肽、多肽或蛋白质的核酸。因此,在多个实施例中,免疫抑制剂是编码一种产生免疫抑制

(例如,致耐受性)免疫应答的肽、多肽或蛋白质的核酸,并且该免疫抑制剂是与合成纳米载体偶联的核酸。

[0100] 该核酸可以是DNA或RNA,如mRNA。在多个实施例中,这些发明的组合物包含一种互补物,如一种全长互补物,或在此提供的任何这些核酸的一种简并物(由于遗传密码的简并性)。在多个实施例中,核酸是一种表达载体,当转染至细胞系中时,该表达载体可以被转录。在多个实施例中,该表达载体可以包含除其他之外的质粒、逆转录病毒、或腺病毒。可以使用标准的分子生物学方法来分离或合成核酸,例如通过使用聚合酶链反应来产生核酸片段,然后对该核酸片段进行纯化并且克隆至表达载体中。对本发明的实践有用的另外技术可以在2007年约翰威立国际出版公司(John Wiley and Sons, Inc.)的现代分子生物学实验方案(Current Protocols in Molecular Biology);分子克隆:实验室手册(第三版)萨姆布鲁克(Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Third Edition) Joseph Sambrook),彼得麦卡勒姆癌症研究所(Peter MacCallum Cancer Institute),墨尔本(Melbourne),澳大利亚(Australia);大卫罗素(David Russell),德克萨斯大学西南医学中心(University of Texas Southwestern Medical Center),达拉斯(Dallas),冷泉港(Cold Spring Harbor)中找到。

[0101] 在多个实施例中,在此提供的这些免疫抑制剂与合成纳米载体偶联。在多个优选的实施例中,免疫抑制剂是除了构成该合成纳米载体的结构的材料之外的一种成分。例如,在一个实施例中,在合成纳米载体由一种或多种聚合物构成的情况下,该免疫抑制剂是除了这一种或多种聚合物之外的并且与其偶联的一种化合物。作为另一个实例,在一个实施例中,在该合成纳米载体由一种或多种脂质构成的情况下,该免疫抑制剂又是除了这一种或多种脂质之外的并且与其偶联的。在多个实施例中,例如在该合成纳米载体的材料也产生一种免疫抑制(例如,致耐受性)作用的情况下,该免疫抑制剂是产生一种免疫抑制(例如,致耐受性)作用的、除了该合成纳米载体材料之外而存在的一种成分。

[0102] 其他示例性的免疫抑制剂包括但不限于:小分子药物、天然产物、抗体(例如,对抗CD20、CD3、CD4的抗体)、基于生物制剂的药物、基于碳水化合物的药物、纳米颗粒、脂质体、RNAi、反义核酸、适体、氨甲蝶呤、NSAID;芬戈莫德(fingolimod);那他珠单抗(natalizumab);阿仑单抗(alemtuzumab);抗CD3;他克莫司(tacrolimus) (FK506)等等。另外的免疫抑制剂对于本领域的技术人员是已知的,并且本发明在此方面不受限制。

[0103] “炎性疾病”意指其中发生所不希望的炎症的任何疾病、紊乱或病症。

[0104] 免疫抑制剂或抗原的“负载”是基于整个合成纳米载体中的材料的总重量,与合成纳米载体偶联的免疫抑制剂或抗原的量(重量/重量)。通常,该负载被计算为在一个群体的合成纳米载体上的平均值。在一个实施例中,平均在这些第一群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂的负载是在0.0001%与50%之间。在另一个实施例中,平均在这些第一群体和/或第二群体的合成纳米载体上的该抗原的负载是在0.0001%与50%之间。在又一个实施例中,该免疫抑制剂和/或抗原的负载是在0.01%与20%之间。在一个另外的实施例中,该免疫抑制剂和/或抗原的负载是在0.1%与10%之间。在再一个另外的实施例中,该免疫抑制剂和/或抗原的负载是在1%与10%之间。在又一个实施例中,平均在该群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或抗原的负载是至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1%、至少2%、至少3%、至少

4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。在又一个另外的实施例中,平均在该群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或抗原的负载是0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。在以上实施例中的一些实施例中,平均在一个群体的合成纳米载体上的免疫抑制剂和/或抗原的负载不大于25%。在多个实施例中,如实例中所描述对该负载进行计算。

[0105] 在提供的任何这些组合物和方法的多个实施例中,可以如下计算该负载:收集近似3mg的合成纳米载体,并且离心以使上清液与合成纳米载体沉淀物分离。向该沉淀物添加乙腈,并且对样品进行超声处理并离心以去除任何不溶的材料。在RP-HPLC上注射该上清液和沉淀物,并且在278nm处读取吸光度。该沉淀物中的 μg 用来计算%包载(负载),在上清液和沉淀物中的 μg 用来计算回收的总 μg 。

[0106] “维持剂量”是指在初始剂量已经在受试者中产生免疫抑制(例如,致耐受性)应答之后,为了维持所希望的免疫抑制(例如,致耐受性)应答而向受试者给予的剂量。维持剂量例如可以是维持在该初始剂量之后所实现的致耐受作用、防止该受试者中的所不希望的免疫应答、或防止该受试者变为处于经历所不希望的免疫应答(包括所不希望的水平的免疫应答)风险的受试者的剂量。在一些实施例中,该维持剂量是足以维持适当水平的所希望的免疫应答的剂量。在一些实施例中,该维持剂量是足以维持适当的水平或无CD8+T细胞增殖和/或活性或抵抗导致所不希望的免疫应答的一种物质(agent)的激发。

[0107] “合成纳米载体的最大尺寸”意指沿着该合成纳米载体的任何轴线测量的纳米载体的最大尺寸。“合成纳米载体的最小尺寸”意指沿着该合成纳米载体的任何轴线测量的合成纳米载体的最小尺寸。例如,对于球形合成纳米载体而言,合成纳米载体的最大和最小尺寸将是基本上相同的,并且将是该合成纳米载体的直径的大小。类似地,针对立方形合成纳米载体,合成纳米载体的最小尺寸将是它的高度、宽度或长度中最小的,而合成纳米载体的最大尺寸将是它的高度、宽度或长度中最大的。在一个实施例中,基于样品中的合成纳米载体的总数,样品中至少75%、优选地至少80%、更优选地至少90%的这些合成纳米载体的最小尺寸等于或大于100nm。在一个实施例中,基于样品中的合成纳米载体的总数,样品中至少75%、优选地至少80%、更优选地至少90%的这些合成纳米载体的最大尺寸等于或小于5 μm 。优选地,基于样品中的合成纳米载体的总数,样品中至少75%、优选地至少80%、更优选地至少90%的这些合成纳米载体的最小尺寸大于110nm、更优选地大于120nm、更优选地大于130nm、并且还更优选地大于150nm。发明的合成纳米载体的最大尺寸与最小尺寸的长宽比可以取决于实施例而变化。例如,这些合成纳米载体的最大尺寸与最小尺寸的长宽比可以从1:1至1,000,000:1、优选地从1:1至100,000:1、更优选地从1:1至10,000:1、更优选地从1:1至1000:1、再更优选地从1:1至100:1、并且又更优选地从1:1至10:1变化。优选地,基于样品中的合成纳米载体的总数,样品中至少75%、优选地至少80%、更优选地至少90%的这些合成纳米载体的最大尺寸等于或小于3 μm 、更优选地等于或小于2 μm 、更优选地等于或小于1 μm 、更优选地等于或小于800nm、更优选地等于或小于600nm、并且还更优选地等于或小于500nm。在多个优选的实施例中,基于样品中的合成纳米载体的总数,样品中至少75%、优选地至少80%、更优选地至少90%的这些合成纳米载体的最小尺寸等于或大于100nm、更

优选地等于或大于120nm、更优选地等于或大于130nm、更优选地等于或大于140nm、并且还更优选地等于或大于150nm。通过将这些合成纳米载体悬浮在一种液体(通常是水性)介质中,并且使用动态光散射(DLS)(例如使用一台Brookhaven ZetaPALS仪器),获得合成纳米载体尺寸(例如,直径)的测量值。例如,可以将具有合成纳米载体的悬浮液从水性缓冲剂中稀释到纯化水中以达到近似0.01至0.1mg/mL的最终合成纳米载体悬浮液浓度。可以在一个适合的比色皿中直接制备稀释的悬浮液,或转移至该比色皿中以用于DLS分析。然后将该比色皿置于DLS中,允许其平衡至受控的温度,并且然后扫描充分的时间以在介质的粘度和样品的折射率的适当输入的基础上获得稳定且可再现的分布。然后报告有效直径,或该分布的平均值。合成纳米载体的“尺寸”或“大小”或“直径”意指使用动态光散射获得的粒度分布的平均值。

[0108] “MHC”是指主要组织相容性复合体,即在大多数脊椎动物中发现的编码MHC分子的一个大的基因组区或基因家族,这些MHC分子将被加工的蛋白质的片段或表位展示在细胞表面上。细胞表面上的MHC:肽的呈递允许通过免疫细胞(通常是T细胞)来监视。存在两大类MHC分子:I类和II类。通常,I类MHC分子被发现在有核细胞上并且将肽呈递给细胞毒性T细胞。II类MHC分子被发现在某些免疫细胞(主要是巨噬细胞、B细胞以及树突状细胞)上,这些免疫细胞共同称为专职性APC。MHC区中最有名的基因是编码细胞表面上的抗原呈递蛋白的亚型。在人类中,这些基因被称为人白细胞抗原(HLA)基因。

[0109] “非甲氧基封端的聚合物”意指具有以除了甲氧基之外的部分结束的至少一个末端的聚合物。在一些实施例中,该聚合物具有以除了甲氧基之外的部分结束的至少两个末端。在其他实施例中,该聚合物不具有以甲氧基结束的末端。“非甲氧基封端的普朗尼克聚合物”意指除了两个末端处具有甲氧基的线性普朗尼克聚合物之外的一种聚合物。如在此所提供的聚合物纳米颗粒可以包含非甲氧基封端的聚合物或非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。

[0110] “获得”意指直接从一种材料中取得并且基本上不用改变和/或加工而使用。

[0111] “药学上可接受的赋形剂”意指与列举的这些合成纳米载体一起使用以配制本发明的组合物的药理学上非活性的材料。药物学上可接受的赋形剂包含本领域中已知的各种材料,包括但不限于糖类(如葡萄糖、乳糖,等等)、防腐剂(如抗微生物剂)、复原助剂、着色剂、盐水(如磷酸盐缓冲盐水)、以及缓冲剂。

[0112] “治疗方案(Protocol)”是指针对受试者的一种或多种物质的任何给药方案。给药方案可以包括给药的量、频率和/或方式。在一些实施例中,此种治疗方案可以用来向一个或多个测试受试者给予本发明的一种或多种组合物。然后可以对这些测试受试者中的免疫应答进行评定,以便确定该治疗方案是否对降低所不希望的免疫应答或产生所希望的免疫应答(例如,促进致耐受性作用)有效。还可以代替或除了前面提到的这些免疫应答之外,对任何其他治疗性和/或预防性作用进行评定。可以使用在此提供的任何方法或本领域中已知的其他方法确定一个治疗方案是否具有所希望的作用。例如,可以从已经根据一个具体的治疗方案而被给予了在此提供的一种组合物的受试者中获得一群细胞,以便确定特异性免疫细胞、细胞因子、抗体等等是否被减少、产生、激活等等。用于检测免疫细胞的存在和/或数目的有用方法包括但不限于流式细胞检测方法(例如,FACS)和免疫组织化学方法。用于免疫细胞标记物的特异性染色的抗体和其他结合剂是商业上可获得的。此类试剂盒典型

地包括用于多种抗原的染色试剂,这些染色试剂允许来自异质细胞群体的所希望的细胞群的基于FACS的检测、分离和/或定量。

[0113] “提供受试者”是引起临床医师与受试者接触并且向其给予在此提供的一种组合物或在其上进行在此提供的一种方法的任何行为或一系列行为。优选地,该受试者是对如在此所提供的一种致耐受性免疫应答有需要者。该行为或一系列行为可以是本身直接地或间接地,如但不限于,通过依赖某人的语言或行为采取行动的不相关的第三方。

[0114] “受试者”意指动物,包括温血哺乳动物,如人类和灵长类;鸟类;家庭饲养动物或农场动物,如猫、狗、绵羊、山羊、牛、马以及猪;实验动物,如小鼠、大鼠以及豚鼠;鱼类;爬行动物;动物园和野生动物;等等。

[0115] “基本上无B细胞表位”是指不存在处于刺激B细胞应答的基本上激活的量的B细胞表位(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合)。在多个实施例中,基本上无B细胞表位的一种组合物不含可测量的量的抗原的B细胞表位。在其他实施例中,此种组合物可以包含可测量的量的抗原的B细胞表位,但所述量并不有效于产生一种可测量的B细胞免疫应答(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合),如抗原特异性抗体产生或抗原特异性B细胞增殖和/或活性,或并不有效于产生一种显著可测量的B细胞免疫应答(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合)。在一些实施例中,一种显著可测量的B细胞免疫应答是在受试者中产生或将预期会产生不利的临床结果的B细胞免疫应答。在其他实施例中,一种显著可测量的B细胞免疫应答是大于由对照抗原(例如,已知不包含该抗原的B细胞表位或不刺激B细胞免疫应答的抗原)产生的相同类型免疫应答(例如,抗原特异性抗体产生或抗原特异性B细胞增殖和/或活性)的水平。B细胞免疫应答。在一些实施例中,一种显著可测量的B细胞免疫应答(如抗体滴度的测量值(例如,通过ELISA))比由一种对照物(例如,对照抗原)产生的相同类型应答大2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍或更多倍。在其他实施例中,基本上无B细胞表位的一种组合物是产生很少至不产生抗原特异性抗体滴度的组合物(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合)。此类组合物包括产生的抗体滴度(如EC50值)为小于500、400、300、200、100、50、40、30、20或10的那些。在一些实施例中,一种显著可测量的B细胞免疫应答是比由一种对照物产生的相同类型应答大10%、25%、50%、100%、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍或更多倍的B细胞数目或增殖的测量值。用于测量B细胞应答的其他方法是本领域普通技术人员已知的。

[0116] 在多个实施例中,为了确保一种组合物基本上不包含B细胞表位,对抗原进行选择,使得这些抗原不包含用于与如在此所提供的与合成纳米载体偶联的B细胞表位。在其他实施例中,为了确保一种组合物基本上不包含抗原的B细胞表位,产生与该抗原偶联的合成纳米载体并且测试其B细胞免疫应答(例如,抗原特异性抗体产生、B细胞增殖和/或活性)。然后可以选择展现出希望的特性的多种组合物。

[0117] “基本上无MHC II类限制性表位”是指不存在处于刺激对抗原特异的CD4⁺T细胞免疫应答的基本上激活的量的MHC II类限制性表位(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合)。在多个实施例中,基本上无MHC II类限制性表位的一种组合物不含可测量的量的抗原的MHC II类限制性表位。在其他实施例中,此种组合物可

以包含可测量的量的抗原的MHC II类限制性表位,但所述量并不有效于产生一种可测量的CD4+T细胞免疫应答(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合),或并不有效于产生一种显著可测量的CD4+T细胞免疫应答(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合)。在一些实施例中,一种显著可测量的CD4+T细胞免疫应答是在受试者中产生或将预期会产生不利的临床结果的CD4+T细胞免疫应答。在其他实施例中,一种显著可测量的CD4+T细胞免疫应答是大于由对照抗原(例如,已知不包含该抗原的MHC II类限制性表位或不刺激CD4+T细胞免疫应答的抗原)产生的相同类型的免疫应答的水平的CD4+T细胞免疫应答。在多个实施例中,这些组合物不包含MHC II类限制性表位(在抗原的背景下是其本身、与一种载体结合、或与一种发明的组合物结合),这些MHC II类限制性表位产生抗原特异性CD4+T细胞免疫应答或其所不希望的水平。

[0118] 在多个实施例中,如在此所提供,为了确保一种组合物基本上不包含MHC II类限制性表位,对抗原进行选择,使得这些抗原不包含用于负载到如在此所提供的itDC、或其前体上的MHC II类限制性表位。在其他实施例中,为了确保一种组合物基本上不包含一种抗原的MHC II类限制性表位,产生这些itDC、或其前体并且测试其CD4+T细胞免疫应答(例如,抗原特异性CD4+T细胞增殖和/或活性)。然后可以选择展现出所希望的特性的多种组合物。

[0119] “一种或多种合成纳米载体”意指在自然中未发现的、并且在大小上具有小于或等于5微米的至少一个尺寸的离散物体。白蛋白纳米颗粒通常被包括为合成纳米载体,然而在某些实施例中,这些合成纳米载体并不包含白蛋白纳米颗粒。在多个实施例中,发明的合成纳米载体不包含壳聚糖。在其他实施例中,发明的合成纳米载体不是基于脂质的纳米颗粒。在另外多个实施方案中,发明的合成纳米载体不包含磷脂。

[0120] 一种合成纳米载体可以是但不限于以下各项中的一种或多种:基于脂质的纳米颗粒(在此又称为脂质纳米颗粒,即构成它们结构的大多数材料是脂质的纳米颗粒)、聚合物纳米颗粒、金属纳米颗粒、基于表面活性剂的乳液、树枝状化合物、巴基球、纳米线、病毒样颗粒(即,主要由病毒结构蛋白构成、但不是感染性的或具有低感染性的颗粒)、基于肽或蛋白质的颗粒(在此又称为蛋白质颗粒,即构成它们结构的大多数材料是肽或蛋白质的颗粒)(如白蛋白纳米颗粒)、和/或使用纳米材料的组合而发展的纳米颗粒(如脂质-聚合物纳米颗粒)。合成纳米载体可以具有各种不同的形状,包括但不限于:球形、立方形、锥形、长方形、圆柱形、螺旋管形,等等。根据本发明的合成纳米载体包含一个或多个表面。可以适合用于实践本发明的示例性的合成纳米载体包含:(1)披露在格列夫(Gref)等人的美国专利5,543,158中的可生物降解的纳米颗粒、(2)萨尔兹曼(Saltzman)等人的公开美国专利申请20060002852的聚合物纳米颗粒、(3)戴西蒙(DeSimone)等人的公开美国专利申请20090028910的光刻构建(lithographically constructed)的纳米颗粒、(4)冯·艾德里安(von Andrian)等人的WO 2009/051837的披露内容、或(5)披露在佩纳德斯(Penades)等人的公开美国专利申请2008/0145441中的纳米颗粒、(6)披露在德洛斯里奥斯(de los Rios)等人的公开美国专利申请20090226525中的蛋白质纳米颗粒、(7)披露在西贝尔(Sebbel)等人的公开美国专利申请20060222652中的病毒样颗粒、(8)披露在巴赫曼(Bachmann)等人的公开美国专利申请20060251677中的与核酸偶联的病毒样颗粒、(9)披露在WO 2010047839 A1或WO 2009106999 A2中的病毒样颗粒、(10)披露在P·保利赛利(P.Paolicelli)等人的“可以高效结合并递送病毒样颗粒的表面修饰的基于PLGA的纳米颗粒(Surface-modified

PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles)”纳米医学(Nanomedicine), 5(6):843-853(2010)中的纳米沉淀的纳米颗粒、或(11)披露在美国公开号2002/0086049中的凋亡细胞、凋亡小体、或合成或半合成的模拟物。在多个实施例中,合成纳米载体可以具有大于1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7、或大于1:10的长宽比。

[0121] 具有等于或小于约100nm、优选地等于或小于100nm的最小尺寸的根据本发明的合成纳米载体不包含具有使补体活化的羟基的表面,或可替代地包含主要由不是使补体活化的羟基的部分组成的表面。在一个优选的实施例中,具有等于或小于约100nm、优选地等于或小于100nm的最小尺寸的根据本发明的合成纳米载体不包含基本上使补体活化的表面,或可替代地包含主要由不是基本上使活化补体的部分组成的表面。在一个更优选的实施例中,具有等于或小于约100nm、优选地等于或小于100nm的最小尺寸的根据本发明的合成纳米载体不包含使补体活化的表面,或可替代地包含主要由不使补体活化的部分组成的表面。在多个实施例中,合成纳米载体排除病毒样颗粒。在多个实施例中,合成纳米载体可以具有大于1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7、或大于1:10的长宽比。

[0122] “T细胞抗原”意指CD4+T细胞抗原或CD8+细胞抗原。“CD4+T细胞抗原”意指由CD4+T细胞识别并且触发CD4+T细胞中的免疫应答的任何抗原,例如经由结合到II类主要组织相容性复合体分子(MHC)上的抗原或其一部分的呈递而被CD4+T细胞上的T细胞受体特异性地识别的抗原。“CD8+T细胞抗原”意指由CD8+T细胞识别并且触发CD8+T细胞中的免疫应答的任何抗原,例如经由结合到I类主要组织相容性复合体分子(MHC)上的抗原或其一部分的呈递而被CD8+T细胞上的T细胞受体特异性地识别的抗原。在一些实施例中,作为T细胞抗原的抗原也是一种B细胞抗原。在其他实施例中,该T细胞抗原并不也是一种B细胞抗原。T细胞抗原通常是蛋白类或肽类。

[0123] “治疗性蛋白”是指可以向受试者给予并且具有一种治疗性作用的任何蛋白质或基于蛋白质的疗法。此类疗法包括蛋白质替代和蛋白质补充疗法。此类疗法还包括给予外源或外来的蛋白质、抗体疗法、以及细胞或基于细胞的疗法。治疗性蛋白包括酶、酶辅助因子、激素、凝血因子、细胞因子、生长因子、单克隆抗体、以及多克隆抗体。在此在其他地方提供了其他治疗性蛋白的实例。可以在细胞之中、之上或由细胞产生治疗性蛋白,并且可以从此类细胞中获得治疗性蛋白、或以此类细胞的形式给予这些治疗性蛋白。在多个实施例中,在以下细胞之中、之上或由以下细胞产生该治疗性蛋白:哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞、细菌细胞、植物细胞、转基因动物细胞、转基因植物细胞等等。可以在此类细胞中重组地产生该治疗性蛋白。可以在病毒转化的细胞之中、之上或由病毒转化的细胞产生该治疗性蛋白。还可以在自体细胞之中、之上或由自体细胞产生该治疗性蛋白,这些自体细胞已经被转染、转导或以另外的方式操纵以表达该治疗性蛋白。可替代地,可以作为一种核酸或通过一种核酸引入到病毒、VLP、脂质体等等中来给予该治疗性蛋白。可替代地,可以从此类形式中获得该治疗性蛋白并且作为该治疗性蛋白本身而给予。因此,受试者包括已经接受、正接受或将要接受上述任何物质的任何受试者。此类受试者包括已经接受、正接受或将要接受以下各项的受试者:基因治疗;已经被转染、转导或以另外的方式操纵以表达一种治疗性蛋白、多肽或肽的自体细胞;或表达一种治疗性蛋白、多肽或肽的细胞。

[0124] “治疗性蛋白抗原”意指与一种治疗性蛋白结合的抗原,该治疗性蛋白可以被、或

该治疗性蛋白的一部分可以被呈递用于由免疫系统的细胞进行识别并且可以产生针对该治疗性蛋白的所不希望的免疫应答(例如,产生治疗性蛋白特异性抗体)。治疗性蛋白抗原通常包括蛋白质类、多肽类、肽类、脂蛋白类,或被包含在或表达在细胞之中、之上或由细胞表达。

[0125] “致耐受免疫应答”意指可以导致对一种抗原或表达此种抗原的一种细胞、组织、器官等等特异的免疫抑制的任何免疫应答。此类免疫应答包括对该抗原或表达此抗原的细胞、组织、器官等等特异的所不希望的免疫应答的任何降低、延迟或抑制。此类免疫应答还包括对该抗原或表达此抗原的细胞、组织、器官等等特异的所希望的免疫应答的任何刺激、产生、诱导、促进或募集。因此,致耐受性免疫应答包括不存在或降低针对抗原的所不希望的免疫应答,这可以通过抗原反应性细胞以及存在或促进抑制性细胞来介导。在此所提供的致耐受性免疫应答包括免疫耐受性。“产生致耐受性免疫应答”意指产生对一种抗原或表达此抗原的细胞、组织、器官等等特异的任何上述免疫应答。该致耐受性免疫应答可以是MHC I类限制性呈递和/或MHC II类限制性呈递和/或B细胞呈递和/或由CD1d进行的呈递等等的结果。

[0126] 致耐受性免疫应答包括CD4+T细胞、CD8+T细胞或B细胞增殖和/或活性的任何降低、延迟或抑制。致耐受性免疫应答还包括抗原特异性抗体产生的降低。致耐受性免疫应答还可以包括导致调节性细胞的刺激、诱导、产生或募集的任何应答,这些调节性细胞如CD4+Treg细胞、CD8+Treg细胞、Breg细胞等等。在一些实施例中,该致耐受性免疫应答是导致转变为一种调节性表型的致耐受性免疫应答,该调节性表型的特征在于产生、诱导、刺激或募集调节性细胞。

[0127] 致耐受性免疫应答还包括导致CD4+Treg细胞和/或CD8+Treg细胞的刺激、产生或募集的任何应答。CD4+Treg细胞可以表达转录因子FoxP3并且抑制炎症应答和自身免疫性炎性疾病(自身免疫性疾病中的人调节性T细胞(Human regulatory T cells in autoimmune diseases),科夫塔诺维奇·GL(Cvetanovich GL)、哈弗·DA(Hafler DA),免疫学当前观点(Curr Opin Immunol.)2010年12月;22(6):753-60,调节性T细胞和自身免疫性(Regulatory T cells and autoimmunity),维拉·J(Vila J)、艾萨克·JD(Isaacs JD)、安德森·AE(Anderson AE),血液学当前观点(Curr Opin Hematol.)2009年7月;16(4):274-9)。此类细胞还抑制T细胞对B细胞的帮助并且诱导对自身和外来抗原的耐受性(基于FoxP3+调节性T细胞活化和扩增的过敏和自身免疫性的治疗性方法(Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+regulatory T-cell activation and expansion),宫良·M(Miyara M)、永·K(Wing K)、坂口·(Sakaguchi S),过敏临床免疫学期刊(J Allergy Clin Immunol),2009年4月;123(4):749-55)。当抗原由APC上的II类蛋白质呈递时,CD4+Treg细胞识别这种抗原。识别由I类(和Qa-1)呈递的抗原的CD8+Treg细胞还可以抑制T细胞对B细胞的帮助,并且导致诱导对自身和外来抗原二者的耐受性的抗原特异性抑制的活化。已经显示,Qa-1与CD8+Treg细胞的相互作用的破坏可使免疫应答失调,并且导致自身抗体形成和自身免疫性致命性系统性红斑狼疮的产生(金(Kim)等人,自然(Nature),2010年9月16日,467(7313):328-32)。还已经显示,CD8+Treg细胞可抑制包括类风湿性关节炎和结肠炎的自身免疫性炎性疾病的模型(自身免疫性关节炎中的CD4+CD25+调节性T细胞(CD4+CD25+regulatory T cells in autoimmune

arthritis), 欧 • S (Oh S)、兰金 • AL (Rankin AL)、卡顿 • AJ (Caton AJ), 免疫性评论 (Immunol Rev), 2010年1月; 233(1): 97-111, 炎性肠病中的调节性T细胞 (Regulatory T cells in inflammatory bowel disease), 博登 • EK (Boden EK)、斯奈普 • SB (Snapper SB), 肠胃病学当前观点 (Curr Opin Gastroenterol), 2008年11月; 24(6): 733-41)。在一些实施例中, 提供的这些组合物可以有效地产生两种类型的应答 (CD4+Treg和CD8+Treg)。在其他实施例中, 可以在其他免疫细胞 (如巨噬细胞、iNKT细胞等等) 中诱导FoxP3, 并且在此提供的这些组合物同样可以产生这些应答中的一种或多种。

[0128] 致耐受性免疫应答还包括但不限于: 诱导调节性细胞因子, 如Treg细胞因子; 诱导抑制性细胞因子; 抑制炎症细胞因子 (例如, IL-4、IL-1b、IL-5、TNF- α 、IL-6、GM-CSF、IFN- γ 、IL-2、IL-9、IL-12、IL-17、IL-18、IL-21、IL-22、IL-23、M-CSF、C反应性蛋白、急性期蛋白、趋化因子 (例如, MCP-1、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MIG、ITAC或IP-10); 产生抗炎性细胞因子 (例如, IL-4、IL-13、IL-10等等)、趋化因子 (例如, CCL-2、CXCL8)、蛋白酶 (例如, MMP-3、MMP-9)、白三烯 (例如, CysLT-1、CysLT-2)、前列腺素 (例如, PGE2) 或组胺; 抑制向Th17、Th1或Th2免疫应答的极化; 抑制效应细胞特异性细胞因子: Th17 (例如, IL-17、IL-25)、Th1 (IFN- γ)、Th2 (例如, IL-4、IL-13); 抑制Th1特异性、Th2特异性或Th17特异性的转录因子; 抑制效应T细胞的增殖; 诱导效应T细胞的凋亡; 诱导致耐受性的树突状细胞特异性的基因; 诱导FoxP3表达; 抑制IgE诱导或IgE介导的免疫应答; 抑制抗体应答 (例如, 抗原特异性抗体的产生); 抑制T辅助细胞应答; 产生TGF- β 和/或IL-10; 抑制自身抗体的效应子功能 (例如, 细胞耗尽、细胞或组织损伤、或补体活化的抑制); 等等。

[0129] 任何上述的免疫应答可以在一个或多个动物模型中体内测量或可以在体外测量。本领域普通技术人员熟悉此类体内或体外测量。所不希望的免疫应答或致耐受性免疫应答可以使用例如评定免疫细胞数目和/或功能的方法、四聚物分析、ELISPOT、基于流式细胞检测的细胞因子表达、细胞因子分泌的分析、细胞因子表达谱绘制、基因表达谱绘制、蛋白质表达谱绘制、细胞表面标记分析、基于PCR的免疫细胞受体基因用法的检测 (参见T • 克雷 (T. Clay) 等人, “用于监测针对癌症的主动免疫治疗的细胞免疫应答的测定 (Assays for Monitoring Cellular Immune Response to Active Immunotherapy of Cancer)” 临床癌症研究 (Clinical Cancer Research) 7: 1127-1135 (2001)) 等等来监测。所不希望的免疫应答或致耐受性免疫应答还可以使用例如评定血浆或血清中的蛋白质水平的方法、免疫细胞增殖和/或功能测定等等来监测。在一些实施例中, 致耐受性免疫应答可以通过评定FoxP3的诱导来监测。另外, 在实例中更详细地描述了具体方法。

[0130] 优选地, 致耐受性免疫应答导致对在此描述的疾病、紊乱或病症的发展、进展或病理的抑制。可以用具有此类疾病、紊乱或病症的动物模型来测量这些发明的组合物是否可以导致对在此描述的疾病、紊乱或病症的发展、进展或病理的抑制。在一些实施例中, 可以通过确定临床终点、临床功效、临床症状、疾病生物标记和/或临床得分来评定所不希望的免疫应答的降低或致耐受性免疫应答的产生。还可以用诊断试验评定所不希望的免疫应答或致耐受性免疫应答, 以便评定在此所提供的疾病、紊乱或病症的存在或不存在。可以进一步通过测量受试者中的治疗性蛋白水平和/或功能的方法来评定所不希望的免疫应答。在多个实施例中, 用于监测或评定所不希望的过敏性应答的方法包括通过皮肤反应性和/或过敏原特异性抗体产生评定受试者中的一种过敏性应答。

[0131] 在一些实施例中,可以在给予在此提供的合成纳米载体的一种组合物之前和/或在给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原之前监测或评定受试者中的所不希望的免疫应答或致耐受性免疫应答的产生。在其他实施例中,可以在给予在此提供的合成纳米载体的一种组合物之后和/或在给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原之后评定所不希望的免疫应答或致耐受性免疫应答的产生。在一些实施例中,在给予合成纳米载体的该组合物之后、但在给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原之前完成该评定。在其他实施例中,在给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原之后、但在给予该组合物之前完成该评定。在再其他的实施例中,在给予这些合成纳米载体和给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原二者之前进行该评定,而在又其他的实施例中,在给予合成纳米载体和给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原二者之后进行该评定。在另外的多个实施例中,在给予这些合成纳米载体和/或给予一种可移植的移植物或治疗性蛋白或暴露于一种过敏原之前和之后都进行该评定。在再其他的实施例中,在受试者上进行多于一次的该评定,以便确定令人希望的免疫状态被维持在该受试者中,该受试者例如为具有或正处于具有一种炎症性疾病、一种自身免疫疾病、一种过敏症、器官或组织排斥或移植物抗宿主病的风险中的受试者。其他受试者包括已经经历或将要经历移植的那些和已经接受、正在接受或将要接受一种治疗性蛋白的那些,这些受试者已经经历、正在经历或预期会经历针对该治疗性蛋白的所不希望的免疫应答。

[0132] 可以通过测定一个或多个抗体滴度来评定抗体应答。“抗体滴度”意指抗体产生的可测量水平。用于测量抗体滴度的方法是本领域中已知的并且包括酶联免疫吸附测定(ELISA)。在多个实施例中,该抗体应答可以被定量例如抗体的数目、抗体的浓度、或滴度。这些值可以是绝对的或它们可以是相对的。用于定量抗体应答的测定包括抗体捕获测定、酶联免疫吸附测定(ELISA)、抑制液相吸附测定(inhibition liquid phase absorption assay, ILPAA)、火箭免疫电泳(rocket immunoelectrophoresis, RIE)测定、以及线状免疫电泳(line immunoelectrophoresis, LIE)测定。当比较一种抗体应答与另一种抗体应答时,优选地使用相同类型的定量值(例如,滴度)和测量方法(例如,ELISA)进行该比较。

[0133] 用于测量抗体滴度的ELISA方法(例如,一种典型的夹心ELISA)可以由以下步骤组成:(i)制备一种ELISA-板包被材料,使得感兴趣的抗体靶标与一种底物聚合物或其他适合的材料偶联;(ii)在一种水溶液(如PBS)中制备该包被材料,并且将该包被材料溶液递送至一个多孔板的孔中用于使该包被层过夜沉积在该多孔板上;(iii)用洗涤缓冲液(如含0.05%吐温-20的PBS)彻底洗涤该多孔板以去除过量的包被材料;(iv)通过施加一种稀释剂溶液(如含10%胎牛血清的PBS)来封闭该板的非特异性结合;(v)用洗涤缓冲液将该封闭/稀释剂溶液从该板上洗涤下来;(vi)根据需要用稀释剂对含有抗体和适当标准品(阳性对照)的一种或多种血清样品进行稀释,以获得适当地使ELISA应答饱和的浓度;(vii)在该多孔板上对这些血浆样品进行连续稀释,这样以涵盖适用于产生ELISA应答曲线的浓度范围;(viii)孵育该板以提供抗体-靶标结合;(ix)用洗涤缓冲液洗涤该板以去除未结合抗原的抗体;(x)添加适当浓度的处于相同稀释剂中的一种第二检测抗体,如能够结合第一抗体的一种偶联生物素的检测抗体;(xi)用所施加的该检测抗体孵育该板,随后用洗涤缓冲液

进行洗涤；(xii) 添加将与生物素化的抗体上发现的生物素结合的酶（如链霉亲和素-HRP（辣根过氧化物酶））并且进行孵育；(xiii) 洗涤该多孔板；(xiv) 将一种或多种底物（如TMB溶液）添加至该板上；(xv) 当显色完全时施加一种终止溶液（如2N硫酸）；(xvi) 在针对该底物的特定波长下读取这些板孔的光密度（450nm减去570nm处的读数）；(xvi) 对数据应用一个适合的多参数曲线拟合，并且将半最大有效浓度（EC50）定义为达到这些板标准品的半最大值OD值时的曲线上的浓度。

[0134] “可移植的移植物”是指可以向一位受试者给予的生物材料，如细胞、组织以及器官（全部或部分地）。可移植的移植物可以是例如一种生物材料（如器官、组织、皮肤、骨骼、神经、腱、神经元、血管、脂肪、角膜、多能细胞、分化细胞（在体内或体外获得或衍生的）等等）的自身移植物、同种异体移植物、或异种移植物。在一些实施例中，可移植的移植物是例如由软骨、骨骼、细胞外基质、或胶原基质形成。可移植的移植物还可以是单细胞、细胞悬浮液以及可以被移植的组织器官中的细胞。可移植的细胞典型地具有一种治疗功能，例如，受体受试者中缺乏或减弱的功能。可移植的细胞的一些非限制性实例是β细胞、肝细胞、造血干细胞、神经干细胞、神经元、胶质细胞、或成髓鞘细胞。可移植的细胞可以是未修饰的细胞，例如，从供体受试者获得的并且可用于移植而无任何基因或后天修饰的细胞。在其他实施例中，可移植的细胞可以是被修饰的细胞，例如，从具有遗传缺陷、其中该遗传缺陷已得到纠正的受试者获得的细胞；或来源于重新编程的细胞的细胞，例如，来源于获从受试者获得的细胞的分化细胞。

[0135] “移植”是指将一个可移植的移植物（例如，从供体受试者、从体外来源（例如，分化的自体或异体原生的或诱导的多能细胞））转移（移动）到一个受体受试者中和/或在同一受试者中从一个身体部位转移（移动）到另一个身体部位的过程。

[0136] “所不希望的免疫应答”是指由暴露于抗原而引起的、促进或加剧在此提供的疾病、紊乱或病症（或其症状）的、或是在此提供的疾病、紊乱或病症的症状的任何所不希望的免疫应答。此类免疫应答通常对受试者的健康具有负面影响或表明受试者的健康的负面影响。所不希望的免疫应答包括抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性。因此，所希望的免疫应答包括CD8+效应T细胞的缺失、抑制CD8+T细胞的刺激或活化、抑制CD8+ T细胞增殖、抑制由CD8+T细胞产生的细胞因子，等等。当细胞因子产生被抑制或改变时，这种抑制或改变还可以产生CD4+T细胞辅助和/或B细胞免疫应答的降低。多种用于测试这些免疫应答的方法在此被提供、或另外是本领域普通技术人员已知的。

[0137] C. 发明组合物

[0138] 在此提供了多种致耐受性的合成纳米载体组合物和有关方法，这些致耐受性的合成纳米载体组合物包含免疫抑制剂和与所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关的一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位。此类组合物和方法对于降低所不希望的免疫应答的产生和通过降低抗原特异性CD8+T细胞免疫应答（如增殖和/或活性）来促进致耐受性免疫应答的产生是有用的。可以向希望有致耐受性免疫应答的受试者给予这些组合物。此类受试者包括具有或正处于具有一种炎症性疾病、一种自身免疫性疾病、一种过敏症、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病的风险中的那些。此类受试者还包括已经被、正在被或将要被给予一种治疗性蛋白的那些，针对该治疗性蛋白，该受试者已经经历或预期会经历所不希望的免疫应答。此类受试者还包括已经经历或将要经历移植的那些。

[0139] 如上所提到的,这些合成纳米载体被设计成包含免疫抑制剂和(在一些实施例中)抗原,针对该抗原的致耐受性作用是所希望的。根据本发明,可以使用各种各样的合成纳米载体。在一些实施例中,合成纳米载体是球体或球状体。在一些实施例中,合成纳米载体是扁平的或盘状的。在一些实施例中,合成纳米载体是立方体或立方形的。在一些实施例中,合成纳米载体是卵形或椭圆形的。在一些实施例中,合成纳米载体是圆柱体、锥体、或锥形。

[0140] 在一些实施例中,希望使用在大小、形状、和/或构成方面较一致的一个群体的合成纳米载体,使得每一合成纳米载体具有相似特性。例如,基于合成纳米载体的总数,至少80%、至少90%、或至少95%的这些合成纳米载体可以具有归属在这些合成纳米载体的平均直径或平均尺寸的5%、10%或20%之内的最小尺寸或最大尺寸。在一些实施例中,一个群体的合成纳米载体可以在大小、形状、和/或构成方面是不均匀的。

[0141] 合成纳米载体可以是实心的或空心的,并且可以包含一个或多个层。在一些实施例中,每一层相对于其他一层或多层具有独特的构成和独特的特性。为了作为一个实例给出,合成纳米载体可以具有一个核/壳结构,其中该核是一个层(例如一个聚合物核)并且该壳是一个第二层(例如一个脂质双层或单层)。合成纳米载体可以包括多个不同的层。

[0142] 在一些实施例中,合成纳米载体可以任选地包含一种或多种脂质。在一些实施例中,合成纳米载体可以包含一种脂质体。在一些实施例中,合成纳米载体可以包含一个脂质双层。在一些实施例中,合成纳米载体可以包含一个脂质单层。在一些实施例中,合成纳米载体可以包含一种微胶粒。在一些实施例中,合成纳米载体可以包含一个核,该核包含被一个脂质层(例如,脂质双层、脂质单层等等)围绕的一种聚合物基质。在一些实施例中,合成纳米载体可以包含被一个脂质层(例如,脂质双层、脂质单层等等)围绕的一个非聚合物核(例如,金属颗粒、量子点、陶瓷颗粒、骨颗粒、病毒颗粒、蛋白质、核酸、碳水化合物等等)。

[0143] 在其他实施例中,合成纳米载体可以包含金属颗粒、量子点、陶瓷颗粒等等。在一些实施例中,非聚合物合成纳米载体是非聚合组分的一个聚集体,如金属原子(例如金原子)的一个聚集体。

[0144] 在一些实施例中,合成纳米载体可以任选地包含一种或多种两亲实体。在一些实施例中,两亲实体可以促进具有增加的稳定性、改进的均匀性、或增加的粘度的合成纳米载体的产生。在一些实施例中,两亲实体可以与一个脂质膜(例如,脂质双层、脂质单层等等)的内表面结合。在本领域中已知的许多两亲实体可以适用于制造根据本发明的合成纳米载体。此类两亲实体包括但不限于:磷酸甘油酯类;磷脂酰胆碱类;二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC);二油烯基磷脂酰基乙醇胺(DOPE);二油烯基氧丙基三乙基铵(DOTMA);二油酰基磷脂酰胆碱;胆固醇;胆固醇酯;二酰基甘油;二酰基甘油琥珀酸酯;二磷脂酰基甘油(DPPG);十六烷醇;脂肪醇类,如聚乙二醇(PEG);聚氧乙烯-9-月桂基醚;一种表面活性脂肪酸,如棕榈酸或油酸;脂肪酸类;脂肪酸甘油单酯类;脂肪酸甘油二酯类;脂肪酸酰胺类;脱水山梨糖醇三油酸酯(**Span®85**)甘氨酸酯;脱水山梨糖醇单月桂酸酯(**Span®20**);聚山梨醇酯20(**Tween®20**);聚山梨醇酯60(**Tween®60**);聚山梨醇酯65(**Tween®65**);聚山梨醇酯80(**Tween®80**);聚山梨醇酯85(**Tween®85**);聚氧乙烯单硬脂酸酯;表面活性素;泊洛沙姆;一种脱水山梨糖醇脂肪酸酯,如脱水山梨糖醇三油酸酯;卵磷脂;溶血卵磷脂;磷脂酰丝氨酸;磷脂酰肌醇;鞘磷脂;磷脂酰乙醇胺(脑磷脂);心磷脂;磷脂酸;脑苷脂;

双十六烷基磷酸酯；二棕榈酰磷脂酰甘油；硬脂酰胺；十二烷胺；十六烷胺；乙酰基棕榈酸酯；蓖麻油酸甘油酯；十八酸十六烷基酯；肉豆蔻酸异丙酯；四丁酚醛 (tyloxapol)；聚(乙二醇) 5000-磷脂酰乙醇胺；聚(乙二醇) 400-单硬脂酸酯；磷脂；具有高表面活性剂特性的合成的和/或天然的洗涤剂；脱氧胆酸酯；环糊精；离液序列高的盐；离子对试剂；以及它们的组合。两亲实体组分可以是不同两亲实体的混合物。本领域普通技术人员将认识到，这是具有表面活性剂活性的物质的示例性的、而不是全面的清单。任何两亲实体可以用于有待根据本发明使用的合成纳米载体的生产中。

[0145] 在一些实施例中，合成纳米载体可以任选地包含一种或多种碳水化合物。碳水化合物可以是天然的或合成的。碳水化合物可以是衍生的天然碳水化合物。在某些实施例中，碳水化合物包含单糖或二糖，包括但不限于：葡萄糖、果糖、半乳糖、核糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、纤维二糖 (cellbiose)、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸、葡糖胺、半乳糖胺、以及神经氨酸。在某些实施例中，碳水化合物是一种多糖，包括但不限于：支链淀粉、纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟基纤维素 (HC)、甲基纤维素 (MC)、葡聚糖、环葡聚糖、糖原、羟乙基淀粉、卡拉胶、多聚糖 (glycon)、直链淀粉、壳聚糖、N, O-羧甲基壳聚糖、藻胶和海藻酸、淀粉、甲壳质、菊糖、魔芋、葡萄糖甘露聚糖 (glucommannan)、石耳素、肝素、透明质酸、凝胶多糖、以及黄原胶。在实施例中，这些发明的合成纳米载体并不包含 (或特别排除) 碳水化合物，如多糖。在某些实施例中，该碳水化合物可以包括一种碳水化合物衍生物，如一种糖醇，包括但不限于：甘露醇、山梨醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、以及乳糖醇。

[0146] 在一些实施例中，合成纳米载体可以包含一种或多种聚合物。在一些实施例中，这些合成纳米载体包含一种或多种聚合物，该聚合物是非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。在一些实施例中，构成这些合成纳米载体的至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或99% (重量/重量) 的这些聚合物是非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。在一些实施例中，构成这些合成纳米载体的所有这些聚合物是非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。在一些实施例中，这些合成纳米载体包含一种或多种聚合物，该聚合物是非甲氧基封端的聚合物。在一些实施例中，构成这些合成纳米载体的至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或99% (重量/重量) 的这些聚合物是非甲氧基封端的聚合物。在一些实施例中，构成这些合成纳米载体的所有这些聚合物是非甲氧基封端的聚合物。在一些实施例中，这些合成纳米载体包含一种或多种聚合物，这些聚合物不包含普朗尼克聚合物。在一些实施例中，构成这些合成纳米载体的至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、或99% (重量/重量) 的这些聚合物不包含普朗尼克聚合物。在一些实施例中，构成这些合成纳米载体的所有这些聚合物不包含普朗尼克聚合物。在一些实施例中，可以由包被层 (例如脂质体、脂质单层、微胶粒等) 环绕这样一种聚合物。在一些实施例中，合成纳米载体的不同成分可以与该聚合物偶联。

[0147] 可以通过多种方法中的任一种使这些免疫抑制剂和/或抗原与这些合成纳米载体偶联。通常，该偶联可以是这些免疫抑制剂和/或抗原与这些合成纳米载体之间键合的结

果。这种键合可以导致这些免疫抑制剂和/或抗原附着至合成纳米载体的表面上和/或被包含(封装)在合成纳米载体之内。然而,在一些实施例中,这些免疫抑制剂和/或抗原由于这些合成纳米载体的结构而被合成纳米载体封装,而不是键合至合成纳米载体上。在多个优选的实施例中,这些合成纳米载体包含如在此所提供的一种聚合物,并且这些免疫抑制剂和/或抗原与聚合物偶联。

[0148] 当由于这些免疫抑制剂和/或抗原与合成纳米载体之间的键合而发生偶联时,该偶联可以经由一个偶联部分而发生。一个偶联部分可以通过其使免疫抑制剂和/或抗原键合至合成纳米载体上的任何部分。此类部分包括共价键(如一个酰胺键或酯键)、以及使免疫抑制剂和/或抗原键合(共价地或非共价地)至该合成纳米载体上的单独的分子。此类分子包括连接物或聚合物或其单元。例如,该偶联部分可以包含免疫抑制剂和/或抗原静电结合至其上的一种带电荷的聚合物。作为另一个实例,该偶联部分可以包含它共价结合至其上的一种聚合物或其单元。

[0149] 在多个优选的实施例中,这些合成纳米载体包含如在此所提供的一种聚合物。这些合成纳米载体可以是完全聚合的或它们可以是聚合物与其他材料的混合物。

[0150] 在一些实施例中,具有合成纳米载体的这些聚合物结合以形成一种聚合物基质。在这些实施例中的一些中,一种组分(如一种免疫抑制剂或抗原)可以与该聚合物基质中的一种或多种聚合物共价结合。在一些实施例中,共价结合是由一个连接物介导的。在一些实施例中,一种组分可以与一种聚合物基质中的一种或多种聚合物非共价结合。例如,在一些实施例中,一种组分可以被封装在一种聚合物基质之内、被聚合物基质围绕、和/或分散在整个聚合物基质中。可替代地或另外地,一种组分可以通过疏水相互作用、电荷相互作用、范德华力等等与一种聚合物基质中的一种或多种聚合物结合。用于从其形成聚合物基质的各种各样的聚合物和方法是常规已知的。

[0151] 聚合物可以是天然的或非天然的(合成的)聚合物。聚合物可以是均聚物或包含两种或更多种单体的共聚物。在序列方面,共聚物可以是随机的、嵌段的,或包含随机序列与嵌段序列的组合。典型地,根据本发明的聚合物是有机聚合物。

[0152] 在一些实施例中,聚合物包括一种聚酯、聚碳酸酯、聚酰胺、或聚醚、或其单元。在其他实施例中,聚合物包括聚(乙二醇)(PEG)、聚丙二醇、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物、或一种聚己酸内酯、或其单元。在一些实施例中,优选的是该聚合物是可生物降解的。因此,在这些实施例中,优选的是如果该聚合物包含一种聚醚(如聚(乙二醇)或聚丙二醇或其单元),则该聚合物包含一种聚醚和一种可生物降解的聚合物的嵌段共聚物,使得该聚合物是可生物降解的。在其他实施例中,该聚合物不仅仅包含一种聚醚或其单元,如聚(乙二醇)或聚丙二醇或其单元。

[0153] 适合用于本发明的聚合物的其他实例包括但不限于:聚乙烯、聚碳酸酯(例如聚(1,3-二噁烷-2酮))、聚酐(例如聚(癸二酸酐))、聚丙烯基延胡索酸酯(polypropylfumerate)、聚酰胺(例如聚己内酰胺)、聚缩醛、聚醚、聚酯(例如聚丙交酯、聚乙交酯、丙交酯-乙交酯共聚物、聚己酸内酯、多羟基酸(例如聚(β -羟基烷酸酯)、聚(原酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚氨酯、聚磷腈、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚脲、聚苯乙烯、以及聚胺、聚赖氨酸、聚赖氨酸-PEG共聚物、以及聚(乙烯亚胺)、聚(乙烯亚胺)-PEG共聚物。

[0154] 在一些实施例中,根据本发明的聚合物包括在21 C.F.R. §177.2600下已经由美国食品与药品管理局(FDA)批准用于人的聚合物,包括但并不局限于聚酯(例如聚乳酸、聚(乳酸乙醇酸共聚物)、聚己内酯、聚戊内酯、聚(1,3-二噁烷-2酮));聚酐(例如聚(癸二酸酐));聚醚(例如聚乙二醇);聚氨酯;聚甲基丙烯酸酯;聚丙烯酸酯;以及聚氰基丙烯酸酯。

[0155] 在一些实施例中,聚合物可以是亲水性的。例如,聚合物可以包含阴离子基团(例如磷酸根、硫酸根、羧酸根);阳离子基团(例如,季胺基团);或极性基团(例如,羟基基团、硫醇基团、胺基团)。在一些实施例中,包含一种亲水性聚合物基质的合成纳米载体在该合成纳米载体内产生亲水环境。在一些实施例中,聚合物可以是疏水性的。在一些实施例中,包含疏水性聚合物基质的合成纳米载体在该合成纳米载体内产生疏水环境。聚合物亲水性或疏水性的选择可以影响被结合(例如,偶联)在合成纳米载体之内的材料的性质。

[0156] 在一些实施例中,聚合物可以用一个或多个部分和/或官能团修饰。根据本发明,可以使用各种各样的部分或官能团。在一些实施例中,可以用聚乙二醇(PEG)、用碳水化合物、和/或用衍生自多糖类的非环状聚缩醛来修饰聚合物(Papisov(巴比索夫),2001,ACS Symposium Series,786:301)。可以使用Gref(格里夫)等人的美国专利号5543158、或Von Andrian(冯 安德里安)等人的W0公开W0 2009/051837中的全部传授内容进行某些实施例。

[0157] 在一些实施例中,可以用脂质或脂肪酸基团修饰聚合物。在一些实施例中,脂肪酸基团可以是丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、或廿四烷酸中的一种或多种。在一些实施例中,脂肪酸基团可以是棕榈烯酸、油酸、异油酸、亚麻酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳烯酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、或芥酸中的一种或多种。

[0158] 在一些实施例中,聚合物可以是聚酯,包括共聚物,这些共聚物包括乳酸和乙醇酸单元(例如聚(乳酸乙醇酸共聚物)和聚(丙交酯乙交酯共聚物)),在此统称为“PLGA”;以及包括乙醇酸单元的均聚物,在此称为“PGA”,以及乳酸单元(例如聚-L-乳酸、聚-D-乳酸、聚-D,L-乳酸、聚-L-丙交酯、聚-D-丙交酯、以及聚-D,L-丙交酯),在此统称为“PLA”。在一些实施例中,示例性的聚酯包括,例如多羟基酸;PEG共聚物和丙交酯与乙交酯的共聚物(例如PLA-PEG共聚物、PGA-PEG共聚物、PLGA-PEG共聚物),以及它们的衍生物。在一些实施例中,聚酯包括例如聚(己内酯)、聚(己内酯)-PEG共聚物、聚(L-丙交酯-L-赖氨酸共聚物)、聚(丝氨酸酯)、聚(4-羟基-L-脯氨酸酯)、聚[α -(4-氨基丁基)-L-乙醇酸]、以及它们的衍生物。

[0159] 在一些实施例中,聚合物可以是PLGA。PLGA是一种生物相容的并且生物可降解的乳酸和乙醇酸的共聚物,并且多种形式的PLGA特征在于乳酸:乙醇酸的比率。乳酸可以是L-乳酸、D-乳酸、或D,L-乳酸。可以通过改变乳酸:乙醇酸的比率调整PLGA的降解速率。在一些实施例中,根据本发明的将使用的PLGA特征在于大约85:15、大约75:25、大约60:40、大约50:50、大约40:60、大约25:75、或者大约15:85的乳酸:乙醇酸比率。

[0160] 在一些实施例中,聚合物可以是一种或多种丙烯酸聚合物。在某些实施例中,丙烯酸聚合物包括,例如丙烯酸和甲基丙烯酸的共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙基酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物、聚腈基丙烯酸酯、以及包括一种或多种以上聚合

物的组合。该丙烯酸聚合物可以包含具有低含量的季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的完全聚合的共聚物。

[0161] 在一些实施例中,聚合物可以是阳离子型聚合物。通常,阳离子型聚合物能够缩合和/或保护核酸(例如DNA、或它的衍生物)的带负电的链。含有胺的聚合物(例如聚(赖氨酸)(Zauner (泽纳)等人,1998,先进药物递送综述,30:97;以及Kabanov (卡巴诺夫)等人,1995,生物共轭化学,6:7)、聚(亚乙基亚胺)(PEI;Boussif (波希夫)等人,1995,美国科学院院刊,1995,92:7297)、以及聚(酰胺胺)树枝状聚合物(Kukowska (库科斯卡)-Latallo (拉塔罗)等人,1996,美国科学院院刊,93:4897;Tang (唐)等人,1996,生物共轭化学,7:703;以及Haensler (亨斯勒)等人,1993,生物共轭化学,4:372)在生理pH下是带正电的,在多种细胞系中与核酸形成离子对,并且介导转染。在多个实施例中,这些发明的合成纳米载体可以不包含(或可以排除)阳离子型聚合物。

[0162] 在一些实施例中,聚合物可以是带有阳离子侧链的可降解聚酯(Putnam (普特南)等人,1999,大分子,32:3658;Barrera (巴雷拉)等人,1993,美国化学会志,115:11010;Kwon (权)等人,1989,大分子,22:3250;Lim (林)等人,1999,美国化学会志,121:5633;以及Zhou (周)等人,1990,大分子,23:3399)。这些聚酯的实例包括聚(L-丙交酯-L-赖氨酸共聚物)(Barrera (巴雷拉)等人,1993,美国化学会志,115:11010)、聚(丝氨酸酯)(Zhou (周)等人,1990,大分子,23:3399)、聚(4-羟基-L-脯氨酸酯)(Putnam (普特南)等人,1999,大分子,32:3658;以及Lim (林)等人,1999,美国化学会志,121:5633)、以及聚(4-羟基-L-脯氨酸酯)(Putnam (普特南)等人,1999,大分子,32:3658;以及Lim (林)等人,1999,美国化学会志,121:5633)。

[0163] 这些和其他聚合物的特性以及用于制备它们的方法在本领域中是熟知的(参见,例如美国专利6,123,727;5,804,178;5,770,417;5,736,372;5,716,404;6,095,148;5,837,752;5,902,599;5,696,175;5,514,378;5,512,600;5,399,665;5,019,379;5,010,167;4,806,621;4,638,045;以及4,946,929;Wang (王)等人,2001,美国化学会志,123:9480;Lim (林)等人,2001,美国化学会志,123:2460;Langer (朗格尔),2000,化学研究评述,33:94;Langer (朗格尔),1999,控释杂志,62:7;以及Uhrich (乌利希)等人,1999,化学评论,99:3181)。更一般地,在Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts,Goethals (戈萨尔斯)编辑,培格曼出版社,1980中;在Principles of Polymerization by Odian,约翰·威利父子出版公司,第四版,2004中;在Allcock (阿尔库克)等人的Contemporary Polymer Chemistry,Prentice-Hall,1981中;在Deming (德明)等人,1997,自然,390:386中;以及在美国专利6,506,577、6,632,922、6,686,446、以及6,818,732中说明了用于合成某些适合的聚合物的多种方法。

[0164] 在一些实施例中,聚合物可以是线型聚合物或分支聚合物。在一些实施例中,聚合物可以是树枝状化合物。在一些实施例中,聚合物可以是基本上彼此交联的。在一些实施例中,聚合物可以基本上不交联。在一些实施例中,聚合物可以根据本发明进行使用而不经历交联步骤。进一步理解的是,本发明的合成纳米载体可以包含嵌段共聚物、接枝共聚物、共混物、混合物、和/或任何上述及其他聚合物的加合物。本领域的那些技术人员将认识到,在此列出的这些聚合物代表根据本发明可以使用的聚合物的示例性的、而不是全面的清单。

[0165] 在其他实施例中,合成纳米载体可以包含金属颗粒、量子点、陶瓷颗粒等等。在一

些实施例中,非聚合物合成纳米载体是非聚合组分的一个聚集体,如金属原子(例如金原子)的一个聚集体。

[0166] 根据本发明的多种组合物包含与药学上可接受的赋形剂(如防腐剂、缓冲剂、盐水或磷酸盐缓冲盐水)组合的合成纳米载体。可以使用常规药物制造和配制技术制造这些组合物,以实现有用的剂型。在一个实施例中,将本发明的合成纳米载体与防腐剂一起悬浮在注射用无菌盐水溶液中。

[0167] 在多个实施例中,当制备合成纳米载体作为载体时,用于将组分与合成纳米载体偶联的方法可以是有用的。如果该组分是小分子,那么在组装这些合成纳米载体之前将该组分附接至聚合物上可能是有利的。在多个实施例中,制备具有用于将这些组分与这些合成纳米载体偶联的表面基团的合成纳米载体也可能是有利的,该偶联是通过使用这些表面基团而不是将这些组分附接至聚合物上且随后在合成纳米载体的构建中使用这种聚合物共轭物来进行。

[0168] 在某些实施例中,该偶联可以是共价连接物。在多个实施例中,根据本发明的多肽可以经由1,2,3-三唑连接物共价偶联至外表面上,该连接物通过纳米载体表面上的叠氮基团与含有炔基的抗原或免疫抑制剂进行1,3-偶极环加成反应、或通过纳米载体表面上的炔与含有叠氮基团的抗原或免疫抑制剂进行1,3-偶极环加成反应而形成。此类环加成反应优选地是在铜(I)催化剂以及适合的Cu(I)-配体和将Cu(II)化合物还原成催化活性的Cu(I)化合物的还原剂存在下进行的。此类Cu(I)催化的叠氮-炔环加成反应(CuAAC)也可以称为点击反应。

[0169] 另外,共价偶联可以包含共价连接物,该共价连接物包含酰胺连接物、二硫化物连接物、硫醚连接物、脰连接物、酰肼连接物、亚胺或脞连接物、脲或硫脲连接物、脘连接物、胺连接物、以及磺酰胺连接物。

[0170] 酰胺连接物经由一种组分上的胺与第二组分(如纳米载体)的羧酸基团之间的酰胺键形成。该连接物中的酰胺键可以用被适当保护的氨基酸与被活化的羧酸(如被N-羟基丁二酰亚胺活化的酯)、使用任何常规酰胺键形成反应制成。

[0171] 二硫化物连接物经由在例如R1-S-S-R2的形式两个硫原子之间形成二硫(S-S)键制成。二硫键可以通过含有硫醇基/巯基(-SH)的组分与聚合物或纳米载体上另一个被活化的硫醇基或含有硫醇基/巯基的纳米载体与含有被活化的硫醇基的组分进行硫醇交换形成。

[0172] 三唑连接物(特别是其中R1和R2可以是任何化学实体的形式)

是通过附接至第一组分(如纳米载体)上的叠氮基与附接至第二组分(如免疫抑制剂或抗原)上的末端炔的1,3-偶极环加成反应制成。该1,3-偶极环加成反应在有或无催化剂的情况下、优选地在有经由1,2,3-三唑官能团连接两个组分的Cu(I)催化剂的情况下进行。夏普里斯(Sharpless)等人,在德国应用化学(Angew.Chem.Int.Ed.),41(14),2596,(2002)中以及梅尔达尔(Meldal)等人,在化学评述(Chem.Rev.),2008,108(8),2952-3015中详细描述了此化学作用,并且该化学作用常常被称为“点击”反应或CuAAC。

[0173] 在多个实施例中,制备了一种在聚合物链末端含有一个叠氮基或炔基的聚合物。

然后使用此聚合物来制备合成纳米载体,以此方式使得多个炔或叠氮基放置在该纳米载体的表面上。可替代地,可以通过另一种途径制备该合成纳米载体,并且随后用炔或叠氮基功能化。该组分是在或者炔(如果该聚合物含有叠氮基)或者叠氮基(如果该聚合物含有炔)存在下制备。然后在具有或不具有催化剂的情况下允许该组分与该纳米载体经由1,3-偶极环加成反应进行反应,该催化剂将该组分经由1,4-二取代的1,2,3-三唑连接物共价偶联至颗粒上。

[0174] 硫醚连接物通过以例如R1-S-R2的形式形成硫-碳(硫醚)键制成。硫醚可以通过用第二组分上的烷基化基团(如卤基或环氧基)烷基化一种组分上的硫醇基/巯基(-SH)制成。硫醚连接物还可以通过将一种组分上的硫醇基/巯基与作为迈克尔受体的含有马来酰亚胺基团或乙烯砜基团的第二组分上的缺电子烯基进行迈克尔加成来形成。以另一种方式,硫醚连接物可以通过一种组分上的硫醇基/巯基与第二组分上的烯基进行自由基硫醇-烯反应来制备。

[0175] 脎连接物通过一种组分上的酰肼基与第二组分上的醛基/酮基进行反应制成。

[0176] 酰肼连接物通过一种组分上的肼基与第二组分上的羧酸基团进行反应来形成。此类反应通常使用类似于形成酰胺键的化学方法(其中羧酸用活化试剂活化)来进行。

[0177] 亚胺或肟连接物通过一种组分上的胺或N-烷氧基胺基(或氢氧基)与第二组分上的醛或酮基进行反应来形成。

[0178] 脲或硫脲连接物通过一种组分上的胺基与第二组分上的异氰酸酯或异硫氰酸酯基进行反应来制备。

[0179] 脒连接物通过一种组分上的胺基与第二组分上的亚氨酸酯基团进行反应来制备。

[0180] 胺连接物通过一种组分上的胺基与第二组分上的烷基化基团(如卤基、环氧基、或磺酸酯基)进行烷基化反应制成。可替代地,胺连接物还可以用适合的还原试剂(如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠)、通过一种组分上的胺基与第二组分上的醛基或酮基进行还原胺化反应制成。

[0181] 磺酰胺连接物通过一种组分上的胺基与第二组分上的磺酰基卤化物(如磺酰氯)基团进行反应制成。

[0182] 砜连接物通过亲核试剂与乙烯砜进行迈克尔加成制成。或者该乙烯砜或者该亲核试剂可以位于纳米载体的表面上或附接至一种组分上。

[0183] 该组分还可以经由非共价共轭方法与纳米载体共轭。例如,带负电荷的抗原或免疫抑制剂可以通过静电吸附与带正电荷的纳米载体共轭。含有金属配体的组分还可以经由金属-配体络合物与含有金属络合物的纳米载体共轭。

[0184] 在多个实施例中,该组分可以在组装该合成纳米载体之前附接至聚合物(例如聚乳酸-嵌段-聚乙二醇)上,或可以形成该合成纳米载体而使得反应性或可活化基团在它的表面上。在后一种情况下,可以制备该组分以使其具有与由这些合成纳米载体的表面呈现的附接化学性质相容的基团。在其他实施例中,可以使用一种适合的连接物将肽组分附接至VLP或脂质体上。连接物是能够将两个分子连接在一起的化合物或试剂。在一个实施例中,该连接物可以是在赫曼森(Hermanson) 2008中所描述的同双功能或异双功能试剂。例如,可以在EDC存在下用同双功能连接物(己二酸二酰肼(ADH))处理表面上含有羧基的VLP或脂质体合成纳米载体,以形成具有ADH连接物的相应合成纳米载体。然后使所得被ADH连

接的合成纳米载体经由NC上的该ADH连接物的另一端与含有酸基团的肽组分共轭,以产生相应的VLP或脂质体肽共轭物。

[0185] 针对可获得的共轭方法的详细描述,参见2008年由学术出版公司(Academic Press, Inc.)出版的第2版,赫曼森·GT(Hermanson G T)“生物共轭技术(Bioconjugate Techniques)”。除了共价附接之外,该组分可以通过吸附至预先形成的合成纳米载体上来偶联、或它可以通过在该合成纳米载体形成过程中进行封装来偶联。

[0186] 在此所提供的任何免疫抑制剂可以与该合成纳米载体偶联。免疫抑制剂包括但不限于:抑制素;mTOR抑制剂,如雷帕霉素或一种雷帕霉素类似物;TGF- β 信号剂;TGF- β 受体激动剂;组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂;皮质类固醇类;线粒体功能抑制剂,如鱼藤酮;P38抑制剂;NF- κ B抑制剂;腺苷受体激动剂;前列腺素E2激动剂;磷酸二酯酶抑制剂,如磷酸二酯酶4抑制剂;蛋白酶体抑制剂;激酶抑制剂;G-蛋白偶联受体激动剂;G-蛋白偶联受体拮抗剂;糖皮质激素类;类视黄醇类;细胞因子抑制剂;细胞因子受体抑制剂;细胞因子受体活化剂;过氧化酶体增殖物激活受体拮抗剂;过氧化酶体增殖物激活受体激动剂;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;钙调磷酸酶抑制剂;磷酸酶抑制剂,以及氧化的ATP。免疫抑制剂还包括IDO、维生素D3、环孢霉素A、芳香烃受体抑制剂、白藜芦醇、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、阿司匹林、尼氟酸、雌三醇、雷公藤甲素、白细胞介素(例如,IL-1、IL-10)、环孢霉素A、siRNA靶向细胞因子或细胞因子受体等。

[0187] 抑制素的实例包括:阿托伐他汀(atorvastatin)(**LIPITOR[®]**、**TORVAST[®]**)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)(**LESCOL[®]**、**LESCOL[®] XL**)、洛伐他汀(lovastatin)(**MEVACOR[®]**、**ALTOCOR[®]**、**ALTOPREV[®]**)、美伐他汀(mevastatin)(**COMPACTIN[®]**)、匹伐他汀(pitavastatin)(**LIVALO[®]**、**PIAVA[®]**)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)(**PRAVACHOL[®]**、**SELEKTINE[®]**、**LIPOSTAT[®]**)、罗苏伐他汀(**CRESTOR[®]**)以及辛伐他汀(simvastatin)(**ZOCOR[®]**、**LIPEX[®]**)。

[0188] mTOR抑制剂的实例包括:雷帕霉素和其类似物(例如,CCL-779、RAD001、AP23573、C20-甲代烯丙基雷帕霉素(C20-Marap)、C16-(S)-丁基磺酰氨基雷帕霉素(C16-BSrap)、C16-(S)-3-甲基咪唑雷帕霉素(C16-iRap)(贝尔(Bayle)等人,化学与生物学(Chemistry & Biology) 2006, 13:99-107))、AZD8055、BEZ235(NVP-BEZ235)、大黄根酸(大黄酚)、德福罗莫司(deforolimus)(MK-8669)、依维莫司(everolimus)(RAD0001)、KU-0063794、PI-103、PP242、替西罗莫司(temsirolimus)以及WYE-354(可获自赛立克公司(Selleck),休斯顿(Houston),德克萨斯州(TX),美国(USA))。

[0189] TGF- β 信号剂的实例包括:TGF- β 配体(例如,活化素A、GDF1、GDF11、骨形态发生蛋白、nodal、TGF- β)和它们的受体(例如,ACVR1B、ACVR1C、ACVR2A、ACVR2B、BMPR2、BMPR1A、BMPR1B、TGF β RI、TGF β RII)、R-SMADS/co-SMADS(例如,SMAD1、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMAD5、SMAD8)、以及配体抑制剂(例如,卵泡抑素、头蛋白、腱蛋白、DAN、lefty、LTBP1、THBS1、核心蛋白聚糖)。

[0190] 线粒体功能抑制剂的实例包括:苍术苷(二钾盐)、米酵菌酸(三铵盐)、羰基氰化间氯苯胺、羧基苍术苷(例如,来自苍术属植物(*Atractylis gummifera*))、CGP-37157、(-)-鱼藤素(例如,来自栓皮豆(*Mundulea sericea*))、F16、己糖激酶II VDAC结合域肽、寡霉素、鱼

藤酮、Ru360、SFK1、以及缬氨霉素(例如,来自极暗黄链霉菌(*Streptomyces fulvissimus*))(EMD4生物科学(EMD4Biosciences),美国(USA))。

[0191] P38抑制剂的实例包括:SB-203580(4-(4-氟苯基)-2-(4-甲基亚硫酸基苯基)-5-(4-吡啶基)1H-咪唑)、SB-239063(反式-1-(4-羟基环己基)-4-(氟苯基)-5-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)咪唑)、SB-220025(5-(2-氨基-4-嘧啶基)-4-(4-氟苯基)-1-(4-哌啶基)咪唑)、以及ARRY-797。

[0192] NF(例如,NK- κ B)抑制剂的实例包括:IFRD1、2-(1,8-萘啶-2-基)-苯酚、5-氨基水杨酸、BAY 11-7082、BAY 11-7085、CAPE(咖啡酸苯乙酯)、马来酸二乙酯、IKK-2抑制剂IV、IMD 0354、乳胞素(lactacystin)、MG-132[Z-Leu-Leu-Leu-CHO]、NF κ B活化抑制剂III、NF- κ B活化抑制剂II、JSH-23、小白菊内酯(parthenolide)、氧化苯肿(PAO)、PPM-18、吡咯烷二硫代氨基甲酸铵盐、QNZ、RO 106-9920、糠酰胺(rocaglamide)、糠酰胺AL、糠酰胺C、糠酰胺I、糠酰胺J、洛克米兰醇(rocaglaol)、(R)-MG-132、水杨酸钠、雷公藤甲素(PG490)、蟛蜞菊内酯(wedelolactone)。

[0193] 腺苷受体激动剂的实例包括CGS-21680和ATL-146e。

[0194] 前列腺素E2激动剂的实例包括E-前列腺素类激素2(E-Prostanoid 2)和E-前列腺素类激素4。

[0195] 磷酸二酯酶抑制剂(非选择性和选择性抑制剂)的实例包括:咖啡因、氨茶碱、IBMX(3-异丁基-1-甲基黄嘌呤)、副黄嘌呤、己酮可可碱、可可碱、茶碱、甲基化的黄嘌呤类、长春西汀(vinpocetine)、EHNA(赤-9-(2-羟基3-壬基)腺嘌呤)、阿那格雷(anagrelide)、伊诺昔酮(enoximone)(PERFANTM)、米利酮(milrinone)、左昔孟坦(levosimendon)、松叶菊碱(mesembrine)、异丁司特(ibudilast)、吡拉米司特(piclamilast)、木犀草素(luteolin)、屈他维林(drotaverine)、罗氟司特(roflumilast)(DAXASTM、DALIRESPTM)、西地那非(sildenafil)(**REVATION[®]**、**VIAGRA[®]**)、他达拉非(tadalafil)(**ADCIRCA[®]**、**CIALIS[®]**)、伐地那非(vardenafil)(**LEVITRA[®]**、**STAXYN[®]**)、乌地那非(udenafil)、阿伐那非(avanafil)、淫羊藿苷(icariin)、4-甲基哌嗪、以及吡唑并嘧啶-7-1。

[0196] 蛋白酶体抑制剂的实例包括硼替佐米(bortezomib)、双硫仑(disulfiram)、表儿茶素-3-没食子酸盐、以及盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)。

[0197] 激酶抑制剂的实例包括:贝伐单抗(bevacizumab)、BIBW 2992、西妥昔单抗(cetuximab)(**ERBITUX[®]**)、伊马替尼(imatinib)(**GLEEVEC[®]**)、曲妥单抗(trastuzumab)(**HERCEPTIN[®]**)、吉非替尼(gefitinib)(**IRESSA[®]**)、兰尼单抗(ranibizumab)(**LUCENTIS[®]**)、哌加他尼(pegaptanib)、索拉非尼(sorafenib)、达沙替尼(dasatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、尼罗替尼(nilotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、帕尼单抗(panitumumab)、凡德他尼(vandetanib)、E7080、帕唑帕尼(pazopanib)、木利替尼(mubritinib)。

[0198] 糖皮质激素类的实例包括:氢化可的松(皮质醇)、醋酸可的松、强的松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龙(triamcinolone)、倍氯米松

(beclometasone)、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮(DOCA)、以及醛固酮。

[0199] 类视黄醇类的实例包括:视黄醇、视黄醛、维甲酸(视黄酸,**RETIN-A[®]**)、异维甲酸(**Accutane[®]**、**Amnesteem[®]**、**Claravis[®]**、**Sotret[®]**)、阿利维甲酸(alitretinoin)(**PANRETIN[®]**)、依曲替酯(etretinate)(TEGISON[™])和它的代谢物阿维A(acitretin)(**SORIATANE[®]**)、他扎罗汀(tazarotene)(**Tazorac[®]**、**Avage[®]**、**Zorac[®]**)、贝沙罗汀(bexarotene)(**TARGRETIN[®]**)、以及阿达帕林(adapalene)(**DIFFERIN[®]**)。

[0200] 细胞因子抑制剂的实例包括IL1ra、IL1受体拮抗剂、IGFBP、TNF-BF、尿调节素(uromodulin)、 α -2-巨球蛋白、环孢霉素A、戊烷脒、以及己酮可可碱(**Pentopak[®]**、**Pentoxil[®]**、**Trental[®]**)。

[0201] 过氧化物酶体增植物激活受体拮抗剂的实例包括GW9662、PPAR γ 拮抗剂III、G335、T0070907(EMD4生物科学(EMD4Biosciences),美国(USA))。

[0202] 过氧化物酶体增植物激活受体激动剂的实例包括:吡格列酮(pioglitazone)、环格列酮(ciglitazone)、氯贝特(clofibrate)、GW1929、GW7647、L-165,041、LY 171883、PPAR γ 活化剂、Fmoc-Leu、曲格列酮(troglitazone)、以及WY-14643(EMD4生物科学(EMD4Biosciences),美国(USA))。

[0203] 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的实例包括:异氢脞酸类(或异氢脞酸酯类),如曲古抑菌素A(trichostatin A);环状四肽类(如曲破辛B(trapoxin B))和缩肽类;苯甲酰胺类;亲电酮类;脂肪族酸化合物,如苯基丁酸酯和丙戊酸;异羟脞酸类,如伏立诺他(vorinostat)(SAHA)、贝林司他(belinostat)(PXD101)、LAQ824、以及帕比司他(panobinostat)(LBH589);苯甲酰胺类,如恩替诺特(entinostat)(MS-275)、CI994、以及莫替司他(mocetinostat)(MGCD0103)、烟酰胺;NAD的衍生物、二氢香豆素、萘并吡喃酮(naphthopyranone)、以及2-羟基萘醌类。

[0204] 钙调磷酸酶抑制剂的实例包括环孢霉素、吡美莫司(pimecrolimus)、伏环孢素(voclosporin)、以及他克莫司(tacrolimus)。

[0205] 磷酸酶抑制剂的实例包括:BN82002盐酸盐、CP-91149、花萼海绵诱癌素A(calyculin A)、斑蝥酸(cantharidic acid)、斑蝥素(cantharidin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、乙基-3,4-迪磷他汀(ethyl-3,4-dephostatin)、福司曲星(fostriecin)钠盐、MAZ51、甲基-3,4-迪磷他汀(methyl-3,4-dephostatin)、NSC 95397、去甲斑蝥素(norcantharidin)、来自凹形原甲藻(prorocentrum concavum)的冈田酸铵盐、冈田酸、冈田酸钾盐、冈田酸钠盐、氧化苯肿、各种磷酸酶抑制剂混合、蛋白磷酸酶1C、蛋白磷酸酶2A抑制蛋白、蛋白磷酸酶2A1、蛋白磷酸酶2A2、原钒酸钠。

[0206] 在一些实施例中,在此所描述的这些抗原也与合成纳米载体偶联。在一些实施例中,这些抗原与这些免疫抑制剂偶联至其上的相同或不同的合成纳米载体偶联。在其他实施例中,这些抗原不与任何合成纳米载体偶联。这些抗原包括在此提供的任何抗原,或其片段或衍生物,此类抗原与炎性、自身免疫性疾病、过敏、器官或组织排斥、移植物抗宿主病相关;移植抗原以及治疗性蛋白抗原。可以从所提供的或本领域中另外已知的任何抗原中获得或衍生出多个表位、或包含这些表位的蛋白质、多肽或肽。

[0207] 治疗性蛋白包括但不限于:可输注的治疗性蛋白、酶、酶辅助因子、激素、凝血因

子、细胞因子和干扰素、生长因子、单克隆抗体、及多克隆抗体(例如,作为替代疗法向受试者给予的多克隆抗体)、以及与庞贝氏病相关的蛋白质(例如,阿葡糖苷酶 α 、rhGAA(例如,Myozyme和Lumizyme(健赞公司(Genzyme)))。治疗性蛋白还包括涉及在凝血级联系统中的蛋白质。治疗性蛋白包括但不限于:因子VIII、因子VII、因子IX、因子V、血管性血友病因子、von Heldebrant因子、组织型纤溶酶原激活物、胰岛素、生长激素、 α 促红细胞生成素、VEGF、促血小板生成素、溶菌酶、抗凝血酶等等。治疗性蛋白还包括脂肪因子类,如瘦素和脂联素。如下和在此其他地方描述了治疗性蛋白的其他实例。还包括作为表位、包含该表位的蛋白质、多肽或肽而提供的任何这些治疗性蛋白的片段或衍生物。

[0208] 在具有溶酶体贮积症的受试者的酶替代疗法中使用的治疗性蛋白的实例包括但不限于:用于治疗高雪病的伊米苷酶(例如,CEREZYMETM)、用于治疗法布里病的 α -半乳糖苷酶A(α -gal A)(例如,阿加糖酶 β 、FABRYZYMETM)、用于治疗庞贝氏病的酸性 α -葡糖苷酶(GAA)(例如,阿葡糖苷酶 α 、LUMIZYMETM、MYOZYMETM)、用于治疗粘多糖病的芳基硫酸酯酶B(例如,拉罗尼酶(laronidase)、ALDURAZYMETM、艾度硫酸酯酶、ELAPRASETM、芳基硫酸酯酶B、NAGLAZYMETM)。

[0209] 酶的实例包括氧化还原酶、转移酶、水解酶、裂解酶、异构酶、以及连接酶。

[0210] 激素的实例包括:褪黑素(N-乙酰基-5-甲氧基色胺)、血清素、甲状腺素(或四碘甲状腺原氨酸)(一种甲状腺激素)、三碘甲状腺原氨酸(一种甲状腺激素)、肾上腺素(Epinephrine)(或肾上腺素(adrenaline))、去甲肾上腺素(Norepinephrine)(或去甲肾上腺素(noradrenaline))、多巴胺(或催乳素抑制激素)、抗苗勒氏管激素(或苗勒氏管抑制因子或激素)、脂联素、促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone)(或促肾上腺皮质激素(corticotropin))、血管紧张素原和血管紧张素、抗利尿激素(Antidiuretic hormone)(或加压素(vasopressin)、精氨酸加压素(arginine vasopressin))、心房利钠肽(或心房肽)、降钙素、缩胆囊素(Cholecystokinin)、促肾上腺皮质激素释放激素、红细胞生成素、促卵泡激素、胃泌素、胃饥饿素(Ghrelin)、胰高血糖素(Glucagon)、胰高血糖素样肽(GLP-1)、GIP、促性腺激素释放激素、生长激素释放激素、人绒毛膜促性腺激素、人胎盘催乳素、生长激素、抑制素(Inhibin)、胰岛素、胰岛素样生长因子(或生长调节素)、瘦素、促黄体激素、促黑素细胞激素、阿立新(Orexin)、催产素、甲状旁腺激素、催乳素、松弛素、分泌素、促生长素抑制素、促血小板生成素、促甲状腺激素(或促甲状腺素)、促甲状腺素释放激素、皮质醇、醛固酮、睾酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮、二氢睾酮、雌二醇、雌酮、雌三醇、黄体酮、骨化三醇(1,25-二羟基维生素D3)、骨化二醇(25-羟基维生素D3)、前列腺素类、白三烯类、前列腺环素、凝血噁烷、催乳素释放激素、促脂解素、脑利钠肽、神经肽Y、组胺、内皮素、胰多肽、肾素、以及脑啡肽。

[0211] 血液和凝血因子的实例包括:因子I(纤维蛋白原)、因子II(凝血酶原)、组织因子、因子V(促凝血球蛋白原、易变因子)、因子VII(稳定因子、前转变素)、因子VIII(抗血友病球蛋白)、因子IX(克雷司马斯因子(Christmas factor)或血浆促凝血酶原激酶组分)、因子X(斯图亚特因子(Stuart-Prower factor))、因子Xa、因子XI、因子XII(哈格曼因子(Hageman factor))、因子XIII(纤维蛋白稳定因子)、血管性血友病因子、前激肽释放酶(费莱彻因子(Fletcher factor))、高分子量激肽原(HMWK)(菲茨杰拉德因子)、纤连蛋白、纤维蛋白、凝血酶、抗凝血酶III、肝素辅助因子II、蛋白C、蛋白S、蛋白Z、蛋白Z相关蛋白酶抑制剂(ZPI)、

纤溶酶原、 α 2-抗纤维蛋白溶酶、组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、尿激酶、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI1)、纤溶酶原激活物抑制剂-2 (PAI2)、癌性促凝物质、以及阿法依伯汀 (益比奥 (Epogen)、普罗克里特 (Procrit))。

[0212] 细胞因子的实例包括:淋巴因子、白细胞介素、及趋化因子、1型细胞因子(如IFN- γ 、TGF- β)、以及2型细胞因子(如IL-4、IL-10、以及IL-13)。

[0213] 生长因子的实例包括:肾上腺髓质素 (AM)、血管生成素 (Ang)、自分泌运动因子、骨形态发生蛋白 (BMP)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、表皮生长因子 (EGF)、红细胞生成素 (EPO)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、胶质细胞系源性神经营养因子 (GDNF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、生长分化因子-9 (GDF9)、肝细胞生长因子 (HGF)、肝细胞瘤源性生长因子 (HDGF)、胰岛素样生长因子 (IGF)、促移行因子、肌生长抑制素 (GDF-8)、神经生长因子 (NGF) 和其他神经营养蛋白、血小板源性生长因子 (PDGF)、促血小板生成素 (TPO)、 α -转化生长因子 (TGF- α)、 β -转化生长因子 (TGF- β)、 α -肿瘤坏死因子 (TNF- α)、血管内皮生长因子 (VEGF)、Wnt信号通路、胎盘生长因子 (PlGF)、[(胎牛生长激素)] (FBS)、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、以及IL-7。

[0214] 单克隆抗体的实例包括:阿巴伏单抗 (Abagovomab)、阿昔单抗 (Abciximab)、阿达木单抗 (Adalimumab)、阿德木单抗 (Adecatumumab)、阿非莫单抗 (Afelimomab)、阿夫土珠 (Afutuzumab)、培化阿珠单抗 (Alacizumab pegol)、ALD、阿仑单抗 (Alemtuzumab)、喷替酸阿妥莫单抗 (Altumomab pentetate)、麻安莫单抗 (Anatumomab mafenatox)、安芦珠单抗 (Anrukinzumab)、抗胸腺细胞球蛋白、阿泊珠单抗 (Apolizumab)、阿西莫单抗 (Arcitumomab)、阿塞珠单抗 (Aselizumab)、那他珠单抗 (Atlizumab) (托珠单抗 (tocilizumab))、阿托木单抗 (Atorolimumab)、巴品珠单抗 (Bapineuzumab)、巴利昔单抗 (Basiliximab)、巴维昔单抗 (Bavituximab)、贝妥莫单抗 (Bectumomab)、贝利木单抗 (Belimumab)、贝那利珠单抗 (Benralizumab)、柏替木单抗 (Berrilimumab)、贝索单抗 (Besilesomab)、贝伐单抗 (Bevacizumab)、比西单抗 (Biciromab)、比伐珠单抗-美登素 (Bivatuzumab mertansine)、兰妥莫单抗 (Blinatumomab)、贝伦妥单抗-维多汀 (Brentuximab vedotin)、布雷奴单抗 (Briakinumab)、卡那单抗 (Canakinumab)、莫坎妥珠单抗 (Cantuzumab mertansine)、卡罗单抗喷地肽 (Capromab pendetide)、卡妥索单抗 (Catumaxomab)、西利珠单抗 (Cedelizumab)、赛妥珠单抗 (Certolizumab pegol)、西妥昔单抗 (Cetuximab)、泊西他珠单抗 (Citatumumab bogatox)、西妥木单抗 (Cixutumumab)、克立昔单抗 (Clenoliximab)、克伐珠单抗 (Clivatuzumab tetraxetan)、可那木单抗 (Conatumumab)、达西珠单抗 (Dacetuzumab)、达利珠单抗 (Daclizumab)、达雷木单抗 (Daratumumab)、地诺单抗 (Denosumab)、地莫单抗 (Detumomab)、阿托度单抗 (Dorlimomab aritox)、达利珠单抗 (Dorlixizumab)、依美昔单抗 (Ecromeximab)、依库珠单抗 (Eculizumab)、埃巴单抗 (Edobacomab)、依决洛单抗 (Edrecolomab)、依法利珠单抗 (Efalizumab)、依芬古单抗 (Efungumab)、依洛珠单抗 (Elotuzumab)、艾西莫单抗 (Elsilimomab)、培化恩莫单抗 (Enlimomab pegol)、西艾匹莫单抗 (Epitumomab cituxetan)、依帕珠单抗 (Epratuzumab)、厄利珠单抗 (Erlizumab)、厄妥索单抗 (Ertumaxomab)、埃达珠单抗 (Etaracizumab)、艾维单抗 (Exbivirumab)、法索单抗 (Fanolesomab)、法拉莫单抗 (Faralimomab)、法利珠单抗 (Farletuzumab)、泛维珠单抗

(Felvizumab)、非扎奴单抗 (Fezakinumab)、芬妥木单抗 (Figitumumab)、芳妥珠单抗 (Fontolizumab)、福拉韦单抗 (Foravirumab)、夫苏木单抗 (Fresolimumab)、加利昔单抗 (Galiximab)、罗氏单抗 (Gantenerumab)、加维莫单抗 (Gavilimomab)、吉妥珠单抗-奥唑米星 (Gemtuzumab ozogamicin)、GC1008、吉瑞昔单抗 (Girentuximab)、格雷帕珠单抗-维德汀 (Glembatumumab vedotin)、戈利木单抗 (Golimumab)、戈利昔单抗 (Gomiliximab)、伊巴珠单抗 (Ibalizumab)、替伊莫单抗 (Ibritumomab tiuxetan)、伊戈伏单抗 (Igovomab)、英西单抗 (Imciromab)、英夫利昔单抗 (Infliximab)、英妥木单抗 (Intetumumab)、伊诺莫单抗 (Inolimomab)、伊珠单抗-奥加米星 (Inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗 (Ipilimumab)、伊妥木单抗 (Iratumumab)、凯利昔单抗 (Keliximab)、拉贝珠单抗 (Labetuzumab)、来金珠单抗 (Lebrikizumab)、来马索单抗 (Lemalesomab)、乐德木单抗 (Lerdelimumab)、来沙木单抗 (Lexatumumab)、利韦单抗 (Libivirumab)、林妥珠单抗 (Lintuzumab)、罗佛珠单抗-美登素 (Lorvotuzumab mertansine)、鲁卡木单抗 (Lucatumumab)、鲁昔单抗 (Lumiliximab)、马帕木单抗 (Mapatumumab)、马司莫单抗 (Maslimomab)、马妥珠单抗 (Matuzumab)、美泊利单抗 (Mepolizumab)、美替木单抗 (Metelimumab)、米拉珠单抗 (Milatuzumab)、明瑞莫单抗 (Minretumomab)、米妥莫单抗 (Mitumomab)、莫罗木单抗 (Morolimumab)、莫维珠单抗 (Motavizumab)、莫罗单抗-CD3 (Muromonab-CD3)、他那可洛单抗 (Nacolomab tafenatox)、他那莫单抗 (Naptumomab estafenatox)、那他珠单抗 (Natalizumab)、奈巴库单抗 (Nebacumab)、奈昔木单抗 (Necitumumab)、奈瑞莫单抗 (Nerelimomab)、尼妥珠单抗 (Nimotuzumab)、莫诺非莫单抗 (Nofetumomab merpentan)、奥瑞珠单抗 (Ocrelizumab)、奥度莫单抗 (Odulimomab)、奥法木单抗 (Ofatumumab)、奥拉雷单抗 (Olaratumab)、奥马珠单抗 (Omalizumab)、莫奥珠单抗 (Opportuzumab monatox)、奥戈伏单抗 (Oregovomab)、奥昔珠单抗 (Otelixizumab)、帕吉昔单抗 (Pagibaximab)、帕利珠单抗 (Palivizumab)、帕尼单抗 (Panitumumab)、帕诺库单抗 (Panobacumab)、帕考珠单抗 (Pascolizumab)、帕尼单抗 (Pemtumomab)、帕妥珠单抗 (Pertuzumab)、培克珠单抗 (Pexelizumab)、平妥单抗 (Pintumomab)、普立昔单抗 (Priliximab)、普托木单抗 (Pritumumab)、瑞非韦鲁 (Rafivirumab)、礼来单抗 (Ramucirumab)、来尼珠单抗 (Ranibizumab)、瑞希巴库 (Raxibacumab)、瑞加韦单抗 (Regavirumab)、瑞利珠单抗 (Reslizumab)、利妥木单抗 (Rilotumumab)、利妥珠单抗 (Rituximab)、罗妥木单抗 (Robatumumab)、罗利珠单抗 (Rontalizumab)、罗韦来单抗 (Rovelizumab)、芦利珠单抗 (Ruplizumab)、喷地肽沙妥莫单抗 (Satumomab pendetide)、司韦单抗 (Sevirumab)、西罗珠单抗 (Sibrotuzumab)、西法木单抗 (Sifalimumab)、司妥昔单抗 (Siltuximab)、希普利珠单抗 (Siplizumab)、苏兰珠单抗 (Solanezumab)、索尼普单抗 (Sonepcizumab)、索土珠单抗 (Sontuzumab)、司他芦单抗 (Stamulumab)、疏索单抗 (Sulesomab)、他珠单抗 (Tacatumumab tetraxetan)、他度珠单抗 (Tadocizumab)、他利珠单抗 (Talizumab)、他尼珠单抗 (Tanezumab)、帕他莫单抗 (Taplitumomab paptox)、特非珠单抗 (Tefibazumab)、阿替莫单抗 (Telimomab aritox)、替妥莫单抗 (Tenatumomab)、替奈昔单抗 (Teneliximab)、替利珠单抗 (Teplizumab)、替西莫单抗 (Ticilimumab) (替西木单抗 (tremelimamab))、替加珠单抗 (Tigatuzumab)、托珠单抗 (Tocilizumab) (阿替珠单抗 (atlizumab))、托利珠单抗 (Toralizumab)、托西莫单抗 (Tositumomab)、曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、曲美木单抗 (Tremelimumab)、西莫白细胞介素

单抗 (Tucotuzumab celmoleukin)、妥韦单抗 (Tuvirumab)、乌珠单抗 (Urtioxazumab)、优特克单抗 (Ustekinumab)、伐利昔单抗 (Vapaliximab)、维多珠单抗 (Vedolizumab)、维妥珠单抗 (Veltuzumab)、维帕莫单抗 (Vepalimomab)、维西珠单抗 (Visilizumab)、伏洛昔单抗 (Volociximab)、伏妥莫单抗 (Votumumab)、扎鲁木单抗 (Zalutumumab)、扎木单抗 (Zanolimumab)、齐拉木单抗 (Ziralimumab)、以及阿佐莫单抗 (Zolimomab aritox)。

[0215] 输注疗法或可注射的治疗性蛋白的实例包括:例如,塔西单抗 (Tocilizumab) (罗氏公司 (Roche) /**Actemra®**)、 α -1抗胰蛋白酶 (卡美达公司 (Kamada) /AAT)、**Hematide®** (Affymax和Takeda,合成肽)、白蛋白干扰素 α -2b (诺华公司 (Novartis) /Zalbin™)、**Rhucin®** (嫁接集团 (Pharming Group), C1抑制剂替代疗法)、替莫瑞林 (tesamorelin) (治疗技术公司 (Theratechnologies) /Egrifta,合成生长激素释放因子)、奥瑞珠单抗 (ocrelizumab) (遗传技术公司 (Genentech)、罗氏公司 (Roche) 以及生物遗传公司 (Biogen))、杯利单抗 (belimumab) (葛兰素史克公司 (GlaxoSmithKline) /**Benlysta®**)、聚乙二醇重组尿酸酶 (Savient制药公司/Krystexxa™)、 α -他利昔酶 (Protalix公司/Uplyso)、阿加糖酶 α (夏尔公司 (Shire) /**Replagal®**)、葡糖脑苷脂酶 α (夏尔公司 (Shire))。

[0216] 对根据本发明的方面有用的另外的治疗性蛋白对于本领域普通技术人员而言将是显而易见的,并且本发明在此方面是不受限的。

[0217] 在一些实施例中,可以对一种组分(如抗原或免疫抑制剂)进行分离。分离是指该成分与它的天然环境分离并且以容许对它进行鉴定或使用的足够量存在。这意味着,例如,该成分可以(i)通过表达克隆选择性地产生或(ii)如通过色谱法或电泳进行纯化。分离的成分可以是基本上纯的,但是不需要如此。由于在药物制剂中分离的成分可以与药学上可接受的赋形剂相混合,按该制剂的重量计该成分可以仅包含小的百分比。虽然如此,该成分分离的原因在于,它已经从在活系统中可能与其结合的物质中分离出来,即从其他脂质或蛋白质中分离出来。在此提供的任何成分可以以分离的形式包含在这些组合物中。

[0218] D. 制造和使用本发明的组合物和相关方法的方法

[0219] 可以使用本领域中已知的各种各样的方法制备合成纳米载体。例如,可以通过如纳米沉淀、使用流体通道的流动聚焦、喷雾干燥、单和双乳液溶剂蒸发、溶剂萃取、相分离、研磨、微乳液步骤、微制造、纳米制造、牺牲层、简单和复杂凝聚法的方法、以及本领域的那些普通技术人员熟知的其他方法形成合成纳米载体。可替代地或另外地,已经说明了用于单分散半导体,传导性的、磁性的、有机的、以及其他纳米材料的水性和有机溶剂合成 (Pellegrino (佩莱格里诺) 等人,2005,小物质,1:48;Murray (莫雷) 等人,2000,材料科学年度评论,30:545;以及Trindade (特林达德) 等人,2001,材料化学,13:3843)。在文献中已经描述了另外的方法(参见,例如,多布罗夫 (Doubrow) 编著,“医药中的微胶囊和纳米颗粒 (Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy)”,CRC出版社,博卡拉顿 (Boca Raton),1992;马西威兹 (Mathiowitz) 等人,1987,控释期刊 (J.Control.Release),5:13;马西威兹 (Mathiowitz) 等人,1987,反应性聚合物 (Reactive Polymers),6:275;以及马西威兹 (Mathiowitz) 等人,1988,应用聚合物科学期刊 (J.Appl.Polymer Sci.),35:755;美国专利5578325和6007845;P·保利赛利 (P.Paolicelli) 等人,“可以有效结合并递送病毒样颗粒的表面修饰的基于PLGA的纳米颗粒 (Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate

and Deliver Virus-like Particles)”, 纳米医学 (Nanomedicine), 5 (6): 843-853 (2010)。

[0220] 可以使用各种方法将各种材料封装在所令人希望的合成纳米载体中, 这些方法包括但不限于: C·阿斯泰特 (C.Astete) 等人, “PLGA 纳米颗粒的合成和表征 (Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles)” 生物材料科学期刊 (J.Biomater.Sci.) 聚合物版, 第17卷, 第3期, 第247-289页 (2006); K·阿芙古斯塔基斯 (K.Avgoustakis) “PEG化的聚(丙交酯)和聚(丙交酯-共-乙交酯)纳米颗粒: 制备、特性以及在药物递送中的可能应用 (Pegylated Poly(Lactide) and Poly(Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles: Preparation, Properties and Possible Applications in Drug Delivery)” 当前药物递送 (Current Drug Delivery) 1: 321-333 (2004); 里斯·C (C.Reis) 等人, “纳米封装 I. 用于制备载药聚合物纳米颗粒的方法 (Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles)” 纳米医学 (Nanomedicine) 2: 8-21 (2006); P·保利赛利 (P.Paolicelli) 等人, “可以有效结合和递送病毒样颗粒的表面修饰的基于 PLGA 的纳米颗粒 (Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles)” 纳米医学 (Nanomedicine), 5 (6): 843-853 (2010)。可以使用其他适合于将材料封装至合成纳米载体中的方法, 这些方法包括但不限于披露在昂格尔 (Unger) 的美国专利 6,632,671 (2003 年 10 月 14 日) 中的方法。

[0221] 在某些实施例中, 通过纳米沉淀工艺或喷雾干燥来制备合成纳米载体。可以改变在制备合成纳米载体中使用的条件以产生具有所希望的大小和特性 (例如, 疏水性、亲水性、外部形态学、“粘性”、形状等等) 的颗粒。制备这些合成纳米载体的方法和使用的条件 (例如, 溶剂、温度、浓度、空气流速等等) 可以取决于有待偶联至这些合成纳米载体上的材料和/或该聚合物基质的组成。

[0222] 如果通过任何以上方法制备的颗粒具有在希望的范围外的大小范围, 那么可以按大小分类这些颗粒, 例如使用一个筛。

[0223] 本发明的合成纳米载体的成分 (即, 组分) (如构成一个免疫特征表面的部分、靶向部分、聚合物基质、表位、或含有这些表位的蛋白质、多肽或肽、免疫抑制剂等) 可以例如通过一个或多个共价键偶联至整体的合成纳米载体上或可以借助一个或多个连接物来偶联。使合成纳米载体功能化的另外方法可以由以下文献改编而来: 萨尔茨曼 (Saltzman) 等人的公布的美国专利申请 2006/0002852、戴斯蒙 (DeSimone) 等人的公布的美国专利申请 2009/0028910、或默西 (Murthy) 等人的公布的国际专利申请 WO/2008/127532 A1。

[0224] 可替代地或另外地, 可以经由非共价相互作用使合成纳米载体直接地或间接地偶联至组分上。在非共价的实施例中, 通过非共价相互作用介导非共价偶联, 这些非共价相互作用包括但不限于: 电荷相互作用、亲和相互作用、金属配位、物理吸附、主-客体相互作用、疏水相互作用、 π - π 堆积相互作用、氢键相互作用、范德华相互作用、磁相互作用、静电相互作用、偶极-偶极相互作用、和/或其组合。此类偶联可以安排在本发明合成纳米载体的一个外表面或一个内表面上。在多个实施例中, 封装和/或吸附是偶联的形式。在多个实施例中, 本发明的这些合成纳米载体可以通过在相同媒介物或递送系统中混合而与抗原相组合。

[0225] 可以使用传统的药物混合方法组合多个群体的合成纳米载体以形成根据本发明的药物剂型。这些方法包括液体-液体混合, 其中两种或更多种各自含有一个或多个纳米载

体子集的悬浮液被直接组合或经由一个或多个含有稀释剂的容器被集合在一起。因为合成纳米载体还可以以粉末形式生产或贮存,所以可以进行干燥的粉末-粉末混合,因为可以将两种或更多种粉末再悬浮于共同的介质中。取决于纳米载体的特性和它们的相互作用潜力,一种或另一种混合途径可能也有优势。

[0226] 包含合成纳米载体的典型的发明组合物可以包含无机或有机缓冲剂(例如,磷酸、碳酸、乙酸、或柠檬酸的钠盐或钾盐)和pH调节剂(例如,盐酸、氢氧化钠或氢氧化钾、柠檬酸或乙酸的盐、氨基酸和它们的盐)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、 α -生育酚)、表面活性剂(例如,聚山梨酯20、聚山梨酯80、聚氧乙烯9-10壬基酚、去氧胆酸钠)、溶液和/或低温/冻干稳定剂(例如,蔗糖、乳糖、甘露醇、海藻糖)、渗透调节剂(例如,盐类或糖类)、抗菌剂(例如,苯甲酸、苯酚、庆大霉素)、消泡剂(例如,聚二甲基硅酮(polydimethylsiloxane))、防腐剂(例如,硫柳汞、2-苯氧乙醇、EDTA)、聚合物稳定剂和粘度调节剂(例如,聚乙烯吡咯酮、泊洛沙姆488、羧甲基纤维素)、以及共溶剂(例如,甘油、聚乙二醇、乙醇)。

[0227] 根据本发明的组合物包含与药学上可接受的赋形剂组合的本发明的合成纳米载体。可以使用常规药物制造和配制技术制造这些组合物,以实现有用的剂型。适合用于实践本发明的技术可以在以下文献中找到:爱德华·L保罗(Edward L. Paul),维克多·A.阿蒂莫-奥本(Victor A. Atiemo-Obeng)以及苏珊娜·M.克雷斯塔(Suzanne M. Kresta)编著的工业混合手册:科学与实践(*Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*),2004约翰威利国际出版公司(John Wiley & Sons, Inc.);和奥斯丁·M.E. (M.E. Auten)编著的制药学:剂型设计科学(*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*),第2版,2001,丘吉尔利文斯通出版社(Churchill Livingstone)。在一个实施例中,将本发明的合成纳米载体与防腐剂一起悬浮在注射用无菌盐水溶液中。

[0228] 应当理解可以按任何适合的方式制造本发明的这些组合物,并且本发明绝不局限于可以使用在此描述的方法所产生的组合物。适当方法的选择可能需要注意被结合的特定部分的特性。

[0229] 在一些实施例中,本发明的合成纳米载体是在无菌条件下制造或最后进行灭菌。这可以确保所得的组合物是无菌的并且是非感染性的,因此当与非无菌的组合物相比时提高了安全性。这提供了有价值的安全措施,尤其是当接受合成纳米载体的受试者具有免疫缺陷、正在遭受感染、和/或易受感染时。在一些实施例中,取决于配制策略,可以将本发明的合成纳米载体冻干并且储存在悬浮液中或呈冻干粉末形式,持续延长的时间而无活性损失。

[0230] 可以通过各种途径给予本发明的这些组合物,这些途径包括但不限于皮下、鼻内、静脉内、腹膜内、肌肉内、透粘膜、透粘膜、舌下、直肠、眼睛、肺部、皮肤内、经皮肤、经皮或真皮内或这些途径的组合。给予途径还包括通过吸入或肺气溶胶来进行的给予。用于制备气溶胶递送系统的技术是本领域技术人员众所周知的(参见,例如夏拉(Sciarra)和库替(Cutie),“气溶胶(Aerosols),”雷明顿的药物科学(*Remington's Pharmaceutical Sciences*),第18版,1990,第1694-1712页;该文献通过引用的方式结合在此))。

[0231] 本发明的作为基于细胞的治疗而提供的可移植的移植物或治疗性蛋白可以通过肠胃外、动脉内注射、鼻内或静脉内给予或通过注射至淋巴结或眼前房或通过局部给予至感兴趣的器官或组织而进行给予。可以通过皮下、鞘内、心室内、肌肉内、腹膜内、冠状动脉

内、胰腺内、肝内或支气管注射来进行给予。

[0232] 本发明的这些组合物可以按有效的量给予,如在此其他地方描述的有效量的量。根据本发明,剂型的剂量含有不同量的多个群体的合成纳米载体和/或不同量的抗原和/或免疫抑制剂。本发明的剂型中存在的合成纳米载体和/或抗原和/或免疫抑制剂的量可以根据这些抗原和/或免疫抑制剂的性质、有待完成的治疗益处、以及其他此类参数而改变。在多个实施例中,可以进行剂量范围研究,以建立有待存在于该剂型中的合成纳米载体群体的最佳治疗量以及抗原和/或免疫抑制剂的量。在多个实施例中,这些合成纳米载体和/或这些抗原和/或免疫抑制剂是以一定的量存在于该剂型中,当向受试者给予时,该量有效于产生针对这些抗原的致耐受性免疫应答。在受试者中使用常规剂量范围研究和技术,也许有可能确定对产生致耐受性免疫应答有效的抗原和/或免疫抑制剂的量。可以在多种频率下给予本发明的剂型。在一个优选的实施例中,至少一次给予该剂型足以产生药理学上相关的应答。在多个更优选的实施例中,利用至少两次给予、至少三次给予、或至少四次给予该剂型来确保药理学上相关的应答。

[0233] 可以在疾病、紊乱或病症发作之前启动这些发明组合物的预防性给予,或可以在紊乱、紊乱或病症建立之后启动治疗性给予。

[0234] 在一些实施例中,例如在给予一种治疗性蛋白、可移植的移植物或暴露于一种过敏原之前进行合成纳米载体的给予。在多个示例性的实施例中,在给予一种治疗性蛋白、可移植的移植物或暴露于一种过敏原之前包括但不限于30天、25天、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天、或0天给予合成纳米载体一次或多次。另外或可替代地,可以在给予一种治疗性蛋白、可移植的移植物或暴露于一种过敏原之后向受试者给予合成纳米载体。在多个示例性的实施例中,在给予一种治疗性蛋白、可移植的移植物或暴露于一种过敏原之后包括但不限于1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、20天、25天、30天等等而给予合成纳米载体一次或多次。

[0235] 在一些实施例中,在初始给予已经在受试者中产生一种致耐受性应答之后向该受试者给予维持剂量(例如,在此提供的合成纳米载体组合物的维持剂量),例如以便维持在初始剂量之后所达到的致耐受性作用、以便防止该受试者中的所不希望的免疫应答、或以便防止该受试者变为处于经历所不希望的免疫应答或所不希望的水平的免疫应答风险中的受试者。在一些实施例中,该维持剂量是与该受试者接受的初始剂量相同的剂量。在一些实施例中,该维持剂量是比初始剂量更低的剂量。例如,在一些实施例中,该维持剂量是约3/4、约2/3、约1/2、约1/3、约1/4、约1/8、约1/10、约1/20、约1/25、约1/50、约1/100、约1/1,000、约1/10,000、约1/100,000、或约1/1,000,000(重量/重量)的初始剂量。

[0236] 出于免疫抑制的目的,在此描述的这些组合物和方法可以用来诱导或增强一种致耐受性免疫应答和/或抑制、调节、引导或重定向所不希望的免疫应答。在此描述的这些组合物和方法可以用于诊断、预防和/或治疗其中免疫抑制(例如,致耐受性免疫应答)将会赋予治疗益处的疾病、紊乱或病症。这类疾病、紊乱或病症包括炎性疾病、自身免疫性疾病、过敏、器官或组织排斥以及移植物抗宿主病。在此描述的这些组合物和方法还可以用于已经经历或将要经历移植的受试者。在此描述的这些组合物和方法还可以用于已经接受、正在接受或将要接受一种治疗性蛋白的受试者,针对该治疗性蛋白,这些受试者已经产生或

预期会产生所不希望的免疫应答。

[0237] 自身免疫性疾病包括但不限于类风湿性关节炎、多发性硬化、免疫介导的或I型糖尿病、炎性肠病(例如,克罗恩病或溃疡性结肠炎)、系统性红斑狼疮、银屑病、硬皮病、自身免疫性甲状腺疾病、斑秃、格雷夫病、格林-巴利综合征、乳糜泻、干燥综合征、风湿热、胃炎、自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性肝炎、胰岛炎、卵巢炎、睾丸炎、葡萄膜炎、晶状体源性葡萄膜炎、重症肌无力、原发性粘液性水肿、恶性贫血、自身免疫性溶血性贫血、阿狄森病、硬皮病、古德帕斯彻氏综合征、肾炎(例如,肾小球肾炎)、银屑病、寻常性天疱疮、类天疱疮、交感性眼炎、特发性血小板减少性紫癜、特发性白细胞减少症(leucopenia)、韦格纳肉芽肿病以及多/皮肤炎。

[0238] 一些另外的示例性自身免疫性疾病、相关的自身抗原、以及自身抗体(它们预期会在本发明中使用)描述于以下表1中:

自身抗体类型	自身抗体	自身抗原	自身免疫性疾病或紊乱
抗核抗体	抗 SSA/Ro 自身抗体	核糖核蛋白	系统性红斑狼疮、新生儿心脏传导阻滞、原发性干燥综合征
	抗 La/SS-B 自身抗体	核糖核蛋白	原发性干燥综合征
	抗着丝粒抗体	着丝粒	CREST 综合征
	抗神经元核抗体 2	Ri[需要消除歧义]	斜视眼阵挛
	抗 dsDNA	双链 DNA	SLE
	抗 Jo1	组氨酸-tRNA 连接酶	炎性肌病
	抗 Smith	snRNP 核心蛋白	SLE
	抗拓扑异构酶抗体	I 型拓扑异构酶	系统性硬化 (抗 Scl-70 抗体)
	抗组蛋白抗体	组蛋白	SLE 和药物诱导的 LE[2]
	抗 p62 抗体 [3]	核孔蛋白 62	原发性胆汁性肝硬变 [3][4][5]
	抗 sp100 抗体 [4]	Sp100 核抗原	
	抗糖蛋白-210 抗体 [5]	核孔蛋白 210 kDa	
抗转谷氨酰胺酶抗体	抗 tTG		乳糜泄
	抗 eTG		疱疹样皮炎

[0239]

[0240]

抗神经节 苷脂抗体		神经节苷脂 GQ1B	米费综合征
		神经节苷脂 GD3	急性运动轴索神经病 (AMAN)
		神经节苷脂 GM1	具有传导阻滞的多灶性运 动神经病 (MMN)
抗肌动蛋 白抗体		肌动蛋白	与肠损伤水平相关的乳糜 泄抗肌动蛋白抗体[6][7]
肝肾微粒 体 1 型抗体			自身免疫性肝炎[8]
狼疮抗凝 剂	抗凝血酶抗 体	凝血酶	系统性红斑狼疮
抗中性粒 细胞胞浆 抗体		磷脂	抗磷脂综合征
	c-ANCA	中性粒细胞 胞浆中的蛋 白	韦格纳肉芽肿
	p-ANCA	中性粒细胞 核周的	显微镜下多血管炎、变应 性肉芽肿性血管炎、系统 性血管炎 (非特异性)
类风湿性 因子		IgG	类风湿性关节炎
抗平滑肌 抗体		平滑肌	慢性自身免疫性肝炎
抗线粒体 抗体		线粒体	原发性胆汁性肝硬化[9]
抗 SRP		信号识别颗 粒	多发性肌炎[10]
		外切体复合 物	硬化性肌炎

[0241]

		烟碱型乙酰胆碱受体	重症肌无力
		肌肉特异性激酶 (MUSK)	重症肌无力
抗 VGCC		电压门控性钙通道 (P/Q 型)	兰伯特-伊顿肌无力综合征
		甲状腺过氧化物酶 (微粒体)	桥本氏甲状腺炎
		TSH 受体	格雷夫病
		Hu	副肿瘤性小脑综合征
		Yo (小脑浦肯野细胞)	副肿瘤性小脑综合征
		双载蛋白	僵人综合征、副肿瘤性小脑综合征
抗 VGKC		电压门控性钾通道 (VGKC)	边缘性脑炎, 艾萨克综合征 (自身免疫性神经性肌强直)
		基底神经节神经元	西登哈姆氏舞蹈病、链球菌相关性小儿自身免疫性神经精神疾病 (PANDAS)
		N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA)	脑炎
		谷氨酸脱羧酶 (GAD)	1 型糖尿病、僵人综合征
		水通道蛋白 4	视神经脊髓炎 (德维克综合征)

[0242] 炎性疾病包括但不限于: 阿尔茨海默病、强直性脊柱炎、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、白塞病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病、克罗恩病、结肠炎、囊性纤维化、皮炎、

憩室炎、肝炎、肠易激综合征 (IBS)、红斑狼疮、肌营养不良症、肾炎、帕金森病、带状疱疹和溃疡性结肠炎。炎性疾病还包括,例如,心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、支气管扩张、慢性胆囊炎、结核病、桥本氏甲状腺炎、败血病、结节病、矽肺及其他尘肺、以及伤口中的植入异物、但都不局限于此。如在此所使用,术语“败血症”是指一种公认的与针对微生物侵袭的宿主系统性炎症应答相关的临床综合征。在此所使用的术语“败血症”是指典型地信号为发热或低体温、心动过速以及呼吸急促的一种病症,并且在严重的情况下可进展为低血压、器官功能失常,甚至死亡。

[0243] 在一些实施例中,炎性疾病是非自身免疫性炎性肠病、手术后粘连、冠状动脉疾病、肝纤维化、急性呼吸窘迫综合征、急性炎性胰腺炎、内窥镜逆行胆管胰造影术引起的胰腺炎、烧伤、冠状动脉粥样硬化、脑和外周动脉、阑尾炎、胆囊炎、憩室炎、内脏纤维化病症、伤口愈合、皮肤瘢痕形成病症 (瘢痕瘤、化脓性汗腺炎)、肉芽肿性病症 (结节病、原发性胆汁性肝硬化)、哮喘、坏疽性脓皮病、Sweet氏综合征、白塞病、原发性硬化性胆管炎或脓肿。在一些优选的实施例中,炎性疾病是炎性肠病 (例如,克罗恩病或溃疡性结肠炎)。

[0244] 在其他实施例中,炎性疾病是一种自身免疫性疾病。在一些实施例中自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、风湿热、溃疡性结肠炎、克罗恩病、自身免疫性炎性肠病、胰岛素依赖型糖尿病、糖尿病、青少年糖尿病、自发性自身免疫性糖尿病、胃炎、自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性肝炎、甲状腺炎、桥本氏甲状腺炎、胰岛炎、卵巢炎、睾丸炎、葡萄膜炎、晶状体源性葡萄膜炎、多发性硬化、重症肌无力、原发性粘液性水肿、甲状腺功能亢进、恶性贫血、自身免疫性溶血性贫血、阿狄森病、强直性脊柱炎、结节病、硬皮病、肺出血肾炎综合征、格林-巴利综合征、格雷夫病、肾小球肾炎、银屑病、寻常性天疱疮、类天疱疮、湿疹、大疱性类天疱疮、交感性眼炎、特发性血小板减少性紫癜、特发性白细胞减少症 (leucopenia)、干燥综合征、系统性硬化、韦格纳肉芽肿、多肌炎/皮肌炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、红斑狼疮或系统性红斑狼疮。

[0245] 移植物抗宿主病 (GVHD) 是多能细胞 (例如,干细胞) 或骨髓移植之后可以发生的并发症,其中新移植的材料对移植受体身体产生攻击。在一些情况下,GVHD在输血后发生。移植物抗宿主病可以分为急性和慢性形式。急性或暴发形式的疾病 (aGVHD) 通常在移植后头100天观察到,并且由于相关的发病率和死亡率它对移植物是一项重大挑战。慢性形式的移植物抗宿主病 (cGVHD) 通常发生在100天之后。cGVHD的中度至重度情况的出现有害地影响长期存活。

[0246] 实例

[0247] 实例1:具有或不具有卵白蛋白肽 (323-339) 的带有偶联的雷帕霉素的合成纳米载体的免疫应答

[0248] 材料

[0249] 从巴亨美洲公司 (Bachem Americas Inc., 柏市街 (Kashiwa Street) 3132号,托伦斯 (Torrance) 加利福尼亚州 (CA) 90505;区号#4065609) 购买卵白蛋白肽323-339,即一种已知为卵白蛋白的T和B细胞表位的17氨基酸肽。从TSZ化学品公司 (TSZ CHEM, 威尔逊街 (Wilson Street) 185号,弗雷明汉 (Framingham), 马萨诸塞州 (MA) 01702;产品目录#R1017) 购买雷帕霉素。从SurModics制药公司 (SurModics Pharmaceuticals, 汤姆马丁路 (Tom Martin Drive) 756号,伯明翰 (Birmingham), 亚拉巴马州 (AL) 35211;产品代码7525 DLG

7A) 购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA。从EMD化学品公司 (EMD Chemicals, 产品编号1.41350.1001) 购买聚乙烯醇 (85%-89%水解的)。

[0250] 溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的20mg/mL的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL。通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液。

[0251] 溶液2:在二氯甲烷中的雷帕霉素@50mg/mL。通过将雷帕霉素溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0252] 溶液3:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL。通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0253] 溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0254] 用于制备含有雷帕霉素和卵白蛋白 (323-339) 的合成纳米载体的方法

[0255] 首先制备第一油包水乳液。通过将溶液1 (0.2mL)、溶液2 (0.2mL)、以及溶液3 (1.0mL) 合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪 (Branson Digital Sonifier) 250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1。然后通过将溶液4 (3.0mL) 与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液 (W1/O1/W2)。

[0256] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液 (30mL) 的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许合成纳米载体形成。通过以下方式洗涤一部分合成纳米载体:将合成纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且在21,000×g和4℃下离心一小时、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终合成纳米载体分散液。

[0257] 通过HPLC分析来确定在合成纳米载体中的肽和雷帕霉素的量。通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥合成纳米载体质量。

[0258] 用于含有雷帕霉素的合成纳米载体的方法

[0259] 首先制备第一油包水乳液。通过将0.13M盐酸溶液 (0.2mL)、溶液2 (0.2mL)、以及溶液3 (1.0mL) 合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1。然后通过将溶液4 (3.0mL) 与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液 (W1/O1/W2)。

[0260] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液 (30mL) 的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许合成纳米载体形成。通过以下方式洗涤一部分合成纳米载体:将合成纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且在21,000×g和4℃下离心一小时、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终合成纳米载体分散液。

[0261] 通过HPLC分析来确定在合成纳米载体中的雷帕霉素的量。通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥合成纳米载体质量。

[0262] 用于测量雷帕霉素负载量的方法

[0263] 收集近似3mg的合成纳米载体,并且离心以使上清液与合成纳米载体沉淀分离。向该沉淀添加乙腈,并且对样品进行声处理并且离心以去除任何不溶的材料。将该上清液和沉淀注射在RP-HPLC上,并且在278nm处读取吸光度。该沉淀中发现的μg用来计算%包载 (负载),在上清液和沉淀中的μg用来计算回收的总μg。

[0264] 用于测量卵白蛋白 (323-339) 负载量的方法

[0265] 收集近似3mg的合成纳米载体,并且离心以使上清液与合成纳米载体沉淀分离。向该沉淀添加三氟乙醇并且对样品进行声处理以溶解该聚合物,添加0.2%三氟乙酸并且对样品进行声处理并且然后离心以去除任何不溶的材料。将该上清液和沉淀注射在RP-HPLC上,并且在215nm处读取吸光度。该沉淀中发现的 μg 用来计算%包载(负载),在上清液和沉淀中的 μg 用来计算回收的总 μg 。

[0266] 在Treg细胞发育上的抗原特异性致耐受性树突状细胞 (Tdc) 活性

[0267] 该测定包括使用具有对免疫显性卵白蛋白 (323-339) 特异的转基因T细胞受体的OTII小鼠。为了产生抗原特异性tDC,将CD11c+脾脏细胞分离,并且在 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 或无抗原下在体外添加卵白蛋白 (323-339) 肽。然后将可溶的或纳米载体封装的雷帕霉素添加到DC中保持2小时,然后将这些DC充分洗涤以从培养物中去除游离雷帕霉素。将纯化的应答CD4+CD25-细胞从OTII小鼠分离并且以10:1的T与DC比添加到tDC中。然后将tDC与OTII T-细胞的混合物培养4-5天,并且通过如图1所示的流式细胞术来分析Treg细胞 (CD4+CD25highFoxP3+) 的频率。基于同种型对照选择区域。

[0268] 实例2:具有偶联的布洛芬的介孔二氧化硅纳米颗粒(预示的)

[0269] 介孔 SiO_2 纳米颗粒核心通过溶胶-凝胶法来产生。将十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB) (0.5g) 溶解在去离子水 (500mL) 中,并且然后将2M的NaOH水溶液 (3.5mL) 添加到CTAB溶液中。将该溶液搅拌30分钟,并且然后向该溶液中添加四乙氧基硅烷 (TEOS) (2.5mL)。在 80°C 的温度下将生成的凝胶搅拌3小时。通过过滤捕获形成的白色沉淀,随后用去离子水洗涤并且在室温下干燥。然后通过悬浮于HCl的乙醇溶液中过夜而从颗粒中提取出残留的表面活性剂。将这些颗粒用乙醇洗涤、离心、并且在超声处理下再分散。这个洗涤程序另外再重复两次。

[0270] 然后使用(3-氨基丙基)-三乙氧基硅烷 (APTMS) 用氨基对 SiO_2 纳米颗粒进行功能化。为此,将颗粒悬浮在乙醇 (30mL) 中,并且将APTMS (50 μL) 添加到悬浮液中。允许该悬浮液在室温下静置2小时,并且然后煮沸4小时,通过周期性地添加乙醇使体积保持恒定。残留的反应物通过五个离心洗涤和再分散于纯乙醇中的循环来去除。

[0271] 在一个单独的反应中,产生1-4nm直径的金种子。在此反应中使用的所有的水首先被去离子并且然后从玻璃蒸馏。将水 (45.5mL) 添加到100mL圆底烧瓶中。在搅拌下,添加0.2M水性NaOH (1.5mL),随后添加氯化四(羟甲基)磷 (THPC) 的1%水溶液 (1.0mL)。在添加THPC溶液之后两分钟,添加已经老化至少15分钟的氯金酸的10mg/mL水溶液 (2mL)。通过用水透析来纯化这些金种子。

[0272] 为了形成核-壳纳米载体,将以上形成的氨基功能化的 SiO_2 纳米颗粒首先在室温下与这些金种子混合2小时。将金修饰的 SiO_2 颗粒通过离心来收集,并且与氯金酸和碳酸氢钾的水溶液混合来形成金外壳。然后将这些颗粒离心洗涤、并且再分散于水中。通过这些颗粒悬浮于布洛芬钠的溶液 (1mg/L) 中72小时来负载布洛芬。然后将游离的布洛芬通过离心从颗粒中洗涤出并且再分散于水中。

[0273] 实例3:含有环孢霉素A的脂质体(预示的)

[0274] 这些脂质体使用薄膜水合来形成。将1,2-二棕榈酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱 (DPPC) (32 μmol)、胆固醇 (32 μmol)、以及环孢霉素A (6.4 μmol) 溶解在纯氯仿 (3mL) 中。将此脂质溶

液添加到50mL的圆底烧瓶中,并且在60℃的温度下在旋转蒸发器上蒸发溶剂。烧瓶然后用氮气冲洗以去除残留溶剂。将磷酸盐缓冲盐水(2mL)和五个玻璃珠添加到烧瓶中,并且通过在60℃下摇晃1小时来使脂质膜水合以形成悬浮液。将该悬浮液转移到一个小的压力管中并且在60℃下进行声处理,持续四个30秒脉冲循环,其中在每个脉冲之间有30秒的延迟。然后使悬浮液在室温下静置2小时,以允许完全水合。离心洗涤脂质体,随后再悬浮于新鲜磷酸盐缓冲盐水中。

[0275] 实例4:含有聚合物-雷帕霉素共轭物的聚合纳米载体(预示的)

[0276] PLGA-雷帕霉素共轭物的制备:

[0277] 将具有酸端基的PLGA聚合物(7525DLG1A,酸值0.46mmol/g,Lakeshore生物材料公司(Lakeshore Biomaterials);5g,2.3mmol,1.0当量)溶解在30mL的二氯甲烷(DCM)中。添加N,N-二环己基碳二亚胺(1.2当量,2.8mmol,0.57g),随后添加雷帕霉素(1.0当量,2.3mmol,2.1g)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)(2.0当量,4.6mmol,0.56g)。将混合物在室温下搅拌2天。然后过滤混合物以去除不溶的二环己脒。将滤液浓缩至体积大约为10mL并且添加到100mL的异丙醇(IPA)中以沉淀出PLGA-雷帕霉素共轭物。将IPA层去除并且聚合物然后用50mL的IPA和50mL的甲基叔丁醚(MTBE)洗涤。然后将聚合物在35℃下真空干燥2天,给出呈白色固体的PLGA-雷帕霉素(大约6.5g)。

[0278] 含有PLGA-雷帕霉素共轭物和卵白蛋白肽(323-339)的纳米载体的制备:

[0279] 根据实例1中所述的程序如下制备含有PLGA-雷帕霉素的纳米载体:

[0280] 如下制备用于纳米载体形成的溶液:

[0281] 溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL。通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液。溶液2:在二氯甲烷中的PLGA-雷帕霉素@100mg/mL。通过将PLGA-雷帕霉素溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。溶液3:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL。通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0282] 首先制备第一油包水乳液。通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.75mL)、以及溶液3(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1。然后通过将溶液4(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2)。将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成。通过以下方式洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且在75,600×g和4℃下离心35分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0283] 实例5:含有雷帕霉素的金纳米载体(AuNCs)的制备(预示的)

[0284] HS-PEG-雷帕霉素的制备:

[0285] 将PEG酸二硫化物(1.0当量)、雷帕霉素(2.0-2.5当量)、DCC(2.5当量)以及DMAP(3.0当量)在无水DMF中的溶液在室温下搅拌过夜。通过过滤去除不溶的二环己脒并且将滤液添加到异丙醇(IPA)中以沉淀出PEG-二硫化物-二-雷帕霉素酯并用IPA洗涤并干燥。聚合物然后用在DMF中的三(2-羧乙基)膦盐酸盐处理,以便将PEG二硫化物还原成硫醇基PEG雷

帕霉素酯(HS-PEG-雷帕霉素)。通过沉淀从IPA回收生成的聚合物并且如先前所述进行干燥并且通过¹H NMR和GPC来分析。

[0286] 金NCs (AuNCs) 的形成:

[0287] 在一个装备有冷凝器的1L圆底烧瓶中,在剧烈搅拌下加热回流500mL的1mM HAuCl₄的水溶液10分钟。然后向搅拌的溶液迅速添加50mL的40mM的柠檬酸三钠溶液。将生成的深酒红色溶液保持回流25-30分钟,然后停止加热,并且冷却该溶液至室温。然后通过一个0.8μm薄膜过滤器过滤该溶液,以给出AuNCs溶液。使用可见光谱学和透射电子显微术表征AuNCs。这些AuNCs直径大约20nm,被柠檬酸盐包裹,并且吸收峰在520nm处。

[0288] 具有HS-PEG-雷帕霉素的AuNCs共轭物:

[0289] 将150μl的HS-PEG-雷帕霉素的溶液(在10mM pH 9.0碳酸盐缓冲液中的10μM)添加到1mL的20nm直径的柠檬酸盐包裹的金纳米载体(1.16nM)中,以产生2500:1的硫醇基与金的摩尔比。在室温在氩下搅拌混合物1小时以允许金纳米载体上的硫醇与柠檬酸盐完全交换。然后通过12,000g下离心30分钟将表面上的具有PEG-雷帕霉素的AuNCs纯化。将上清液倾析出来并且然后将含有AuNC-S-PEG-雷帕霉素的沉淀用1x PBS缓冲液沉淀洗涤。然后将纯化的金-PEG-雷帕霉素纳米载体再悬浮于合适的缓冲液中以便进行进一步分析和生物测定。

[0290] 实例6:含有卵白蛋白的介孔二氧化硅-金核-壳纳米载体(预示的)

[0291] 介孔SiO₂纳米颗粒核心通过溶胶-凝胶法来产生。将十六烷基三甲基溴化铵(CTAB) (0.5g)溶解在去离子水(500mL)中,并且然后将2M的NaOH水溶液(3.5mL)添加到CTAB溶液中。将该溶液搅拌30分钟,并且然后向该溶液中添加四乙氧基硅烷(TEOS) (2.5mL)。在80°C的温度下将生成的凝胶搅拌3小时。通过过滤捕获形成的白色沉淀,随后用去离子水洗涤并且在室温下干燥。然后通过悬浮于HCl的乙醇溶液中过夜而从颗粒中提取出残留的表面活性剂。将这些颗粒用乙醇洗涤、离心、并且在超声处理下再分散。这个洗涤程序另外再重复两次。

[0292] 然后使用(3-氨基丙基)-三乙氧基硅烷(APTMS)用氨基对SiO₂纳米颗粒进行功能化。为此,将颗粒悬浮在乙醇(30mL)中,并且将APTMS(50μL)添加到悬浮液中。允许该悬浮液在室温下静置2小时,并且然后煮沸4小时,通过周期性地添加乙醇使体积保持恒定。残留的反应物通过五个离心洗涤和再分散于纯乙醇中的循环来去除。

[0293] 在一个单独的反应中,产生1-4nm直径的金种子。在此反应中使用的所有的水首先被去离子并且然后从玻璃蒸馏。将水(45.5mL)添加到100mL圆底烧瓶中。在搅拌下,添加0.2M水性NaOH(1.5mL),随后添加氯化四(羟甲基)磷(THPC)的1%水溶液(1.0mL)。在添加THPC溶液之后两分钟,添加已经老化至少15分钟的氯金酸的10mg/mL水溶液(2mL)。通过用水透析来纯化这些金种子。

[0294] 为了形成核-壳纳米载体,将以上形成的氨基功能化的SiO₂纳米颗粒首先在室温下与这些金种子混合2小时。将金修饰的SiO₂颗粒通过离心来收集,并且与氯金酸和碳酸氢钾的水溶液混合来形成金外壳。然后将这些颗粒离心洗涤、并且再分散于水中。通过这些颗粒悬浮于硫醇化的卵白蛋白溶液(1mg/L)中72小时来负载硫醇化的卵白蛋白(通过用2-亚氨基硫烷盐酸盐处理卵白蛋白而制成)。颗粒然后用1x PBS(pH 7.4)沉淀洗涤以去除游离蛋白。然后将生成的含有卵白蛋白的二氧化硅-金核-壳纳米载体再悬浮于1x PBS中以便

进行进一步分析和测定。

[0295] 实例7:含有雷帕霉素和卵白蛋白的脂质体(预示的)

[0296] 这些脂质体通过薄膜水合来形成。将1,2-二棕榈酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)(32 μ mol)、胆固醇(32 μ mol)、以及雷帕霉素(6.4 μ mol)溶解在纯氯仿(3mL)中。将此脂质溶液添加到10mL玻璃管中,并且在氮气流下去除溶剂并且真空干燥6小时。通过用2.0mL的25mM MOPS缓冲液pH 8.5使该膜水合来获得多层囊泡,其含有过量的卵白蛋白。使管涡旋,直到脂质膜从管表面上剥落。为了将多层囊泡打破成单层的,应用十个冷冻(液氮)和融化(30 $^{\circ}$ C水浴)循环。然后将样品在25mM MOPS缓冲液pH 8.5中稀释到1mL。通过使样品10倍穿过200nm孔聚碳酸酯过滤器而挤出而将生成的脂质体的大小均匀化。然后使用生成的脂质体用于进一步分析和生物测定。

[0297] 实例8:由具有表面共轭的卵白蛋白的修饰聚氨基酸组成的聚合纳米载体(预示的)

[0298] 步骤1.用L-苯丙氨酸乙酯(L-PAE)修饰的聚(γ -谷氨酸)(γ -PGA)的制备:将4.7单位毫摩尔的 γ -PGA(Mn=300kD)溶解在0.3N-NaHCO₃水溶液(50mL)中。将L-PAE(4.7mmol)和EDC.HCl(4.7mmol)添加到该溶液中并且在4 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟。然后在搅拌下将该溶液保持在室温24小时。使用具有MWCO 50kD的透析薄膜通过渗析去除低分子量化学物质。通过冻干获得生成的 γ -PGA-接枝-L-PAE。

[0299] 步骤2.由 γ -PGA-接枝-L-PAE聚合物制备纳米颗粒:通过沉淀和透析方法来制备由 γ -PGA-接枝-L-PAE组成的纳米颗粒。将 γ -PGA-接枝-L-PAE(20mg)溶解在2mL的DMSO中,随后添加2mL的水以形成半透明溶液。然后在室温下用蒸馏水使用纤维素薄膜配管(50,000MWCO)透析该溶液72小时,以形成纳米颗粒并且去除有机溶剂。蒸馏水以12小时的间隔进行更换。然后使用生成的纳米颗粒溶液(在水中的10mg/mL)以用于抗原共轭。

[0300] 步骤3.卵白蛋白与 γ -PGA纳米颗粒的共轭: γ -PGA纳米颗粒(10mg/mL)的表面羧基团首先在环境温度下通过EDC和NHS(各自在磷酸盐缓冲液中的10mg/mL,pH 5.8)活化2小时。在沉淀洗涤以去除过量的EDC/NHS之后,将活化的纳米颗粒与1mL的卵白蛋白(10mg/mL)混合在磷酸盐缓冲盐水(PBS,pH 7.4)中,并且将混合物在4 $^{\circ}$ C-8 $^{\circ}$ C下孵育24小时。将生成的卵白蛋白共轭的 γ -PGA纳米颗粒用PBS洗涤两次并且以5mg/mL再悬浮于PBS中以便进行进一步分析和生物测定。

[0301] 实例9:红细胞生成素(EPO)封装的 γ -PGA纳米颗粒(预示的)

[0302] 为了制备EPO封装的 γ -PGA纳米颗粒,将0.25-4mg的EPO溶解在1mL的PBS(pH 7.4)中,并且将1mL的 γ -PGA-接枝-L-PAE(在DMSO中,10mg/mL)添加到EPO溶液中。将生成的溶液在14,000x g下离心15分钟并且用PBS重复清洗。然后将生成的EPO封装的 γ -PGA纳米颗粒再悬浮于PBS(5mg/mL)中以便进行进一步分析和生物测定。

[0303] 实例10:含有卵白蛋白的金纳米载体(AuNCs)的制备(预示的)

[0304] 步骤1.金NCs(AuNCs)的形成:在一个装备有冷凝器的1L圆底烧瓶中,在剧烈搅拌下加热回流500mL的1mM HAuCl₄的水溶液10分钟。然后向搅拌的溶液迅速添加50mL的40mM的柠檬酸三钠溶液。将生成的深酒红色溶液保持回流25-30分钟,然后停止加热,并且冷却该溶液至室温。然后通过一个0.8 μ m薄膜过滤器过滤该溶液,以给出AuNCs溶液。使用可见光谱学和透射电子显微术表征AuNCs。这些AuNCs直径大约20nm,被柠檬酸盐包裹,并且吸收峰

在520nm处。

[0305] 步骤2. 卵白蛋白与AuNCs的共轭: 将150 μ l的硫醇化的卵白蛋白溶液(在10mM pH 9.0碳酸盐缓冲液中的10 μ M) 添加到1mL的20nm直径的柠檬酸盐包裹的金纳米载体(1.16nM) 中, 以产生2500:1的硫醇基与金的摩尔比。在室温在氩下搅拌混合物1小时以允许金纳米载体上的硫醇与柠檬酸盐完全交换。然后通过12,000g下离心30分钟将表面上的具有卵白蛋白的AuNCs纯化。将上清液倾析出来并且然后将含有AuNC-卵白蛋白的沉淀用1x PBS缓冲液沉淀洗涤。然后将纯化的金-卵白蛋白纳米载体再悬浮于合适的缓冲液中以便进行进一步分析和生物测定。

[0306] 实例11: 通过T细胞表型分析评估致耐受性免疫应答(预示的)

[0307] 将本发明的组合物溶解于磷酸盐缓冲盐水(PBS) 中并且以含500 μ g的该组合物的0.1-0.2ml肌内地注射到雌路易斯鼠中。一个大鼠对照组接受0.1-0.2ml的PBS。在注射之后9到10天, 从这些小鼠收获脾脏和淋巴结并且通过经由40 μ m的尼龙细胞滤网浸软组织来获得单细胞悬浮液。在PBS(1%FCS) 中对样品进行染色, 并且适当地稀释相关单克隆抗体。碘化丙啶染色细胞从分析中排除。在LSR2流式细胞仪(BD生物科学公司(BD Biosciences), USA) 上获得样品并且使用FACS Diva软件进行分析。在细胞上分析标记物CD4、CD8等等的表达。例如CD8+T细胞的存在减少表明了所希望的免疫应答的诱导。

[0308] 实例12: 体内评估对APC可呈递移植抗原的致耐受性免疫应答(预示的)

[0309] 对Balb/c小鼠给予一种自身抗原, 并且评定CD8+T细胞增殖的水平。随后, 以剂量依赖性方式皮下给予本发明的包含该抗原和免疫抑制剂的组合物。再次评定CD8+T细胞增殖的水平, 其中CD8+T细胞增殖降低表明一种致耐受性免疫应答。

[0310] 实例13: 体内降低针对可移植的骨髓细胞的所不希望的免疫应答(预示的)

[0311] 在受试者接受骨髓移植前四周, 向该受试者皮下给予一个群体的至少10⁶个合成纳米载体, 这些合成纳米载体包含免疫抑制剂和从骨髓细胞中获得或衍生出的多种抗原。在该受试者接受该移植之后, 在接受该移植后的第一周期间内每日一次、并且然后在接下来三周每周一次、并且然后在接下来11周每个月一次地对该受试者中的所不希望的免疫应答的产生进行评定。作为评定的一部分, 取得CD8+T细胞计数, 并且与向该受试者给予骨髓移植或这些合成纳米载体之前取得的CD8+T细胞计数进行比较。在第一年期间, 向该受试者双月地给予维持剂量的这些合成纳米载体。预期该受试者不展示或仅展示极少量对骨髓移植特异的所不希望的免疫应答。

[0312] 实例14: 体内评估使用包含免疫抑制剂和APC可呈递抗原的合成纳米载体的致耐受性免疫应答

[0313] 合成纳米载体生产的材料和方法

[0314] 纳米载体1

[0315] 从TSZ化学品公司(威尔逊街185号, 弗雷明汉, 马萨诸塞州01702; 产品目录# R1017) 购买雷帕霉素。从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号, 伯明翰, 亚拉巴马州35211; 产品代码7525DLG 7A) 购买丙交酯: 乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA。合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物。从EMD化学品公司(产品编号1.41350.1001) 购买聚乙烯醇(85%-89%水解的)。

[0316] 如下制备溶液:

[0317] 溶液1:在二氯甲烷中的雷帕霉素@50mg/mL。通过将雷帕霉素溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0318] 溶液2:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL。通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0319] 溶液3:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL。通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0320] 溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0321] 使用水包油乳液来制备纳米载体。通过将溶液1 (0.2mL)、溶液2 (0.75mL)、溶液3 (0.25mL)、以及溶液4 (3mL) 合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备O/W乳液。将该O/W乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液 (30mL) 的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成。通过以下方式洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且在 $21,000 \times g$ 和4℃下离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0322] 通过动态光散射来确定纳米载体大小。通过HPLC分析来确定在纳米载体中的雷帕霉素的量。通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0323]	纳米载体 ID	有效直径 (nm)	雷帕霉素含量 (% w/w)
	纳米载体 1	215	9.5

[0324] 纳米载体2

[0325] 从巴亨美洲公司 (柏市街3132号,托伦斯,加利福尼亚州90505,区号#4065609) 购买卵白蛋白肽323-339,即一种已知为卵白蛋白的T和B细胞表位的17氨基酸肽。从SurModics制药公司 (汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A) 购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA。合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物。从EMD化学品公司 (产品编号1.41350.1001) 购买聚乙烯醇 (85%-89%水解的)。

[0326] 如下制备溶液:

[0327] 溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL。通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液。

[0328] 溶液2:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL。通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0329] 溶液3:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL。通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0330] 溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0331] 首先制备第一油包水乳液。通过将溶液1 (0.2mL)、溶液2 (0.75mL)、以及溶液3 (0.25mL) 合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声

处理40秒来制备W1/O1。然后通过将溶液4 (3.0mL) 与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液 (W1/O1/W2)。

[0332] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液 (30mL) 的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成。通过以下方式来洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以 $75,600 \times g$ 和 4°C 离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0333] 通过动态光散射来确定纳米载体大小。通过HPLC分析来确定在纳米载体中的肽的量。通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0334]	纳米载体 ID	有效直径 (nm)	肽含量 (% w/w)
	纳米载体 2	234	2.1

[0335] 纳米载体3

[0336] 从LKT实验设备公司 (大学路西2233号, 圣保罗, 明尼苏达州55114; 产品目录# S3449) 购买辛伐他汀。从SurModics制药公司 (汤姆马丁路756号, 伯明翰, 亚拉巴马州35211; 产品代码7525DLG 7A) 购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA。合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物。从EMD化学品公司 (产品编号1.41350.1001) 购买聚乙烯醇 (85%-89%水解的)。

[0337] 如下制备溶液:

[0338] 溶液1:在二氯甲烷中的辛伐他汀@50mg/mL。通过将辛伐他汀溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0339] 溶液2:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL。通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0340] 溶液3:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL。通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0341] 溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0342] 使用水包油乳液来制备纳米载体。通过将溶液1 (0.15mL)、溶液2 (0.75mL)、溶液3 (0.25mL)、以及溶液4 (3mL) 合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备O/W乳液。将该O/W乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液 (30mL) 的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成。通过以下方式来洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且在 $75,600 \times g$ 和 4°C 下离心35分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0343] 通过动态光散射来确定纳米载体大小。通过HPLC分析来确定在纳米载体中的辛伐他汀的量。通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0344]	纳米载体 ID	有效直径 (nm)	辛伐他汀含量 (% w/w)
	纳米载体 3	196	8.0

[0345] 纳米载体4

[0346] 从巴亨美洲公司(柏市街3132号,托伦斯,加利福尼亚州90505,区号#4065609)购买卵白蛋白肽323-339,即一种已知为卵白蛋白的T和B细胞表位的17氨基酸肽.从TSZ化学公司(威尔逊街185号,弗雷明汉,马萨诸塞州01702;产品目录#R1017)购买雷帕霉素.从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A)购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA.合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物.从EMD化学公司(产品编号1.41350.1001)购买聚乙烯醇(85%-89%水解的)。

[0347] 如下制备溶液:

[0348] 溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL.通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液。

[0349] 溶液2:在二氯甲烷中的雷帕霉素@50mg/mL.通过将雷帕霉素溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0350] 溶液3:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL.通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0351] 溶液4:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL.通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0352] 溶液5:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0353] 首先制备第一油包水乳液.通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.2mL)、溶液3(0.75mL)、以及溶液4(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1.然后通过将溶液5(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2)。

[0354] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成.通过以下方式洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以21,000×g和4℃离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中.重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0355] 通过动态光散射来确定纳米载体大小.通过HPLC分析来确定在纳米载体中的肽和雷帕霉素的量.通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0356]

纳米载体 ID	有效直径 (nm)	雷帕霉素含量 (% w/w)	肽含量 (% w/w)
4	227	9.0	2.5

[0357] 纳米载体5

[0358] 从巴亨美洲公司(柏市街3132号,托伦斯,加利福尼亚州90505,区号#4065609)购买卵白蛋白肽323-339,即一种已知为卵白蛋白的T和B细胞表位的17氨基酸肽.从LKT实验设备公司(大学路西2233号,圣保罗,明尼苏达州55114;产品目录#S3449)购买辛伐他汀.从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A)购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA.合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物.从EMD化学品公司(产品编号1.41350.1001)购买聚乙烯醇(85%-89%水解的)。

[0359] 如下制备溶液:

[0360] 溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL.通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液。

[0361] 溶液2:在二氯甲烷中的辛伐他汀@50mg/mL.通过将辛伐他汀溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0362] 溶液3:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL.通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0363] 溶液4:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL.通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。

[0364] 溶液5:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0365] 首先制备第一油包水乳液.通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.15mL)、溶液3(0.75mL)、以及溶液4(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1.然后通过将溶液5(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2)。

[0366] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成.通过以下方式洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以75,600×g和4℃离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中.重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0367] 通过动态光散射来确定纳米载体大小.通过HPLC分析来确定在纳米载体中的肽和辛伐他汀的量.通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0368]	纳米载体 ID	有效直径 (nm)	辛伐他汀含量 (% w/w)	肽含量 (% w/w)
	纳米载体 5	226	2.7	1.9

[0369] 体内给予1

[0370] 收获来自B6.Cg-Tg (TcraTcrb) 425Cbn/J (OTII) 和C57BL/6 (B6) 小鼠的脾脏、机械解离并且单独过滤通过70 μ M筛以产生单细胞悬浮液.然后以2步骤的方法提取纯化的CD4⁺CD25⁻细胞.使用美天旎生物技术公司 (Miltenyi Biotec) 的AutoMACS磁性细胞分选仪将脾脏细胞首先用CD4⁺T-细胞分离试剂盒II进行标记,并且未标记的部分用CD25耗尽试剂盒耗尽CD25⁺细胞.纯化的B6细胞在与纯化的OTII细胞以等浓度混合之前用细胞内染料羧基荧光素琥珀酰亚胺酯 (CFSE) 进行染色.然后将它们静脉 (i.v.) 注射到B6.SJL-Ptprc^a/BoyAi (CD45.1) 受体小鼠中。

[0371] 第二天,用靶向的致耐受性合成疫苗颗粒 (t²SVP) 处理受体CD45.1小鼠.它们负载有卵白蛋白肽 (323-339) (OVA³²³⁻³³⁹)、雷帕霉素 (Rapa) 和/或辛伐他汀 (Simva) 的组合并且皮下地 (s.c.) 给予。

[0372] 注射构成一个致耐受性处理,并且随后进行另外4次注射,每次注射之间间隔2周。在治疗计划完成之后,将受体CD45.1动物杀死并且收获它们的脾脏和淋巴结、机械解离并且单独过滤通过70 μ M筛以产生单细胞悬浮液.通过用RBC裂解缓冲液孵育来使脾脏细胞耗尽红血细胞 (RBC) (干细胞技术 (Stem Cell Technologies)) 并且对脾脏和淋巴结二者都进行细胞计数。

[0373] 将脾脏或淋巴结细胞在增补有10U/ml IL-2的CM (完全培养基) 中培养、在96孔圆底 (RB) 培养板中以0.3 $\times$ 10⁶细胞/孔用OPHI再刺激、并且在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下孵育。细胞在第2天分裂并且在第5天被收获.收集上清液并且冷冻,同时对细胞进行染色以便通过流式细胞术进行表型分析.这些细胞在碧迪公司的FacsCanto流式细胞仪上进行分析。

[0374] 体内给予2

[0375] 收获来自B6.Cg-Tg (TcraTcrb) 425Cbn/J (OTII) 和C57BL/6 (B6) 小鼠的脾脏、机械解离并且单独过滤通过70 μ M筛以产生单细胞悬浮液.然后使用美天旎生物技术公司 AutoMACS磁性细胞分选仪以2步骤的方法提取纯化的CD4⁺CD25⁻细胞.脾脏细胞使用美天旎的CD4⁺T-细胞分离试剂盒II来标记.未标记的CD4⁺T-细胞部分然后用CD25耗尽试剂盒耗尽CD25⁺细胞.然后,来自B6小鼠的纯化的CD4细胞在与纯化的OTII细胞以等浓度混合之前用细胞内染料羧基荧光素琥珀酰亚胺酯 (CFSE) 进行染色.然后将它们静脉 (i.v.) 注射到B6.SJL-Ptprc^a/BoyAi (CD45.1) 受体小鼠中。

[0376] 第二天,用靶向的致耐受性合成疫苗颗粒处理受体CD45.1小鼠.它们包含卵白蛋白肽 (323-339) (OVA³²³⁻³³⁹)、雷帕霉素 (Rapa) 以及辛伐他汀 (Simva) 的组合并且皮下地 (s.c.) 或静脉内地 (i.v.) 给予。

[0377] 在治疗计划完成之后,将受体CD45.1动物杀死并且收获它们的脾脏和淋巴结、机械解离并且单独过滤通过70 μ M筛以产生单细胞悬浮液.通过与RBC裂解缓冲液结合来使脾脏细胞耗尽红血细胞 (RBC) (干细胞技术) 并且对脾脏和淋巴结二者都进行细胞计数。

[0378] 将脾脏或淋巴结细胞在增补有10U/ml IL-2的CM中培养、在96孔圆底(RB)培养板中以 0.3×10^6 细胞/孔用1 μ M OPII再刺激、并且在37℃、5%CO₂下孵育。细胞在第2天分裂并且在第5天被收获。收集上清液并且冷冻,同时对细胞进行染色以便通过流式细胞术进行表型分析。这些细胞在碧迪公司的FacsCanto流式细胞仪上进行分析。

[0379] 结果

[0380] 结果显示在图2和图3(免疫调节剂1:雷帕霉素;免疫调节剂2:辛伐他汀)中.这些图显示了体内效应并且证实,与单独使用抗原或包含抗原而有和没有免疫刺激分子的合成纳米载体相比,使用包含抗原和免疫抑制剂的合成纳米载体使效应免疫细胞的数目减少。图3还证实与仅包含抗原的合成纳米载体相比,使用包含抗原和免疫抑制剂的合成纳米载体使表达FoxP3的百分数增加。

[0381] 实例15:使用合成纳米载体的致耐受性免疫应答

[0382] 材料和方法

[0383] 纳米载体1

[0384] 从沃辛顿生物化学公司(Worthington Biochemical Corporation,瓦萨路(Vassar Avenue)730号,莱克伍德(Lakewood),新泽西州(NJ)08701;产品代码3048)购买卵白蛋白。。从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A)购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA。从EMD化学品公司(产品编号1.41350.1001)购买聚乙烯醇(85%-89%水解的)。合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物。从西格玛奥德里奇公司(云杉街(Spruce Street)3050号,圣路易斯(St.Louis),密苏里州(MO)63103;产品代码C6445)购买胆酸钠水合物。

[0385] 如下制备溶液:

[0386] 溶液1:在磷酸盐缓冲盐水溶液中的卵白蛋白@50mg/mL.通过在室温下将卵白蛋白溶解在磷酸盐缓冲盐水溶液中而制备该溶液。溶液2:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL。通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。溶液3:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL。通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL和胆酸钠水合物@10mg/mL。

[0387] 首先制备第一油包水乳液。通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.75mL)、以及溶液3(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1。然后通过将溶液4(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2)。将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成。通过以下方式来洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以75,600×g和4℃离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中。重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0388] 通过动态光散射来确定纳米载体大小。通过邻苯二醛荧光测定来确定在纳米载体中的蛋白质的量。通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0389]

纳米载体 ID	有效直径 (nm)	蛋白质含量 (% w/w)
1	191	10.1

[0390] 纳米载体2

[0391] 从沃辛顿生物化学公司(瓦萨路730号,莱克伍德,新泽西州08701;产品代码3048)购买卵白蛋白.从TSZ化学品公司(成尔逊街185号,弗雷明汉,马萨诸塞州01702;产品目录#R1017)购买雷帕霉素.从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A)购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA.合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物.从EMD化学品公司(产品编号1.41350.1001)购买聚乙烯醇(85%-89%水解的).从西格玛奥德里奇公司(云杉街(Spruce Street)3050号,圣路易斯(St.Louis),密苏里州(MO)63103;产品代码C6445)购买胆酸钠水合物.

[0392] 如下制备溶液:

[0393] 溶液1:在磷酸盐缓冲盐水溶液中的卵白蛋白@50mg/mL.通过在室温下将卵白蛋白溶解在磷酸盐缓冲盐水溶液中而制备该溶液.溶液2:在二氯甲烷中的雷帕霉素@50mg/mL.通过将雷帕霉素溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液.溶液3:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL.通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液.溶液4:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL.通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液.溶液5:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL和胆酸钠水合物@10mg/mL.

[0394] 首先制备第一油包水乳液.通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.2mL)、溶液3(0.75mL)、以及溶液4(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1.然后通过将溶液5(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2).将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成.通过以下方式洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以75,600×g和4℃离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中.重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液.

[0395] 通过动态光散射来确定纳米载体大小.通过HPLC分析来确定在纳米载体中的雷帕霉素的量.通过邻苯二醛荧光测定来确定在纳米载体中的蛋白质的量.通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量.

[0396]

纳米载体 ID	有效直径 (nm)	雷帕霉素含量 (% w/w)	蛋白质含量 (% w/w)
2	172	7.4	7.6

[0397] 免疫

[0398] 这个实验的目的在于评定封装的(t^2 SVP)免疫抑制剂对表达OVA的细胞的细胞溶解的作用。此类细胞用于举例说明表达一种抗原的可移植的细胞。一组动物保持未免疫以作为对照(但是接受该处理)。第二组动物使用卵白蛋白的“被动给予”进行免疫,并且第三组在肩胛下区域中使用OVA和CpG进行免疫。这些组各自两周一次注射给予纳米载体。对于免疫,动物接受皮下注射(肩胛下)的100 μ l的OVA+CpG或在100 μ l中静脉内注射的25 μ g的OVA。致耐受性处理包括静脉内给予100 μ l的 t^2 SVP.纳米载体以5mg/ml提供.致耐受性纳米载体是以在所有组中注射相同量的OVA的这种方式进行稀释。在第0天、第14天、第28天、第42天、第56天进行注射。

[0399] 细胞溶解的测量

[0400] 将OVA转基因细胞用CFSE使用5 μ M浓度进行标记,而对照细胞(正常,野生型)用50 μ M浓度进行标记.将这些进行洗涤、计数并且以等比例进行混合以便被转移在研究动物中。第二天,将动物杀死并且收获它们的脾脏。制备来自这些器官的单细胞悬浮液并且用7AAD(细胞存活力染料)进行标记并且计数。通过流式细胞术分析允许检测CFSE高(对照)对CFSE低(OVA表达)。当与非免疫的、空白对照相比,抗原特异性溶解导致CFSE低群体的选择性损失。

[0401] 结果

[0402] 图4显示了与单独包含抗原的纳米载体相比,使用包含抗原和免疫抑制剂的纳米载体使细胞溶解减少。

[0403] 实例16:评定具有抗原和免疫抑制剂的纳米载体的作用

[0404] 纳米载体

[0405] 从巴亨美洲公司(柏市街3132号,托伦斯,加利福尼亚州90505,区号#4065609)购买卵白蛋白肽323-339,即一种已知为卵白蛋白的T和B细胞表位的17氨基酸肽。从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A)购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA。合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物。从EMD化学品公司(产品编号1.41350.1001)购买聚乙烯醇(85%-89%水解的)。

[0406] 如下制备溶液:溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL。通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液。溶液2:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL。通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。溶液3:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL。通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液。溶液4:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。首先制备第一油包水乳液。通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.75mL)、以及溶液3(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1。然后通过将溶液4(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2)。

[0407] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成。通过以下方式来洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以75,600 $\times$ g和4 $^{\circ}$ C离心45分

钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中.重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0408] 通过动态光散射来确定纳米载体大小.通过HPLC分析来确定在纳米载体中的肽的量.通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0409]	纳米载体	有效直径 (nm)	肽含量 (% w/w)
	1	234	2.1

[0410] 从巴亨美洲公司(柏市街3132号,托伦斯,加利福尼亚州90505,区号#4065609)购买卵白蛋白肽323-339,即一种已知为卵白蛋白的T和B细胞表位的17氨基酸肽.从TSZ化学品公司(威尔逊街185号,弗雷明汉,马萨诸塞州01702;产品目录#R1017)购买雷帕霉素.从SurModics制药公司(汤姆马丁路756号,伯明翰,亚拉巴马州35211;产品代码7525DLG 7A)购买丙交酯:乙交酯比为3:1并且特性粘度为0.75dL/g的PLGA.合成了PEG嵌段大约为5,000Da并且PLA嵌段大约为20,000Da的PLA-PEG嵌段共聚物.从EMD化学品公司(产品编号1.41350.1001)购买聚乙烯醇(85%-89%水解的)。

[0411] 如下制备溶液:溶液1:在稀释的盐酸水溶液中的卵白蛋白肽323-339@20mg/mL.通过在室温下将卵白蛋白肽溶解在0.13M盐酸溶液中而制备该溶液.溶液2:在二氯甲烷中的雷帕霉素@50mg/mL.通过将雷帕霉素溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液.溶液3:在二氯甲烷中的PLGA@100mg/mL.通过将PLGA溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液.溶液4:在二氯甲烷中的PLA-PEG@100mg/mL.通过将PLA-PEG溶解在纯二氯甲烷中而制备该溶液.溶液5:在100mM的pH 8的磷酸盐缓冲液中的聚乙烯醇@50mg/mL。

[0412] 首先制备第一油包水乳液.通过将溶液1(0.2mL)、溶液2(0.2mL)、溶液3(0.75mL)、以及溶液4(0.25mL)合并在一个小的压力管中并且使用布兰森数字超声波仪250在50%振幅下进行声处理40秒来制备W1/O1.然后通过将溶液5(3.0mL)与第一W1/O1乳液合并、涡旋10秒、并且使用布兰森数字超声波仪250在30%振幅下进行声处理60秒来制备第二乳液(W1/O1/W2)。

[0413] 将该W1/O1/W2乳液添加到含有70mM的pH 8磷酸盐缓冲溶液(30mL)的烧杯中并且在室温下搅拌2小时以允许二氯甲烷蒸发并且允许纳米载体形成.通过以下方式洗涤一部分纳米载体:将纳米载体悬浮液转移至一个离心管中,并且以21,000×g和4℃离心45分钟、去除上清液、并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中.重复该洗涤程序,并且将沉淀再悬浮于磷酸盐缓冲盐水中以用于约10mg/mL的最终纳米载体分散液。

[0414] 通过动态光散射来确定纳米载体大小.通过HPLC分析来确定在纳米载体中的肽和雷帕霉素的量.通过重量法来确定每mL悬浮液的总的干燥纳米载体质量。

[0415]

纳米载体 ID	有效直径 (nm)	雷帕霉素含量 (% w/w)	肽含量 (% w/w)
2	227	9.0	2.5

[0416] 通过动态光散射 (DLS) 获得合成纳米载体尺寸的测量值。将合成纳米载体的悬浮液用纯化水稀释到以近似0.01至0.1mg/mL的最终合成纳米载体悬浮液浓度。在一个适合的比色皿中直接制备稀释的悬浮液以用于DLS分析。然后将该比色皿置于布鲁克海文仪器公司 (Brookhaven Instruments Corp.) ZetaPALS中, 允许其平衡至25℃, 并且然后扫描充分的时间以在介质的粘度和样品的折射率的适当输入的基础上获得稳定且可再现的分布。然后报告有效直径, 或该分布的平均值。

[0417] 免疫

[0418] 将纳米载体融化并平衡。初始稀释液构成一个10x储备溶液, 并且进一步在OVA₃₂₃₋₃₃₉中稀释到100μg/ml的浓度或1x溶液。将这个1x溶液用于以每静脉内注射按200μl进行注射。将动物用OVA蛋白 (OVA) 免疫并且用OVA₃₂₃₋₃₃₉肽处理。免疫途径如下: 10μg的OVA+4mg明矾 (Alum), 腹膜内, 每只Balb/C初次接受免疫的雌性小鼠400μl。实验组各自由5只动物组成。脾细胞用抗原使用CFSE或CTO重新刺激, 以便测定抗原特异性增殖的量。

[0419] 具体免疫细胞类型的水平

[0420] 使用FlowJo软件分析FCS文件。排除7AAD阳性细胞 (一种标记死细胞的核染料) 并且将依赖于CD4、CD8、Gr-1、F4/80、B220、TCRb以及CD11b表达的细胞形态定量。

[0421] 用于T细胞子集的门控策略→7AAD-F4/80-GR-1-TCRb+CD4+/-CD8+/-

[0422] 结果

[0423] 图5证明了这些纳米载体在动物模型中的有效性。具体来说, 图5证明了来自用包含OVA₃₂₃₋₃₃₉和免疫抑制剂的合成纳米载体处理的动物受试者的灌洗样品中CD8+T细胞的数目减少。

[0424] 实例17: 评定具有抗原和免疫抑制剂的纳米载体的作用 (预示的)

[0425] 纳米载体

[0426] 类似于以上实例 (实例16) 使用MHC I类限制性肽SINFEKL (SEQ ID NO:944) 代替卵白蛋白肽来制备纳米载体。

[0427] 免疫

[0428] 将纳米载体融化并平衡。初始稀释液构成一个10x储备溶液, 并且进一步在肽中稀释到100μg/ml的浓度或1x溶液。将这个1x溶液用于以每静脉内注射按200μl进行注射。将动物用包含该肽的蛋白质免疫并且用肽处理。免疫途径如下: 10μg的肽+4mg明矾 (Alum), 腹膜内, 每只Balb/C初次接受免疫的 (immunologically **naïve**) 雌性小鼠400μl。实验组各自由5只动物组成。脾细胞用抗原使用CFSE或CTO重新刺激, 以便测定抗原特异性增殖的量。

[0429] 具体免疫细胞类型的水平

[0430] 使用FlowJo软件分析FCS文件。排除7AAD阳性细胞 (一种标记死细胞的核染料) 并且将依赖于CD4、CD8、Gr-1、F4/80、B220、TCRb以及CD11b表达的细胞形态定量。

- [0431] 用于T细胞子集的门控策略→7AAD-F4/80-GR-1-TCRb+CD4+/-CD8+/-
- [0432] 本申请还涉及以下实施方案：
- [0433] 1. 一种组合物，包含：
- [0434] (i) 第一群体的合成纳米载体，这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联，和
- [0435] (ii) 第二群体的合成纳米载体，这些第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联，这些表位与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关。
- [0436] 2. 如实施方案1所述的组合物，其中该第一群体和该第二群体是相同的群体。
- [0437] 3. 如实施方案1或2所述的组合物，其中该第二群体的这些合成纳米载体进一步与该抗原的B细胞表位偶联。
- [0438] 4. 如实施方案1或2所述的组合物，其中这些合成纳米载体基本上不包含该抗原的B细胞表位。
- [0439] 5. 如实施方案1-4中任一项所述的方法，其中这些免疫抑制剂包括一种抑制素、一种mTOR抑制剂、一种TGF- β 信号剂、一种皮质类固醇、一种线粒体功能抑制剂、一种P38抑制剂、一种NF- κ B抑制剂、一种腺苷受体激动剂、一种前列腺素E2激动剂、一种磷酸二酯酶4抑制剂、一种HDAC抑制剂、或一种蛋白酶体抑制剂。
- [0440] 6. 如实施方案5所述的组合物，其中该mTOR抑制剂是雷帕霉素。
- [0441] 7. 如实施方案1-6中任一项所述的组合物，其中该抗原是一种过敏原、自身抗原或治疗性蛋白，或与炎性疾病、自身免疫性疾病、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病相关。
- [0442] 8. 如实施方案1-7中任一项所述的组合物，其中该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性。
- [0443] 9. 如实施方案1-8中任一项所述的组合物，其中当向受试者给予时，该组合物处于有效降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。
- [0444] 10. 如实施方案1-9中任一项所述的组合物，其中平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的这些免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.0001%与50%之间(重量/重量)。
- [0445] 11. 如实施方案10所述的组合物，其中平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的这些免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.1%与10%之间(重量/重量)。
- [0446] 12. 如实施方案1-11中任一项所述的组合物，其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、金属纳米颗粒、基于表面活性剂的乳液、树枝状化合物、巴基球、纳米线、病毒样颗粒、或肽或蛋白质颗粒。
- [0447] 13. 如实施方案12所述的组合物，其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括脂质纳米颗粒。
- [0448] 14. 如实施方案13所述的组合物，其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括脂质体。
- [0449] 15. 如实施方案12所述的组合物，其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括金属纳米颗粒。
- [0450] 16. 如实施方案15所述的组合物，其中这些金属纳米颗粒包括金纳米颗粒。

[0451] 17.如实施方案12所述的组合物,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括聚合物纳米颗粒.

[0452] 18.如实施方案17所述的组合物,其中该聚合物纳米颗粒包括聚合物,该聚合物是一种非甲氧基封端的普朗尼克聚合物.

[0453] 19.如实施方案17或18所述的组合物,其中这些聚合物纳米颗粒包括聚酯、与聚醚偶联的聚酯、聚氨基酸、聚碳酸酯、聚缩醛、聚缩酮、多糖、聚乙基噁唑啉、或聚乙烯亚胺.

[0454] 20.如实施方案19所述的组合物,其中该聚酯包含一种聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物、或聚己酸内酯.

[0455] 21.如实施方案19或20所述的组合物,其中这些聚合物纳米颗粒包括聚酯以及与聚醚偶联的聚酯.

[0456] 22.如实施方案19-21中任一项所述的组合物,其中该聚醚包括聚乙二醇或聚丙二醇.

[0457] 23.如实施方案1-22中任一项所述的组合物,其中使用对该第一和/或第二群体的这些合成纳米载体进行的动态光散射而获得的粒度分布的平均值是大于100nm的直径.

[0458] 24.如实施方案23所述的组合物,其中该直径大于150nm.

[0459] 25.如实施方案24所述的组合物,其中该直径大于200nm.

[0460] 26.如实施方案25所述的组合物,其中该直径大于250nm.

[0461] 27.如实施方案26所述的组合物,其中该直径大于300nm.

[0462] 28.如实施方案1-27中任一项所述的组合物,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体的长宽比大于1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7或1:10.

[0463] 29.如实施方案1-28中任一项所述的组合物,其中该组合物进一步包含一种药学上可接受的赋形剂.

[0464] 30.一种包含如实施方案1至29中任一项所述的组合物的剂型.

[0465] 31.一种包括向受试者给予如实施方案1-29中任一项所述的组合物或如实施方案30所述的剂型的方法.

[0466] 32.如实施方案31所述的方法,其中在受试者中的针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答被降低.

[0467] 33.一种方法,包括:

[0468] 向受试者给予一种组合物,该组合物包含:

[0469] (i) 第一群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,和

[0470] (ii) 第二群体的合成纳米载体,这些第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联,这些表位与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关,其中该组合物处于有效降低针对该抗原的所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量.

[0471] 34.一种方法,包括:

[0472] 通过给予一种组合物来降低受试者中针对一种抗原的一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答,该组合物包含:

[0473] (i) 第一群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,

和

[0474] (ii) 第二群体的合成纳米载体, 这些第二群体的合成纳米载体与该抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联。

[0475] 35. 一种方法, 包括:

[0476] 根据一种治疗方案向受试者给予一种组合物, 该治疗方案先前已经显示在一个或多个测试受试者中降低针对一种抗原的一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答;

[0477] 其中, 该组合物包含:

[0478] (i) 第一群体的合成纳米载体, 这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联, 和

[0479] (ii) 第二群体的合成纳米载体, 这些第二群体的合成纳米载体与该抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联。

[0480] 36. 如实施方案33-35中任一项所述的方法, 其中该第一群体和第二群体是相同的群体。

[0481] 37. 如实施方案31-36中任一项所述的方法, 其中该方法进一步包括提供或鉴定该受试者。

[0482] 38. 如实施方案33-37中任一项所述的方法, 其中该第二群体的这些合成纳米载体进一步与该抗原的B细胞表位偶联。

[0483] 39. 如实施方案33-37中任一项所述的方法, 其中这些合成纳米载体基本上不包含该抗原的B细胞表位。

[0484] 40. 如实施方案33-39中任一项所述的方法, 其中这些免疫抑制剂包括一种抑制素、一种mTOR抑制剂、一种TGF- β 信号剂、一种皮质类固醇、一种线粒体功能抑制剂、一种P38抑制剂、一种NF- κ B抑制剂、一种腺苷受体激动剂、一种前列腺素E2激动剂、一种磷酸二酯酶4抑制剂、一种HDAC抑制剂、或一种蛋白酶体抑制剂。

[0485] 41. 如实施方案40所述的方法, 其中该mTOR抑制剂是雷帕霉素。

[0486] 42. 如实施方案33-41中任一项所述的方法, 其中该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性。

[0487] 43. 如实施方案33-42中任一项所述的方法, 其中该抗原是一种过敏原、自身抗原或治疗性蛋白, 或与一种炎性疾病、一种自身免疫性疾病、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病相关。

[0488] 44. 如实施方案33-43中任一项所述的方法, 其中当向受试者给予时, 该组合物处于有效降低针对该抗原的一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答的量。

[0489] 45. 如实施方案33-44中任一项所述的方法, 其中平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的这些免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.0001%与50%之间(重量/重量)。

[0490] 46. 如实施方案45所述的方法, 其中平均在这些第一和/或第二群体的合成纳米载体上的这些免疫抑制剂和/或表位的负载是在0.1%与10%之间。

[0491] 47. 如实施方案33-46中任一项所述的方法, 其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、金属纳米颗粒、基于表面活性剂的乳液、树枝状化合物、巴基球、纳米线、病毒样颗粒、或肽或蛋白质颗粒。

[0492] 48.如实施方案47所述的方法,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括脂质纳米颗粒。

[0493] 49.如实施方案48所述的方法,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括脂质体。

[0494] 50.如实施方案47所述的方法,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括金属纳米颗粒。

[0495] 51.如实施方案50所述的方法,其中这些金属纳米颗粒包括金纳米颗粒。

[0496] 52.如实施方案47所述的方法,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体包括聚合物纳米颗粒。

[0497] 53.如实施方案52所述的方法,其中该聚合物纳米颗粒包括聚合物,该聚合物是一种非甲氧基封端的普朗尼克聚合物。

[0498] 54.如实施方案52或53所述的方法,其中这些聚合物纳米颗粒包括聚酯、与聚醚偶联的聚酯、聚氨基酸、聚碳酸酯、聚缩醛、聚缩酮、多糖、聚乙基噁唑啉或聚乙烯亚胺。

[0499] 55.如实施方案54所述的方法,其中该聚酯包括一种聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-乙醇酸)共聚物、或聚己酸内酯。

[0500] 56.如实施方案54或55所述的方法,其中这些聚合物纳米颗粒包括聚酯以及与聚醚偶联的聚酯。

[0501] 57.如实施方案54-56中任一项所述的方法,其中该聚醚包括聚乙二醇或聚丙二醇。

[0502] 58.如实施方案33-57中任一项所述的方法,其中使用对该第一和/或第二群体的这些合成纳米载体进行的动态光散射而获得的粒度分布的平均值是大于100nm的直径。

[0503] 59.如实施方案58所述的方法,其中该直径大于150nm。

[0504] 60.如实施方案59所述的方法,其中该直径大于200nm。

[0505] 61.如实施方案60所述的方法,其中该直径大于250nm。

[0506] 62.如实施方案61所述的方法,其中该直径大于300nm。

[0507] 63.如实施方案33-62中任一项所述的组合物,其中该第一群体和/或第二群体的这些合成纳米载体的长宽比大于1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7或1:10。

[0508] 64.如实施方案31-63中任一项所述的方法,其中向受试者给予一个或多个维持剂量的包含这些第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物。

[0509] 65.如实施方案31-64中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括在给予包含这些第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物之前和/或之后评定受试者中的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。

[0510] 66.如实施方案65所述的方法,其中该评定包括确定抗原特异性CD8+T细胞增殖和或活性的水平。

[0511] 67.如实施方案31-66中任一项所述的方法,其中受试者具有或正处于具有一种炎性疾病、一种自身免疫性疾病、一种过敏症、或移植物抗宿主病的风险中或已经历或将要经历移植或已接受、正在接受或将要接受一种治疗性蛋白。

[0512] 68.如实施方案31-67中任一项所述的方法,其中该给予是通过静脉内、腹膜内、透粘膜、经口、皮下、肺部、鼻内、皮内或肌肉内给予进行的。

[0513] 69.一种方法,包括:

[0514] (i)产生第一群体的合成纳米载体,这些第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,并且

[0515] (ii)产生第二群体的合成纳米载体,这些第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联,这些表位与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关。

[0516] 70.如实施方案69所述的方法,其中该第一群体和第二群体是相同的群体。

[0517] 71.如实施方案69或70所述的方法,进一步包括确保该第二群体的这些合成纳米颗粒进一步与该抗原的B细胞表位偶联或该第二群体基本上不包含B细胞表位。

[0518] 72.如实施方案69-71中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括制造一种包含这些第一群体和第二群体的合成纳米载体的剂型。

[0519] 73.如实施方案69-72中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括制造一种包含这些第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物、或可供受试者给予的剂型。

[0520] 74.如实施方案69-73中任一项所述的方法,其中该方法进一步包括评定使用一种包含这些第一群体和第二群体的合成纳米载体的组合物的所不希望的CD8+T细胞免疫应答。

[0521] 75.如实施方案74所述的方法,其中该所不希望的CD8+T细胞免疫应答是抗原特异性CD8+T细胞增殖和/或活性。

[0522] 76.如实施方案69-75中任一项所述的方法,其中产生的这些第一群体和第二群体的合成纳米载体是如在实施方案1-29中任一项所定义的。

[0523] 77.一种用于生产一种组合物或剂型的工艺,该工艺包括以下步骤:

[0524] (i)将第一群体的合成纳米载体与免疫抑制剂偶联,并且

[0525] (ii)将第二群体的合成纳米载体与一种抗原的MHC I类限制性表位和/或MHC II类限制性表位偶联,这些表位与一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答相关。

[0526] 78.如实施方案77所述的工艺,该工艺包括如在实施方案69-76中任一项所述的方法中所定义的步骤。

[0527] 79.一种通过如实施方案69-78中任一项所述的方法或工艺可获得的组合物或剂型。

[0528] 80.一种供在治疗或预防中使用的如实施方案1-29和79中任一项所述的组合物或如实施方案30所述的剂型。

[0529] 81.一种如实施方案1-29和79中任一项所述的组合物或如实施方案30所述的剂型,用于在受试者中降低针对一种抗原的一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答的方法、治疗或预防过敏症、自身免疫性疾病、炎性疾病、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病、或如在实施方案31-68中任一项所定义的方法中使用。

[0530] 82.如实施方案1-29和79中任一项所述的组合物或如实施方案30所述的剂型用于制造一种药剂的用途,该药剂用于在受试者中降低针对一种抗原的一种所不希望的CD8+T细胞免疫应答的方法、治疗或预防过敏症、自身免疫性疾病、炎性疾病、器官或组织排斥、或移植物抗宿主病、或如在实施方案31-68中任一项所定义的方法中使用。

[0531] 83.一种包含如实施方案79-81中任一项所述的组合物的剂型。

序列表

[0001]

<110> 西莱克塔生物科技公司 (Selecta Biosciences, Inc.)
弗莱泽 (Fraser), 克里斯托弗 Christopher)
齐史 (Kishimoto), 细川 (Takashi)
马尔多纳多, 罗伯特

<120> 用于降低细胞毒性T淋巴细胞应答的致耐受性合成纳米载体

<130> S1681.70044W000

<150> US 61/480,946
<151> 2011-04-29

<150> US 61/513,514
<151> 2011-07-29

<150> US 61/531,147
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,153
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,164
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,168
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,175
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,180
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,194
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,204
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,209
<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,215
<151> 2011-09-06

<160> 944

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人聚集蛋白聚糖核心前体表位

<400> 1

Ala Gly Met Asp Met Cys Ser Ala Gly Trp Leu Ala Asp Arg Ser Val
1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 2
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 智人聚集蛋白聚糖核心前体表位

<400> 2

Glu Asp Ser Glu Ala Thr Leu Glu Val Val Val Lys Gly Ile Val Phe
1 5 10 15

His Tyr

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人聚集蛋白聚糖核心前体表位

<400> 3

Ser Arg Val Ser Lys Glu Lys Glu Val Val Leu Leu Val Ala Thr Glu
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0002] <223> 智人聚集蛋白聚糖核心前体表位

<400> 4

Val Val Leu Leu Val Ala Thr Glu Gly Arg Val Arg Val Asn Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Gln

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人聚集蛋白聚糖核心前体表位

<400> 5

Val Val Val Lys Gly Ile Val Phe His Tyr Arg Ala Ile Ser Thr Arg
1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人 $\alpha 2$ VI型胶原同工型2C2前体表位

<400> 6

Asp Arg Ala Ser Phe Ile Lys Asn Leu
1 5

<210> 7

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 7

Ala Ser Ser Thr Ile Ile Lys Glu Gly Ile Asp Arg Thr Val Leu Gly
1 5 10 15

Ile Leu Val Ser
20

<210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 8

Ala Ser Thr Pro Thr Lys Leu Gln Glu Ser Leu Leu Lys Lys Leu Gly
1 5 10 15

[0003]

Ser Asn Thr Tyr
20

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 9

Asp Arg Thr Val Leu Gly Ile Leu Val Ser Tyr Gln Ile Lys Val Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser
20

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 10

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

Lys Arg Asp Lys

20

<210> 11
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 11

Glu Pro Asn His Val Ile Phe Lys Lys Ile Ser Arg Asp Lys Ser Val
1 5 10 15

Thr Ile Tyr Leu
20

<210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 12

Phe Glu Val Lys Ala Phe Ala Thr Asp Ser Thr Asp Ala Glu Glu Asp
1 5 10 15

[0004] Lys Ile Pro Lys
20

<210> 13
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 13

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

Phe Arg Leu Met
20

<210> 14
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 14

Gly Lys Ile Lys His Glu Asp Thr Asn Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ile
1 5 10 15

Lys Glu Gly Ile
20

<210> 15
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 15

Gly Asn Arg Asp Tyr Ile Asp His Val Ser Gln Val Gln Pro Val Asp
1 5 10 15

Gly Val Val Leu
20

<210> 16
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 16

Lys Pro Val Ala Met Glu Glu Ala Gln Glu Lys Val Pro Pro Asn Ser
1 5 10 15

Thr Leu Thr Lys
20

[0005]

<210> 17
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 17

Lys Val Pro Pro Asn Ser Thr Leu Thr Lys Thr Leu Thr Leu Leu Pro
1 5 10 15

Leu Leu Ala Asn
20

<210> 18
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 18

Leu Leu Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe
1 5 10 15

Pro Asp Tyr Leu
20

<210> 19
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 19

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro
1 5 10 15

Pro Val Gly Ala
20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 20

Met Ala Ala Ser Gly Lys Thr Ser Lys Ser Glu Pro Asn His Val Ile
1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile
20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 21

Asn Arg Glu Arg Arg Gly Ile Ala Leu Asp Gly Lys Ile Lys His Glu
1 5 10 15

Asp Thr Asn Leu
20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 22

Pro Cys Ser Val Met Leu Gln Pro Ala Pro Gln Asp Ser Gly Lys Ser
1 5 10 15

Cys Gly Val Asp
20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0006]

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 23

Pro Phe Leu Leu Thr Phe Pro Asp Tyr Leu Pro Cys Ser Val Met Leu
1 5 10 15

Gln Pro Ala Pro
20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 24

Gln Asp Ser Gly Lys Ser Cys Gly Val Asp Phe Glu Val Lys Ala Phe
1 5 10 15

Ala Thr Asp Ser
20

<210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

[0007]

<400> 25

Gln Val Gln Pro Val Asp Gly Val Val Leu Val Asp Pro Asp Leu Val
1 5 10 15

Lys Gly Lys Lys
20

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 26

Arg Val Gln Val Tyr Pro Pro Val Gly Ala Ala Ser Thr Pro Thr Lys
1 5 10 15

Leu Gln Glu Ser
20

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 27

Ser Arg Asp Lys Ser Val Thr Ile Tyr Leu Gly Asn Arg Asp Tyr Ile
1 5 10 15

Asp His Val Ser
20

<210> 28
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 28

Thr Leu Thr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Asn Asn Arg Glu Arg Arg Gly
1 5 10 15

Ile Ala Leu Asp
20

<210> 29
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 29

[0008] Val Ala Thr Glu Val Pro Phe Arg Leu Met His Pro Gln Pro Glu Asp
1 5 10 15

Pro Ala Lys Glu
20

<210> 30
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 30

Val Asp Pro Asp Leu Val Lys Gly Lys Lys Val Tyr Val Thr Leu Thr
1 5 10 15

Cys Ala Phe Arg
20

<210> 31
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 31

Val Val Leu Tyr Ser Ser Asp Tyr Tyr Val Lys Pro Val Ala Met Glu
1 5 10 15

Glu Ala Gln Glu
20

<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人抑制蛋白表位

<400> 32

Tyr Gln Ile Lys Val Lys Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu
1 5 10 15

Thr Ser Ser Glu
20

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素表位结构B链

<400> 33

Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg
1 5

[0009]

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素表位结构B链

<400> 34

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人伴侣蛋白(HSP60)表位

<400> 35

Gln Met Arg Pro Val Ser Arg Val Leu
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胶原 α -3(IV)链表位

<400> 36

Gly Ser Pro Ala Thr Trp Thr Thr Arg
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胶原II型 α 1同工型1前体表位

<400> 37

Ala Arg Gly Gln Pro Gly Val Met Gly
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人DNA拓扑异构酶1表位

<400> 38

Lys Met Leu Asp His Glu Tyr Thr Thr
1 5

[0010] <210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人埃兹蛋白表位

<400> 39

Glu Tyr Thr Ala Lys Ile Ala Leu Leu
1 5

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人埃兹蛋白表位

<400> 40

Leu Asn Ile Tyr Glu Lys Asp Asp Lys Leu
1 5 10

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人神经胶原纤维酸性蛋白同工型2表位

<400> 41

Asn Leu Ala Gln Asp Leu Ala Thr Val
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人神经胶原纤维酸性蛋白同工型2表位

<400> 42

Gln Leu Ala Arg Gln Gln Val His Val
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰高血糖素受体表位

<400> 43

Arg Arg Arg Trp His Arg Trp Arg Leu
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人葡萄糖-6-磷酸酶催化相关表位

[0011] <400> 44

Phe Leu Trp Ser Val Phe Trp Leu Ile
1 5

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶1表位

<400> 45

Asn Met Phe Thr Tyr Glu Ile Ala Pro Val Phe Val Leu Met Glu
1 5 10 15

<210> 46
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 46

Ile Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys
1 5 10

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 47
Asn Phe Phe Arg Met Val Ile Ser Asn Pro Ala Ala Thr
1 5 10

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 48
Phe Leu Gln Asp Val Met Asn Ile Leu
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 49
Leu Leu Gln Glu Tyr Asn Trp Glu Leu
1 5

[0012]

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 50
Arg Met Met Glu Tyr Gly Thr Thr Met Val
1 5 10

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 51
Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val Val
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 52

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu
1 5 10

<210> 53
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 53

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys
1 5 10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 54

Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly
1 5 10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 55

Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu
1 5 10

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 56

Met Ile Ala Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 57

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys
1 5

[0013]

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 58

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu
1 5 10

<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 59

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys
1 5 10

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

[0014] <400> 60

Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 61

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 62

Glu Leu Ala Glu Tyr Leu Tyr Asn Ile
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 63
Ile Leu Met His Cys Gln Thr Thr Leu
1 5

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人热休克27kDa蛋白1表位

<400> 64
Gln Leu Ser Ser Gly Val Ser Glu Ile Arg His
1 5 10

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLAI类组织相容性抗原B-27 α 链前体表位

<400> 65
Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
1 5

[0015]

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLAI类组织相容性抗原B-7 α 链前体表位

<400> 66
Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu
1 5

<210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLAI类组织相容性抗原B-7 α 链前体表位

<400> 67
Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr
1 5 10

<210> 68
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLA-B27表位

[0016]

<400> 68

Ala Leu Asn Glu Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr
1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人HLA-B27表位

<400> 69

Leu Leu Arg Gly Tyr His Gln Asp Ala Tyr
1 5 10

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人HLA-B27表位

<400> 70

Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val
1 5 10 15

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人HLA-B27表位

<400> 71

Trp Asp Arg Glu Thr Gln Ile Cys Lys Ala Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素表位

<400> 72

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala Phe
1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素表位

<400> 73

Leu Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素表位

<400> 74

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu
1 5 10

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素表位

<400> 75

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素前体表位

[0017] <400> 76

His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val
1 5

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 77

Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln
1 5 10

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 78

Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT

[0018]

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 79

Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys
1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 80

Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
1 5 10

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 81

Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala
1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 82

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu
1 5

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 83

Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr
1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

[0019]

<400> 84

Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys
1 5

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 85

Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu
1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 86

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr
1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛素前体表位

<400> 87

Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
1 5 10

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛淀粉样多肽前体表位

<400> 88

Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala Leu
1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胰岛淀粉样多肽前体表位

<400> 89

Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu
1 5

	<210> 90
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶相关蛋白表位
	<400> 90
	Phe Leu Trp Ser Val Phe Met Leu Ile
	1 5
	<210> 91
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶相关蛋白同工型1表位
	<400> 91
	Phe Leu Phe Ala Val Gly Phe Tyr Leu
	1 5
	<210> 92
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
[0020]	<220>
	<223> 智人胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶相关蛋白同工型1表位
	<400> 92
	Leu Asn Ile Asp Leu Leu Trp Ser Val
	1 5
	<210> 93
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶相关蛋白同工型1表位
	<400> 93
	Val Leu Phe Gly Leu Gly Phe Ala Ile
	1 5
	<210> 94
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶相关蛋白同工型1表位
	<400> 94
	Asn Leu Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val
	1 5

	<210>	95
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶相关蛋白同工型1表位
	<400>	95
	Tyr Leu Leu Leu Arg Val Leu Asn Ile	
	1	5
	<210>	96
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人角蛋白6C表位
	<400>	96
	Ala Leu Gln Lys Ala Lys Gln Asp Leu	
	1	5
	<210>	97
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人角蛋白6C表位
[0021]	<400>	97
	Asp Ala Lys Asn Lys Leu Glu Gly Leu	
	1	5
	<210>	98
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人角蛋白6C表位
	<400>	98
	Gly Ala Ser Gly Val Gly Ser Gly Leu	
	1	5
	<210>	99
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人角蛋白6C表位
	<400>	99
	Lys Ala Lys Gln Asp Leu Ala Arg Leu	
	1	5
	<210>	100
	<211>	9
	<212>	PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人角蛋白6C表位

<400> 100

Lys Leu Glu Gly Leu Glu Asp Ala Leu
1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人角蛋白6C表位

<400> 101

Asn Met Gln Asp Leu Val Glu Asp Leu
1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人角蛋白6C表位

<400> 102

Arg Leu Leu Lys Glu Tyr Gln Glu Leu
1 5

[0022]

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人角蛋白6C表位

<400> 103

Trp Tyr Gln Thr Lys Tyr Glu Glu Leu
1 5

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
(K17) (CK 17) (版本2)表位

<400> 104

Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu Thr Leu Ala Arg Thr Asp Leu Glu
1 5 10 15

Met Gln Ile Glu
20

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 智人角蛋白I型细胞骨架17(细胞角蛋白17)
(K17) (CK 17) (版本2)表位

<400> 105

Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
(K17) (CK 17) (版本2)表位

<400> 106

Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val Lys Ile
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
(K17) (CK 17) (版本2)表位

[0023] <400> 107

Ala Arg Thr Asp Leu Glu Met Gln Ile
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
(K17) (CK 17) (版本2)表位

<400> 108

Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
(K17) (CK 17) (版本2)表位

<400> 109

Asp Val Asn Gly Leu Arg Arg Val Leu
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 110
 Gly Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu
 1 5
 <210> 111
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 111
 Ile Ser Ser Val Leu Ala Gly Ala Ser Cys Pro Ala
 1 5 10
 <210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 112
 [0024] Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu
 1 5
 <210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 113
 Gln Ile Glu Gly Leu Lys Glu Glu Leu
 1 5
 <210> 114
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 114
 Arg Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val
 1 5 10
 <210> 115
 <211> 9
 <212> PRT

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 115
 Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val
 1 5
 <210> 116
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 116
 Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala
 1 5
 <210> 117
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人角蛋白I型细胞骨架17 (细胞角蛋白17)
 (K17) (CK 17) (版本2)表位
 <400> 117
 [0025] Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu
 1 5 10 15
 Glu Val Lys Ile
 20
 <210> 118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人maspin表位
 <400> 118
 Gly Leu Glu Lys Ile Glu Lys Gln Leu
 1 5
 <210> 119
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 智人maspin表位
 <400> 119
 Met Gly Asn Ile Asp Ser Ile Asn Cys Lys
 1 5 10
 <210> 120

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人maspin表位

<400> 120

Tyr Ser Leu Lys Leu Ile Lys Arg Leu
1 5

<210> 121
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 121

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr
20

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0026] <220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 122

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 123

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val
1 5

<210> 124
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 124

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 125
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 125

His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser
1 5 10 15

His Gly Arg Thr
20

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 126

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro
1 5 10 15

Ser Gln Gly Lys
20

[0027]

<210> 127
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 127

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr Met
20

<210> 128
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 128

Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu
1 5 10 15

Gly Gly Arg Asp
20

<210> 129

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 129

Arg Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala
1 5 10 15

His Lys Gly

<210> 130
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 130

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe Leu Pro Arg His
20 25 30

Arg Asp Thr Gly Ile Leu
35

[0028]

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 131

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met
1 5

<210> 132
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 132

Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro
1 5 10 15

Gly Phe Gly Tyr
20

<210> 133
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 133
Phe Gly Gly Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys Asp Ser
1 5 10 15
His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser
20 25 30
His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val
35 40

<210> 134
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 134
Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro
1 5 10 15
Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys
20 25 30

[0029]

Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln
35 40

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MHC I类相关蛋白A表位

<400> 135
Ala Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人髓磷脂碱性蛋白表位

<400> 136
Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人髓磷脂碱性蛋白表位

<400> 137

Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe
1 5

<210> 138

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓磷脂碱性蛋白表位

<400> 138

Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser Pro
1 5 10 15

Met Ala Arg

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓磷脂碱性蛋白表位

<400> 139

Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Gln
1 5

[0030]

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人 髓鞘蛋白脂质蛋白表位

<400> 140

Phe Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala
1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓鞘蛋白脂质蛋白表位

<400> 141

Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys
1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓鞘相关糖蛋白前体表位

	<400>	142
	Leu Met Trp Ala Lys Ile Gly Pro Val	
	1	5
	<210>	143
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人髓鞘相关糖蛋白前体表位
	<400>	143
	Ser Leu Leu Leu Glu Leu Glu Glu Val	
	1	5
	<210>	144
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人髓鞘相关糖蛋白前体表位
	<400>	144
	Val Leu Phe Ser Ser Asp Phe Arg Ile	
	1	5
	<210>	145
	<211>	9
	<212>	PRT
[0031]	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人肌球蛋白重链, 骨骼肌, 成人2 (肌球蛋白重链IIa) (MyHC-IIa)表位
	<400>	145
	Glu Phe Gln Lys Met Arg Arg Asp Leu	
	1	5
	<210>	146
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人肌球蛋白重链, 骨骼肌, 成人2 (肌球蛋白重链IIa) (MyHC-IIa)表位
	<400>	146
	Lys Met Arg Arg Asp Leu Glu Glu Ala	
	1	5
	<210>	147
	<211>	12
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人过氧化物氧还蛋白-2 (peroxiredoxin-2) 同工型a表位
	<400>	147
	Glu Val Lys Leu Ser Asp Tyr Lys Gly Lys Tyr Val	

	1	5	10
	<210> 148 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 智人胰岛素原前体表位 <400> 148 His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala 1 5 10		
	<210> 149 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 智人胰岛素原前体表位 <400> 149 Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala 1 5 10		
[0032]	<210> 150 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 智人胰岛素原前体表位 <400> 150 Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu 1 5		
	<210> 151 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 智人胰岛素原前体表位 <400> 151 Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu 1 5 10		
	<210> 152 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 智人胰岛素原前体表位 <400> 152 Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu 1 5 10		
	<210> 153 <211> 10		

	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人胰岛素原前体表位
	<400>	153
	Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys	
	1	5 10
	<210>	154
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人胰岛素原前体表位
	<400>	154
	Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Trp Gly	
	1	5 10
	<210>	155
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N 前体表位
	<400>	155
[0033]	Leu Leu Pro Pro Leu Leu Glu His Leu	
	1	5
	<210>	156
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N 前体表位
	<400>	156
	Ser Leu Ala Ala Gly Val Lys Leu Leu	
	1	5
	<210>	157
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N 前体表位
	<400>	157
	Ser Leu Ser Pro Leu Gln Ala Glu Leu	
	1	5
	<210>	158
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列

<220>
<223> 智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N
前体表位

<400> 158

Ala Leu Thr Ala Val Ala Glu Glu Val
1 5

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N
前体表位

<400> 159

Ser Leu Tyr His Val Tyr Glu Val Asn Leu
1 5 10

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N
前体表位

<400> 160

[0034] Thr Ile Ala Asp Phe Trp Gln Met Val
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N
前体表位

<400> 161

Val Ile Val Met Leu Thr Pro Leu Val
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N
前体表位

<400> 162

Met Val Trp Glu Ser Gly Cys Thr Val
1 5

<210> 163
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位
<400> 163

Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val
1 5 10

<210> 164
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位
<400> 164

Phe Met Ser Asp Lys Pro Leu His Leu Ala Val Ser Leu Asn Lys Glu
1 5 10 15

Ile Tyr Phe His
20

<210> 165
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位
<400> 165

[0035]

Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys Asn Asp Val Asp Glu
1 5 10 15

<210> 166
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位
<400> 166

Gly Glu Pro Ile Pro Val Thr Val Thr Val Thr Asn Asn Thr Glu Lys
1 5 10 15

Thr Val Lys Lys
20

<210> 167
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位
<400> 167

His Pro Gln Pro Glu Asp Pro Ala Lys Glu Ser Tyr Gln Asp Ala Asn
1 5 10 15

Leu Val Phe Glu

20

<210> 168
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 168

Ile Lys Ala Phe Val Glu Gln Val Ala Asn Val Val Leu Tyr Ser Ser
1 5 10 15

Asp Tyr Tyr Val
20

<210> 169
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 169

Lys Ser Ser Val Arg Leu Leu Ile Arg Lys Val Gln His Ala Pro Leu
1 5 10 15

[0036] Glu Met Gly Pro
20

<210> 170
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 170

Gln Pro Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro
1 5 10 15

Leu His Leu Ala
20

<210> 171
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 171

Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg His Asn
1 5 10 15

Leu Lys Asp Ala
20

<210> 172
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 172

Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu
1 5 10 15

Leu Ile Arg Lys
20

<210> 173
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 173

Thr Asn Asn Thr Glu Lys Thr Val Lys Lys Ile Lys Ala Phe Val Glu
1 5 10 15

Gln Val Ala Asn
20

[0037]

<210> 174
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 174

Val Gln His Ala Pro Leu Glu Met Gly Pro Gln Pro Arg Ala Glu Ala
1 5 10 15

Ala Trp Gln Phe
20

<210> 175
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 175

Val Ser Leu Asn Lys Glu Ile Tyr Phe His Gly Glu Pro Ile Pro Val
1 5 10 15

Thr Val Thr Val
20

<210> 176
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 176

Val Tyr Val Thr Leu Thr Cys Ala Phe Arg Tyr Gly Gln Glu Asp Ile
1 5 10 15

Asp Val Ile Gly
20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 177

Tyr Gly Gln Glu Asp Ile Asp Val Ile Gly Leu Thr Phe Arg Arg Asp
1 5 10 15

Leu Tyr Phe Ser
20

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

[0038]

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人SSA蛋白SS-56表位

<400> 178

Tyr Thr Cys Pro Leu Cys Arg Ala Pro Val
1 5 10

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人类固醇21-羟化酶表位

<400> 179

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu
1 5

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人类固醇21-羟化酶表位

<400> 180

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu Phe Val Val Leu Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Gln Ala Phe Thr
20

<210> 181
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人类固醇21-羟化酶表位

<400> 181

Ile Lys Asp Asp Asn Leu Met Pro Ala Tyr Tyr Lys Cys Ile Gln Glu
1 5 10 15

Val Leu Lys Thr
20

<210> 182
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人类固醇21-羟化酶表位

<400> 182

Ile Arg Asp Ser Met Glu Pro Val Val Glu Gln Leu Thr Gln Glu Phe
1 5 10 15

[0039]

Cys Glu Arg Met
20

<210> 183
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人T-细胞受体V β 链13.1表位

<400> 183

Leu Gly Arg Ala Gly Leu Thr Tyr
1 5

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人转醛醇酶1表位

<400> 184

Leu Leu Phe Ser Phe Ala Gln Ala Val
1 5

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人血管活性肠多肽受体1

前体表位

<400> 185

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu
1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人血管活性肠多肽受体1
前体表位

<400> 186

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu
1 5

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 花生2S蛋白1表位

<400> 187

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

[0040]

Cys Gln Ser Gln
20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 花生2S蛋白1表位

<400> 188

Ala Lys Leu Thr Ile Leu Val Ala Leu Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15His Ala Ser Ala
20

<210> 189

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 花生2S蛋白1表位

<400> 189

Ala Leu Gln Gln Ile Met Glu Asn Gln Ser Asp Arg Leu Gln Gly Arg
1 5 10 15

Gln Gln Glu

<210> 190
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 花生2S蛋白1表位

<400> 190

Ala Asn Leu Arg Pro Cys Glu Gln His Leu Met Gln Lys Ile Gln Arg
 1 5 10 15

Asp Glu Asp Ser
 20

<210> 191
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 花生 (*Arachis hypogaea*) 2S蛋白1表位

<400> 191

Cys Asn Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met Cys Glu
 1 5 10 15

Ala Leu Gln Gln
 20

[0041]

<210> 192
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人5-羟色胺受体2C (5-HT-2C) (血清素受体2C) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5HT-1C)表位

<400> 192

Pro Arg Gly Thr Met Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys
 1 5 10 15

<210> 193
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 牛过敏原Bos d 2前体表位

<400> 193

Asp Gln Gly Thr Cys Leu Leu Leu Thr Glu Val Ala
 1 5 10

<210> 194
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 牛 (*Bos taurus*) 过敏原Bos d 2前体表位

[0042]

<400> 194

Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val
1 5 10

<210> 195

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位

<400> 195

Gly Glu Arg Ile Thr Lys Met Thr Glu Gly Leu Ala Lys
1 5 10

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位

<400> 196

Pro Gly Glu Trp Arg Ile Ile Tyr Ala Ala Ala Asp Asn Lys
1 5 10

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位

<400> 197

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys
1 5

<210> 198

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位

<400> 198

Val Ala Lys Arg Gln Glu Gly Tyr Val Tyr Val Leu
1 5 10

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位

<400> 199

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val
1 5 10

	<210>	200
	<211>	12
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	牛过敏原Bos d 2前体表位
	<400>	200
	Asp Gln Gly Thr Cys Leu Leu Leu Thr Glu Val Ala	
	1	5 10
	<210>	201
	<211>	14
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	牛过敏原Bos d 2前体表位
	<400>	201
	Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val	
	1	5 10
	<210>	202
	<211>	16
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	牛过敏原Bos d 2前体表位
[0043]	<400>	202
	Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val Pro Asn	
	1	5 10 15
	<210>	203
	<211>	13
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	牛过敏原Bos d 2前体表位
	<400>	203
	Gly Glu Arg Ile Thr Lys Met Thr Glu Gly Leu Ala Lys	
	1	5 10
	<210>	204
	<211>	14
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	牛过敏原Bos d 2前体表位
	<400>	204
	Pro Gly Glu Trp Arg Ile Ile Tyr Ala Ala Ala Asp Asn Lys	
	1	5 10
	<210>	205
	<211>	8
	<212>	PRT
	<213>	人工序列

<220>
<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位
<400> 205

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys
1 5

<210> 206
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位
<400> 206

Val Ala Lys Arg Gln Glu Gly Tyr Val Tyr Val Leu
1 5 10

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛过敏原Bos d 2前体表位
<400> 207

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val
1 5 10

[0044]

<210> 208
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉 (Cryptomeria japonica) 过敏原Cry j 2表位
<400> 208

Asp Ile Phe Ala Ser Lys Asn Phe His Leu Gln Lys Asn
1 5 10

<210> 209
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉过敏原Cry j 2表位
<400> 209

Gly Ile Ile Ala Ala Tyr Gln Asn Pro Ala Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 210
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉过敏原Cry j 2表位
<400> 210

[0045]

Lys Leu Thr Ser Gly Lys Ile Ala Ser Cys Leu Asn
1 5 10

<210> 211
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉过敏原Cry j 2表位

<400> 211

Gln Phe Ala Lys Leu Thr Gly Phe Thr Leu Met Gly
1 5 10

<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌 (Aspergillus fumigatus) 过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 212

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys
1 5

<210> 213
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 213

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5 10 15

<210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 214

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
1 5 10

<210> 215
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 215

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys
1 5

<210> 216
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 216

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
 1 5 10 15

<210> 217
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 217

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
 1 5 10

<210> 218
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

[0046]

<400> 218

Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys
 1 5

<210> 219
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位

<400> 219

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg
 1 5 10

<210> 220
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 粉尘螨 (Dermatophagoides farinae) 过敏原Mag表位

<400> 220

Pro Arg Leu Ser Trp His Gln Tyr Thr Lys Arg Asp Ser Arg Glu
 1 5 10 15

<210> 221
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨过敏原Mag表位

<400> 221

Thr Val Asp Leu Ile Ser Pro Val Thr Lys Arg Ala Ser Leu Lys
1 5 10 15

<210> 222
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位

<400> 222

Ala Trp Tyr Tyr Val Pro Leu Gly Thr Gln Tyr Thr Asp Ala Pro Ser
1 5 10 15

Phe Ser

<210> 223
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位

<400> 223

[0047] Asp Ala Tyr Pro Ser Gly Ala Trp Tyr Tyr Val Pro Leu Gly Thr Gln
1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 224
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位

<400> 224

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Ala Met Glu Asp Ile Lys
1 5 10 15

Gln Met

<210> 225
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位

<400> 225

Glu Asp Ile Lys Gln Met
1 5

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位

<400> 226

Glu Pro Met Ile Gly Val Asn Gln Glu Leu Ala Tyr
1 5 10

<210> 227
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位

<400> 227

Glu Pro Met Ile Gly Val Asn Gln Glu Leu Ala Tyr Phe Tyr Pro Glu
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 228
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0048]

<220>
<223> 花生Ara h 2.01 过敏原表位

<400> 228

Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met Cys Glu Ala Leu
1 5 10 15

Gln

<210> 229
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 花生Ara h 2.01 过敏原表位

<400> 229

Ser Gln Leu Glu Arg Ala Asn Leu Arg Pro Cys Glu Gln His Leu Met
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Cry j 1前体表位

<400> 230

Gly Ala Thr Arg Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ser Gly Asn
1 5 10 15

<210> 231
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Cry j 1前体表位

<400> 231

Ile Phe Ser Gly Asn Met Asn Ile Lys Leu Lys Met Pro Met Tyr Ile
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Lys
20

<210> 232
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Cry j 1前体表位

<400> 232

Lys Met Pro Met Tyr Ile Ala Gly Tyr Lys Thr Phe Asp Gly Arg Gly
1 5 10 15

[0049] Ala Gln Val Tyr
20

<210> 233
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Cry j 1前体表位

<400> 233

Leu Gly His Asp Asp Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr
1 5 10 15

Val Ala Phe Asn
20

<210> 234
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Cry j 1前体表位

<400> 234

Ser Gly Lys Tyr Glu Gly Gly Asn Ile Tyr Thr Lys Lys Glu Ala Phe
1 5 10 15

Asn Val Glu

<210> 235
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 新月旋孢腔菌 (*Cochliobolus lunatus*) 细胞色素c表位
<400> 235

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys
1 5 10

<210> 236
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 新月旋孢腔菌细胞色素c表位
<400> 236

Gly Leu Phe Gly Arg Lys Thr Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 新月旋孢腔菌细胞色素c表位

[0050] <400> 237

Lys Ile Gly Pro Glu Leu His Gly Leu
1 5

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 新月旋孢腔菌细胞色素c表位
<400> 238

Leu Lys Ala Gly Glu Gly Asn Lys Ile Gly Pro Glu
1 5 10

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 新月旋孢腔菌细胞色素c表位
<400> 239

Leu Lys Lys Pro Lys Asp Arg Asn Asp Leu Ile
1 5 10

<210> 240
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨Der f 2 过敏原表位

<400> 240

Gly Leu Glu Ile Asp Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe
1 5 10 15

Val Lys

<210> 241

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨Der f 2 过敏原表位

<400> 241

Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Val Lys Cys Pro Leu Val
1 5 10 15

Lys Gly Gln Gln
20

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 尘螨 (Dermatophagoides pteronyssinus) Der p 1 过敏原表位

<400> 242

Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn
1 5 10 15

Lys Ile Arg

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 尘螨 Der p 1 过敏原表位

<400> 243

Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 244

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 摇蚊 (Chironomus thummi) 珠蛋白 Ctt 3-1表位

<400> 244

[0051]

Phe Ala Gly Lys Asp Leu Glu Ser Ile Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu
1 5 10 15

Thr His Ala Asn
20

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 Ctt 3 1表位

<400> 245

Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg
1 5 10

<210> 246
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 Ctt 3-1表位

<400> 246

Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg Ile Val Gly Phe
1 5 10 15

[0052]

Phe Ser Lys Ile Ile
20

<210> 247
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III表位

<400> 247

Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu
1 5 10 15

Asp Thr Phe Phe Gly
20

<210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III表位

<400> 248

Phe Ala Gly Lys Asp Leu Glu Ser Ile Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu
1 5 10 15

Ile His Ala Asn
20

<210> 249
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III表位

<400> 249

Val Asn Thr Phe Val Ala Ser His Lys Pro Arg Gly Val Thr His Asp
1 5 10 15

Gln Leu Asn Asn Phe
20

<210> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III前体表位

<400> 250

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys
1 5

<210> 251
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

[0053]

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III前体表位

<400> 251

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys Phe Thr Gln Phe Ala Gly Lys Asp
1 5 10 15

Leu Glu Ser Ile Lys
20

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III前体表位

<400> 252

Ala Glu Ala Ala Trp
1 5

<210> 253
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III前体表位

<400> 253

Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu Asp Thr Phe Phe Gly Met Ile
1 5 10 15

Phe Ser Lys Met
20

<210> 254
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III前体表位

<400> 254

Ala Gly Phe Val Ser Tyr Met Lys
1 5

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 菜豆 (*Phaseolus vulgaris*) 富含甘氨酸细胞壁结构蛋白1.8
前体表位

<400> 255

Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly
1 5 10 15

[0054]

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草 (*Phleum pratense*) V组过敏原Ph1 p 5表位

<400> 256

Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草V组过敏原Ph1 p 5表位

<400> 257

Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn Ala Ile Lys Ala Gly
1 5 10 15

<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草V组过敏原Ph1 p 5表位

<400> 258

Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile
1 5 10 15

<210> 259
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草V组过敏原Phl p 5表位

<400> 259

Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn
1 5 10 15

<210> 260
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草V组过敏原Phl p 5表位

<400> 260

Pro Lys Gly Gly Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser
1 5 10 15

<210> 261
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0055] <220>
<223> 智人KIAA1224蛋白表位

<400> 261

Asp Leu Glu Ser Tyr Leu Gln Leu Asn Cys Glu Arg Gly Thr Trp Arg
1 5 10 15

<210> 262
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 害嗜鳞螨 (Lepidoglyphus destructor) Lep D 2前体表位

<400> 262

Lys Gly Glu Ala Leu Asp Phe Asn Tyr Gly Met Thr Ile Pro Ala
1 5 10 15

<210> 263
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛 (Corylus avellana) 脂质转移蛋白前体表位

<400> 263

Ala Gly Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val Asn Ile Pro
1 5 10

<210> 264

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛脂质转移蛋白前体表位

<400> 264

Ala Lys Gly Ile Ala Gly Leu Asn Pro Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛脂质转移蛋白前体表位

<400> 265

Cys Gly Val Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Pro Ser
1 5 10

<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛脂质转移蛋白前体表位

<400> 266

[0056] Cys Lys Gly Val Arg Ala Val Asn Asp Ala Ser Arg
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛脂质转移蛋白前体表位

<400> 267

Cys Val Leu Tyr Leu Lys Asn Gly Gly Val Leu Pro
1 5 10

<210> 268
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人脂质运载蛋白 1 (泪前白蛋白)表位

<400> 268

Lys Pro Val Arg Gly Val Lys Leu Val Gly Arg Asp Pro Lys Asn Asn
1 5 10 15

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨Mag3表位

<400> 269

Glu Phe Asn Thr Glu Phe Thr Ile His Ala Asp Lys Asn Asn Leu
1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨Mag3表位

<400> 270

Phe Thr Ile His Ala Asp Lys Asn Asn Leu Lys Met His Met Asp
1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨Mag3表位

<400> 271

Lys Met His Met Asp Phe Pro Asn Val Phe Gln Ala Asp Leu Thr
1 5 10 15

[0057]

<210> 272

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 旱芹 (Apium graveolens) 主要过敏原Api g 1表位

<400> 272

Ala Leu Phe Lys Ala Leu Glu Ala Tyr Leu Ile Ala Asn
1 5 10

<210> 273

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 旱芹主要过敏原Api g 1表位

<400> 273

Asp Ala Val Val Pro Glu Glu Asn Ile Lys Tyr Ala
1 5 10

<210> 274

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 旱芹主要过敏原Api g 1表位

<400> 274

Asp Ile Leu Leu Gly Phe Ile Glu Ser Ile Glu Asn

	1	5	10
	<210>	275	
	<211>	12	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	旱芹主要过敏原Api g 1表位	
	<400>	275	
	Gly Gly Ser Ile Cys Lys Thr Thr Ala Ile Phe His		
	1	5	10
	<210>	276	
	<211>	12	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	旱芹主要过敏原Api g 1表位	
	<400>	276	
	Gly Val Gln Thr His Val Leu Glu Leu Thr Ser Ser		
	1	5	10
	<210>	277	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
[0058]	<220>		
	<223>	烟曲霉菌主要过敏原Asp f 2前体表位	
	<400>	277	
	Phe Gly Asn Arg Pro Thr Met Glu Ala Val Gly Ala Tyr Asp Val		
	1	5	10 15
	<210>	278	
	<211>	15	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	烟曲霉菌主要过敏原Asp f 2前体表位	
	<400>	278	
	Met Glu Ala Val Gly Ala Tyr Asp Val Ile Val Asn Gly Asp Lys		
	1	5	10 15
	<210>	279	
	<211>	16	
	<212>	PRT	
	<213>	人工序列	
	<220>		
	<223>	家犬 (Canis lupus familiaris) 主要过敏原Can f 1前体表位	
	<400>	279	
	Ala Leu Glu Asp Phe Arg Glu Phe Ser Arg Ala Lys Gly Leu Asn Gln		
	1	5	10 15
	<210>	280	
	<211>	16	

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 家犬主要过敏原Can f 1前体表位

<400> 280

Asp Gln Glu Val Pro Glu Lys Pro Asp Ser Val Thr Pro Met Ile Leu
1 5 10 15

<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛主要过敏原Cor a 1.0401表位

<400> 281

Ala Gly Lys Glu Lys Ala Ala Gly Leu Phe Lys Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛主要过敏原Cor a 1.0401表位

<400> 282

[0059] Ala Gly Leu Phe Lys Ala Val Glu Ala Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛主要过敏原Cor a 1.0401表位

<400> 283

Ala Pro Gln His Phe Thr Ser Ala Glu Asn Leu Glu
1 5 10

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛主要过敏原Cor a 1.0401表位

<400> 284

Ala Arg Leu Phe Lys Ser Phe Val Leu Asp Ala Asp
1 5 10

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛主要过敏原Cor a 1.0401表位

[0060]

<400> 285

Glu Ile Asp His Ala Asn Phe Lys Tyr Cys Tyr Ser
 1 5 10

<210> 286

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 野胡萝卜 (Daucus carota) 主要过敏原Dau c 1表位

<400> 286

Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Ile Ala Asn
 1 5 10

<210> 287

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 马 (Equus caballus) 主要过敏原Equ c 1前体表位

<400> 287

Asp Gly Tyr Asn Val Phe Arg Ile Ser Glu Phe Glu Asn Asp Glu His
 1 5 10 15

<210> 288

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 马主要过敏原Equ c 1前体表位

<400> 288

Asp Lys Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro
 1 5 10 15

<210> 289

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 马主要过敏原Equ c 1前体表位

<400> 289

Asp Leu Thr Lys Ile Asp Arg Cys Phe Gln Leu Arg Gly Asn Gly Val
 1 5 10 15

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 马主要过敏原Equ c 1前体表位

<400> 290

Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro Asp Val
 1 5 10 15

<210> 291
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 马主要过敏原Equ c 1前体表位

<400> 291

Asp Val Ser Pro Glu Ile Lys Glu Glu Phe Val Lys Ile Val Gln Lys
1 5 10 15

<210> 292
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫 (Felis catus) 主要过敏原I表位

<400> 292

Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys Val Asp Ala Lys Met Thr Glu
1 5 10 15

Glu

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫主要过敏原I表位

<400> 293

Arg Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu
1 5 10 15

Gln

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫主要过敏原I表位

<400> 294

Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln Val Ala Gln Tyr Lys Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 295
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0061]

<220>
<223> 猫主要过敏原I多肽链1前体
表位

<400> 295

Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln
1 5 10 15

Val

<210> 296
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫主要过敏原I多肽链1前体
表位

<400> 296

Glu Ile Cys Pro Ala Val Lys Arg Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly
1 5 10 15

Thr

<210> 297
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0062]

<220>
<223> 猫主要过敏原I多肽链1前体
表位

<400> 297

Glu Gln Val Ala Gln Tyr Lys Ala Leu Pro Val Val Leu Glu Asn Ala
1 5 10 15

<210> 298
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫主要过敏原I多肽链1前体
表位

<400> 298

Lys Ala Leu Pro Val Val Leu Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys
1 5 10 15

Val

<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫主要过敏原I多肽链1前体
表位

<400> 299

Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln Val Ala Gln
1 5 10 15

Tyr

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫主要过敏原I多肽链1表位

<400> 300

Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu
1 5 10 15

<210> 301

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫主要过敏原I多肽链1表位

<400> 301

Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

[0063]

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 苹果 (Malus x domestica) 主要过敏原Mal d 1表位

<400> 302

Gly Leu Phe Lys Leu Ile Glu Ser Tyr Leu Lys Asp His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 甜樱桃 (Prunus avium) 主要过敏原Pru av 1表位

<400> 303

Asn Leu Phe Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Leu Lys Gly His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 304

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树 (Hevea brasiliensis) 主要乳胶过敏原Hev b 5表位

<400> 304

Ala Ala Pro Ala Glu Gly Glu Lys Pro Ala Glu Glu Glu Lys Pro Ile
1 5 10 15

Thr Glu Ala Ala
20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树主要乳胶过敏原Hev b 5表位

<400> 305

Ala Glu Glu Glu Lys Pro Ile Thr Glu Ala Ala Glu Thr Ala Thr Thr
1 5 10 15

Glu Val Pro Val
20

<210> 306

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树主要乳胶过敏原Hev b 5表位

<400> 306

[0064]

Ala Pro Ala Glu Pro Glu Ala Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys Ala Glu
1 5 10 15

Glu Val Glu Lys
20

<210> 307

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树主要乳胶过敏原Hev b 5表位

<400> 307

Ala Pro Glu Ala Asp Gln Thr Thr Pro Glu Glu Lys Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Glu Pro Val Ala
20

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树主要乳胶过敏原Hev b 5表位

<400> 308

Ala Ser Glu Gln Glu Thr Ala Asp Ala Thr Pro Glu Lys Glu Glu Pro

1 5 10 15

Thr Ala Ala Pro
20

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 尘螨主要螨粪便过敏原Der p 1
表位

<400> 309

Tyr Ala Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg
1 5 10

<210> 310
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 尘螨主要螨粪便过敏原Der p 1
表位

<400> 310

Ala Leu Ala Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys
1 5 10 15

[0065] Asp Leu Asp

<210> 311
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄 (Olea europaea) 主要花粉过敏原表位

<400> 311

Glu Asp Ile Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln
1 5 10 15

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

Phe Ile Pro
35

<210> 312
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄主要花粉过敏原表位

<400> 312

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

Thr Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu Tyr Ser
20 25 30

<210> 313
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄主要花粉过敏原表位

<400> 313

Gly Thr Thr Arg Thr Val Asn Pro Leu Gly Phe Phe Lys Lys Glu Ala
1 5 10 15

Leu Pro Lys Cys Ala Gln Val Tyr Asn Lys Leu Gly Met Tyr Pro Pro
20 25 30

Asn Met

<210> 314
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄主要花粉过敏原表位

<400> 314

[0066]

Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu Ile
1 5 10 15

Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp Ala
20 25 30

Lys Pro Ser Leu Lys Phe Lys Leu Asn Thr Val Asn Gly Thr Thr Arg
35 40 45

Thr Val Asn Pro Leu
50

<210> 315
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄主要花粉过敏原表位

<400> 315

Met Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu
1 5 10 15

Ile Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp
20 25 30

Ala

	<210> 316
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 艾 (<i>Artemisia vulgaris</i>) 主要花粉过敏原Art v 1 前体表位
	<400> 316
	Ala Gly Gly Ser Pro Ser Pro Pro Ala Asp Gly Gly
	1 5 10
	<210> 317
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 艾主要花粉过敏原Art v 1 前体表位
	<400> 317
	Ala Gly Ser Lys Leu Cys Glu Lys Thr Ser Lys Thr
	1 5 10
	<210> 318
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> 人工序列
[0067]	<220>
	<223> 艾主要花粉过敏原Art v 1 前体表位
	<400> 318
	Cys Asp Lys Lys Cys Ile Glu Trp Glu Lys Ala Gln
	1 5 10
	<210> 319
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 艾主要花粉过敏原Art v 1 前体表位
	<400> 319
	Asp Gly Gly Ser Pro Pro Pro Pro Ala Asp Gly Gly
	1 5 10
	<210> 320
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 艾主要花粉过敏原Art v 1 前体表位
	<400> 320
	Glu Lys Thr Ser Lys Thr Tyr Ser Gly Lys Cys Asp
	1 5 10

<210> 321
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦 (Betula pendula) 主要花粉过敏原Bet v 1-A表位

<400> 321

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly
1 5 10

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1-A表位

<400> 322

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu
1 5 10 15

<210> 323
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1-A表位

[0068]

<400> 323

Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu
1 5 10

<210> 324
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1-A表位

<400> 324

Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala Pro Gln
1 5 10 15

Ala Ile Ser Ser Val
20

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1 A表位

<400> 325

Ala Ile Ser Ser Val Glu Asn Ile Glu Gly Asn Gly
1 5 10

<210> 326
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1-A表位
 <400> 326

Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser
 1 5 10 15

<210> 327
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1 F/I表位
 <400> 327

Gly Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser
 1 5 10 15

<210> 328
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 日本扁柏 (Chamaecyparis obtusa) 主要花粉过敏原Cha o 1 前体
 表位

[0069]

<400> 328

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Ser Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Asn Pro Thr
 20

<210> 329
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 日本扁柏主要花粉过敏原Cha o 1 前体
 表位

<400> 329

Ala Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Asn His Phe Phe Asn His His
 1 5 10 15

Lys Val Met Leu
 20

<210> 330
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 日本扁柏主要花粉过敏原Cha o 1 前体
 表位

<400> 330

Cys Ala Asn Trp Val Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly
1 5 10 15

Ala Tyr Phe Val
20

<210> 331

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 日本扁柏主要花粉过敏原Cha o 1 前体
表位

<400> 331

Asp Ala Ile Thr Met Arg Asn Val Thr Asp Val Trp Ile Asp His Asn
1 5 10 15

Ser Leu Ser Asp
20

<210> 332

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 日本扁柏主要花粉过敏原Cha o 1 前体
表位

[0070]

<400> 332

Asp Ala Asn Trp Asp Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val
1 5 10 15

Gly Phe Gly Ser
20

<210> 333

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 狗牙根 (Cynodon dactylon) 主要花粉过敏原Cyn d 1表位

<400> 333

Ala Ile Gly Asp Lys Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala Thr Tyr Gly Asn
1 5 10 15

Lys Trp Leu Glu
20

<210> 334

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 狗牙根主要花粉过敏原Cyn d 1表位

<400> 334

Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys Glu Pro Val Glu Cys Ser Gly Glu Pro
1 5 10 15

Val Leu Val Lys
20

<210> 335
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 狗牙根主要花粉过敏原Cyn d 1表位
<400> 335

Asp His Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Pro Pro Phe
1 5 10 15

Asp Gly Met Thr
20

<210> 336
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 狗牙根主要花粉过敏原Cyn d 1表位
<400> 336

[0071] Glu Gly Gly Ala His Leu Val Gln Asp Asp Val Ile Pro Ala Asn Trp
1 5 10 15

Lys Pro Asp Thr
20

<210> 337
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 狗牙根主要花粉过敏原Cyn d 1表位
<400> 337

Phe Lys Asp Gly Leu Gly Cys Gly Ala Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys
1 5 10 15

Glu Pro Val Glu
20

<210> 338
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草主要花粉过敏原Phl p 4前体表位
<400> 338

Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys
1 5 10 15

<210> 339
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草主要花粉过敏原Phl p 4前体表位

<400> 339

Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp
1 5 10 15

<210> 340
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草主要花粉过敏原Phl p 4前体表位

<400> 340

Asn Ser Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr
1 5 10 15

<210> 341
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 褐家鼠 (Rattus norvegicus) 主要尿蛋白前体表位

[0072] <400> 341

Ala Ser Asn Lys Arg Glu Lys Ile Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val
1 5 10 15

Phe Met Gln His
20

<210> 342
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 褐家鼠主要尿蛋白前体表位

<400> 342

Asp Ile Lys Glu Lys Phe Ala Lys Leu Cys Glu Ala His Gly Ile Thr
1 5 10 15

Arg Asp Asn Ile
20

<210> 343
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 褐家鼠主要尿蛋白前体表位

<400> 343

Glu Glu Ala Ser Ser Thr Arg Gly Asn Leu Asp Val Ala Lys Leu Asn
1 5 10 15

Gly Asp Trp Phe
20

<210> 344
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 褐家鼠主要尿蛋白前体表位

<400> 344

Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val Phe Met Gln His Ile Asp Val Leu
1 5 10 15

Glu Asn Ser Leu
20

<210> 345
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 褐家鼠主要尿蛋白前体表位

<400> 345

[0073] Glu Asn Ser Leu Gly Phe Lys Phe Arg Ile Lys Glu Asn Gly Glu Cys
1 5 10 15

Arg Glu Leu Tyr
20

<210> 346
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der f 2 前体
表位

<400> 346

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu
1 5 10 15

Asn Val Val Val Thr
20

<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der f 2 前体
表位

<400> 347

Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 348
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der f 2 前体
表位

<400> 348

Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu
1 5 10 15

Ile Lys Ala Ser Leu
20

<210> 349
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der f 2 前体
表位

<400> 349

[0074]

Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys
1 5 10 15

Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp Asn Gly Val
20 25 30

Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg Asp
35 40 45

<210> 350
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der f 2 前体
表位

<400> 350

Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu
1 5 10 15

Ile Asp Val

<210> 351
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der p 2
表位

<400> 351

Ala Ser Ile Asp Gly Leu Gly Val Asp Val Pro Gly Ile Asp
1 5 10

<210> 352

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der p 2
表位

<400> 352

Phe Glu Ala Val Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der p 2
表位

<400> 353

Arg Gly Lys Pro Pro Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Val Gln Asn
1 5 10 15

[0075]

Thr

<210> 354

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der p 2
前体表位

<400> 354

Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 355

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der p 2
前体表位

<400> 355

Cys Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn
1 5 10 15

Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val
20 25

	<210>	356
	<211>	26
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	粉尘螨2组螨过敏原Der p 2 前体表位
	<400>	356
	Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu	
	1 5 10 15	
	Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met Gly	
	20 25	
	<210>	357
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	粉尘螨2组螨过敏原Der p 2 前体表位
	<400>	357
	Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys	
	1 5 10 15	
[0076]	<210>	358
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	粉尘螨2组螨过敏原Der p 2 前体表位
	<400>	358
	Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val	
	1 5 10 15	
	Leu Val Pro Gly	
	20	
	<210>	359
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	粉尘螨2组螨过敏原Der p 2 前体表位
	<400>	359
	Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe	
	1 5 10 15	
	<210>	360
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列

<220>
<223> 害嗜鳞螨2组螨过敏原Lep d 2 前体
表位
<400> 360
Asp His Gly Val Met Ala Cys Gly Thr Val His Gly Gln Val Glu
1 5 10 15
<210> 361
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 害嗜鳞螨2组螨过敏原Lep d 2 前体
表位
<400> 361
Gly Cys Lys Phe Ile Lys Cys Pro Val Lys Lys Gly Glu Ala Leu
1 5 10 15
<210> 362
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 害嗜鳞螨2组螨过敏原Lep d 2 前体
表位
<400> 362
[0077] Gly Glu Lys Met Thr Leu Glu Ala Lys Phe Ala Ala Asn Gln Asp
1 5 10 15
<210> 363
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 害嗜鳞螨2组螨过敏原Lep d 2 前体
表位
<400> 363
Gly Glu Val Thr Glu Leu Asp Ile Thr Gly Cys Ser Gly Asp Thr
1 5 10 15
<210> 364
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 害嗜鳞螨2组螨过敏原Lep d 2 前体
表位
<400> 364
Gly Lys Met Thr Phe Lys Asp Cys Gly His Gly Glu Val Thr Glu
1 5 10 15
<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人神经丝重链多肽 (NF-H)
(神经丝三联体II蛋白) (200 kDa 神经丝蛋白)
表位

<400> 365

Tyr Gln Glu Ala Ile Gln Gln Leu Asp Ala Glu Leu Arg Asn Thr Lys
1 5 10 15

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃 (Prunus persica) 非特异性脂质转移蛋白1表位

<400> 366

Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val
1 5 10

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃非特异性脂质转移蛋白1表位

<400> 367

Ala Cys Cys Asn Gly Ile Arg Asn Val Asn
1 5 10

[0078]

<210> 368
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃非特异性脂质转移蛋白1表位

<400> 368

Ala Pro Cys Ile Pro Tyr Val Arg Gly Gly
1 5 10

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃非特异性脂质转移蛋白1表位

<400> 369

Ile Arg Asn Val Asn Asn Leu Ala Arg Thr
1 5 10

<210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃非特异性脂质转移蛋白1表位

<400> 370

Ile Ser Ala Ser Thr Asn Cys Ala Thr Val Lys
1 5 10

<210> 371

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 桃非特异性脂质转移蛋白1表位

<400> 371

Asn Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Gln
1 5 10

<210> 372

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鸡 (Gallus gallus) 卵白蛋白表位

<400> 372

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys Val
1 5 10

<210> 373

<211> 10

<212> PRT

[0079]

<213> 人工序列

<220>

<223> 鸡卵白蛋白表位

<400> 373

Gly Ser Ile Gly Ala Ala Ser Met Glu Phe
1 5 10

<210> 374

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鸡卵白蛋白表位

<400> 374

Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser Met Ala Ser Glu Lys Met Lys Ile
1 5 10 15

Leu Glu

<210> 375

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鸡卵白蛋白表位

<400> 375

Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg Cys Val
1 5 10 15

Ser Pro

<210> 376
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵白蛋白表位

<400> 376

Ile Met Ser Ala Leu Ala Met Val Tyr Leu Gly Ala Lys
1 5 10

<210> 377
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵类粘蛋白前体表位

<400> 377

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys
1 5 10

[0080]

<210> 378
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵类粘蛋白前体表位

<400> 378

Ala Thr Asp Lys Glu Gly Lys Asp Val Leu Val Cys Asn Lys
1 5 10

<210> 379
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵类粘蛋白前体表位

<400> 379

Ala Val Val Glu Ser Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser His Phe Gly Lys
1 5 10 15

Cys

<210> 380
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 鸡卵类粘蛋白前体表位

<400> 380

Cys Leu Leu Cys Ala Tyr Ser Ile Glu Phe Gly Thr Asn Ile Ser Lys
1 5 10 15

<210> 381

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鸡卵类粘蛋白前体表位

<400> 381

Asp Asn Glu Cys Leu Leu Cys Ala His Lys Val Glu Gln Gly Ala Ser
1 5 10 15

Val Asp Lys Arg
20

<210> 382

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 小果野蕉 (Musa acuminata) 果胶裂解酶表位

<400> 382

[0081]

Gly His Ser Asp Glu Leu Thr Ser Asp Lys Ser Met Gln Val Thr Ile
1 5 10 15

<210> 383

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 百日草 (Zinnia violacea) 果胶裂解酶前体表位

<400> 383

Gly His Ser Asp Ser Tyr Thr Gln Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile
1 5 10 15

<210> 384

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 粉尘螨肽酶1 前体 (主要螨粪便
过敏原Der f 1) (过敏原Der f I)表位

<400> 384

Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr
1 5 10 15

His Ala Val Asn Ile
20

<210> 385

<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨肽酶1前体（主要螨粪便
过敏原Der f 1）（过敏原Der f I）表位

<400> 385

Asp Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly
1 5 10 15

Cys Gly Ser

<210> 386
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨肽酶1前体（主要螨粪便
过敏原Der f 1）（过敏原Der f I）表位

<400> 386

Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser
1 5 10 15

Ala Tyr Leu

[0082]

<210> 387
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨肽酶1前体（主要螨粪便
过敏原Der f 1）（过敏原Der f I）表位

<400> 387

Ile Arg Glu Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile
1 5 10 15

Gly Ile Lys Asp Leu
20

<210> 388
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨肽酶1前体（主要螨粪便
过敏原Der f 1）（过敏原Der f I）表位

<400> 388

Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val
1 5 10 15

Ala Ala Thr

<210> 389

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 埋内欧螭 (Euroglyphus maynei) 肽酶1前体(1组螭过敏原
Eur m 1) (过敏原Eur m I)表位

<400> 389

Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr
1 5 10 15

Gln Pro Asn

<210> 390
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 埋内欧螭肽酶1前体(1组螭过敏原
Eur m 1) (过敏原Eur m I)表位

<400> 390

Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His
1 5 10 15

Ala Val Asn

[0083]

<210> 391
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 埋内欧螭肽酶1前体(1组螭过敏原
Eur m 1) (过敏原Eur m I)表位

<400> 391

His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Gly Asn Thr Gln Gly Val Asp Tyr
1 5 10 15

Trp Ile Val

<210> 392
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 埋内欧螭肽酶1前体(1组螭过敏原
Eur m 1) (过敏原Eur m I)表位

<400> 392

Asn Lys Ile Arg Gln Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Val Ala Val
1 5 10 15

Ile Ile Gly

	<210>	393
	<211>	19
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	埋内欧螭肽酶1前体(1组螭过敏原 Eur m 1) (过敏原Eur m 1)表位
	<400>	393
	Pro Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys His Arg Pro Asn Ala Gln Arg	
	1 5 10 15	
	Tyr Gly Leu	
	<210>	394
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	猫尾草 Phl p 3 过敏原表位
	<400>	394
	Ala Val Gln Val Thr Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys	
	1 5 10 15	
[0084]	<210>	395
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	猫尾草 Phl p 3 过敏原表位
	<400>	395
	Glu Glu Trp Glu Pro Leu Thr Lys Lys Gly Asn Val Trp Glu Val	
	1 5 10 15	
	<210>	396
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	猫尾草 Phl p 3 过敏原表位
	<400>	396
	Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp	
	1 5 10 15	
	<210>	397
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	猫尾草 Phl p 3 过敏原表位
	<400>	397
	Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asn	
	1 5 10 15	

<210> 398
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草 Phl p 3 过敏原表位

<400> 398

Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp Ile Lys Tyr Thr Arg
1 5 10 15

<210> 399
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 意大利蜂 (Apis mellifera) 磷脂酶A2前体表位

<400> 399

Cys Asp Cys Asp Asp Lys Phe Tyr Asp Cys Leu Lys Asn Ser Ala
1 5 10 15

<210> 400
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 意大利蜂磷脂酶A2前体表位

<400> 400

[0085]

Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys Pro Lys
1 5 10

<210> 401
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 意大利蜂磷脂酶A2前体表位

<400> 401

Cys Arg Thr His Asp Met Cys Pro Asp Val Met Ser Ala Gly Glu
1 5 10 15

<210> 402
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 意大利蜂磷脂酶A2前体表位

<400> 402

Asp Thr Ile Ser Ser Tyr Phe Val Gly Lys Met Tyr Phe Asn Leu Ile
1 5 10 15

Asp Thr

<210> 403

<211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 意大利蜂磷脂酶A2前体表位

<400> 403

Glu Arg Thr Glu Gly Arg Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys
 1 5 10 15

Pro Lys

<210> 404
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 柑橘螺原体 (Spiroplasma citri) 锤型病毒 (plectovirus) spv1-r8a2b orf 14跨膜蛋白表位

<400> 404

His Val Ile Glu Val Gln Gln Ile Asn Ser Glu Arg Ser Trp Phe Phe
 1 5 10 15

<210> 405
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0086]

<220>
 <223> 黑麦草 (Lolium perenne) 花粉过敏原表位

<400> 405

Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Ala Pro Phe Asn Gly Met Thr Gly
 1 5 10 15

Cys Gly Asn Thr
 20

<210> 406
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑麦草花粉过敏原表位

<400> 406

Gly Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val
 1 5 10 15

Asp Lys Ala Pro
 20

<210> 407
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑麦草花粉过敏原表位

<400> 407

Ser Glu Val Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp Thr Ser
1 5 10 15

Tyr Ser Ala Lys
20

<210> 408

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原表位

<400> 408

Val Glu Lys Gly Ser Asn Pro Asn Tyr Leu Ala Ile Leu Val Lys Tyr
1 5 10 15

Val Asp Gly Asp
20

<210> 409

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原表位

[0087]

<400> 409

Tyr Pro Asp Asp Thr Lys Pro Thr Phe His Val Glu Lys Gly Ser Asn
1 5 10 15

Pro Asn Tyr Leu
20

<210> 410

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草 (Ambrosia artemisiifolia) 花粉过敏原Amb a 1.1 前体
表位

<400> 410

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val
1 5 10 15

<210> 411

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草花粉过敏原Amb a 1.1 前体
表位

<400> 411

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val
1 5 10 15

[0088]	<210>	412
	<211>	16
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 2前体表位
	<400>	412
	Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu 1 5 10 15	
	<210>	413
	<211>	16
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 2前体表位
	<400>	413
	Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu 1 5 10 15	
	<210>	414
	<211>	11
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草 (Ambrosia artemisiifolia var. elatior) 花粉过敏原Amb a 3 表位
	<400>	414
	Glu Glu Ala Tyr His Ala Cys Asp Ile Lys Asp 1 5 10	
	<210>	415
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 3 表位
	<400>	415
	Gly Lys Val Tyr Leu Val Gly Gly Pro Glu Leu Gly Gly Trp Lys 1 5 10 15	
	<210>	416
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 3 表位
	<400>	416
	Leu Gly Gly Trp Lys Leu Gln Ser Asp Pro Arg Ala Tyr Ala Leu 1 5 10 15	

	<210>	417
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 3 表位
	<400>	417
	Pro Gly Gly Pro Asp Arg Phe Thr Leu Leu Thr Pro Gly Ser His	
	1 5 10 15	
	<210>	418
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 5 表位
	<400>	418
	Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val	
	1 5 10 15	
	<210>	419
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
[0089]	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 5 表位
	<400>	419
	Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys	
	1 5 10 15	
	Pro Trp Gln Val	
	20	
	<210>	420
	<211>	17
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 5 表位
	<400>	420
	Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser	
	1 5 10 15	
	Glu	
	<210>	421
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	豚草花粉过敏原Amb a 5

表位

<400> 421

Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser
1 5 10 15

Glu Ile Cys Ser
20

<210> 422

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草花粉过敏原Amb a 5
表位

<400> 422

Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro
1 5 10 15

<210> 423

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草花粉过敏原Amb a 5
表位

[0090]

<400> 423

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg
1 5 10 15

<210> 424

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草花粉过敏原Amb a 5
表位

<400> 424

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala
1 5 10 15

Tyr Cys Cys Ser
20

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草花粉过敏原Amb a 5
表位

<400> 425

Val Cys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Cys Ser Lys Lys Cys Gly Lys
1 5 10 15

<210> 426
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三裂叶豚草 (Ambrosia trifida) 花粉过敏原Amb t 5前体表位
<400> 426

Cys Gly Lys Val Gly Lys Tyr Cys Cys Ser Pro Ile Gly Lys Tyr Cys
1 5 10 15

Val Cys Tyr Asp
20

<210> 427
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三裂叶豚草花粉过敏原Amb t 5前体表位
<400> 427

Asp Asp Gly Leu Cys Tyr Glu Gly Thr Asn Cys Gly Lys Val Gly Lys
1 5 10 15

Tyr Cys Cys Ser
20

[0091]

<210> 428
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三裂叶豚草花粉过敏原Amb t 5前体表位
<400> 428

Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile
1 5 10

<210> 429
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三裂叶豚草花粉过敏原Amb t 5前体表位
<400> 429

Pro Ile Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile
1 5 10

<210> 430
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三裂叶豚草花粉过敏原Amb t 5前体表位
<400> 430

Pro Ile Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn
1 5 10 15

Lys Asn Cys Thr
20

<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 三裂叶豚草花粉过敏原Amb t. 5前体表位

<400> 431

Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn Lys Asn Cys Thr
1 5 10

<210> 432
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦花粉过敏原Bet v 1表位

<400> 432

His Glu Val Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Thr Lys Glu Met Gly
1 5 10 15

[0092]

<210> 433
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 早熟禾 (Poa pratensis) 花粉过敏原KBG 60前体表位

<400> 433

Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser
1 5 10 15

Asn Lys Ala Phe
20

<210> 434
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 早熟禾花粉过敏原KBG 60前体表位

<400> 434

Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn
1 5 10 15

Asp Ala Ile Lys
20

<210> 435
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 早熟禾花粉过敏原KBG 60前体表位

<400> 435

Ala Ala Val Asp Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Lys Leu
20

<210> 436

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 早熟禾花粉过敏原KBG 60前体表位

<400> 436

Ala Glu Glu Val Lys Ala Thr Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Asp
1 5 10 15

Lys Val Asp Ala
20

<210> 437

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 早熟禾花粉过敏原KBG 60前体表位

<400> 437

Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp
1 5 10 15

Lys Phe Thr Val
20

<210> 438

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原Lo1 p 1前体表位

<400> 438

Ala Phe Gly Ser Met Ala Lys Lys Gly Glu Glu Gln Asn Val Arg Ser
1 5 10 15

Ala Gly Glu Leu
20

<210> 439

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0093]

<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p 1前体表位

<400> 439

Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val Lys Cys Lys Tyr Pro
1 5 10 15

Asp Asp Thr Lys
20

<210> 440

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p 1前体表位

<400> 440

Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp
1 5 10 15

Asn Gly Gly Ala
20

<210> 441

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0094] <223> 黑麦草花粉过敏原Lol p 1前体表位

<400> 441

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ser Met Ala
1 5 10 15

Lys Lys Gly Glu
20

<210> 442

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p 1前体表位

<400> 442

Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala
1 5 10

<210> 443

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p VA前体表位

<400> 443

Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met Thr Gln Ala Gln Lys Ala
1 5 10 15

Gly Lys Pro Ala
20

<210> 444
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p VA前体表位

<400> 444

Ala Ala Asn Ala Ala Pro Thr Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ser
1 5 10 15

Ala Phe Asn Lys
20

<210> 445
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p VA前体表位

<400> 445

Ala Asp Lys Phe Lys Ile Phe Glu Ala Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys
1 5 10 15

[0095]

Gly Leu Leu Ala
20

<210> 446
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p VA前体表位

<400> 446

Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ala Ala Lys
1 5 10 15

Ala Pro Gly Leu
20

<210> 447
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p VA前体表位

<400> 447

Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Glu Val Lys Tyr Ala Val
1 5 10 15

Phe Glu Ala Ala
20

<210> 448
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1表位

<400> 448

Ala Cys Ser Gly Glu Pro Val Val Val His Ile Thr
1 5 10

<210> 449
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1表位

<400> 449

Ala Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp
1 5 10

<210> 450
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1表位

[0096] <400> 450

Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val Lys
1 5 10

<210> 451
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1表位

<400> 451

Asp Lys Trp Ile Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala
1 5 10

<210> 452
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1表位

<400> 452

Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly
1 5 10

<210> 453
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位
<400> 453
Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser
1 5 10
<210> 454
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位
<400> 454
Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala
1 5 10
<210> 455
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位
<400> 455
Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr Pro
1 5 10 15
[0097]
<210> 456
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位
<400> 456
Glu Pro Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe
1 5 10 15
<210> 457
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位
<400> 457
Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser Gly Glu Pro
1 5 10 15
<210> 458
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位

<400> 458

Trp	Gly	Ala	Ile	Trp	Arg	Ile	Asp	Thr	Pro	Asp	Lys	Leu	Thr	Gly
1				5					10					15

<210> 459

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 11表位

<400> 459

Arg	Tyr	Ala	Asn	Pro	Ile	Ala	Phe	Phe	Arg	Lys	Glu	Pro	Leu	Lys
1				5					10					15

<210> 460

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 2表位

<400> 460

Glu	His	Gly	Ser	Asp	Glu	Trp	Val	Ala	Met	Thr	Lys	Gly	Glu	Gly
1				5					10					15

<210> 461

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 2表位

<400> 461

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

<210> 462

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 2表位

<400> 462

Gly	Val	Trp	Thr	Phe	Asp	Ser	Glu	Glu	Pro	Leu	Gln	Gly	Pro	Phe
1				5					10					15

<210> 463

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 2表位

<400> 463

Lys	Asn	Val	Phe	Asp	Asp	Val	Val	Pro	Glu	Lys	Tyr	Thr	Ile	Gly
1				5					10					15

[0098]

<210> 464
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 2表位

<400> 464

Leu Gln Gly Pro Phe Asn Phe Arg Phe Leu Thr Glu Lys Gly Met
 1 5 10 15

<210> 465
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 4表位

<400> 465

Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Glu Pro
 1 5 10 15

<210> 466
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 4表位

[0099]

<400> 466

Phe Pro Lys Glu Val Trp Glu Gln Ile Phe Ser Thr Trp Leu Leu
 1 5 10 15

<210> 467
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 4表位

<400> 467

Phe Val His Leu Gly His Arg Asp Asn Ile Glu Asp Asp Leu Leu
 1 5 10 15

<210> 468
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 4表位

<400> 468

Gly Ile Val Val Ala Trp Lys Val Arg Leu Leu Pro Val Pro Pro
 1 5 10 15

<210> 469
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 4表位

<400> 469
Asn Arg Asn Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp
1 5 10 15

<210> 470
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 5a表位

<400> 470
Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys
1 5 10

<210> 471
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 5a表位

<400> 471
Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Gly Ala Gly Val Gln Pro Ala
1 5 10 15

[0100] Asp Lys Tyr

<210> 472
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 5b前体表位

<400> 472
Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile
1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala
20 25

<210> 473
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 猫尾草花粉过敏原Phl p 5b前体表位

<400> 473
Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile
1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala

	20	25	30
Ala			
<210>	474		
<211>	19		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	猫尾草花粉过敏原Phl p 5b前体表位		
<400>	474		
Ala Ala Val Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys			
1	5	10	15
Thr Phe Glu			
<210>	475		
<211>	27		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	猫尾草花粉过敏原Phl p 5b前体表位		
<400>	475		
Ala Lys Phe Asp Ser Phe Val Ala Ser Leu Thr Glu Ala Leu Arg Val			
[0101] 1	5	10	15
Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys			
	20	25	
<210>	476		
<211>	19		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	猫尾草花粉过敏原Phl p 5b前体表位		
<400>	476		
Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala			
1	5	10	15
Thr Val Ala			
<210>	477		
<211>	20		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	扁柏聚半乳糖醛酸酶表位		
<400>	477		
Ala Arg Trp Lys Asn Ser Lys Ile Trp Leu Gln Phe Ala Gln Leu Thr			
1	5	10	15

Asp Phe Asn Leu
20

<210> 478
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 扁柏聚半乳糖醛酸酶表位

<400> 478

Ala Val Leu Leu Val Pro Ala Asn Lys Lys Phe Phe Val Asn Asn Leu
1 5 10 15

Val Phe Arg Gly
20

<210> 479
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 扁柏聚半乳糖醛酸酶表位

<400> 479

Asp Gly Thr Ile Val Ala Gln Pro Asp Pro Ala Arg Trp Lys Asn Ser
1 5 10 15

[0102] Lys Ile Trp Leu
20

<210> 480
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 扁柏聚半乳糖醛酸酶表位

<400> 480

Phe Phe Val Asn Asn Leu Val Phe Arg Gly Pro Cys Gln Pro His Leu
1 5 10 15

Ser Phe Lys Val
20

<210> 481
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 扁柏聚半乳糖醛酸酶表位

<400> 481

Phe Gly Glu Cys Glu Gly Val Lys Ile Gln Gly Leu Lys Ile Lys Ala
1 5 10 15

Pro Arg Asp Ser
20

<210> 482
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉聚半乳糖醛酸酶前体表位

<400> 482

Ala Ala Tyr Gln Asn Pro Ala Ser Trp Lys Asn Asn Arg Ile Trp
1 5 10 15

<210> 483
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉聚半乳糖醛酸酶前体表位

<400> 483

Ala Cys Lys Lys Pro Ser Ala Met Leu Leu Val Pro Gly Asn Lys
1 5 10 15

<210> 484
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉聚半乳糖醛酸酶前体表位

<400> 484

Ala Ile Lys Phe Asp Phe Ser Thr Gly Leu Ile Ile Gln Gly Leu
1 5 10 15

<210> 485
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉聚半乳糖醛酸酶前体表位

<400> 485

Ala Ile Asn Ile Phe Asn Val Glu Lys Tyr Gly Ala Val Gly Asp
1 5 10 15

<210> 486
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉聚半乳糖醛酸酶前体表位

<400> 486

Ala Asn Gly Tyr Phe Ser Gly His Val Ile Pro Ala Cys Lys Asn
1 5 10 15

<210> 487
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

[0103]

<220>
 <223> 拟南芥 (*Arabidopsis thaliana*) 可能的果胶裂解酶18前体表位
 <400> 487

Gly His Ser Asp Thr Tyr Ser Arg Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile
 1 5 10 15

<210> 488
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 猫尾草抑制蛋白 (Profilin) -2/4表位
 <400> 488

Leu Gly His Asp Gly Thr Val Trp Ala Gln Ser Ala Asp Phe Pro
 1 5 10 15

<210> 489
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 橡胶树前橡胶素 (Pro-hevein) 前体表位
 <400> 489

Asp Glu Tyr Cys Ser Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
 1 5 10 15

[0104] Ser Gly Glu Gly
 20

<210> 490
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 橡胶树前橡胶素前体表位
 <400> 490

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu
 1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln
 20

<210> 491
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 橡胶树前橡胶素前体表位
 <400> 491

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu
 1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly Ser Thr Asp Glu Tyr Cys Ser

20

25

30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
35 40

<210> 492
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树前橡胶素前体表位

<400> 492

Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly
1 5 10 15

Ser Thr Asp Glu
20

<210> 493
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树前橡胶素前体表位

<400> 493

Asn Gly Gly Leu Asp Leu Asp Val Asn Val Phe Arg Gln Leu Asp Thr
1 5 10 15

[0105]

Asp Gly Lys Gly
20

<210> 494
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃 pru p 1表位

<400> 494

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 495
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃 pru p 1表位

<400> 495

Ile Thr Cys Gly Gln Val Ser Ser Ser Leu
1 5 10

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃 prup 1表位
<400> 496

Ser Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Ala Ser Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃 prup 1表位
<400> 497

Asp Arg Gln Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys Gln Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15

<210> 498
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 桃 prup 1表位
<400> 498

Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val
1 5 10 15

[0106]

<210> 499
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 拟南芥推定的果胶裂解酶17前体表位
<400> 499

Gly His Asn Asp Asn Phe Val Lys Asp Val Lys Met Lys Val Thr Val
1 5 10 15

<210> 500
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人RAD51样1同工型1表位
<400> 500

Thr Arg Leu Ile Leu Gln Tyr Leu Asp Ser Glu Arg Arg Gln Ile Leu
1 5 10 15

<210> 501
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位
<400> 501

Asp Pro Gly Pro Ala Arg Val Ile Tyr Thr Tyr Pro Asn Lys Val Phe
1 5 10 15

<210> 502
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位

<400> 502

Ala Thr Trp Thr Cys Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys
1 5 10 15

Trp Glu Asp Lys
20

<210> 503
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位

<400> 503

His Tyr Leu Leu Glu Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr Lys
1 5 10 15

[0107] Phe Asp Ser Lys
20

<210> 504
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位

<400> 504

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

Ile Tyr Thr Tyr
20

<210> 505
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位

<400> 505

Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys Asp
1 5 10 15

Arg Pro Pro Lys
20

<210> 506
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位

<400> 506

Ser Tyr Pro His Trp Phe Thr Asn Gly Tyr Asp Gly Asn Gly Lys Leu
1 5 10 15

Ile Lys Gly Arg
20

<210> 507
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树橡胶延长因子蛋白表位

<400> 507

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln Gly Glu Gly Leu Lys Tyr
1 5 10 15

Leu Gly Phe

[0108]

<210> 508
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树橡胶延长因子蛋白表位

<400> 508

Phe Ser Asn Val Tyr Leu Phe Ala Lys Asp Lys Ser Gly Pro Leu Gln
1 5 10 15

Pro Gly Val

<210> 509
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树橡胶延长因子蛋白表位

<400> 509

Lys Phe Val Asp Ser Thr Val Val Ala Ser Val Thr Ile Ile Asp Arg
1 5 10 15

Ser Leu Pro

<210> 510

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树橡胶延长因子蛋白表位

<400> 510

Gln Pro Gly Val Asp Ile Ile Glu Gly Pro Val Lys Asn Val Ala Val
1 5 10 15

Pro Leu Tyr

<210> 511
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树橡胶延长因子蛋白表位

<400> 511

Arg Ser Leu Pro Pro Ile Val Lys Asp Ala Ser Ile Gln Val Val Ser
1 5 10 15

Ala Ile Arg

[0109]

<210> 512
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛血清白蛋白前体表位

<400> 512

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu
1 5 10 15

Cys

<210> 513
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛血清白蛋白前体表位

<400> 513

Glu Lys Asp Ala Ile Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe
1 5 10 15

Ala Glu Asp Lys
20

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛血清白蛋白前体表位

<400> 514

Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser
1 5

<210> 515
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛血清白蛋白前体表位

<400> 515

His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val Leu Leu
1 5 10

<210> 516
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛血清白蛋白前体表位

<400> 516

Leu Ser Leu Ile Leu Asn Arg Leu Cys
1 5

[0110]

<210> 517
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树小橡胶颗粒蛋白表位

<400> 517

Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr Ala Val Asp
1 5 10

<210> 518
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树小橡胶颗粒蛋白表位

<400> 518

Lys Tyr Leu Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 519
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树小橡胶颗粒蛋白表位

<400> 519

[0111]

Asn Val Val Lys Thr Val Val Thr Pro Val Tyr Tyr
1 5 10

<210> 520
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树小橡胶颗粒蛋白表位

<400> 520

Pro Arg Ile Val Leu Asp Val Ala Ser Ser Val Phe
1 5 10

<210> 521
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树小橡胶颗粒蛋白表位

<400> 521

Gln Gly Tyr Arg Val Ser Ser Tyr Leu Pro Leu Leu
1 5 10

<210> 522
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大豆 (Glycine max) 应激诱导蛋白SAM22表位

<400> 522

Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Leu Ala His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 523
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Sugi碱性蛋白前体表位

<400> 523

Ala Phe Asn Val Glu Asn Gly Asn Ala Thr Pro Gln Leu Thr Lys
1 5 10 15

<210> 524
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Sugi碱性蛋白前体表位

<400> 524

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Thr Ile Tyr Ala Ile Gly Gly
1 5 10 15

<210> 525
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Sugi碱性蛋白前体表位

<400> 525

Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn
1 5 10 15

<210> 526
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Sugi碱性蛋白前体表位

<400> 526

Cys Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly Leu Val His Val
1 5 10 15

<210> 527
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 柳杉Sugi碱性蛋白前体表位

<400> 527

[0112]

Cys Ser Asn Trp Val Trp Gln Ser Thr Gln Asp Val Phe Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 528
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 红色毛癣菌 (Trichophyton rubrum) Tri r 2 过敏原表位

<400> 528

Ala Asp Phe Ser Asn Tyr Gly Ala Val Val Asp Val Tyr Ala Pro Gly
1 5 10 15

Lys Asp Ile Thr
20

<210> 529
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 红色毛癣菌 Tri r 2 过敏原表位

<400> 529

Ala Lys Gly Val Ser Leu Val Ala Val Lys Val Leu Asp Cys Asp Gly
1 5 10 15

Ser Gly Ser Asn

20

<210> 530
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 红色毛癣菌 Tri r 2 过敏原表位

<400> 530

Ala Ser Asn Gln Ala Ala Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gly Ile Phe Met
1 5 10 15

Ala Val Ala Ala
20

<210> 531
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 红色毛癣菌 Tri r 2 过敏原表位

<400> 531

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Leu
20

[0113]

<210> 532
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 红色毛癣菌 Tri r 2 过敏原表位

<400> 532

Asp Pro Ser Ala Gly Lys Gly Val Thr Ala Tyr Ile Ile Asp Thr Gly
1 5 10 15

Ile Asp Ile Asp
20

<210> 533
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黄蜂 (Vespula vulgaris) 毒液过敏原5前体表位

<400> 533

Ala Cys Lys Tyr Gly Ser Leu Lys Pro Asn Cys Gly
1 5 10

<210> 534
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黄蜂毒液过敏原5前体表位

<400> 534

Cys Asn Tyr Gly Pro Ser Gly Asn Phe Met Asn Glu
1 5 10

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黄蜂毒液过敏原5前体表位

<400> 535

Asp Val Ala Lys Tyr Gln Val Gly Gln Asn Val Ala
1 5 10

<210> 536
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黄蜂毒液过敏原5前体表位

<400> 536

Glu Lys Trp His Lys His Tyr Leu Val Cys Asn Tyr
1 5 10

[0114]

<210> 537
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黄蜂毒液过敏原5前体表位

<400> 537

Glu Leu Ala Tyr Val Ala Gln Val Trp Ala Asn Gln
1 5 10

<210> 538
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛 11S 球蛋白样蛋白表位

<400> 538

Ala Phe Gln Ile Ser Arg Glu Glu Ala Arg Arg Leu Lys Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 539
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 山核桃 (Carya illinoensis) 11S 球蛋白表位

<400> 539

Glu Glu Ser Gln Arg Gln Ser Gln Gln Gly Gln Arg
1 5 10

<210> 540
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甜荞 (*Fagopyrum esculentum*) 13S 球蛋白表位

<400> 540

Asp Ala His Gln Pro Thr Arg Arg Val Arg Lys Gly Asp Val Val Ala
1 5 10 15

Leu Pro

<210> 541
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甜荞13S球蛋白种子贮藏蛋白1
前体 (豆球蛋白样蛋白1)表位

<400> 541

Phe Lys Gln Asn Val Asn Arg Pro Ser Arg Ala Asp
1 5 10

[0115]

<210> 542
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甜荞13S球蛋白种子贮藏蛋白3
前体 (豆球蛋白样蛋白3) (过敏原Fag e 1)表位

<400> 542

Asp Ile Ser Thr Lys Glu Ala Phe Arg Leu Lys Asn
1 5 10

<210> 543
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 腰果 (*Anacardium occidentale*) 2s 白蛋白表位

<400> 543

Cys Gln Arg Gln Phe Glu Glu Gln Gln Arg Phe Arg
1 5 10

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 芝麻 (*Sesamum indicum*) 2S 种子贮藏蛋白1表位

[0116]

<400> 544

His Phe Arg Glu Cys Cys Asn Glu Ile Arg
 1 5 10

<210> 545

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 芝麻2S种子贮藏蛋白1前体表位

<400> 545

Cys Met Gln Trp Met Arg Ser Met Arg Gly
 1 5 10

<210> 546

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 巴西果 (*Bertholletia excelsa* 2S 富含硫的种子贮藏蛋白前体 (过敏原Ber e 1)表位

<400> 546

Cys Arg Cys Glu Gly Leu Arg Met Met Met Met Arg Met Gln
 1 5 10

<210> 547

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人52 kDa Ro蛋白表位

<400> 547

Leu Glu Lys Asp Glu Arg Glu Gln Leu Arg Ile Leu Gly Glu Lys Glu
 1 5 10 15

Ala Lys Leu Ala Gln Gln Ser Gln Ala Leu Gln Glu Leu Ile Ser Glu
 20 25 30

Leu Asp Arg Arg Cys His Ser Ser
 35 40

<210> 548

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人52-kD SS-A/Ro 自身抗原表位

<400> 548

Gln Glu Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Glu
 1 5 10

<210> 549

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人5-羟色胺（血清素）受体4表位

<400> 549

Gly Ile Ile Asp Leu Ile Glu Lys Arg Lys Phe Asn Gln Asn Ser Asn
1 5 10 15

Ser Thr Tyr Cys Val
20

<210> 550

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人60 kDa 热休克蛋白，线粒体前体
表位

<400> 550

Asp Gly Val Ala Val Leu Lys Val Gly Gly
1 5 10

<210> 551

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人60 kDa SS-A/Ro 核糖核蛋白表位

[0117]

<400> 551

Glu Leu Tyr Lys Glu Lys Ala Leu Ser Val Glu Thr Glu Lys Leu Leu
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Ala Val
20

<210> 552

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人60S 酸性核糖体蛋白P0表位

<400> 552

Ala Lys Val Glu Ala Lys Glu Glu Ser Glu Glu Ser Asp Glu Asp Met
1 5 10 15

Gly Phe Gly Leu Phe Asp
20

<210> 553

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人60S 酸性核糖体蛋白P2表位

<400> 553

Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
1 5 10

<210> 554
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人64 Kd 自身抗原表位

<400> 554

Ala Thr Lys Lys Glu Glu Glu Lys Lys Gly Gly Asp Arg Asn Thr Gly
1 5 10 15

Leu Ser Arg Asp Lys Asp Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Glu Val Ala
20 25 30

Lys Lys Glu Asp Asp Glu Lys Val Lys Gly Glu Arg Arg Asn Thr Asp
35 40 45

Thr Arg
50

<210> 555
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人65 kDa 热休克蛋白表位

<400> 555

Ala Leu Leu Arg Cys Ile Pro Ala Leu Asp Ser Leu Thr Pro Ala Asn
1 5 10 15

Glu Asp Cys

<210> 556
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人乙酰胆碱受体亚基 α 前体
表位

<400> 556

Ala Ile Asn Pro Glu Ser Asp Gln Pro Asp Leu Ser Asn Phe
1 5 10

<210> 557
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 狗牙根酸性Cyn d 1 iso过敏原同工型1 前体
表位

<400> 557

Gln Asp Asp Val Ile Pro Glu Asp Trp Lys Pro Asp Thr Val Tyr Lys

[0118]

	1	5	10	15
	Ser Lys Ile Gln Phe 20			
	<210> 558			
	<211> 50			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 狗牙根酸性Cyn d 1 iso过敏原同工型 3 前体 表位			
	<400> 558			
	Glu Glu Asp Lys Leu Arg Lys Ala Gly Glu Leu Met Leu Gln Phe Arg 1 5 10 15			
	Arg Val Lys Cys Glu Tyr Pro Ser Asp Thr Lys Ile Thr Phe His Val 20 25 30			
	Glu Lys Gly Ser Ser Pro Asn Tyr Leu Ala Leu Leu Val Lys Tyr Ala 35 40 45			
	Ala Gly 50			
	<210> 559			
	<211> 8			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 智人酸性核糖体磷蛋白 (P0)表位			
	<400> 559			
	Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ala Lys 1 5			
	<210> 560			
	<211> 15			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 智人酸性核糖体磷蛋白 (P1)表位			
	<400> 560			
	Glu Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp 1 5 10 15			
	<210> 561			
	<211> 15			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 智人酸性核糖体磷蛋白 (P2)表位			
	<400> 561			
	Ala Pro Ala Ala Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ala Glu Glu Lys Lys 1 5 10 15			

<210> 562
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人肾上腺素能 β -2-受体表面表位

<400> 562

His Trp Tyr Arg Ala Thr His Gln Glu Ala Ile Asn Cys Tyr Ala Asn
1 5 10 15

<210> 563
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人内氨酰-tRNA合成酶细胞质表位

<400> 563

Phe Ile Asp Glu Pro Arg Arg Arg Pro Ile
1 5 10

<210> 564
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛白蛋白表位

[0120]

<400> 564

Pro Val Glu Ser Lys Val Thr
1 5

<210> 565
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 核桃 (*Juglans regia*) 白蛋白种子贮藏蛋白表位

<400> 565

Gly Leu Arg Gly Glu Glu Met Glu Glu Met Val Gln Ser
1 5 10

<210> 566
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 新月旋孢腔菌醇脱氢酶表位

<400> 566

Ala Val Asn Gly Asp Trp Pro Leu Pro Thr Lys Leu Pro Leu Val Gly
1 5 10 15

Gly His

<210> 567
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 产黄青霉 (*Penicillium chrysogenum*) 碱性丝氨酸蛋白酶表位
 <400> 567

Ala Asn Val Val Gln Arg Asn Ala Pro Ser Trp Gly Leu Ser Arg Ile
 1 5 10 15

Ser Ser Lys Lys Ser Gly Ala Thr Asp Tyr Val Tyr Asp Ser Thr Ala
 20 25 30

Gly Glu Gly Ile Val
 35

<210> 568
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 花生过敏原表位
 <400> 568

Asp Asp Gln Cys Gln Arg Gln Leu Gln Arg
 1 5 10

[0121]

<210> 569
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 腰果过敏原Ana o 2表位
 <400> 569

Glu Glu Ser Glu Asp Glu Lys Arg Arg Trp Gly Gln Arg Asp Asn
 1 5 10 15

<210> 570
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 花生过敏原Ara h 1, 克隆P41B前体表位
 <400> 570

Ala Lys Ser Ser Pro Tyr Gln Lys Lys Thr
 1 5 10

<210> 571
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 花生过敏原Arah3/Arah4表位
 <400> 571

Ala Gly Val Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu

	1	5	10	15
	<210>	572		
	<211>	10		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	花生过敏原Arah6表位		
	<400>	572		
	Asp Arg Gln Met Val Gln His Phe Lys Arg			
	1	5	10	
	<210>	573		
	<211>	11		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	美洲大蠊 (<i>Periplaneta americana</i>) 过敏原Cr-PI表位		
	<400>	573		
	Ile Pro Lys Gly Lys Lys Gly Gly Gln Ala Tyr			
	1	5	10	
	<210>	574		
	<211>	8		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
[0122]	<220>			
	<223>	烟曲霉菌过敏原I/a; Asp f I/a表位		
	<400>	574		
	Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys			
	1	5		
	<210>	575		
	<211>	10		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	花生过敏原II表位		
	<400>	575		
	Asp Arg Leu Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln			
	1	5	10	
	<210>	576		
	<211>	15		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	兵豆 (<i>Lens culinaris</i>) 过敏原Len c 1.0101表位		
	<400>	576		
	Ala Ile Asn Ala Ser Ser Asp Leu Asn Leu Ile Gly Phe Gly Ile			
	1	5	10	15
	<210>	577		
	<211>	12		

	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	粉尘螨过敏原Mag表位
	<400>	577
	Asp Val Glu Leu Ser Leu Arg Ser Ser Asp Ile Ala	
	1 5 10	
	<210>	578
	<211>	31
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	产黄青霉过敏原Pen n 18表位
	<400>	578
	Ala His Ile Lys Lys Ser Lys Lys Gly Asp Lys Lys Phe Lys Gly Ser	
	1 5 10 15	
	Val Ala Asn Met Ser Leu Gly Gly Gly Ser Ser Arg Thr Leu Asp	
	20 25 30	
	<210>	579
	<211>	14
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
[0123]	<220>	
	<223>	白芥子 (Sinapis alba) 过敏原Sin a 1表位
	<400>	579
	Gln Gly Pro His Val Ile Ser Arg Ile Tyr Gln Thr Ala Thr	
	1 5 10	
	<210>	580
	<211>	12
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	滇刺枣 (Ziziphus mauritiana) 过敏原Ziz m 1表位
	<400>	580
	Lys Thr Asn Tyr Ser Ser Ser Ile Ile Leu Glu Tyr	
	1 5 10	
	<210>	581
	<211>	37
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	苦荞 (Fagopyrum tataricum) 过敏原ic蛋白表位
	<400>	581
	Asp Ile Ser Thr Glu Glu Ala Tyr Lys Leu Lys Asn Gly Arg Gln Glu	
	1 5 10 15	
	Val Glu Val Phe Arg Pro Phe Gln Ser Arg Tyr Glu Lys Glu Glu Glu	
	20 25 30	

Lys Glu Arg Glu Arg
35

<210> 582
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 α 2 干扰素表位

<400> 582

Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser
1 5 10

<210> 583
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α S1 酪蛋白表位

<400> 583

Glu Asp Gln Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala Glu Ser Ile
1 5 10 15

Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn Ser Val Glu Gln Lys
20 25 30

[0124]

<210> 584
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦 (*Triticum aestivum*) α/β -麦醇溶蛋白 A-II前体表位

<400> 584

Gln Val Ser Phe Gln Gln Pro Gln Gln Gln
1 5 10

<210> 585
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦 α/β -麦醇溶蛋白 A-V表位

<400> 585

Leu Ala Leu Gln Thr Leu Pro Ala Met Cys
1 5 10

<210> 586
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 α -1型IV 胶原表位

<400> 586

Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Arg Arg Thr
1 5 10

<210> 587
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 α 1A-电压依赖性钙通道表位

<400> 587

Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu Phe Gln Ile Thr Glu
1 5 10

<210> 588
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 α -2型XI 胶原表位

<400> 588

Gly Ser Leu Asp Ser Leu Arg Arg Glu Ile Glu Gln Met Arg Arg
1 5 10 15

<210> 589
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

[0125]

<220>
<223> 牛 α 2(I)胶原表位

<400> 589

Leu Pro Gly Leu Lys Gly His Asn Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Leu
1 5 10 15

Ala Gly His His
20

<210> 590
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦 α -淀粉酶抑制剂0.28 前体 (CIII)
(WMAI-1)表位

<400> 590

Ala Tyr Pro Asp Val
1 5

<210> 591
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 α -烯醇化酶表位

<400> 591

Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val
1 5 10 15

Glu

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 α -纤维蛋白原前体表位

<400> 592

Gly Pro Arg Val Val Glu Arg His Gln Ser Ala Cys Lys Asp Ser
1 5 10 15

<210> 593
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦 α -麦醇溶蛋白表位

<400> 593

Leu Gly Gln Gly Ser Phe Arg Pro Ser Gln Gln Asn
1 5 10

[0126]

<210> 594
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -乳白蛋白表位

<400> 594

Lys Asp Leu Lys Gly Tyr Gly Gly Val Ser
1 5 10

<210> 595
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -乳白蛋白前体表位

<400> 595

Lys Cys Glu Val Phe Arg Glu Leu Lys Asp Leu Lys Gly Tyr
1 5 10

<210> 596
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 α -S1-酪蛋白表位

<400> 596

Leu Asn Glu Asn Leu Leu Arg Phe Phe Val Ala Pro Phe Pro Gln Val

	1	5	10	15
	Phe Gly Lys Glu			
	20			
	<210> 597			
	<211> 10			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 牛 α -S1-酪蛋白前体表位			
	<400> 597			
	Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala			
	1 5 10			
	<210> 598			
	<211> 10			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 牛 α -S2-酪蛋白前体表位			
	<400> 598			
	Glu Asn Leu Cys Ser Thr Phe Cys Lys Glu			
	1 5 10			
[0127]	<210> 599			
	<211> 7			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 智人抗- β -淀粉样肽免疫球蛋白重量 可变区表位			
	<400> 599			
	Ala His Ile Trp Trp Asn Asp			
	1 5			
	<210> 600			
	<211> 24			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 智人 水通道-4表位			
	<400> 600			
	Phe Cys Pro Asp Val Glu Phe Lys Arg Arg Phe Lys Glu Ala Phe Ser			
	1 5 10 15			
	Lys Ala Ala Gln Gln Thr Lys Gly			
	20			
	<210> 601			
	<211> 15			
	<212> PRT			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 花生Ara h 2.01 过敏原表位			

<400> 601

Cys Cys Asn Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met
1 5 10 15

<210> 602

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人ATP-依赖性DNA解旋酶2亚基2表位

<400> 602

Glu Glu Ala Ser Gly Ser Ser Val Thr Ala Glu Glu Ala Lys Lys Phe
1 5 10 15

Leu Ala Pro Lys
20

<210> 603

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人自身抗原表位

<400> 603

Glu Ile Arg Val Arg Leu Gln Ser Ala Ser Pro Ser Thr Arg Trp Thr
1 5 10 15

[0128]

Glu Leu Asp Asp Val Lys Arg Leu Leu Lys Gly Ser
20 25

<210> 604

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人带3阴离子转运蛋白表位

<400> 604

Leu Phe Lys Pro Pro Lys Tyr His Pro Asp Val Pro Tyr Val Lys Arg
1 5 10 15

<210> 605

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 大豆Bd 30K (34 kDa成熟种子蛋白)表位

<400> 605

Glu Asp Trp Gly Glu Asp Gly Tyr Ile Trp Ile Gln Arg Asn Thr
1 5 10 15

<210> 606

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 智人本周氏蛋白HAG表位
<400> 606

Ala Trp His Gln Gln Gln Pro
1 5

<210> 607
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦 Bet v 4表位
<400> 607

Phe Ala Arg Ala Asn Arg Gly Leu
1 5

<210> 608
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小果野蕉 β -1, 3-葡聚糖酶表位
<400> 608

Gly Leu Phe Tyr Pro Asn Lys Gln Pro
1 5

[0129]

<210> 609
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树 β -1, 3-葡聚糖酶表位
<400> 609

Gly Leu Phe Phe Pro Asp Lys Arg Pro Lys Tyr Asn Leu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 610
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄 β -1, 3-葡聚糖酶样蛋白表位
<400> 610

Ala Gly Arg Asn Ser Trp Asn Cys Asp Phe Ser Gln
1 5 10

<210> 611
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 β -2-糖蛋白1前体表位
<400> 611

[0130]

Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 612
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 β -2-糖蛋白I表位

<400> 612

Thr Leu Arg Val Tyr Lys
1 5

<210> 613
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 β -酪蛋白表位

<400> 613

Gln Ser Lys Val Leu Pro Val Pro Gln Lys Ala Val Pro
1 5 10

<210> 614
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 β -酪蛋白前体表位

<400> 614

Asp Glu Leu Gln Asp Lys Ile His Pro Phe Ala Gln
1 5 10

<210> 615
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 β -乳球蛋白表位

<400> 615

Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala Glu Lys Thr
1 5 10

<210> 616
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛 β -乳球蛋白前体表位

<400> 616

Ala Ala Ser Asp Ile Ser Leu Leu Asp Ala Gln Ser Ala Pro Leu Arg
1 5 10 15

<210> 617
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人肉毒杆菌神经毒素E型表位

<400> 617

Trp Lys Ala Pro Ser Ser Pro
1 5

<210> 618
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人大疱性类天疱疮抗原表位

<400> 618

Lys Ser Thr Ala Lys Asp Cys Thr Phe Lys Pro Asp Phe Glu Met Thr
1 5 10 15

Val Lys Glu

<210> 619
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

[0131]

<220>
<223> 智人大疱性类天疱疮抗原1同工型1/2/3/4/5/8
表位

<400> 619

Leu Thr Asp Thr Lys Thr Gly Leu His Phe Asn Ile Asn Glu Ala Ile
1 5 10 15

Glu Gln Gly Thr
20

<210> 620
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甜荞 BW 16kDa 过敏原表位

<400> 620

Glu Gly Val Arg Asp Leu Lys Glu
1 5

<210> 621
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人钙通道 α 1A亚基同工型3表位

<400> 621

Gly Asn Ile Gly Ile Asp Val Glu Asp Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu
1 5 10 15

Phe

<210> 622
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人钙蛋白酶抑制蛋白表位

<400> 622

Ala Val Cys Arg Thr Ser Met Cys Ser Ile Gln Ser Ala Pro Pro
1 5 10 15

<210> 623
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人钙网蛋白前体表位

<400> 623

Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu
1 5 10 15

[0132] Ser Lys

<210> 624
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人钙敏感受体表位

<400> 624

Phe Val Ala Gln Asn Lys Ile Asp Ser Leu Asn Leu Asp
1 5 10

<210> 625
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人半胱天冬酶-8 (Caspase-8) 前体表位

<400> 625

Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala
1 5

<210> 626
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人着丝粒蛋白A同工型a表位

[0133]

<400> 626

Gly Pro Ser Arg Arg Gly Pro Ser Leu Gly Ala Ser Ser His
1 5 10

<210> 627

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人着丝粒蛋白B80kDa表位

<400> 627

Met Gly Pro Lys Arg Arg Gln Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 628

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人着丝粒蛋白-A表位

<400> 628

Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro Ser Pro
1 5 10

<210> 629

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 垂枝桦链A桦树花粉抑制蛋白表位

<400> 629

Ala Gln Ser Ser Ser Phe Pro Gln Phe Lys Pro Gln Glu Ile Thr Gly
1 5 10 15

Ile

<210> 630

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人链A, 从血浆纯化的糖基化五域人 β 2-糖蛋白I的晶体结构表位

<400> 630

Arg Gly Gly Met Arg
1 5

<210> 631

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人链H, 具有铰链缺失的人免疫球蛋白的三维结构表位

<400> 631

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
1 5

<210> 632

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胆固醇侧链裂解酶P450scc (EC
1.14.15.67)表位

<400> 632

Phe Asp Pro Glu Asn Phe Asp Pro Thr Arg Trp Leu Ser Lys Asp Lys
1 5 10 15

Asn Ile Thr Tyr Phe Arg Asn Leu Gly Phe Gly
20 25

<210> 633

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人柠檬酸合成酶表位

<400> 633

Ala Leu Lys His Leu Pro Asn Asp Pro Met
1 5 10

[0134]

<210> 634

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人紧密连接蛋白 (claudin) 11表位

<400> 634

Ala His Arg Glu Thr
1 5

<210> 635

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人凝血因子VIII前体表位

<400> 635

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr
1 5 10

<210> 636

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 虹鳉 (Oncorhynchus mykiss) 胶原 a2(I)表位

<400> 636

Met Lys Gly Leu Arg Gly His Gly Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro
 1 5 10 15

Asn Gly Pro Ser
 20

<210> 637

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胶原 α -1(II)链表位

<400> 637

Ala Arg Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Thr Gly Phe Pro
 1 5 10

<210> 638

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胶原 α -1(VII)链前体表位

<400> 638

Gly Thr Leu His Val Val Gln Arg
 1 5

[0135]

<210> 639

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胶原 α -1(XVII)链表位

<400> 639

Arg Ser Ile Leu Pro Tyr Gly Asp Ser Met Asp Arg Ile Glu Lys Asp
 1 5 10 15

Arg Leu Gln Gly Met Ala Pro
 20

<210> 640

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人胶原 α -3(IV)链表位

<400> 640

Thr Ala Ile Pro Ser Cys Pro Glu Gly Thr Val Pro Leu Tyr Ser
 1 5 10 15

<210> 641

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胶原VII表位

<400> 641

Ile Ile Trp Arg Ser Thr Gln Gly
1 5

<210> 642
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛胶原I型 α 2表位

<400> 642

Ala Pro Gly Pro Asp Gly Asn Asn Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Leu
1 5 10 15

Gln Gly Val Gln Gly Gly Lys Gly Glu Gln Gly Pro Ala Gly Pro Pro
20 25 30

Gly Phe Gln Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Thr Ala Gly Glu
35 40 45

<210> 643
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0136]

<220>
<223> 智人胶原II型 α 1表位

<400> 643

Pro Pro Gly Pro Thr Gly Ala Ser Gly
1 5

<210> 644
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胶原II型 α 1同工型1前体表位

<400> 644

Ala Arg Gly Leu Thr Gly Arg Pro Gly Asp Ala
1 5 10

<210> 645
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人胶原II型 α 1同工型2前体表位

<400> 645

Leu Val Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Phe Pro
1 5 10

- <210> 646
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人补体C1q亚成分亚基A表位
- <400> 646
Lys Gly Glu Gln Gly Glu Pro Gly Ala
1 5
- <210> 647
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人凝集蛋白 (Condensin) -2复合体亚基D3表位
- <400> 647
Pro Thr Pro Glu Thr Gly Pro Leu Gln Arg
1 5 10
- <210> 648
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 花生羽扇豆蛋白 (Conglutin) -7前体表位
- [0137] <400> 648
Ala Ala His Ala Ser Ala Arg Gln Gln Trp Glu Leu Gln Gly Asp
1 5 10 15
- <210> 649
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 美洲大蠊 Cr-PII过敏原表位
- <400> 649
Ile Arg Ser Trp Phe Gly Leu Pro
1 5
- <210> 650
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 新月旋孢腔菌细胞色素c表位
- <400> 650
Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys
1 5 10
- <210> 651
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
 <223> 褐家鼠细胞色素P450 3A1表位
 <400> 651
 Asp Met Val Leu Asn Glu Thr Leu Arg Leu
 1 5 10

<210> 652
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人细胞骨架相关蛋白5同工型b表位
 <400> 652
 Cys Gln Ala Leu Val Arg Met Leu Ala Lys Lys Pro Gly Trp Lys
 1 5 10 15

<210> 653
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 粉尘螨Der f 2表位
 <400> 653
 Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg Asp
 1 5

[0138]

<210> 654
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 粉尘螨Der f 7 过敏原表位
 <400> 654
 His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Gly Val Leu
 1 5 10 15

<210> 655
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 粉尘螨 Der p 1 过敏原表位
 <400> 655
 Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile
 1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu
 20 25 30

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val
 35 40

<210> 656

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨 Der p 7 过敏原多肽
表位

<400> 656

His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Ala Val Leu
1 5 10 15

<210> 657
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人桥粒芯蛋白 (Desmoglein) -1表位

<400> 657

Arg Glu Trp Ile Lys Phe Ala Ala Ala Cys Arg Glu
1 5 10

<210> 658
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人桥粒芯蛋白-3前体表位

<400> 658

[0139]

Arg Glu Trp Val Lys Phe Ala Lys Pro Cys Arg Glu
1 5 10

<210> 659
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人桥粒芯蛋白-3 前蛋白原表位

<400> 659

Ser Gln Glu Pro Ala Gly Thr Pro Met Phe Leu Leu Ser Arg Asn Thr
1 5 10 15

Gly Glu Val Arg Thr Leu Thr Asn Ser Leu Asp Arg Glu Gln
20 25 30

<210> 660
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人桥粒斑蛋白 (desmoplakin) 表位

<400> 660

Gly Asn Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Phe Ser
1 5 10

<210> 661

	<211> 20
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人桥粒斑蛋白同工型II表位
	<400> 661
	Leu Val Asp Arg Lys Thr Gly Ser Gln Tyr Asp Ile Gln Asp Ala Ile
	1 5 10 15
	Asp Lys Gly Leu
	20
	<210> 662
	<211> 18
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶(二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶的E2成分), 同工型 CRA_a表位
	<400> 662
	Ala Glu Ile Glu Thr Asp Lys Ala Thr Ile Gly Phe Glu Val Gln Glu
	1 5 10 15
	Glu Gly
	<210> 663
	<211> 17
[0140]	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人DNA拓扑异构酶I表位
	<400> 663
	Gly Val Pro Ile Glu Lys Ile Tyr Asn Lys Thr Gln Arg Glu Lys Phe
	1 5 10 15
	Ala
	<210> 664
	<211> 20
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 智人DNA拓扑异构酶I表位
	<400> 664
	Glu Leu Asp Gly Gln Glu Tyr Val Val Glu Phe Asp Phe Leu Gly Lys
	1 5 10 15
	Asp Ser Ile Arg
	20
	<210> 665
	<211> 20
	<212> PRT
	<213> 人工序列

<220>
<223> 智人DNA拓扑异构酶II β 表位

<400> 665

His Pro Met Leu Pro Asn Tyr Lys Asn Phe Lys Gly Thr Ile Gln Glu
1 5 10 15

Leu Gly Gln Asn
20

<210> 666
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智 DNA指导的RNA聚合酶II亚基RPB1表位

<400> 666

Tyr Ser Pro Thr Ser Pro Ser
1 5

<210> 667
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人E3 泛素-蛋白连接酶TRIM9同工型2表位

<400> 667

[0141]

Ala Phe Asn Lys Thr Gly Val Ser Pro Tyr Ser Lys Thr Leu Val Leu
1 5 10 15

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

Leu Arg Gly Ile
35

<210> 668
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 白色念珠菌烯醇化酶 1 (2-磷酸甘油酸脱水酶)
(2-磷酸-D-甘油酸-脱水酶)表位

<400> 668

Gln Ala Ala Asn Asp Ser Tyr Ala Ala Gly Trp Gly Val Met Val Ser
1 5 10 15

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

Gly Leu Arg Ser Gly Gln Ile
35

<210> 669
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人烯醇化酶1变体表位

<400> 669

Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val
1 5 10 15

<210> 670
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树ENSP样蛋白表位

<400> 670

Phe Pro Leu Ile Thr Cys Cys Gly Tyr Gly Gly Lys Tyr Asn Phe Ser
1 5 10 15

Val Thr Ala Pro Cys
20

<210> 671
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

[0142]

<220>
<223> 智人包斑蛋白 (envoplakin) 表位

<400> 671

Ala Gly Glu Thr Lys Pro Ser Ser Ser Leu Ser Ile Gly Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ser Lys Ser Pro
20

<210> 672
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 甜芥 Fag e 1表位

<400> 672

Ala Val Val Leu Lys Ala Gly Asn Glu Gly Leu Glu
1 5 10

<210> 673
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人Fas AMA表位

<400> 673

Cys Val Pro
1

<210> 674
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人FGA蛋白表位

<400> 674

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

Gln Lys

<210> 675
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人FGB蛋白表位

<400> 675

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

Leu Arg Pro Ala
20

[0143]

<210> 676
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人纤维蛋白 β 表位

<400> 676

Ala Asn Lys Tyr Gln Ile Ser Val Asn Lys Tyr Arg Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Asn Ala Leu

<210> 677
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人纤维蛋白原 α 链同工型 α 前蛋白原
表位

<400> 677

Asp Ser Pro Gly Ser Gly Asn Ala Arg Pro Asn Asn Pro Asp Trp
1 5 10 15

<210> 678
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 智人纤维蛋白原 α 链前体表位

<400> 678

Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly Val Arg Gly Pro Arg Val Val Glu Arg
 1 5 10 15

His

<210> 679

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人纤维蛋白原 α 链前蛋白原同工型 α 表位

<400> 679

Asp His Glu Gly Thr His Ser Thr Lys Arg Gly His Ala Lys Ser Arg
 1 5 10 15

Pro Val Arg Gly
 20

<210> 680

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

[0144]

<220>

<223> 智人纤维蛋白原 β 链表位

<400> 680

Pro Arg Lys Gln Cys Ser Lys Glu Asp Gly Gly Gly Trp Trp Tyr
 1 5 10 15

<210> 681

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人纤维蛋白原 β 链同工型 CRA_d表位

<400> 681

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

Lys

<210> 682

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人纤维蛋白原 β 链同工型 CRA_i表位

<400> 682

Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Tyr Arg Ala Arg Pro Ala Lys
20

<210> 683
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人纤连蛋白前体表位

<400> 683

Leu Thr Ser Arg Pro Ala
1 5

<210> 684
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人丝聚蛋白 (filaggrin) 表位

<400> 684

Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu
1 5 10 15

Gly His

[0145]

<210> 685
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人卵泡抑素相关蛋白1表位

<400> 685

Leu Lys Phe Val Glu Gln Asn Glu
1 5

<210> 686
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人叉头蛋白E3表位

<400> 686

Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Gly Arg Arg
1 5 10

<210> 687
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人GAD65自身抗原谷氨酸脱羧酶
表位

<400> 687

Ala Pro Ala Met Ile Pro Pro
1 5

<210> 688

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 小麦 γ -麦醇溶蛋白前体表位

<400> 688

Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln Gln
1 5 10

<210> 689

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 摇蚊珠蛋白 CTT-III表位

<400> 689

Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu
1 5 10 15

Asp Thr Phe Phe Gly
20

[0146]

<210> 690

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 摇蚊珠蛋白CTT-III前体表位

<400> 690

Gly Val Thr His Asp Gln Leu Asn Asn Phe Arg
1 5 10

<210> 691

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 摇蚊珠蛋白CTT-IV前体表位

<400> 691

Lys Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr
1 5 10 15

Leu Asp Ala Phe Phe Gly Met
20

<210> 692

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 摇蚊珠蛋白CTT-VI前体表位

<400> 692

Ile Val Ser Phe Leu Ser Glu Val Ile Ser Leu Ala Gly Ser Asp Ala
1 5 10 15

Asn Ile Pro Ala Ile Gln Asn Leu Ala Lys Glu Leu Ala Thr Ser His
20 25 30

Lys Pro Arg
35

<210> 693

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 摇蚊珠蛋白CTT-VIII表位

<400> 693

Ile Val Gly Phe Phe Ser Glu Val Ile Gly Leu Ile Gly Asn Pro Glu
1 5 10 15

Asn Arg Pro Ala Leu Lys Thr Leu Ile Asp Gly Leu Ala Ser Ser His
20 25 30

Lys Ala Arg
35

[0147]

<210> 694

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树葡聚糖endo-1, 3- β -葡糖苷酶, 碱性膜泡同工型表位

<400> 694

Ala Trp Leu Ala Gln Phe Val Leu Pro
1 5

<210> 695

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人谷氨酸脱羧酶表位

<400> 695

Phe Arg Glu Arg Gln Ser Ser Lys Asn Leu Leu Ser Cys Glu Asn Ser
1 5 10 15

Asp Arg Asp Ala
20

<210> 696

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人谷氨酸脱羧酶1表位

<400> 696

Met Ala Ser Ser Thr Pro Ser Ser Ser Ala Thr Ser Ser Asn Ala Gly
1 5 10 15

Ala Asp Pro Asn
20

<210> 697

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人谷氨酸脱羧酶2表位

<400> 697

Pro Gly Ser Gly Phe Trp Ser Phe Gly Ser Glu Asp Gly Ser Gly Asp
1 5 10 15

Ser Glu Asn

<210> 698

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人谷氨酸受体, 离子型, N-甲基-D-天门冬氨酸
2A表位

<400> 698

Ser Val Ser Tyr Asp Asp Trp Asp Tyr Ser Leu Glu Ala Arg Val
1 5 10 15

<210> 699

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人谷胱甘肽过氧化物酶 GI表位

<400> 699

Asn Glu His Pro Val Phe Ala Tyr Leu Lys Asp Lys Leu Pro
1 5 10

<210> 700

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 小麦麦谷蛋白, 高分子量亚基DX5
表位

<400> 700

Ala Gln Gly Gln Gln Pro Gly Gln Gly Gln Gln Gly Gln Gln
1 5 10

[0148]

- <210> 701
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 小麦麦谷蛋白, 高分子量亚基DX5
前体表位
- <400> 701
- Gln Gln Pro Gly Gln
1 5
- <210> 702
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 小麦麦谷蛋白, 低分子量亚基
前体表位
- <400> 702
- Gln Gln Gln Pro Pro
1 5
- <210> 703
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
- [0149] <220>
<223> 菜豆富含甘氨酸细胞壁结构蛋白1.8
前体表位
- <400> 703
- Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly
1 5 10 15
- <210> 704
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 花生大豆球蛋白 (Glycinin) 表位
- <400> 704
- Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro
1 5 10 15
- <210> 705
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 大豆大豆球蛋白G1前体表位
- <400> 705
- Gly Ala Ile Val Thr Val Lys Gly Gly Leu Ser Val Ile
1 5 10

<210> 706
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大豆大豆球蛋白G2前体表位

<400> 706

Ala Leu Ser Arg Cys Thr Leu Asn Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro
1 5 10 15

<210> 707
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 绒毛草 (Holcus lanatus) V组过敏原表位

<400> 707

Ala Asn Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Glu Ala Ala
1 5 10 15

<210> 708
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人Gu蛋白表位

<400> 708

[0150]

Ile Asp Ala Pro Lys Pro Lys Lys Met Lys Lys Glu Lys Glu Met Asn
1 5 10 15

Gly Glu Thr Arg Glu Lys Ser Pro Lys Leu Lys Asn Gly Phe Pro His
20 25 30

Pro Glu Pro Asp Cys Asn
35

<210> 709
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人H1组蛋白家族成员0表位

<400> 709

Lys Glu Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Lys Pro Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 710
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人热休克60kDa蛋白1 (chaperonin)表位

[0151]

<400> 710

Ala Tyr Ala Lys Asp Val Lys Phe Gly Ala Asp Ala
1 5 10

<210> 711

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人热休克蛋白HSP90- β 表位

<400> 711

Gly Leu Glu Leu Pro Glu
1 5

<210> 712

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人高迁移率族蛋白17表位

<400> 712

Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys Gly Glu Lys Val Pro Lys Gly Lys
1 5 10 15

<210> 713

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人高迁移率族蛋白B1表位

<400> 713

Ala Lys Gly Lys Pro Asp Ala Ala Lys Lys Gly Val Val Lys Ala Glu
1 5 10 15Lys Ser Lys Lys Lys Lys
20

<210> 714

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人高迁移率族框2表位

<400> 714

Phe Glu Asp Met Ala Lys Ser Asp Lys Ala Arg Tyr Asp Arg Glu
1 5 10 15

<210> 715

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人组氨酰 tRNA合成酶细胞质表位

<400> 715

Ala Glu Arg Ala Ala Leu Glu Glu Leu Val Lys Leu Gln Gly Glu Arg
1 5 10 15

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

Glu Val Ala Lys Leu Leu Lys Leu Lys Ala Gln
35 40

<210> 716

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人组蛋白H1.4表位

<400> 716

Ser Glu Thr Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Glu Lys
1 5 10 15

<210> 717

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人组蛋白H1b表位

[0152]

<400> 717

Lys Pro Lys Ala Ala Lys Pro Lys Lys Ala Ala Ala Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 718

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人组蛋白H2A.Z表位

<400> 718

Gly Lys Ala Lys Thr Lys Ala Val Ser Arg Ser Gln Arg Ala Gly Leu
1 5 10 15

Gln Phe Pro Val
20

<210> 719

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人组蛋白H3表位

<400> 719

Leu Pro Phe Gln Arg Leu Val Arg Glu Ile Ala Gln Asp Phe Lys
1 5 10 15

<210> 720

[0153]

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人组蛋白H3样着丝粒蛋白A表位

<400> 720

Lys Pro Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro
1 5 10

<210> 721
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLAI类组织相容性抗原, B-27 α
链前体表位

<400> 721

Lys Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg
1 5

<210> 722
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLA-B27表位

<400> 722

Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg Glu Asp Leu Arg Thr Leu Leu Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 723
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HLA-DR3表位

<400> 723

Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln
1 5 10 15

Lys Arg Gly Arg
20

<210> 724
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人HMG-17表位

<400> 724

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

<210> 725

- <211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人HNRNPA2B1蛋白表位
- <400> 725
Glu Thr Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gln
1 5 10
- <210> 726
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人假定的蛋白表位
- <400> 726
Ala Asn Glu Asp Ala Ala Gln Gly Ile Ala Asn Trp Asp Ala Val Gln
1 5 10 15
Asp Ile Ala Asn Glu Asp Gly Phe His Gly Ile Asp Ile Glu Asp Ala
20 25 30
Ala Gln Gly
35
- [0154] <210> 727
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 稻 (Oryza sativa) 粳型 (Japonica Group) 假定的蛋白表位
- <400> 727
Ala Phe Asn His Phe Gly Ile Gln Leu Val Gln Arg
1 5 10
- <210> 728
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人Ig α -1 链C区表位
- <400> 728
Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr
1 5 10 15
Pro Ser Pro Ser
20
- <210> 729
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人Ig γ -1 链C区表位

	<400>	729
	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp	
	1	5
	<210>	730
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人Ig γ -3 链C区表位
	<400>	730
	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr	
	1	5
	<210>	731
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人Ig重链V-III区 (ART)表位
	<400>	731
	Cys Ser Val Met His Glu Gly	
	1	5
[0155]	<210>	732
	<211>	16
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人Ig λ 链V-II区 MGC表位
	<400>	732
	Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr	
	1	5 10 15
	<210>	733
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人Ig L-链V-区表位
	<400>	733
	Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe	
	1	5
	<210>	734
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人免疫球蛋白重量表位
	<400>	734
	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu	
	1	5

<210> 735
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人免疫球蛋白轻链表位

<400> 735

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
 1 5 10 15

<210> 736
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人免疫球蛋白轻链可变区表位

<400> 736

Ala Gly Glu Lys Val Thr Met
 1 5

<210> 737
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人胰岛素前体表位

[0156]

<400> 737

Thr Ser Ile
 1

<210> 738
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人整联蛋白 α -6表位

<400> 738

Leu Lys Arg Asp Met Lys Ser Ala His Leu Leu Pro Glu His
 1 5 10

<210> 739
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人整联蛋白 β -3前体表位

<400> 739

Cys Ala Pro Glu Ser Ile Glu Phe Pro Val Ser Glu Ala Arg Val Leu
 1 5 10 15

Glu Asp

<210> 740
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人干扰素 α 2表位

<400> 740

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr
 1 5 10

<210> 741
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人干扰素 α A表位

<400> 741

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile
 1 5 10

<210> 742
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人干扰素 β 前体表位

<400> 742

[0157]

His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr
 1 5 10

<210> 743
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人干扰素- α 2表位

<400> 743

Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser
 1 5 10

<210> 744
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人胰岛淀粉样多肽前体表位

<400> 744

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

Leu Asn His Leu Lys Ala Thr Pro Ile Glu Ser His Gln Val Glu Lys
 20 25 30

Arg Lys Cys Asn Thr

35

<210> 745
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛Kappa-酪蛋白前体表位

<400> 745

Ala Lys Tyr Ile Pro Ile Gln Tyr Val Leu Ser Arg Tyr Pro
1 5 10

<210> 746
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人Ku 抗原表位

<400> 746

Arg Gly Asp Gly Pro Phe Arg Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 747
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0158] <220>
<223> 智人白三烯 B4 受体2表位

<400> 747

Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp Gly
1 5 10 15

<210> 748
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人肝脏组蛋白H1e表位

<400> 748

Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Pro Lys Lys
1 5 10

<210> 749
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人狼疮La蛋白表位

<400> 749

Ala Gln Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Val Gln Phe Gln Gly Lys Lys
1 5 10 15

Thr Lys Phe Ala Ser Asp Asp
20

<210> 750
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人淋巴细胞活化基因3蛋白前体
 表位

<400> 750

Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His
 1 5 10 15

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr
 20 25 30

<210> 751
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人m3草毒碱胆碱能受体表位

<400> 751

Glu Pro Thr Ile Thr Phe Gly Thr Ala Ile
 1 5 10

[0159]

<210> 752
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 互隔交链孢菌 (Alternaria alternata) 主要过敏原Alt a 1前体表位

<400> 752

Ala Asp Pro Val Thr Thr Glu Gly Asp Tyr Val Val Lys Ile Ser Glu
 1 5 10 15

Phe Tyr Gly Arg
 20

<210> 753
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 简单异尖线虫 (Anisakis simplex) 主要过敏原Ani s 1表位

<400> 753

Cys Lys Met Pro Asp Arg Gly Ala Cys Ala Leu Gly Lys Lys Pro
 1 5 10 15

<210> 754
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 烟曲霉菌主要过敏原Asp f 1表位

<400> 754

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg Tyr
1 5 10

<210> 755

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 烟曲霉菌主要过敏原Asp f 2表位

<400> 755

Ala His Ile Leu Arg Trp Gly Asn Glu Ser
1 5 10

<210> 756

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 牛主要过敏原 β -乳球蛋白表位

<400> 756

Leu Gln Lys Trp Glu Asn Asp Glu Cys Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala
1 5 10 15

Glu Lys Thr Lys
20

[0160]

<210> 757

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫主要过敏原I多肽链1前体
表位

<400> 757

Asp Ala Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 758

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫主要过敏原I多肽链2前体
表位

<400> 758

Glu Pro Glu Arg Thr Ala Met Lys Lys Ile Gln Asp Cys Tyr
1 5 10

<210> 759

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫主要过敏原I, 多肽链1表位

<400> 759

Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu Cys
1 5 10

<210> 760

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蝾螺 (Turbo cornutus) 主要过敏原Tur c1 - 蝾螺表位

<400> 760

Leu Glu Asp Glu Leu Leu Ala Glu Lys Glu Lys Tyr Lys Ala Ile Ser
1 5 10 15

Asp Glu Leu Asp Gln Thr Phe Ala Glu Leu Ala Gly Tyr
20 25

<210> 761

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 尘螨主要室尘过敏原表位

<400> 761

Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val
1 5 10 15

[0161]

Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His
20 25

<210> 762

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树主要乳胶过敏原Hev b 5表位

<400> 762

Ala Pro Pro Ala Ser Glu Gln Glu Thr
1 5

<210> 763

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 尘螨主要螨粪便过敏原Der p 1
表位

<400> 763

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile
1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu
20 25 30

Ala Leu Ala Gln Pro Gln Arg Tyr Cys Arg His
35 40

<210> 764
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄主要花粉过敏原表位

<400> 764

Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu
1 5 10

<210> 765
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦主要花粉过敏原Bet v 1-A表位

<400> 765

Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala
1 5 10

<210> 766
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0162]

<220>
<223> 扁柏主要花粉过敏原Cha o 1 前体
表位

<400> 766

Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly
1 5 10

<210> 767
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 欧洲榛主要花粉过敏原Cor a 1表位

<400> 767

Tyr Val Leu Asp Gly Asp Lys Leu Leu Pro Lys Val Ala Pro Gln Ala
1 5 10 15

Leu

<210> 768
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 绒毛草主要花粉过敏原Hol 1 1前体表位

<400> 768

Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp
1 5 10 15

Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp
20 25

<210> 769
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德州雪松 (Juniperus ashei) 主要花粉过敏原Jun a 1前体表位

<400> 769

Ala Phe Asn Gln Phe Gly Pro Asn Ala Gly Gln Arg
1 5 10

<210> 770
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 油橄榄主要花粉过敏原Ole e 1表位

<400> 770

Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp Val Lys
1 5 10 15

[0163]

Pro Ser Leu Lys Phe Ile Leu Asn Thr Val Asn Gly Thr Thr Arg Thr
20 25 30

Val Asn

<210> 771
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 苹果mal d 3表位

<400> 771

Arg Thr Thr Ala Asp Arg Gln Thr Ala
1 5

<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MBP蛋白表位

<400> 772

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 773
<211> 30

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人黑色素浓集激素受体1同工型CRA_a表位

<400> 773

Ala Glu His Ala Ser Arg Met Ser Val Leu Arg Ala Lys Pro Met Ser
1 5 10 15

Asn Ser Gln Arg Leu Leu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Pro Pro
20 25 30

<210> 774
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人黑素细胞蛋白Pmel 17前体表位

<400> 774

Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr Pro Gly Gln Ala Pro
1 5 10 15

<210> 775
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0164]

<220>
<223> 智人MHC II类 HLA-DRB1表位

<400> 775

Glu Gln Arg Arg Ala Ala
1 5

<210> 776
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人MHC HLA-DR1-β表位

<400> 776

Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala
20

<210> 777
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 热带无爪螨 (Blomia tropicalis) 螨虫过敏原Blo t 5表位

<400> 777

Glu Glu Ala Gln Thr Leu Ser Lys Ile Leu Leu Lys Asp Leu Lys Glu
1 5 10 15

<210> 778
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der f 2 前体表位

<400> 778

Asp Pro Cys Ile Ile
1 5

<210> 779
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 粉尘螨2组螨过敏原Der p 2前体表位

<400> 779

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys
1 5 10 15

<210> 780
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 害嗜鳞螨2组螨过敏原Lep d 2 前体表位

[0165] <400> 780

Ala Ala Asn Gln Asp Thr Ala Lys Val Thr Ile Lys Val Leu Ala Lys
1 5 10 15

Val Ala Gly Thr Thr Ile Gln Val Pro Gly Leu Glu Thr Asp Gly Cys
20 25 30

Lys

<210> 781
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦单体 α -淀粉酶抑制剂表位

<400> 781

Ala Ala Ser Val Pro Glu
1 5

<210> 782
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人毒蕈碱乙酰胆碱受体M1表位

<400> 782

Gln Tyr Leu Val Gly Glu Arg Thr Val Leu Ala Gly Gln Cys Tyr Ile
1 5 10 15

Gln Phe Leu Ser Gln
20

<210> 783
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人髓鞘相关糖蛋白表位

<400> 783

Asp Ser Tyr Thr Leu Thr Glu Glu Leu Ala Tyr Ala Glu Ile Arg Val
1 5 10 15

Lys

<210> 784
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人髓磷脂碱性蛋白表位

<400> 784

[0166] Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys
1 5 10

<210> 785
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白表位

<400> 785

Ala Leu Val Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly
1 5 10 15

Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu Leu Gly Trp
20 25

<210> 786
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白同工型 α 6 前体表位

<400> 786

His Arg Thr Phe Glu
1 5

<210> 787
<211> 5
<212> PRT

[0167]

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓鞘蛋白脂质蛋白表位

<400> 787

Ala Asp Ala Arg Met
1 5

<210> 788

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓鞘相关糖蛋白前体表位

<400> 788

Gly His Trp Gly Ala Trp Met Pro Ser Ser Ile Ser Ala Phe Glu Gly
1 5 10 15Thr Cys Val Ser Ile
20

<210> 789

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓鞘-少突胶质细胞糖蛋白前体表位

<400> 789

Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val
1 5 10 15Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile
20 25

<210> 790

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人成髓细胞素前体表位

<400> 790

Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala
1 5

<210> 791

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人髓过氧化物酶表位

<400> 791

Gly Ser Ala Ser Pro Met Glu Leu Leu Ser
1 5 10

	<210>	792
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人肌球蛋白-11表位
	<400>	792
	Ala Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Thr Leu Asp Ser Thr Ala Thr Gln	
	1 5 10 15	
	Gln Glu Leu Arg	
	20	
	<210>	793
	<211>	8
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人神经丝重链多肽 (NF-H) (神经丝三联体H蛋白) (200 kDa 神经丝蛋白) 表位
	<400>	793
	Ala Lys Ser Pro Glu Lys Ala Lys	
	1 5	
[0168]	<210>	794
	<211>	16
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人烟碱乙酰胆碱受体 α 亚基 AChR α 亚基表位
	<400>	794
	Glu Val Asn Gln Ile Val Thr Thr Asn Val Arg Leu Lys Gln Gln Trp	
	1 5 10 15	
	<210>	795
	<211>	10
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人非组蛋白染色体蛋白HMG-17表位
	<400>	795
	Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala	
	1 5 10	
	<210>	796
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	杏 (Prunus armeniaca) 非特异性脂质转移蛋白1表位
	<400>	796
	Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu	
	1 5	

<210> 797
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 杏非特异性脂质转移蛋白1 (LTP 1)
 (主要过敏原Pru ar 3)表位

<400> 797

Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Arg Thr Ala Cys Asn Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 798
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 李 (Prunus domestica) 非特异性脂质转移蛋白1 (LTP 1)
 (主要过敏原Pru d 3)表位

<400> 798

Leu Ala Arg Thr Thr Ala Asp Arg Arg Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys
 1 5 10 15

Gln Leu

[0169]

<210> 799
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 苹果非特异性脂质转移蛋白前体
 (LTP) (过敏原Mal d 3)表位

<400> 799

Ala Asp Arg Gln Thr Ala Cys Asn Cys Leu Lys Asn Leu Ala Gly
 1 5 10 15

<210> 800
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人NR2亚基NMDA受体表位

<400> 800

Asp Trp Glu Tyr Ser Val Trp Leu Ser Asn
 1 5 10

<210> 801
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 智人核自身抗原Sp-100同工型1表位

<400> 801

Glu Val Phe Ile Ser Ala Pro Arg

	1	5
	<210> 802	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 油橄榄 Ole e 1蛋白表位	
	<400> 802	
	Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His	
	1	10
	<210> 803	
	<211> 25	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 油橄榄 Ole e 1.0102蛋白表位	
	<400> 803	
	Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln	
	1	15
	Val Tyr Cys Asp Thr Cys Arg Ala Gly	
	20	25
[0170]	<210> 804	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 小麦 ω 麦醇溶蛋白贮藏蛋白表位	
	<400> 804	
	Gln Gln Pro Gln Gln Ser Phe Pro Gln Gln	
	1	10
	<210> 805	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 小麦 ω-5麦醇溶蛋白表位	
	<400> 805	
	Gln Gln Phe His Gln Gln Gln	
	1	5
	<210> 806	
	<211> 35	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 烟曲霉菌米谷蛋白 (Oryzin) 前体表位	
	<400> 806	
	Ala Ser Asn Thr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Asn Ala Leu Thr Val Ala	
	1	15

Ala Ile Asn Lys Ser Asn Ala Arg Ala Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Ser
20 25 30

Val Val Asp
35

<210> 807
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵白蛋白表位

<400> 807

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys
1 5

<210> 808
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵类粘蛋白表位

<400> 808

Cys Asn Phe Cys Asn Ala Val Val Glu Ser
1 5 10

[0171]

<210> 809
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡卵类粘蛋白前体表位

<400> 809

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys
1 5 10

<210> 810
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大豆P34可能的硫醇蛋白酶前体表位

<400> 810

Ala Ser Trp Asp Trp Arg Lys Lys Gly Val
1 5 10

<210> 811
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大豆P34可能的硫醇蛋白酶 前体; Gly m 1
表位

<400> 811

Pro Gln Glu Phe Ser Lys Lys Thr Tyr Gln
1 5 10

<210> 812

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人p70自身抗原表位

<400> 812

Glu Ala Leu Thr Lys His Phe Gln Asp
1 5

<210> 813

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人PADT-H蛋白表位

<400> 813

Lys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Asp Gln Lys Val Gln Ile Ser Tyr
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Lys
20

[0172]

<210> 814

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 欧蓍草Par j表位

<400> 814

Gly Thr Ser Ser Cys Arg Leu Val Pro
1 5

<210> 815

<211> 47

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 热带无爪螨副肌球蛋白表位

<400> 815

Glu Lys Leu Arg Asp Gln Lys Glu Ala Leu Ala Arg Glu Asn Lys Lys
1 5 10 15

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

Arg Arg Ile His Glu Gln Glu Ile Glu Ile Lys Arg Leu Glu Asn
35 40 45

<210> 816

- <211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 鳕鱼 (*Gadus morhua callarias*) 小白蛋白 β 表位
- <400> 816
- Ala Ala Glu Ala Ala Cys Phe Lys
1 5
- <210> 817
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 鲑 (*Salmo salar*) 小白蛋白样1表位
- <400> 817
- Ala Asp Ile Lys Thr Ala Leu Glu Ala Arg Lys Ala Ala Asp Thr
1 5 10 15
- <210> 818
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 德州雪松病程相关蛋白前体表位
- <400> 818
- [0173] Ala Asp Ile Asn Ala Val Cys Pro Ser Glu Leu Lys
1 5 10
- <210> 819
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 烟草 (*Nicotiana tabacum*) 果胶裂解酶表位
- <400> 819
- Ala Tyr Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Asp Gln Arg
1 5 10
- <210> 820
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 小果野蕉AAA组果胶裂解酶2表位
- <400> 820
- Ala Phe Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg
1 5 10
- <210> 821
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>

- <223> 褐虾 (*Farfantepenaeus aztecus*) Pen a 1 过敏原表位
- <400> 821
- Ala Asn Ile Gln Leu Val Glu Lys Asp Lys Ala Leu Ser Asn Ala
1 5 10 15
- <210> 822
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 粉尘螨肽酶1前体 (Major mite fecal 过敏原Der p 1) (过敏原Der p I)表位
- <400> 822
- Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile
1 5 10 15
- Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Val Asn Lys Ile Arg Glu
20 25 30
- Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val
35 40
- <210> 823
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
- [0174] <220>
<223> 智人中心粒周物质1蛋白表位
- <400> 823
- Lys Asp Cys
1
- <210> 824
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人旁血小板溶蛋白 (Periplakin) 表位
- <400> 824
- Ile His Asp Arg Lys Ser Gly Lys Lys Phe Ser Ile Glu Glu Ala Leu
1 5 10 15
- Gln Ser Gly Arg
20
- <210> 825
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 意大利蜂磷脂酶A2前体表位
- <400> 825
- Leu Ile Asp Thr Lys Cys Tyr Lys Leu Glu His Pro Val Thr Gly Cys
1 5 10 15

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

Lys Pro Lys Val Tyr Gln Trp Phe Asp Leu Arg Lys Tyr
35 40 45

<210> 826

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 澳洲蚂蚁 (*Myrmecia pilosula*) Pilosulin-1 前体 (主要过敏原Myr p 1)
(Myr p I)表位

<400> 826

Lys Glu Ala Ile Pro Met Ala Val Glu Met Ala Lys Ser Gln
1 5 10

<210> 827

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人血浆蛋白酶 C1抑制剂前体表位

<400> 827

Ala Ser Ala Ile Ser Val Ala Arg
1 5

[0175]

<210> 828

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人血小板糖蛋白IIIa表位

<400> 828

Arg Ala Arg Ala Lys Trp
1 5

<210> 829

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人含丛状蛋白结构域11同工型 CRA_b表位

<400> 829

Asn Cys Ser Trp Cys His Val Leu Gln Arg Cys Ser
1 5 10

<210> 830

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人PM/Sc1 100kD 核仁蛋白表位

<400> 830

Cys Ile Ala Ala Lys Lys Ile Lys Gln Ser Val Gly Asn Lys Ser
1 5 10 15

<210> 831

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 垂枝桦 Polcalcin Bet v 4表位

<400> 831

Phe Gly Arg Ala Asn Arg Gly Leu
1 5

<210> 832

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 猫尾草 Polcalcin Phl p 7 (钙结合花粉
过敏原Phl p 7) (P7)表位

<400> 832

Ala Asp Asp Met Glu Arg Ile Phe Lys Arg Phe Asp Thr Asn Gly Asp
1 5 10 15

[0176]

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

Ser Thr Ser Ala
35

<210> 833

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑麦草花粉过敏原表位

<400> 833

Glu Gly Gly Thr Lys Ser Glu Val Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp
1 5 10 15

Lys Ala Asp Thr Ser Tyr Ser Ala Lys
20 25

<210> 834

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 豚草花粉过敏原Amb a 1.4表位

<400> 834

Ala Phe Asn Lys Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln Arg
1 5 10

<210> 835
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 豚草花粉过敏原Amb a 2前体表位
<400> 835

Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe
1 5

<210> 836
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 豚草花粉过敏原Amb a 3表位
<400> 836

Cys Asp Ile Lys Asp Pro Ile Arg Leu Glu Pro Gly Gly Pro Asp
1 5 10 15

<210> 837
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 垂枝桦花粉过敏原Bet v 1表位
<400> 837

[0177]

Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu Thr Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser Asp Ala Tyr Asn
20 25 30

<210> 838
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 早熟禾花粉过敏原KBG 60前体表位
<400> 838

Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser
1 5 10 15

Asn Lys Ala Phe
20

<210> 839
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 黑麦草花粉过敏原Lol p 2-A (Lol p II-A)表位
<400> 839

Glu Lys Gly Met Arg Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Ala Asp Phe

1	5	10	15
Lys Val Gly Thr Thr Tyr Lys Pro Glu			
	20	25	
<210>	840		
<211>	27		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	黑麦草花粉过敏原Lol p 3 (Lol p III)表位		
<400>	840		
Lys Gly Gly Met Lys Asn Val Phe Asp Glu Val Ile Pro Thr Ala Phe			
1	5	10	15
Thr Val Gly Lys Thr Tyr Thr Pro Glu Tyr Asn			
	20	25	
<210>	841		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	黑麦草花粉过敏原Lol p VA前体表位		
<400>	841		
Ala Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp			
1	5	10	
[0178]			
<210>	842		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	猫尾草花粉过敏原Phl p 1前体表位		
<400>	842		
Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala Met			
1	5	10	15
<210>	843		
<211>	8		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	玉米花粉过敏原Phl p 11表位		
<400>	843		
Arg Asp Arg Ala Arg Val Pro Leu			
1	5		
<210>	844		
<211>	12		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	猫尾草花粉过敏原Phl pI表位		

<400> 844

Ile Pro Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala
1 5 10

<210> 845

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 柳杉聚半乳糖醛酸酶前体表位

<400> 845

Gly Gln Cys Lys Trp Val Asn Gly Arg Glu Ile Cys Asn Asp Arg Asp
1 5 10 15

Arg Pro Thr Ala
20

<210> 846

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 欧蓍草 (*Parietaria judaica*) 可能的非特异性脂质转移蛋白表位

<400> 846

Gln Glu Thr Cys Gly Thr Met Val Arg Ala Leu Met Pro Cys Leu Pro
1 5 10 15

[0179]

Phe Val Gln Gly Lys Glu Lys Glu Pro Ser Lys Gly Cys Cys
20 25 30

<210> 847

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 欧蓍草可能的非特异性脂质转移蛋白2表位

<400> 847

Ala Glu Val Pro Lys Lys Cys Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 848

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 欧蓍草可能的非特异性脂质转移蛋白2前体表位

<400> 848

Glu Ala Cys Gly Lys Val Val Gln Asp Ile Met Pro Cys Leu His Phe
1 5 10 15

Val Lys Gly Glu Glu Lys Glu Pro Ser Lys Glu Cys Cys Ser
20 25 30

<210> 849

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 番茄 (*Solanum lycopersicum*) 可能的果胶裂解酶 P59表位
<400> 849

Ala Phe Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 850
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人丝聚合蛋白原 (profilaggrin) 表位
<400> 850

Gly Gly Gln Gly Ser Arg His Gln Gln Ala Arg
1 5 10

<210> 851
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 香瓜 (*Cucumis melo*) 抑制蛋白表位
<400> 851

[0180]

Ala Phe Arg Leu Glu Glu Ile Ala Ala Ile
1 5 10

<210> 852
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 大豆抑制蛋白-1表位
<400> 852

Trp Ala Gln Ser Thr Asp Phe Pro Gln Phe Lys Pro Glu Glu Ile Thr
1 5 10 15

Ala Ile Met Asn Asp Phe Asn Glu Pro Gly Ser Leu Ala Pro Thr Gly
20 25 30

Leu Tyr Leu Gly Gly Thr Lys Tyr Met Val Ile Gln Gly Glu Pro Gly
35 40 45

Ala Val Ile Arg Gly Lys Lys Gly
50 55

<210> 853
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树前橡胶素前体表位

<400> 853

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu
 1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly Ser Thr Asp Glu Tyr Cys Ser
 20 25 30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
 35 40

<210> 854

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人增殖细胞核抗原表位

<400> 854

Leu Lys Tyr Tyr Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asp Glu Glu Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 855

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人富含脯氨酸跨膜蛋白2表位

[0181]

<400> 855

His Ser Glu Ala Glu Thr Gly Pro Pro
 1 5

<210> 856

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人蛋白酶体(前体, 巨细胞因子)活化剂亚基3(PA28 γ ; Ki), 同工型CRA_a表位

<400> 856

Leu Asp Gly Pro Thr Tyr Lys Arg Arg Leu Asp Glu Cys Glu Glu
 1 5 10 15

<210> 857

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人蛋白酪氨酸磷酸酶样自身抗原表位

<400> 857

Gly Ala His Gly Asp Thr Thr Pro Glu Tyr Gln Asp Leu
 1 5 10

<210> 858

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人蛋白-精氨酸脱亚胺酶4型表位

<400> 858

Ala Phe Phe Pro Asn Met Val Asn Met Leu Val Leu Gly Lys His Leu
1 5 10 15

Gly Ile Pro Lys
20

<210> 859

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人蛋白ase 3表位

<400> 859

Cys Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu
1 5 10 15

<210> 860

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 桃 pru p 1表位

<400> 860

[0182] Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 861

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 扁桃 (Prunus dulcis) prunin1前体表位

<400> 861

Glu Glu Ser Gln Gln Ser Ser Gln Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln
1 5 10 15

<210> 862

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 扁桃prunin 2前体表位

<400> 862

Asp Ser Gln Pro Gln Gln Phe Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
1 5 10 15

<210> 863

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Hesperocyparis arizonica 推定的过敏原Cup a 1表位

<400> 863

Trp Arg Phe Thr Arg Asp Ala Phe Thr Asn Gly
1 5 10

<210> 864

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人推定的HTLV-1-相关内源性序列 (p25)
表位

<400> 864

Pro Thr Arg Ala Pro Ser Gly Pro Arg Pro Pro
1 5 10

<210> 865

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人推定的小核糖核蛋白多肽E样蛋白1表位

<400> 865

Glu Ile His Ser Lys Thr Lys Ser
1 5

[0183]

<210> 866

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人受体酪氨酸-蛋白激酶erbB-2 前体表位

<400> 866

Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln
1 5 10 15

Pro Glu

<210> 867

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人受体型酪氨酸蛋白磷酸酶样N前体表位

<400> 867

Lys Glu Arg Leu Ala Ala Leu Gly Pro Glu Gly Ala His
1 5 10

<210> 868

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人重组IgG2重量表位

<400> 868

Glu Pro Gln Val Val Thr Leu Pro Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 869

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人复制蛋白A 32 kDa 亚基表位

<400> 869

Arg Ser Phe Gln Asn Lys Lys Ser Leu Val Ala Phe Lys Ile Met Pro
1 5 10 15

Leu Glu Asp Met
20

<210> 870

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 烟曲霉菌核糖核酸酶丝林霉素前体表位

<400> 870

[0184]

Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr
1 5 10

<210> 871

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人核糖体蛋白L7表位

<400> 871

Glu Leu Lys Ile Lys Arg Leu Arg Lys Lys Phe Ala Gln Lys Met Leu
1 5 10 15

Arg Lys Ala Arg Arg Lys Leu
20

<210> 872

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人核糖体蛋白P2表位

<400> 872

Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
1 5 10

<210> 873

<211> 12

<212> PRT

[0185]

<213> 人工序列

<220>

<223> 芒果 (*Mangifera indica*) 成熟相关果胶裂解酶表位

<400> 873

Ala Tyr Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 874

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人RNA 结合蛋白, 自身抗原性 (hnRNP-关联致死黄同源物 (小鼠)), 同工型 CRA_c表位

<400> 874

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15Gly Gly Gly Ser Ser
20

<210> 875

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人Ro核糖核蛋白表位

<400> 875

Asp Gly Tyr Val Trp Gln Val Thr Asp Met Asn Arg Leu His Arg Phe
1 5 10 15Leu Cys Phe Gly Ser
20

<210> 876

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 橡胶树橡胶延长因子蛋白表位

<400> 876

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln
1 5 10

<210> 877

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人S-抑制蛋白表位

<400> 877

Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val
1 5 10

<210> 878
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 核桃种子贮藏蛋白表位

<400> 878

Asp Asp Asn Gly Leu Glu Glu Thr Ile Cys Thr Leu Arg Leu Arg
1 5 10 15

<210> 879
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 花生种子贮藏蛋白SSP2表位

<400> 879

Cys Gly Leu Arg Ala Pro Gln Arg Cys Asp Leu Asp Val Glu Ser
1 5 10 15

<210> 880
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡丝氨酸 (或半胱氨酸)蛋白酶抑制剂, B进化支(卵白蛋白), 成员3表位

<400> 880

[0186]

Arg Pro Asn Ala Thr Tyr Ser Leu
1 5

<210> 881
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鸡血清白蛋白表位

<400> 881

Gln Ser Arg Ala Thr Leu Gly Ile
1 5

<210> 882
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牛血清白蛋白前体表位

<400> 882

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu
1 5 10 15

Cys

<210> 883

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人小核糖核蛋白表位

<400> 883

Pro Pro Pro Gly Ile Arg Gly Pro
1 5

<210> 884
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人小核糖核蛋白 B' 表位

<400> 884

Pro Pro Pro Gly Met Arg Gly Pro
1 5

<210> 885
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人小核糖核蛋白D1多肽表位

<400> 885

[0187] Lys Met Thr Leu Lys Asn Arg Glu Pro Val Gln Leu Glu Thr Leu Ser
1 5 10 15

Ile Arg Gly Asn Arg Ile Arg Tyr
20

<210> 886
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人小核糖核蛋白 D2同工型1表位

<400> 886

Gly Lys Lys Lys Ser Lys Pro Val Asn Lys Asp Arg Tyr Ile Ser Lys
1 5 10 15

Met Phe Leu Arg Gly Asp Ser
20

<210> 887
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人小核糖核蛋白F表位

<400> 887

Glu Glu Glu Glu Asp Gly Glu Met
1 5

- <210> 888
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人小核糖核蛋白G表位
- <400> 888
- Trp Ser Lys Ala His Pro Pro Glu
1 5
- <210> 889
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人小核糖核蛋白多肽A表位
- <400> 889
- Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys
1 5
- <210> 890
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人小核糖核蛋白 多肽B表位
- [0188] <400> 890
- Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro
1 5
- <210> 891
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人小核糖核蛋白多肽 B/B' 同工型 B表位
- <400> 891
- Met Gly Arg Gly Ala Pro Pro Pro Gly Met Met Gly
1 5 10
- <210> 892
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 智人小核糖核蛋白多肽 C同工型 CRA_b表位
- <400> 892
- Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro
1 5
- <210> 893
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人小核糖核蛋白多肽D3表位

<400> 893

Ala Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Met Gly Arg Gly Asn Ile Phe
1 5 10 15

<210> 894

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人小核糖核蛋白多肽N变体表位

<400> 894

Val Gly Arg Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ile Met Ala
1 5 10

<210> 895

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人小核糖核蛋白Sm D1表位

<400> 895

Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg
1 5 10 15

[0189]

Gly Arg Gly Gly Pro Arg Arg
20

<210> 896

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人小核糖核蛋白Sm D2表位

<400> 896

Glu Glu Leu Gln Lys Arg Glu Glu
1 5

<210> 897

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人小核糖核蛋白-相关蛋白B和B' 表位

<400> 897

Arg Gly Val Gly Gly Pro Ser Gln
1 5

<210> 898

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 橡胶树小橡胶颗粒蛋白表位

<400> 898

Ala Glu Glu Val Glu Glu Glu Arg Leu Lys
1 5 10

<210> 899
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人Smoothelin表位

<400> 899

Gly Ser Thr Met Met Gln Thr Lys Thr Phe Ser Ser Ser Ser Ser Ser
1 5 10 15

Lys Lys Met Gly
20

<210> 900
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人snRNP多肽B表位

<400> 900

[0190]

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro Met Gly Pro Met Gly Ile Pro Pro
1 5 10 15

<210> 901
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人血影蛋白(spectrin) α 非红细胞 1 (α -胞衬蛋白)同工型 CRA_e表位

<400> 901

Phe Gln Phe Phe Gln Arg Asp Ala Glu Glu Leu Glu Lys Trp
1 5 10

<210> 902
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人类固醇17- α -羟化酶/17,20 裂解酶表位

<400> 902

Glu Val Pro Asp Asp Gly Gln Leu Pro Ser Leu Glu Gly Ile Pro Lys
1 5 10 15

Val Val Phe Leu Ile Asp Ser Phe Lys Val Lys Ile Lys Val Arg Gln
20 25 30

Ala Trp Arg Glu Ala Gln Ala Glu Gly Ser Thr

	35	40
	<210> 903	
	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 智人蔗糖酶-异麦芽糖酶肠表位	
	<400> 903	
	Asp Phe Thr Tyr Asp Gln Val Ala Phe Asn Gly Leu Pro Gln Phe	
	1 5 10 15	
	<210> 904	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 柳杉Sugi碱性蛋白前体表位	
	<400> 904	
	Asp Ala Leu Thr Leu Arg Thr Ala Thr Asn Ile Trp	
	1 5 10	
	<210> 905	
	<211> 48	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
[0191]	<220>	
	<223> 烟曲霉菌超氧化物歧化酶表位	
	<400> 905	
	Tyr Thr Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro Tyr Asp Ala Leu Gln Pro Tyr	
	1 5 10 15	
	Ile Ser Gln Gln Ile Met Glu Leu His His Lys Lys His His Gln Thr	
	20 25 30	
	Tyr Val Asn Gly Leu Asn Ala Ala Leu Glu Ala Gln Lys Lys Ala Ala	
	35 40 45	
	<210> 906	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 智人T细胞受体 β 可变20表位	
	<400> 906	
	Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe	
	1 5 10	
	<210> 907	
	<211> 18	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 智人T细胞受体 β 可变5表位	

<400> 907

Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Arg

<210> 908

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人Tax1结合蛋白1表位

<400> 908

Glu Phe Lys Lys Arg Phe Ser Asp Ala Thr Ser Lys Ala His Gln
1 5 10 15

<210> 909

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人T-细胞受体 β 链表位

<400> 909

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
1 5 10 15

[0192]

<210> 910

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人T-细胞受体 β 链C区表位

<400> 910

Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
1 5 10 15

<210> 911

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人T-细胞受体 β 链V区YT35表位

<400> 911

Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr
1 5 10 15

<210> 912

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人T-细胞受体 β -链(V1-D-J-C)前体表位

<400> 912

Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val Tyr
1 5 10

<210> 913
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人 TCR V- β 6.1表位

<400> 913

Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ala Asp Asp Ser Gly
20

<210> 914
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人TCR V- β 6.3表位

<400> 914

Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Phe
1 5 10

[0193]

<210> 915
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人甲状腺球蛋白表位

<400> 915

Pro Pro Ala Arg Ala Leu Lys Arg Ser Leu Trp Val Glu Val Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ile Gly Ser
20

<210> 916
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人甲状腺过氧化物酶表位

<400> 916

Gly Leu Pro Arg Leu Glu Thr Pro Ala Asp Leu Ser Thr Ala Ile Ala
1 5 10 15

Ser Arg Ser

<210> 917
<211> 15

	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人促甲状腺激素受体表位
	<400>	917
	Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu	
	1 5 10 15	
	<210>	918
	<211>	16
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人促甲状腺激素受体变体表位
	<400>	918
	Glu Glu Gln Glu Asp Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn	
	1 5 10 15	
	<210>	919
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人促甲状腺素受体表位
	<400>	919
[0194]	Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu Thr Leu Gln Ala Phe Asp	
	1 5 10 15	
	Ser His Tyr Asp	
	20	
	<210>	920
	<211>	15
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	智人转醛醇酶1表位
	<400>	920
	Ala Ala Ala Gln Met Pro Ala Tyr Gln Glu Leu Val Glu Glu Ala	
	1 5 10 15	
	<210>	921
	<211>	20
	<212>	PRT
	<213>	人工序列
	<220>	
	<223>	红色毛癣菌 Tri r 2 过敏原表位
	<400>	921
	Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr	
	1 5 10 15	
	Lys Tyr Gly Leu	
	20	

<210> 922
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人含三核苷酸重复6A同工型 CRA_b表位

<400> 922

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

<210> 923
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人含三核苷酸重复6A同工型 CRA_c表位

<400> 923

Trp Gly Ser Ser Ser Val Gly Pro Gln Ala Leu Ser Lys Ser Gly
1 5 10 15

<210> 924
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人含三联基元67表位

[0195] <400> 924

Leu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Asp His Ala Asp Lys Leu Ser
1 5 10 15

Leu Tyr Ser Glu Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Thr Pro Ser Leu
20 25 30

Lys Ser Pro Asn
35

<210> 925
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦小麦蛋白表位

<400> 925

Leu Pro Gln Gln Gln Ile Pro Gln Gln Pro
1 5 10

<210> 926
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 虾 (Penaeus) 原肌球蛋白表位

<400> 926

Phe Leu Ala Glu Glu Ala Asp Arg Lys
1 5

<210> 927
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人TSHR蛋白表位

<400> 927

Cys His Gln Glu Glu Asp Phe Arg Val Thr Cys Lys Asp Ile Gln Arg
1 5 10 15

Ile Pro Ser Leu
20

<210> 928
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人微管蛋白 β -6链表位

<400> 928

Ala Ala Cys Asp Pro Arg His Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala
1 5 10

[0196]

<210> 929
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 智人肿瘤坏死因子配体超家族成员6表位

<400> 929

Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu
1 5 10

<210> 930
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 牙鲆(Paralichthys olivaceus) 1型胶原 α 2表位

<400> 930

Met Lys Gly Leu Arg Gly His Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro
1 5 10 15

Ser Gly Pro Ser
20

<210> 931
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 小麦1型非特异性脂质转移蛋白前体表位

<400> 931

Ala Arg Gly Thr Pro Leu Lys Cys Gly Val
1 5 10

<210> 932

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人U1小核糖核蛋白 70 kDa表位

<400> 932

Glu Arg Lys Arg Arg
1 5

<210> 933

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人U1小核糖核蛋白A表位

<400> 933

Ala Gly Ala Ala Arg Asp Ala Leu Gln Gly Phe Lys Ile Thr Gln Asn
1 5 10 15

Asn Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys
20 25

[0197]

<210> 934

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人U1小核糖核蛋白C表位

<400> 934

Pro Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro
1 5

<210> 935

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 简单异尖线虫UA3-识别的过敏原表位

<400> 935

Met Cys Gln Cys Val Gln Lys Tyr Gly Thr Glu Phe Cys Lys Lys Arg
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 936

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人未命名的蛋白产物表位

<400> 936

Ala Phe Gln Gln Gly Lys Ile Pro Pro
1 5

<210> 937

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑胡桃 (Juglans nigra) 豌豆球蛋白种子贮藏蛋白表位

<400> 937

Ser Phe Glu Asp Gln Gly Arg Arg
1 5

<210> 938

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 腰果豌豆球蛋白样蛋白表位

<400> 938

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

[0198]

<210> 939

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 核桃豌豆球蛋白样蛋白前体表位

<400> 939

Asp Gln Arg Ser Gln Glu Glu Arg Glu Arg
1 5 10

<210> 940

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人波形蛋白表位

<400> 940

Arg Leu Arg Ser Ser Val Pro Gly Val Arg Leu Leu Gln Asp Ser Val
1 5 10 15

Asp Phe Ser Leu
20

<210> 941

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人血管性血友病因子表位

<400> 941

His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu
1 5 10 15

<210> 942

<211> 45

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人血管性血友病因子-裂解蛋白酶前体表位

<400> 942

Pro Ser His Phe Gln Gln Ser Cys Leu Gln Ala Leu Glu Pro Gln Ala
1 5 10 15

Val Ser Ser Tyr Leu Ser Pro Gly Ala Pro Leu Lys Gly Arg Pro Pro
20 25 30

[0199]

Ser Pro Gly Phe Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Arg
35 40 45

<210> 943

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 智人XRCC4蛋白表位

<400> 943

Val Ser Lys Asp Asp Ser Ile Ile Ser Ser Leu Asp Val Thr Asp
1 5 10 15

<210> 944

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> OVA表位

<400> 944

Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1 5

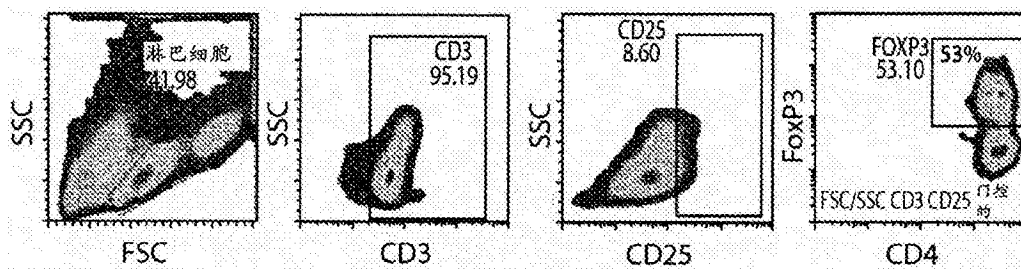


图1

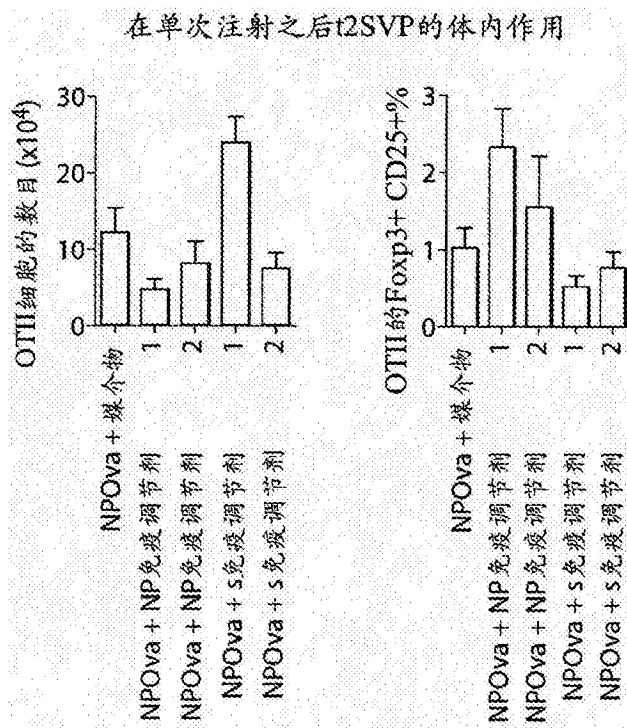


图2

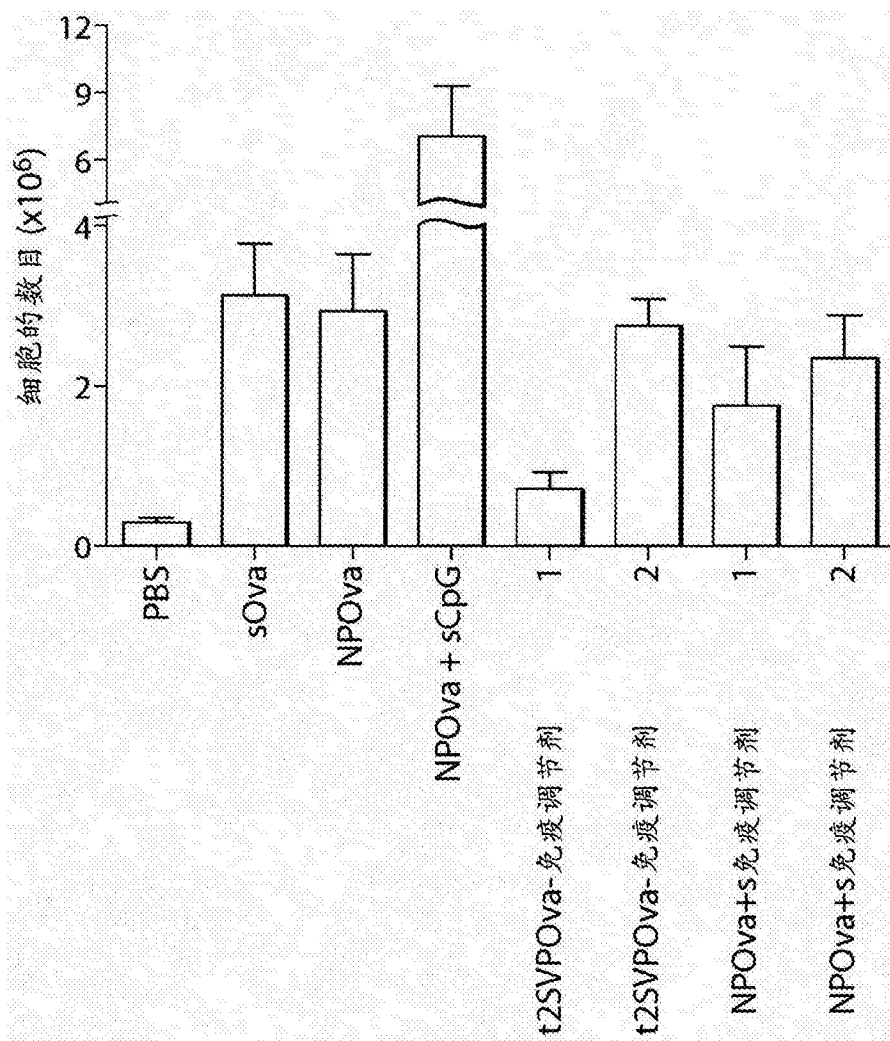


图3

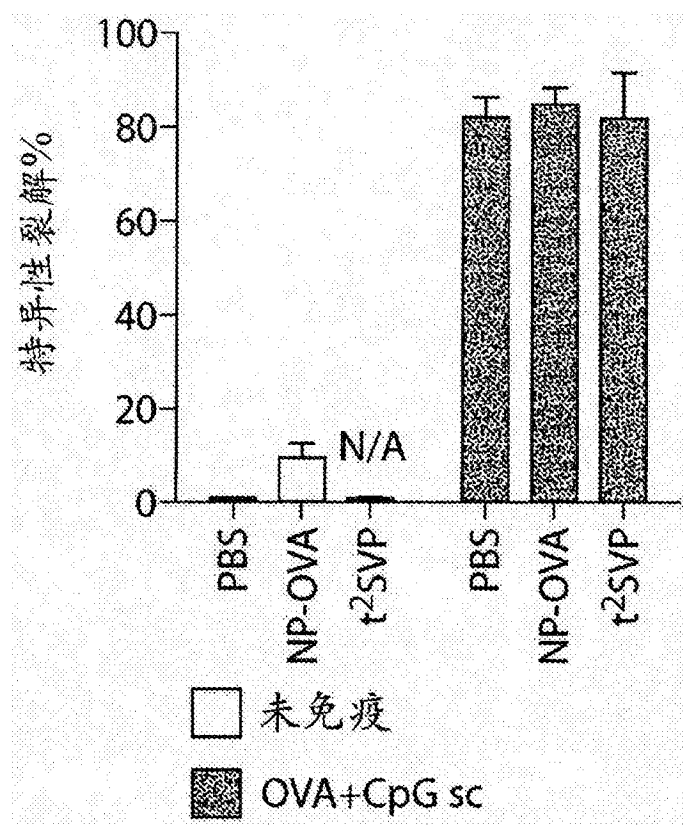


图4

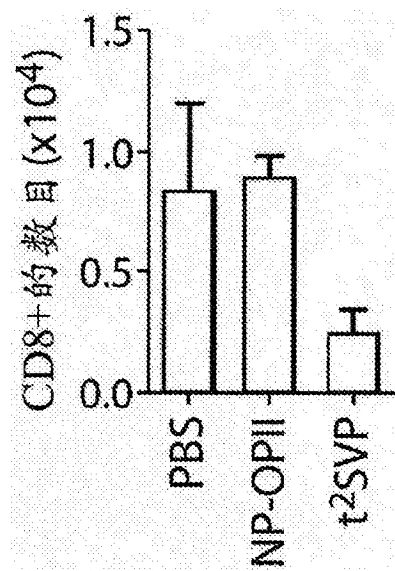


图5