202525841

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202525841 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：114110844 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 06 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/705 (2006.01)* *A61K35/17 (2025.01)*
A61K39/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
G01N33/574 (2006.01)

(30)優先權：2019/06/27 美國 62/867,619

(71)申請人：美國衛生與公眾服務部 (美國) THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (US)
美國

(72)發明人：丹尼格 德魯 C DENIGER, DREW C. (US)；馬利扎德 帕里薩 MALEKZADEH, PARISA (US)；羅森伯格 史帝文 A ROSENBERG, STEVEN A. (US)；帕塞托 安娜 PASETTO, ANNA (IT)

(74)代理人：陳長文；張哲倫

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：13 共 384 頁

(54)名稱

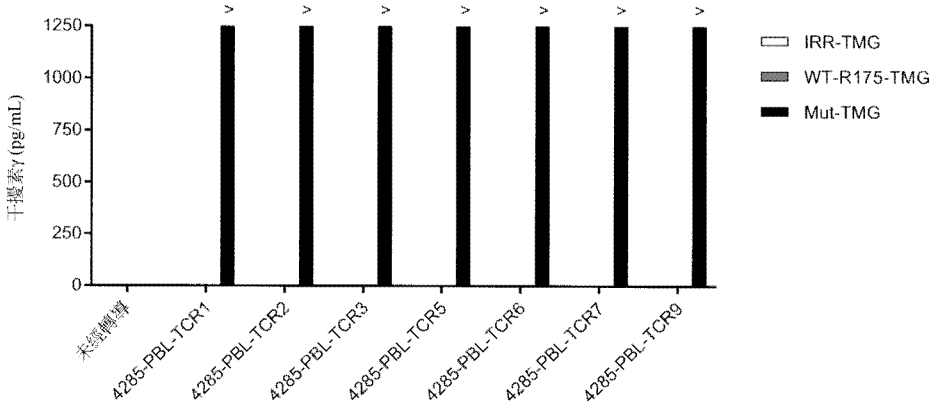
識別 P53 中之 R175H 或 Y220C 突變之 T 細胞受體

(57)摘要

本發明揭示對人類 p53 ^{R175H} 或人類 p53 ^{Y220C} 具有抗原特異性之經分離或經純化之 T 細胞受體(TCR)。亦提供相關之多肽及蛋白質，以及相關之核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群及醫藥組合物。亦揭示偵測哺乳動物中癌症存在的方法，及治療或預防哺乳動物之癌症的方法。

Disclosed are isolated or purified T cell receptors (TCRs) having antigenic specificity for human p53 ^{R175H} or human p53 ^{Y220C}. Related polypeptides and proteins, as well as related nucleic acids, recombinant expression vectors, host cells, populations of cells, and pharmaceutical compositions are also provided. Also disclosed are methods of detecting the presence of cancer in a mammal and methods of treating or preventing cancer in a mammal.

指定代表圖：


干擾素γ (pg/mL)
1250
1000
750
500
250
0
>
>
>
>
>
>
>
IRR-TMG
WT-R175-TMG
Mut-TMG
未經轉導
4285-PBL-TCR1
4285-PBL-TCR2
4285-PBL-TCR3
4285-PBL-TCR5
4285-PBL-TCR6
4285-PBL-TCR7
4285-PBL-TCR9

【圖4】

20252401
專利案號：114110844
原申請案號：109121744

【發明摘要】

【中文發明名稱】

識別P53中之R175H或Y220C突變之T細胞受體

【英文發明名稱】

T CELL RECEPTORS RECOGNIZING R175H OR Y220C MUTATION IN P53

【中文】

本發明揭示對人類$p53^{R175H}$或人類$p53^{Y220C}$具有抗原特異性之經分離或經純化之T細胞受體(TCR)。亦提供相關之多肽及蛋白質，以及相關之核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群及醫藥組合物。亦揭示偵測哺乳動物中癌症存在的方法，及治療或預防哺乳動物之癌症的方法。

【英文】

Disclosed are isolated or purified T cell receptors (TCRs) having antigenic specificity for human $p53^{R175H}$ or human $p53^{Y220C}$. Related polypeptides and proteins, as well as related nucleic acids, recombinant expression vectors, host cells, populations of cells, and pharmaceutical compositions are also provided. Also disclosed are methods of detecting the presence of cancer in a mammal and methods of treating or preventing cancer in a mammal.

【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

識別P53中之R175H或Y220C突變之T細胞受體

【英文發明名稱】

T CELL RECEPTORS RECOGNIZING R175H OR Y220C MUTATION IN P53

【技術領域】

【0001】

【先前技術】

【0002】 特定言之當癌症變為轉移性且不可切除時，一些癌症之治療選擇可非常有限。儘管在諸如手術、化學療法及放射療法之治療中取得進展，但諸如(例如)胰臟癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮內膜癌、卵巢癌及前列腺癌之許多癌症的預後可為不佳的。因此，對癌症之額外治療存在未滿足的需求。

【發明內容】

【0003】 本發明之一實施例提供一種經分離或經純化之T細胞受體(TCR)，其對人類$p53^{R175H}$或人類$p53^{Y220C}$胺基酸序列具有抗原特異性，其中該TCR包含以下胺基酸序列：(1) SEQ ID NO: 3-8全部；(2) SEQ ID NO: 14-19全部；(3) SEQ ID NO: 25-30全部；(4) SEQ ID NO: 36-41全部；(5) SEQ ID NO: 47-52全部；(6) SEQ ID NO: 58-63全部；(7) SEQ ID NO: 69-74全部；(8) SEQ ID NO: 80-85全部；或(9) SEQ ID NO: 131-136全部。

【0004】 在本發明之一實施例中，該TCR對人類$p53^{R175H}$或人類

$p53^{Y220C}$胺基酸序列具有抗原特異性，其中該人類$p53^{R175H}$胺基酸序列為SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 96。

【0005】 在本發明之一實施例中，該TCR對人類$p53^{R175H}$或人類$p53^{Y220C}$胺基酸序列具有抗原特異性，其中該人類$p53^{Y220C}$胺基酸序列為SEQ ID NO: 113。

【0006】 在本發明之一實施例中，該TCR對野生型人類p53胺基酸序列SEQ ID NO: 95不具有抗原特異性。

【0007】 在本發明之一實施例中，該TCR對野生型人類p53胺基酸序列SEQ ID NO: 112不具有抗原特異性。

【0008】 本發明之其他實施例提供相關之多肽及蛋白質，以及相關之核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群及與本發明之TCR相關的醫藥組合物。

【0009】 本發明之一實施例提供一種經分離或經純化之核酸，其自5'至3'包含第一核酸序列及第二核苷酸序列，其中該第一及第二核苷酸序列分別編碼胺基序列SEQ ID NO: 9及10；10及9；20及21；21及20；31及32；32及31；42及43；43及42；53及54；54及53；64及65；65及64；75及76；76及75；86及87；87及86；137及138；138及137；142及143；143及142；144及145；145及144；146及147；147及146；148及149；149及148；150及151；151及150；152及153；153及152；154及155；155及154；156及157；157及156；159及158；158及159；178及10；10及178；181及21；21及181；184及32；32及184；187及43；43及187；190及54；54及190；193及65；65及193；196及76；76及196；199及87；87及199；137及202；202及137；9及205；205及9；20及

207；207及20；31及209；209及31；42及211；211及42；53及213；213及53；64及215；215及64；75及217；217及75；86及219；219及86；137及221；221及137；223及202；202及223；223及221；221及223；20及226；226及20；181及226；或226及181。

【0010】本發明之一實施例提供一種經分離或經純化之核酸，其自5'至3'包含第一核酸序列及第二核苷酸序列，其中該第一及第二核苷酸序列分別編碼胺基序列SEQ ID NO: 11及12；12及11；22及23；23及22；33及34；34及33；44及45；45及44；55及56；56及55；66及67；67及66；77及78；78及77；88及89；89及88；139及140；140及139；160及161；161及160；162及163；163及162；164及165；165及164；166及167；167及166；168及169；169及168；170及171；171及170；172及173；173及172；174及175；175及174；176及177；177及176；179及12；12及179；182及23；23及182；185及34；34及185；188及45；45及188；191及56；56及191；194及67；67及194；197及78；78及197；200及89；89及200；139及203；203及139；11及206；206及11；22及208；208及22；33及210；210及33；44及212；212及44；55及214；214及55；66及216；216及66；77及218；218及77；88及220；220及88；139及222；222及139；224及203；203及224；224及222；222及224；22及227；227及22；182及227；或227及182。

【0011】在本發明之一實施例中，該經分離或經純之化核酸進一步包含插入於該第一與第二核苷酸序列之間的第三核苷酸序列，其中該第三核苷酸序列編碼可裂解連接子肽。

【0012】在本發明之一實施例中，該可裂解連接子肽包含胺基酸序

列SEQ ID NO: 94。

【0013】 在本發明之一實施例中，該經分離或經純化之核酸編碼選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 13、24、35、46、57、68、79、90、141、180、183、186、189、192、195、198、201、204、225、228及229。

【0014】 在本發明之一實施例中，該重組表現載體為轉位子或慢病毒載體。

【0015】 本發明之另一實施例提供一種經分離或經純化之TCR、多肽或蛋白質，其係由本文中描述之核酸或載體中之任一者編碼。

【0016】 本發明之另一實施例提供一種經分離或經純化之TCR、多肽或蛋白質，其係由本文中描述之核酸或載體中之任一者於細胞中表現產生。

【0017】 本發明之另一實施例提供一種產生表現對SEQ ID NO: 2、96或113之肽具有抗原特異性的TCR之宿主細胞之方法，該方法包含使細胞與本文中描述之載體中之任一者在允許該載體引入該細胞中之條件下接觸。

【0018】 本發明之另一實施例提供一種經分離或經純化之宿主細胞，其包含本文中描述之核酸或重組表現載體中之任一者。

【0019】 在本發明之一實施例中，該宿主細胞為人類淋巴球。

【0020】 在本發明之一實施例中，該宿主細胞選自由以下組成之群：T細胞、天然殺手T (NKT)細胞、恆定(invariant)天然殺手T (iNKT)細胞及天然殺手(NK)細胞。

【0021】 本發明之另一實施例提供一種產生本文中描述之TCR、多

肽或蛋白質中之任一者的方法，該方法包含培養本文中描述之宿主細胞或宿主細胞群中之任一者，使得產生該TCR、該多肽或該蛋白質。

【0022】 本發明之另一實施例提供本文中描述之TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群或醫藥組合物中之任一者，其用於誘導針對哺乳動物之癌症之免疫反應。在一個實施例中，本發明提供一種誘導針對哺乳動物之癌症之免疫反應的方法，該方法包含投與本文中描述之TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群或醫藥組合物中之任一者。

【0023】 本發明之又其它實施例提供偵測哺乳動物中癌症之存在的方法，及治療或預防哺乳動物之癌症的方法。在一個實施例中，本發明提供一種治療或預防哺乳動物之癌症的方法，該方法包含投與本文中描述之TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群或醫藥組合物中之任一者。在一實施例中，該癌症為膽管癌、黑素瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0024】 在本發明之一實施例中，已知該癌症包含人類p53中之R175H或Y220C突變。

【圖式簡單說明】

【0025】 圖1A為展示實驗設計之示意圖，其中親本閘為淋巴球→單細胞→活體(PI陰性) →$CD3^+$ (T細胞)。

【0026】 圖1B至圖1C為展示在IVS (*TP53*-TMG-IVS (B)或p53-LP-IVS (C))及4-1BB/OX40富集之後偵測到的4-1BB陽性細胞之百分比的圖。視為陽性之培養物為粗體。展示對突變*TP53* (TMG (實心圓)；LP

(實心正方形))及野生型(WT)對應物(TMG (空心圓)；LP (空心正方形))之反應。

【0027】 圖1D展示來自在與經WT或突變(MUT) *TP53*串聯小型基因(TMG)電穿孔的自體抗原呈現細胞共培養之後4141-CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物之代表性流式細胞量測圖。

【0028】 圖1E展示在抗原刺激之CD4 T細胞分選且用突變TP53-TMG電穿孔的未成熟樹突狀細胞進行活體外刺激之後量測的干擾素γ分泌(左軸)或4-1BB之上調(右軸)。接著將培養物與經突變TP53-TMG電穿孔之未成熟樹突狀細胞共培養，且第二天將4-1BB+及/或OX40+細胞分選並藉由快速擴增方案擴增。在擴增12-14天之後，藉由干擾素γ ELISPOT (左軸)或藉由流式細胞量測術上調4-1BB (右軸)對培養物(4285-CD4 TP53-TMG-IVS)對p53-R175H新抗原之特異性進行測試。

【0029】 圖1F為展示如藉由ELISA所量測的4285-CD4 *TP53*-TMG-IVS及肽脈衝自體抗原呈現細胞共培養上清液中之干擾素γ分泌的圖。將4285-CD4 TP53-TMG-IVS培養物與未成熟樹突狀細胞共培養，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3個技術複本)。

【0030】 圖2A為展示總群體之選殖性的圖，其圖為樣本多樣性之歸一化估計，其中更接近於1之數值具較小多樣性。在藉由IVS及4-1BB/OX40富集用LP或TMG擴增之前或之後，對PBL執行*TCRB*定序。具有經驗證p53新抗原反應之培養物用星號突出顯示。

【0031】 圖2B為展示來自各群體之最大生產獨特CDR3B頻率的

圖。在藉由IVS及4-1BB/OX40富集用LP或TMG擴增之前或之後，對PBL執行*TCRB*定序。具有經驗證p53新抗原反應之培養物用星號突出顯示。

【0032】 圖2C為展示其中將未經轉導之T細胞(經TCR轉導之T細胞的陰性對照)與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0033】 圖2D為展示其中將經4285-PBL-TCR1轉導之T細胞與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0034】 圖2E為展示其中將經4285-PBL-TCR2轉導之T細胞與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0035】 圖2F為展示其中將經4285-PBL-TCR3轉導之T細胞與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0036】 圖2G為展示其中將經4285-PBL-TCR5轉導之T細胞與未成

熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0037】 圖2H為展示其中將經4285-PBL-TCR6轉導之T細胞與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0038】 圖2I為展示其中將經4285-PBL-TCR7轉導之T細胞與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0039】 圖2J為展示其中將經4285-PBL-TCR9轉導之T細胞與未成熟樹突狀細胞共培養的實驗結果的圖，該等未成熟樹突狀細胞經減小濃度之WT (空心圓)或具有25個胺基酸長度之突變(實心正方形) p53-R175肽脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0040】 圖2K至圖2L為展示在IVS及4-1BB富集方案之前(PBL)及之後(IVS/富集)在追蹤對突變*TP53*具已知特異性之CDR3B之後量測的TCRB純系型之百分比的圖。$P53^{R175H}$特異性純系型以K展示。$P53^{R248W}$特異性純系型以L展示。

【0041】 圖3A為展示在經所指示HLA轉染COS7猴細胞系且用所指示最小p53肽(WT (空心條)；突變(實心條))脈衝之後量測的4-1BB陽性細胞之百分比的圖。展示來自4141-CD8 TP53-TMG-IVS培養物之結果。TMG-wtR175在除R175H以外之所有位置處具有突變*TP53*。序列HMTEVVRRC為SEQ ID NO: 95。序列HMTEVVRHC為SEQ ID NO: 96。

【0042】 圖3B為展示在經所指示HLA轉染COS7猴細胞系且用所指示最小p53肽(WT (空心條)；突變(實心條))脈衝之後量測的IFN-γ之量的圖。展示來自4266-CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物之結果。序列SSCMGGMNRR為SEQ ID NO: 97。序列SSCMGGMNWR為SEQ ID NO: 98。

【0043】 圖3C為展示其中用對應於患者4285之單倍型的HLA質體DNA及僅R175H位置處之WT TP53 TMG (WT-R175-TMG；空心條)或含有p53-R175H新抗原之突變TP53-TMG (實心條)轉染COS7猴腫瘤細胞系的實驗結果的圖。第二天，添加且共培養4285-CD4 TP53-TMG-IVS培養物。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0044】 圖3D展示流式細胞量測圖，其展示在與TC#4266 (來自患者4266之自體異種移植物；A*68:01；$p53^{R248W}$)及過度表現全長$p53^{R175H}$基因之Saos2細胞(A*02:01)共培養之後來自*TP53*-TMG-IVS培養物(4266-CD8在左側且4141-CD8在右側)之$CD8^+$ T細胞上的4-1BB之上調。

【0045】 圖4為展示其中用DRA1*01:01:01及DRB1*13:01:01以及無關的(空心條)、僅R175H位置處之WT TP53 TMG (WT-R175-TMG；灰

色條)或含有p53-R175H新抗原的突變TP53-TMG (實心條)轉染COS7猴腫瘤細胞系的實驗結果的圖。第二天，添加且共培養經4285-PBL-TCR轉導或未經轉導之T細胞。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0046】 圖5為展示其中在自4259-F1腫瘤片段培養物分選$CD8^+$ T細胞之後藉由限制稀釋法製備T細胞純系的實驗結果的圖。將24種培養物與經DMSO (肽載體)、WT p53-Y220肽或MUT p53-Y220C肽脈衝之T2腫瘤細胞(HLA-A*02:01)共培養。在整夜培育之後，針對CD3、CD8及4-1BB對細胞進行染色，接著藉由流式細胞量測術進行分析。自培養物顯示$CD8^+4\text{-}1BB^+$ T細胞之頻率。

【0047】 圖6為展示其中將4259-F1-TCR轉導至供體周邊血液T細胞中，接著與T2腫瘤細胞(HLA-A*02:01)共培養的實驗結果的圖，該等T2腫瘤細胞經減小濃度之WT p53-Y220肽(VVP**Y**EPPEV) (SEQ ID NO: 112)或MUT p53-Y220C肽(VVP**C**EPPEV) (SEQ ID NO: 113)脈衝。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0048】 圖7為展示其中將不表現TCR (未經轉導)、p53-R175H特異性TCR或4259-F1-TCR之T細胞與表現或不表現HLA-A*02:01、p53-R175H或p53-Y220C之腫瘤細胞共培養的實驗結果的圖。在整夜培育之後，針對CD3、CD8及4-1BB對細胞進行染色，接著藉由流式細胞量測術進行分析。自培養物顯示$CD8^+4\text{-}1BB^+$ T細胞之頻率。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0049】 圖8展示九種p53剪接變體之胺基酸序列之比對。

SP|P04637|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 1)；SP|P04637-2|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 114)；SP|P04637-3|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 115)；SP|P04637-4|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 116)；SP|P04637-5|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 117)；SP|P04637-6|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 118)；SP|P04637-7|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 119)；SP|P04637-8|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 120)；及SP|P04637-9|P53_HUMAN (SEQ ID NO: 121)。

【0050】圖9展示TRBV7-9*03之序列之部分之胺基酸序列與TRBV7-9*01之序列之部分之胺基酸序列的比對。「L36092|TRBV7-9*01|Homo」為SEQ ID NO: 129。「AF009663|TRBV7-9*03|Homo」為SEQ ID NO: 130。

【0051】圖10為展示在將來自患者4141之TIL (片段培養物12)與自體APC共培養之後量測的4-1BB陽性細胞(CD8+之百分比) (右側y軸；黑色條)之百分比及IFN-γ (點/2×10^4個細胞) (左側y軸；陰影條)的圖，該等自體APC經編碼無關突變之TMG (TMG-IRR)、WT p53序列(TP53-wt-TMG)或包括R175H的突變p53序列(TP53-mut-TMG)轉染。單獨培養基以及PMA及離子黴素分別為陰性及陽性對照。

【0052】圖11為展示在將來自患者4141之TIL (片段培養物12)與Cos7細胞共培養之後量測的IFN-γ-陽性點/2×10^4個效應細胞之數目的圖，該等Cos7細胞經所指示HLA等位基因共轉染且無額外基因(僅HLA；空心條)、WT TP53 TMG (灰色陰影條)或含有p53-R175H序列之突變(黑色條)TP53 TMG。

【0053】圖12為展示在將表現模擬物(無TCR)或4141-TCR1a2之T

細胞與T2腫瘤細胞(表現HLA-A*02:01)共培養之後量測的IFN-γ之濃度(pg/ml)的圖。T2細胞係經肽載體(DMSO；灰色條)或由WT p53-R175肽(陰影灰色條)或突變p53-R175H肽(黑色條)構成之經純化(>95%，藉由HPLC)肽脈衝。單獨的培養基(空心條)以及PMA及離子黴素(晶格條)分別為陰性及陽性對照。資料為平均值±SEM (n=3)。

【0054】 圖13為展示在將表現4141-TCR1a2之T細胞與Saos2細胞(p53-NULL及HLA-A*02:01+)共培養之後陽性表現所指示標記物中之一者的細胞之百分比的圖，該等Saos2細胞未經操控(無陰影條)或過度表現全長p53-R175H蛋白質(陰影條)。資料為平均值±SEM (n=3)。對兩個細胞系之間的各細胞介素執行史都登氏(Student's)雙尾t測試以用於統計分析(***p<0.001)。

【實施方式】

【0055】

相關申請案之交叉參考

本專利申請案主張2019年6月27日申請的美國臨時專利申請案第62/867,619號之權益，該案以全文引用之方式併入本文中。

關於聯邦政府獎助研究或開發之聲明

【0056】 本發明係在政府支援之情況下，由國立衛生研究院(National Institutes of Health)、國立癌症研究院(National Cancer Institute)在項目編號BC010985下進行。在本發明中，政府具有某些權利。

以引用之方式併入以電子方式提交之材料

【0057】 以全文引用之方式併入本文中的為與此同時提交的電腦可

讀核苷酸/胺基酸序列清單且如下鑑別：日期為2020年6月23日名為「749339_ST25.txt」之一個357,775位元組ASCII (文本)檔案。

【0058】 腫瘤蛋白質P53 (亦稱為「TP53」或「p53」)藉由例如調節細胞分裂而充當腫瘤抑制因子。p53蛋白質位於細胞之胞核中，p53蛋白質在胞核中與DNA直接結合。當DNA受損時，p53蛋白質參與確定是否將修復DNA或受損細胞將經歷凋亡。若可修復DNA，則p53活化其他基因以修復損壞。若不能修復DNA，則p53蛋白質防止細胞分裂，且傳信該細胞以經歷凋亡。藉由阻止具有突變或受損DNA之細胞分裂，p53有助於預防腫瘤之出現。WT (正常)全長p53包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1。

【0059】 p53蛋白質中之突變可能減小或消除p53蛋白質的腫瘤抑制因子功能。替代地或另外，p53突變可為藉由以慣用陰性方式干擾WT p53之功能獲得型突變。突變p53蛋白質可在多種人類癌症中之任一者中表現，該等人類癌症諸如膽管癌、黑素瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0060】 本發明之一實施例提供一種對突變人類p53 (下文中，「突變p53」)具有抗原特異性的經分離或經純化之T細胞受體(TCR)。在下文中，除非另外指定，否則參考「TCR」亦指TCR之功能部分及功能變體。本文中藉由參考胺基酸序列全長WT p53 (SEQ ID NO: 1)來定義p53之突變。本文中藉由參考存在於特定位置處之胺基酸殘基，隨後位置編號，隨後已藉以在所論述特定突變中置換殘基的胺基酸來描述p53之突變。p53胺基酸序列(例如，p53肽)可包含少於全長WT p53蛋白質之所有胺基酸殘基。因此，在理解p53胺基酸序列之一特定實例中的對應殘基之實際位置

可不同的情況下，本文中藉由參考WT全長p53蛋白質(亦即SEQ ID NO: 1)來定義位置編號。因為位置係如SEQ ID NO: 1所定義，故術語「R175」係指存在於SEQ ID NO: 1之位置175處的精胺酸，「R175H」指示存在於SEQ ID NO: 1之位置175處的精胺酸係經組胺酸置換，而「Y220C」指示存在於SEQ ID NO: 1之位置220處的酪胺酸已經半胱胺酸置換。舉例而言，當p53胺基酸序列之一特定實例為例如YKQSQHMTEVVRRCPHHERCSDSDG (SEQ ID NO: 110) (對應於SEQ ID NO: 1之連續胺基酸殘基163至187的例示性WT p53肽)時，「R175H」係指SEQ ID NO: 110中的加底線之精胺酸由組胺酸取代，儘管SEQ ID NO: 110中的加底線之精胺酸的實際位置為13。下文中將具有R175H突變之人類p53胺基酸序列稱為「R175H」或「$p53^{R175H}$」。下文中將具有Y220C突變之人類p53胺基酸序列稱為「Y220C」或「$p53^{Y220C}$」。如本文中所使用，「突變p53」係指人類$p53^{R175H}$或人類$p53^{Y220C}$。

【0061】 P53具有九種已知剪接變體。本文中描述之p53突變保留於全部九種p53剪接變體上。九種p53剪接變體之比對展示於圖8中。因此，本發明TCR可對本文中描述的由九種p53剪接變體中之任一者編碼的任何突變p53胺基酸序列具有抗原特異性。因為位置係如由SEQ ID NO: 1所定義，故p53之特定剪接變體之胺基酸序列之實際位置係相對於SEQ ID NO: 1之對應位置來定義，且如由SEQ ID NO: 1定義之位置可不同於特定剪接變體中的實際位置。因此，舉例而言，在理解剪接變體中之實際位置可不同的情況下，突變係指對應於SEQ ID NO: 1之393-胺基酸序列之所指示位置的p53之特定剪接變體之胺基酸序列中的胺基酸殘基之置換。

【0062】在本發明之一實施例中，TCR對在位置175處具有突變之人類p53具有抗原特異性，如由SEQ ID NO: 1所定義。在位置175處之p53突變可為任何錯義突變。因此，在位置175處之突變可為存在於位置175處之原生(WT)精胺酸殘基由除精胺酸以外的任何胺基酸殘基取代。在本發明之一實施例中，TCR對具有R175H突變之人類p53具有抗原特異性。舉例而言，本發明TCR可對一或多個選自由以下組成之群的突變p53胺基酸序列具有抗原特異性：EVVRHCPHHER (SEQ ID NO: 2)、HMTEVVRHC (SEQ ID NO: 96)、KQSQHMTEVVRHCPH (SEQ ID NO: 100)、QSQHMTEVVRHCPHH (SEQ ID NO: 101)、SQHMTEVVRHCPHHE (SEQ ID NO: 102)、QHMTEVVRHCPHHER (SEQ ID NO: 103)、HMTEVVRHCPHHERC (SEQ ID NO: 104)、MTEVVRHCPHHERCS (SEQ ID NO: 105)、TEVVRHCPHHERCSD (SEQ ID NO: 106)、EVVRHCPHHERCSDS (SEQ ID NO: 107)、VVRHCPHHERCSDSD (SEQ ID NO: 108)、VRHCPHHERCSDSDG (SEQ ID NO: 109)、YKQSQHMTEVVRHCPHHERCSDSDG (SEQ ID NO: 111)。

【0063】在本發明之一實施例中，TCR對在位置220處具有突變之人類p53具有抗原特異性，如由SEQ ID NO: 1所定義。在位置220處之p53突變可為任何錯義突變。因此，在位置220處之突變可為存在於位置220處之原生(WT)酪胺酸殘基由除酪胺酸以外的任何胺基酸殘基取代。在本發明之一實施例中，TCR對具有Y220C突變之人類p53具有抗原特異性。舉例而言，本發明TCR可對VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 113)之突變p53胺基酸序列具有抗原特異性。

【0064】 在本發明之一實施例中，本發明TCR可能夠以HLA (人類白血球抗原)分子依賴性方式識別突變p53。如本文中所使用之「HLA分子依賴性方式」意謂TCR在HLA分子之背景內與突變p53結合後引發免疫反應，該HLA分子由分離TCR之患者表現。本發明TCR可能夠識別由可適用HLA分子呈現之突變p53，且除突變p53以外可與HLA分子結合。

【0065】 在本發明之一實施例中，本發明TCR能夠識別由II類HLA分子呈現之R175H。在此方面，TCR可在於II類HLA分子之背景內與R175H結合後引發免疫反應。本發明TCR能夠識別由II類HLA分子呈現之R175H，且除R175H以外可與II類HLA分子結合。

【0066】 在本發明之一實施例中，II類HLA分子為HLA-DR異二聚體。HLA-DR異二聚體為包括α鏈及β鏈之細胞表面受體。HLA-DR α鏈係由HLA-DRA基因編碼。在一實施例中，II類HLA分子之α鏈係由HLA-DRA1*01:01:01對偶基因表現。HLA-DR β鏈係由HLA-DRB1基因、HLA-DRB3基因、HLA-DRB4基因或HLA-DRB5基因編碼。由HLA-DRB1基因編碼的分子之實例可包括(但不限於) HLA-DR1、HLA-DR2、HLA-DR3、HLA-DR4、HLA-DR5、HLA-DR6、HLA-DR7、HLA-DR8、HLA-DR9、HLA-DR10、HLA-DR11、HLA-DR12、HLA-DR13、HLA-DR14、HLA-DR15、HLA-DR16及HLA-DR17。HLA-DRB3基因編碼HLA-DR52。HLA-DRB4基因編碼HLA-DR53。HLA-DRB5基因編碼HLA-DR51。在本發明之一實施例中，II類HLA分子為HLA-DRB1:HLA-DRA異二聚體。II類HLA分子之β鏈可由以下表現：HLA-DRB1*13:01、HLA-DRB1*13:02、HLA-DRB1*13:03、HLA-DRB1*13:04、HLA-DRB1*13:05、HLA-DRB1*13:06、HLA-

DRB1*13:07 、 HLA-DRB1*13:08 、 HLA-DRB1*13:09 或 HLA-DRB1*13:10對偶基因。在一尤其較佳實施例中，II類HLA分子之β鏈係由HLA-DRB1*13:01對偶基因表現。

【0067】 在本發明之一實施例中，本發明TCR中之一者能夠識別由I類HLA分子呈現之Y220C。在此方面，TCR可在於I類HLA分子之背景內與Y220C結合後引發免疫反應。本發明TCR能夠識別由I類HLA分子呈現之Y220C，且除Y220C以外可與I類HLA分子結合。

【0068】 在本發明之一實施例中，I類HLA分子為HLA-A分子。HLA-A分子為α鏈及β2微球蛋白之異二聚體。HLA-A α鏈可由HLA-A基因編碼。β2微球蛋白與α鏈之α1、α2及α3域非共價結合以構建HLA-A複合物。HLA-A分子可為任何HLA-A分子。在本發明之一實施例中，I類HLA分子為HLA-A2分子。HLA-A2分子可為任何HLA-A2分子。HLA-A2分子之實例可包括(但不限於) HLA-A*02:01、HLA-A*02:02、HLA-A*02:03 、 HLA-A*02:05 、 HLA-A*02:06 、 HLA-A*02:07 或 HLA-A*02:11。較佳地，I類HLA分子為HLA-A*02:01分子。

【0069】 本發明之TCR可提供許多優點中之任一者或多者，包括當由用於過繼細胞轉移的細胞表現時。突變p53係由癌細胞表現且不由正常非癌性細胞表現。不受特定理論或機制束縛，咸信本發明TCR有利地靶向癌細胞之破壞，同時最小化或消除正常非癌性細胞之破壞，藉此例如藉由最小化或消除毒性來降低。此外，本發明TCR可有利地成功治療或預防對諸如(例如)化學療法、手術或輻射之其他類型之治療無反應的突變p53陽性癌症。另外，本發明TCR可提供突變p53之高度親合識別，此可提供識別未經操控之腫瘤細胞(例如，尚未經干擾素(IFN)-γ治療、經編碼突變

p53及可適用HLA分子中之一者或兩者的載體轉染、經具有p53突變之p53肽脈衝或其組合的腫瘤細胞)的能力。所有腫瘤中之大約一半攜帶p53中之突變，其中約一半將為錯義突變。R175H突變由所有癌症之約4.5%表現，且HLA-DRB1*13:01對偶基因由美國人口之約15%表現。Y220C突變出現於全部癌症之約1.5%中，且HLA-A*02:01對偶基因由美國人口之約40%至約50%表現。R175H及Y220C突變出現於許多癌症組織結構中，從而表明多種患者可得益於本發明TCR。因此，本發明TCR可增加可適用於用免疫療法治療的患者數目。

【0070】 如本文中所使用之片語「抗原特異性」意謂TCR可以高親合力特異性結合於且免疫識別突變p53。舉例而言，在與(a)經低濃度之突變p53肽(例如，約0.05 ng/mL至約5 ng/mL、0.05 ng/mL、0.1 ng/mL、0.5 ng/mL、1 ng/mL、5 ng/mL，或由前述值中之任兩者限定之範圍)脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼突變p53之核苷酸序列以使得目標細胞表現突變p53的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養後，若約1×10^4至約1×10^5個表現TCR之T細胞分泌至少約200 pg/mL或更多(例如，200 pg/mL或更多、300 pg/mL或更多、400 pg/mL或更多、500 pg/mL或更多、600 pg/mL或更多、700 pg/mL或更多、1000 pg/mL或更多、5,000 pg/mL或更多、7,000 pg/mL或更多、10,000 pg/mL或更多、20,000 pg/mL或更多，或由前述值中之任兩者限定之範圍)的IFN-γ，則可將TCR視為對突變p53具有「抗原特異性」。在與經高濃度之突變p53肽脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養後，表現本發明TCR之細胞亦可分泌IFN-γ。

【0071】 替代地或另外，與由陰性對照表現之IFN-γ的量相比，在

與(a)經低濃度之突變p53肽脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼突變p53之核苷酸序列以使得目標細胞表現突變p53的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養後，若表現TCR之T細胞分泌至少兩倍的IFN-γ，則可將TCR視為對突變p53具有「抗原特異性」。舉例而言，陰性對照可為(i)表現TCR之T細胞，其與(a)經相同濃度之無關肽(例如，具有與突變p53肽不同序列的一些其他肽)脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼無關肽之核苷酸序列以使得目標細胞表現無關肽的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養；或(ii)未經轉導之T細胞(例如，衍生自不表現TCR的PBMC)，其與(a)經相同濃度之突變p53肽脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼突變p53之核苷酸序列以使得目標細胞表現突變p53的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養。可藉由此項技術中已知的方法，諸如酶聯免疫吸附分析(ELISA)來量測IFN-γ分泌。

【0072】 替代地或另外，與分泌IFN-γ之陰性對照T細胞的數目相比，在與(a)經低濃度之突變p53肽脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼突變p53之核苷酸序列以使得目標細胞表現突變p53的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養後，若至少兩倍數目的表現TCR之T細胞分泌IFN-γ，則可將TCR視為對突變p53具有「抗原特異性」。肽之濃度及陰性對照可如本文中關於本發明之其他態樣所描述。可藉由此項技術中已知的方法，諸如酶聯免疫斑點(ELISOT)分析來量測分泌IFN-γ之細胞數目。

【0073】 替代地或另外，與藉由ELISPOT針對與相同目標細胞共培養的陰性對照T細胞偵測的點數目相比，在與(a)經低濃度之突變p53肽脈

衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼突變p53之核苷酸序列以使得目標細胞表現突變p53的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養後，若藉由ELISPOT針對表現TCR之T細胞偵測到至少兩倍的點，則可將TCR視為對突變p53具有「抗原特異性」。肽之濃度及陰性對照可如本文中關於本發明之其他態樣所描述。

【0074】 替代地或另外，在與(a)經低濃度之突變p53肽脈衝的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞或(b)已引入編碼突變p53之核苷酸序列以使得目標細胞表現突變p53的抗原陰性、可適用HLA分子陽性目標細胞共培養後，若藉由ELISPOT針對表現TCR之T細胞偵測到大於約50個點，則可將TCR視為對突變p53具有「抗原特異性」。肽之濃度可如本文中關於本發明之其他態樣所描述。

【0075】 替代地或另外，如藉由例如流式細胞量測術所量測，在用表現突變p53之目標細胞刺激之後，若表現TCR之T細胞上調4-1BB及OX40中之一者或兩者的表現，則可將TCR視為對突變p53具有「抗原特異性」。

【0076】 本發明之一實施例提供包含兩種多肽(亦即，多肽鏈)之TCR，諸如TCR之α (α)鏈、TCR之β (β)鏈、TCR之γ (γ)鏈、TCR之δ (δ)鏈，或其組合。本發明TCR之多肽可包含任何胺基酸序列，其限制條件為TCR對突變p53具有抗原特異性。

【0077】 在本發明之一實施例中，TCR包含兩條多肽鏈，其中之每一者包含可變區，該可變區包含TCR之互補決定區(CDR) 1、CDR2及CDR3。在本發明之一實施例中，TCR包含第一多肽鏈，其包含α鏈CDR1 (CDR1α)、α鏈CDR2 (CDR2α)及α鏈CDR3 (CDR3α)；及第二多肽鏈，其

包含β鏈CDR1 (CDR1β)、β鏈CDR2 (CDR2β)及β鏈CDR3 (CDR3β)。在本發明之一實施例中，TCR包含以下的胺基酸序列：(1) SEQ ID NO: 3-8全部；(2) SEQ ID NO: 14-19中的全部；(3) SEQ ID NO: 25-30全部；(4) SEQ ID NO: 36-41中的全部；(5) SEQ ID NO: 47-52全部；(6) SEQ ID NO: 58-63中的全部；(7) SEQ ID NO: 69-74全部；(8) SEQ ID NO: 80-85中的全部；或(9) SEQ ID NO: 131-136全部。此段落中之胺基酸序列之前述九個集合中之每一者闡述對突變人類p53具有抗原特異性的九種不同TCR中之每一者之六個CDR區。各集合中之六個胺基酸序列分別對應於TCR之CDR1α、CDR2α、CDR3α、CDR1β、CDR2β及CDR3β。

【0078】 在本發明之一實施例中，TCR包含α鏈可變區胺基酸序列及β鏈可變區胺基酸序列，一起包含上文所闡述之CDR之集合中之一者。就此而言，TCR可例如包含以下中之任一者之胺基酸序列：SEQ ID NO: 9、10、20、21、31、32、42、43、53、54、64、65、75、76、86、87、137、138、142-159、178、181、184、187、190、193、196、199、202、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223及226。舉例而言，TCR可包含：(1) SEQ ID NO: 9及10兩者；(2) SEQ ID NO: 20及21兩者；(3) SEQ ID NO: 31及32兩者；(4) SEQ ID NO: 42及43兩者；(5) SEQ ID NO: 53及54兩者；(6) SEQ ID NO: 64及65兩者；(7) SEQ ID NO: 75及76兩者；(8) SEQ ID NO: 86及87兩者；(9) SEQ ID NO: 137及138兩者；(10) SEQ ID NO: 142及143兩者；(11) SEQ ID NO: 144及145兩者；(12) SEQ ID NO: 146及147兩者；(13) SEQ ID NO: 148及149兩者；(14) SEQ ID NO: 150及151兩者；(15) SEQ ID NO: 152及153兩者；(16) SEQ ID NO: 154及155兩者；(17) SEQ ID NO: 156及

157兩者；(18) SEQ ID NO: 159及158兩者；(19) SEQ ID NO: 178及10兩者；(20) SEQ ID NO: 181及21兩者；(21) SEQ ID NO: 184及32兩者；(22) SEQ ID NO: 187及43兩者；(23) SEQ ID NO: 190及54兩者；(24) SEQ ID NO: 193及65兩者；(25) SEQ ID NO: 196及76兩者；(26) SEQ ID NO: 199及87兩者；(27) SEQ ID NO: 137及202兩者；(28) SEQ ID NO: 9及205兩者；(29) SEQ ID NO: 20及207兩者；(30) SEQ ID NO: 31及209兩者；(31) SEQ ID NO: 42及211兩者；(32) SEQ ID NO: 53及213兩者；(33) SEQ ID NO: 64及215兩者；(34) SEQ ID NO: 75及217兩者；(35) SEQ ID NO: 86及219兩者；(36) SEQ ID NO: 137及221兩者；(37) SEQ ID NO: 223及202兩者；(38) SEQ ID NO: 223及221兩者；(39) SEQ ID NO: 20及226兩者；或(40) SEQ ID NO: 181及226兩者。此段落中之胺基酸序列之前述集合中之每一者闡述對突變人類p53具有抗原特異性的不同TCR中之每一者之兩個可變區。各集合中之兩個胺基酸序列分別對應於TCR之α鏈之可變區及β鏈之可變區。

【0079】 本發明TCR可進一步包含恆定區。恆定區可衍生自諸如(例如)人類或小鼠之任何適合物種。在本發明之一實施例中，TCR進一步包含鼠類恆定區。如本文中所使用，當參考TCR或本文中描述之TCR之任何組分(例如，互補決定區(CDR)、可變區、恆定區、α鏈及/或β鏈)時，術語「鼠類」或「人類」分別意謂衍生自小鼠或人類之TCR (或其組分)，亦即同時分別來源於小鼠T細胞或人類T細胞或由其表現之TCR (或其組分)。在本發明之一實施例中，TCR可包含鼠類α鏈恆定區及鼠類β鏈恆定區。鼠類α鏈恆定區可經修飾或未經修飾。經修飾鼠類α鏈恆定區可例如經半胱胺酸取代、經LVL修飾或經半胱胺酸取代及經LVL修飾兩者，如例如在美國

專利第10,174,098號中所描述。鼠類β鏈恆定區可經修飾或未經修飾。經修飾鼠類β鏈恆定區可例如經半胱胺酸取代，如例如在美國專利第10,174,098號中所描述。在本發明之一實施例中，TCR包含經半胱胺酸取代、經LVL修飾之鼠類α鏈恆定區，該恆定區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 91或92。在本發明之一實施例中，TCR包含經半胱胺酸取代之鼠類β鏈恆定區，該恆定區包含胺基酸序列SEQ ID NO: 93。

【0080】 在本發明之一實施例中，本發明TCR可包含TCR之α鏈及TCR之β鏈。TCR之α鏈可包含α鏈之可變區及α鏈之恆定區。此類型之α鏈可與TCR之任何β鏈配對。β鏈可包含β鏈之可變區及β鏈之恆定區。

【0081】 在一些實施例中，本文中所揭示之α鏈及/或β鏈中之任一者之胺基酸序列在C端末端處進一步包含胺基酸序列RAKR (SEQ ID NO: 230)。

【0082】 在本發明之一實施例中，TCR包含以下中之任一者之胺基酸序列：SEQ ID NO 11、12、22、23、33、34、44、45、55、56、66、67、77、78、88、89、139、140、160-177、179、182、185、188、191、194、197、200、203、206、208、210、212、214、216、218、220、222、224及227。舉例而言，TCR可包含：(1) SEQ ID NO: 11及12兩者；(2) SEQ ID NO: 22及23兩者；(3) SEQ ID NO: 33及34兩者；(4) SEQ ID NO: 44及45兩者；(5) SEQ ID NO: 55及56兩者；(6) SEQ ID NO: 66及67兩者；(7) SEQ ID NO: 77及78兩者；(8) SEQ ID NO: 88及89兩者；(9) SEQ ID NO: 139及140兩者；(10) SEQ ID NO: 160及161兩者；(11) SEQ ID NO: 162及163兩者；(12) SEQ ID NO: 164及165兩者；(13) SEQ ID NO: 166及167兩者；(14) SEQ ID NO: 168及

169兩者；(15) SEQ ID NO: 170及171兩者；(16) SEQ ID NO: 172及173兩者；(17) SEQ ID NO: 174及175兩者；(18) SEQ ID NO: 176及177兩者；(19) SEQ ID NO: 179及12兩者；(20) SEQ ID NO: 182及23兩者；(21) SEQ ID NO: 185及34兩者；(22) SEQ ID NO: 188及45兩者；(23) SEQ ID NO: 191及56兩者；(24) SEQ ID NO: 194及67兩者；(25) SEQ ID NO: 197及78兩者；(26) SEQ ID NO: 200及89兩者；(27) SEQ ID NO: 139及203兩者；(28) SEQ ID NO: 11及206兩者；(29) SEQ ID NO: 22及208兩者；(30) SEQ ID NO: 33及210兩者；(31) SEQ ID NO: 44及212兩者；(32) SEQ ID NO: 55及214兩者；(33) SEQ ID NO: 66及216兩者；(34) SEQ ID NO: 77及218兩者；(35) SEQ ID NO: 88及220兩者；(36) SEQ ID NO: 139及222兩者；(37) SEQ ID NO: 224及203兩者；(38) SEQ ID NO: 224及222兩者；(39) SEQ ID NO: 22及227兩者；或(40) SEQ ID NO: 182及227兩者。此段落中之胺基酸序列之前述集合中之每一者闡述對突變人類p53具有抗原特異性的不同TCR中之每一者之α鏈及β鏈。各集合中之兩個胺基酸序列分別對應於TCR之α鏈及β鏈。

【0083】 本文中描述之本發明TCR之功能變體包括於本發明之範疇中。如本文中所使用，術語「功能變體」係指與親本TCR、多肽或蛋白質具有實質或顯著序列一致性或類似性之TCR、多肽或蛋白質，該功能變體保留其變體之TCR、多肽或蛋白質之生物活性。功能變體涵蓋例如本文中描述之TCR、多肽或蛋白質(親本TCR、多肽或蛋白質)的彼等變體，其保留以與親本TCR、多肽或蛋白質類似的程度、相同的程度或更高的程度特異性結合於親本TCR對其具有抗原特異性或該親本多肽或蛋白質所特異性結合的突變p53的能力。參考親本TCR、多肽或蛋白質，功能變體可在胺

基酸序列中分別與親本TCR、多肽或蛋白質例如至少約30%、至少約50%、至少約75%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或更多一致。

【0084】 功能變體可例如包含具有至少一個保守胺基酸取代之親本TCR、多肽或蛋白質的胺基酸序列。保守胺基酸取代在此項技術中已知且包括胺基酸取代，其中一個具有某些物理及/或化學特性之胺基酸經另一個具有相同化學或物理特性之胺基酸交換。舉例而言，保守胺基酸取代可為取代另一酸性胺基酸(例如，Asp或Glu)的酸性胺基酸、取代另一具有非極性側鏈之胺基酸(例如，Ala、Gly、Val、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp、Val等)的具有非極性側鏈之胺基酸、取代另一鹼性胺基酸(Lys、Arg等)的鹼性胺基酸、取代另一具有極性側鏈之胺基酸(Asn、Cys、Gln、Ser、Thr、Tyr等)的具有極性側鏈之胺基酸等。

【0085】 替代地或另外，功能變體可包含具有至少一個非保守胺基酸取代之親本TCR、多肽或蛋白質的胺基酸序列。在此情況下，較佳的為，非保守胺基酸取代未干擾或抑制功能變體之生物活性。較佳地，非保守胺基酸取代增強功能變體之生物活性，使得與親本TCR、多肽或蛋白質相比，功能變體之生物活性增加。

【0086】 TCR、多肽或蛋白質可基本上由指定胺基酸序列或本文中描述之序列組成，使得TCR、多肽或蛋白質之其他組分(例如，其他胺基酸)不實質上改變TCR、多肽或蛋白質之生物活性。

【0087】 本發明亦提供一種包含本文中所描述之TCR中之任一者之功能部分的多肽。如本文中所使用，術語「多肽」包括寡肽且係指由一或多個肽鍵連接之單個胺基酸鏈。

【0088】 關於本發明多肽，功能部分可為包含作為部分的TCR之連續胺基酸的任何部分，其限制條件為功能部分特異性結合於突變p53。當參考TCR使用時，術語「功能部分」係指本發明TCR之任何部分或片段，該部分或片段保留作為部分的TCR (親本TCR)之生物活性。舉例而言，功能部分涵蓋保留以與親本TCR類似的程度、相同的程度或更高的程度特異性結合於突變p53 (例如，以可適用HLA分子依賴性方式)或偵測、治療或預防癌症的能力的TCR之彼等部分。參考親本TCR，功能部分可包含例如約10%、約25%、約30%、約50%、約68%、約80%、約90%、約95%或更多的親本TCR。

【0089】 功能部分可在該部分之胺基或羧基端、或在兩個端處包含額外胺基酸，該等額外胺基酸在親本TCR之胺基酸序列中未發現。理想地，額外胺基酸不干擾功能部分之生物功能，例如特異性結合於突變p53；及/或具有偵測癌症、治療或預防癌症等的能力。更加期望額外胺基酸使生物活性相較於親本TCR之生物活性增強。

【0090】 多肽可包含本發明之TCR之α及β鏈中任一者或兩者之功能部分，諸如包含本發明之TCR之α鏈及/或β鏈之可變區之CDR1、CDR2及CDR3中之一或多者的功能部分。在本發明之一實施例中，多肽可包含功能部分，該功能部分包含以下胺基酸序列：(1) SEQ ID NO: 3-8全部；(2) SEQ ID NO: 14-19中的全部；(3) SEQ ID NO: 25-30全部；(4) SEQ ID NO: 36-41中的全部；(5) SEQ ID NO: 47-52全部；(6) SEQ ID NO: 58-63中的全部；(7) SEQ ID NO: 69-74全部；(8) SEQ ID NO: 80-85中的全部；或(9) SEQ ID NO: 131-136全部。

【0091】 在本發明之一實施例中，本發明多肽可包含例如本發明

TCR之可變區，該可變區包含上文闡述之CDR區之組合。就此而言，多肽可包含例如以下胺基酸序列：(1) SEQ ID NO: 9及10兩者；(2) SEQ ID NO: 20及21兩者；(3) SEQ ID NO: 31及32兩者；(4) SEQ ID NO: 42及43兩者；(5) SEQ ID NO: 53及54兩者；(6) SEQ ID NO: 64及65兩者；(7) SEQ ID NO: 75及76兩者；(8) SEQ ID NO: 86及87兩者；(9) SEQ ID NO: 137及138兩者；(10) SEQ ID NO: 142及143兩者；(11) SEQ ID NO: 144及145兩者；(12) SEQ ID NO: 146及147兩者；(13) SEQ ID NO: 148及149兩者；(14) SEQ ID NO: 150及151兩者；(15) SEQ ID NO: 152及153兩者；(16) SEQ ID NO: 154及155兩者；(17) SEQ ID NO: 156及157兩者；(18) SEQ ID NO: 159及158兩者；(19) SEQ ID NO: 178及10兩者；(20) SEQ ID NO: 181及21兩者；(21) SEQ ID NO: 184及32兩者；(22) SEQ ID NO: 187及43兩者；(23) SEQ ID NO: 190及54兩者；(24) SEQ ID NO: 193及65兩者；(25) SEQ ID NO: 196及76兩者；(26) SEQ ID NO: 199及87兩者；(27) SEQ ID NO: 137及202兩者；(28) SEQ ID NO: 9及205兩者；(29) SEQ ID NO: 20及207兩者；(30) SEQ ID NO: 31及209兩者；(31) SEQ ID NO: 42及211兩者；(32) SEQ ID NO: 53及213兩者；(33) SEQ ID NO: 64及215兩者；(34) SEQ ID NO: 75及217兩者；(35) SEQ ID NO: 86及219兩者；(36) SEQ ID NO: 137及221兩者；(37) SEQ ID NO: 223及202兩者；(38) SEQ ID NO: 223及221兩者；(39) SEQ ID NO: 20及226兩者；或(40) SEQ ID NO: 181及226兩者。

【0092】 在本發明之一實施例中，本發明多肽可進一步包含上文闡述之本發明TCR之恆定區。就此而言，多肽可包含例如胺基酸序列(i) SEQ ID NO 91-93中之一者或(ii) SEQ ID NO: 93及SEQ ID NO: 91及92

中之一者。

【0093】在本發明之一實施例中，本發明多肽可包含本發明TCR之α鏈及β鏈。就此而言，多肽可包含例如以下胺基酸序列：(1) SEQ ID NO: 11及12兩者；(2) SEQ ID NO: 22及23兩者；(3) SEQ ID NO: 33及34兩者；(4) SEQ ID NO: 44及45兩者；(5) SEQ ID NO: 55及56兩者；(6) SEQ ID NO: 66及67兩者；(7) SEQ ID NO: 77及78兩者；(8) SEQ ID NO: 88及89兩者；(9) SEQ ID NO: 139及140兩者；(10) SEQ ID NO: 160及161兩者；(11) SEQ ID NO: 162及163兩者；(12) SEQ ID NO: 164及165兩者；(13) SEQ ID NO: 166及167兩者；(14) SEQ ID NO: 168及169兩者；(15) SEQ ID NO: 170及171兩者；(16) SEQ ID NO: 172及173兩者；(17) SEQ ID NO: 174及175兩者；(18) SEQ ID NO: 176及177兩者；(19) SEQ ID NO: 179及12兩者；(20) SEQ ID NO: 182及23兩者；(21) SEQ ID NO: 185及34兩者；(22) SEQ ID NO: 188及45兩者；(23) SEQ ID NO: 191及56兩者；(24) SEQ ID NO: 194及67兩者；(25) SEQ ID NO: 197及78兩者；(26) SEQ ID NO: 200及89兩者；(27) SEQ ID NO: 139及203兩者；(28) SEQ ID NO: 11及206兩者；(29) SEQ ID NO: 22及208兩者；(30) SEQ ID NO: 33及210兩者；(31) SEQ ID NO: 44及212兩者；(32) SEQ ID NO: 55及214兩者；(33) SEQ ID NO: 66及216兩者；(34) SEQ ID NO: 77及218兩者；(35) SEQ ID NO: 88及220兩者；(36) SEQ ID NO: 139及222兩者；(37) SEQ ID NO: 224及203兩者；(38) SEQ ID NO: 224及222兩者；(39) SEQ ID NO: 22及227兩者；或(40) SEQ ID NO: 182及227兩者。

【0094】本發明進一步提供一種包含本文中所描述之多肽中之至少

一者。「蛋白質」意謂包含一或多條多肽鏈之分子。在一實施例中，本發明之蛋白質可包含：(1)包含SEQ ID NO: 3-5全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 6-8全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(2)包含SEQ ID NO: 14-16全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 17-19全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(3)包含SEQ ID NO: 25-27全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 28-30全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(4)包含SEQ ID NO: 36-38全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 39-41全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(5)包含SEQ ID NO: 47-49全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 50-52全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(6)包含SEQ ID NO: 58-60全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 61-63全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(7)包含SEQ ID NO: 69-71全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 72-74全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；(8)包含SEQ ID NO: 80-82全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 83-85全部之胺基酸序列的第二多肽鏈；或(9)包含SEQ ID NO: 131-133全部之胺基酸序列的第一多肽鏈及包含SEQ ID NO: 134-136全部之胺基酸序列的第二多肽鏈。

【0095】 在本發明之一實施例中，蛋白質包含：(1)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10之第二多肽鏈；(2)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 21之第二多肽鏈；(3)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 31之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 32之第二多肽鏈；(4)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 43之

第二多肽鏈；(5)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 54之第二多肽鏈；(6)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 65之第二多肽鏈；(7)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 75之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 76之第二多肽鏈；(8)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之第二多肽鏈；(9)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之第二多肽鏈；(10)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 142之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 143之第二多肽鏈；(11)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 144之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 145之第二多肽鏈；(12)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 146之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 147之第二多肽鏈；(13)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 148之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 149之第二多肽鏈；(14)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 150之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 151之第二多肽鏈；(15)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 152之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 153之第二多肽鏈；(16)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 154之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 155之第二多肽鏈；(17)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 156之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 157之第二多肽鏈；(18)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 158之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 159之第二多肽鏈；(19)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 178之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10之第二多肽鏈；(20)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 181之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 21之第二多肽鏈；(21)包含胺基酸序列SEQ

ID NO: 184之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 32之第二多肽鏈；(22)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 187之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 43之第二多肽鏈；(23)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 190之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 54之第二多肽鏈；(24)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 193之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 65之第二多肽鏈；(25)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 196之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 76之第二多肽鏈；(26)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 199之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 87之第二多肽鏈；(27)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 202之第二多肽鏈；(28)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 205之第二多肽鏈；(29)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 207之第二多肽鏈；(30)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 31之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 209之第二多肽鏈；(31)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 211之第二多肽鏈；(32)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 213之第二多肽鏈；(33)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 215之第二多肽鏈；(34)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 75之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 217之第二多肽鏈；(35)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 86之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 219之第二多肽鏈；(36)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 221之第二多肽鏈；(37)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 223之第一多肽鏈及包含胺

基酸序列SEQ ID NO: 202之第二多肽鏈；(38)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 223之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 221之第二多肽鏈；(39)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 226之第二多肽鏈；或(40)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 181之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 226之第二多肽鏈。

【0096】 在本發明之一實施例中，蛋白質包含：(1)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 11之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 12之第二多肽鏈；(2)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23之第二多肽鏈；(3)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 33之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 34之第二多肽鏈；(4)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 44之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 45之第二多肽鏈；(5)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 55之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56之第二多肽鏈；(6)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 67之第二多肽鏈；(7)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 78之第二多肽鏈；(8)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之第二多肽鏈；(9)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 140之第二多肽鏈；(10)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 160之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 161之第二多肽鏈；(11)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 162之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 163之第二多肽鏈；(12)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 164之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 165之第二多肽鏈；(13)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 166之第一多肽

鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 167之第二多肽鏈；(14)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 168之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 169之第二多肽鏈；(15)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 170之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 171之第二多肽鏈；(16)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 172之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 173之第二多肽鏈；(17)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 174之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 175之第二多肽鏈；(18)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 176之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 177之第二多肽鏈；(19)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 179之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 12之第二多肽鏈；(20)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 182之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23之第二多肽鏈；(21)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 185之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 34之第二多肽鏈；(22)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 188之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 45之第二多肽鏈；(23)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 191之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56之第二多肽鏈；(24)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 194之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 67之第二多肽鏈；(25)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 197之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 78之第二多肽鏈；(26)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 200之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 89之第二多肽鏈；(27)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 203之第二多肽鏈；(28)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 11之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 206之第二多肽鏈；(29)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO:

208之第二多肽鏈；(30)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 33之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 210之第二多肽鏈；(31)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 44之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 212之第二多肽鏈；(32)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 55之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 214之第二多肽鏈；(33)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 216之第二多肽鏈；(34)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 218之第二多肽鏈；(35)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 88之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 220之第二多肽鏈；(36)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 222之第二多肽鏈；(37)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 224之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 203之第二多肽鏈；或(38)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 224之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 222之第二多肽鏈；(39)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 227之第二多肽鏈；或(40)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 182之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 227之第二多肽鏈。

【0097】 本發明之蛋白質可為TCR。替代地，若蛋白質之第一及/或第二多肽鏈進一步包含其他胺基酸序列，例如編碼免疫球蛋白或其部分的胺基酸序列，則本發明蛋白質可為融合蛋白質。就此而言，本發明亦提供一種融合蛋白質，其包含本文中所描述之本發明多肽中之至少一者以及至少一種其他多肽。其他多肽可以融合蛋白質之獨立多肽之形式存在，或可以多肽之形式存在，其與本文中所描述之本發明多肽中之一者在框內(以串聯方式)表現。其他多肽可編碼任何肽或蛋白質分子或其部分，包括(但

不限於)免疫球蛋白、CD3、CD4、CD8、MHC分子、CD1分子，例如CD1a、CD1b、CD1c、CD1d等。

【0098】融合蛋白質可包含本發明多肽之一或多個複本及/或其他多肽之一或多個複本。舉例而言，融合蛋白質可包含本發明多肽及/或其他多肽之1個、2個、3個、4個、5個或更多個複本。製造融合蛋白質之適合方法為此項技術中已知的，且包括例如重組方法。

【0099】在本發明之一些實施例中，本發明之TCR、多肽及蛋白質可表現為包含連接α鏈及β鏈之連接子肽的單個蛋白質。就此而言，本發明之TCR、多肽及蛋白質可進一步包含連接子肽。連接子肽可有利地促進重組TCR、多肽及/或蛋白質在宿主細胞中之表現。連接子肽可包含任何適合的胺基酸序列。舉例而言，連接子肽可包含胺基酸序列SEQ ID NO: 94。當藉由宿主細胞表現包括連接子肽之構築體後，連接子肽可經裂解，從而產生分離的α及β鏈。在本發明之一實施例中，TCR、多肽或蛋白質可包含胺基酸序列，該胺基酸序列包含全長α鏈、全長β鏈及位於α鏈與β鏈之間的連接子肽。

【0100】在一些實施例中，本文中所揭示之TCR、多肽或蛋白質包含如本文中所揭示的包含訊息肽之α鏈及/或β鏈。在一些實施例中，本文中所揭示之α鏈及/或β鏈中之任一者之訊息肽之序列包含在位置2處取代野生型殘基的丙胺酸或組胺酸殘基。

【0101】在一些實施例中，本文中所揭示之TCR、多肽或蛋白質包含如本文中所揭示的缺乏訊息肽的α鏈及/或β鏈之成熟型式。

【0102】本發明之蛋白質可為包含本文中所描述之本發明多肽中之至少一者的重組抗體或其抗原結合部分。如本文中所使用，「重組抗體」

係指包含本發明之多肽中之至少一者及抗體之多肽鏈或其抗原結合部分的重組(例如，經基因工程改造之)蛋白質。抗體或其抗原結合部分之多肽可為重鏈、輕鏈、重鏈或輕鏈之可變區或恆定區、單鏈可變片段(scFv)或抗體之Fc、Fab或$F(ab)_2'$片段等。抗體或其抗原結合部分之多肽鏈可以重組抗體之獨立多肽之形式存在。替代地，抗體或其抗原結合部分之多肽鏈可以多肽之形式存在，該多肽與本發明之多肽在框內(以串聯方式)表現。抗體或其抗原結合部分之多肽可為包括本文中所描述之抗體及抗體片段中之任一者的任何抗體或任何抗體片段之多肽。

【0103】 本發明之TCR、多肽及蛋白質可具有任何長度，亦即可包含任何數目之胺基酸，其限制條件為TCR、多肽或蛋白質保留其生物活性，例如特異性結合於突變p53；偵測哺乳動物之癌症；或治療或預防哺乳動物之癌症的能力等。舉例而言，多肽可在約50個至約5000個胺基酸長之範圍內，諸如長度為50個、70個、75個、100個、125個、150個、175個、200個、300個、400個、500個、600個、700個、800個、900個、1000個或更多個胺基酸。就此而言，本發明之多肽亦包括寡肽。

【0104】 本發明之TCR、多肽及蛋白質可包含合成胺基酸代替一或多種天然存在之胺基酸。此類合成胺基酸為此項技術中已知的，且包括例如胺基環己烷甲酸、正白胺酸、α-胺基正癸酸、高絲胺酸、S-乙醯胺基甲基-半胱胺酸、反式-3-羥脯胺酸及反式-4-羥脯胺酸、4-胺基苯丙胺酸、4-硝基苯丙胺酸、4-氯苯丙胺酸、4-羧基苯丙胺酸、β-苯基絲胺酸β-羥基苯基丙胺酸、苯基甘胺酸、α-萘基丙胺酸、環己基丙胺酸、環己基甘胺酸、吲哚啉-2-甲酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸、胺基丙二酸、胺基丙二酸單醯胺、N'-苯甲基-N'-甲基-離胺酸、N',N'-二苯甲基-離胺酸、6-羥基離胺

酸、鳥胺酸、α-胺基環戊烷甲酸、α-胺基環己烷甲酸、α-胺基環庚烷甲酸、α-(2-胺基-2-降冰片烷)-甲酸、α,γ-二胺基丁酸、α,β-二胺基丙酸、高苯丙胺酸及α-第三丁基甘胺酸。

【0105】 本發明之TCR、多肽及蛋白質可例如經糖基化、醯胺化、羧化、磷酸化、酯化、N-醯基化、經由例如二硫橋鍵環化或轉化為酸加成鹽及/或視情況二聚或聚合，或共軛。

【0106】 本發明之TCR、多肽及/或蛋白質可藉由此項技術中已知之方法獲得，諸如(例如)從新合成。另外，多肽及蛋白質可使用本文中所描述之核酸使用標準重組方法以重組方式產生。參見例如Green及Sambrook，Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第4版，Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor，NY (2012)。替代地，本文中所描述之TCR、多肽及/或蛋白質可藉由諸如Synpep (Dublin，CA)、Peptide Technologies Corp. (Gaithersburg，MD)及Multiple Peptide Systems (San Diego，CA)之公司商業地合成。在此態樣中，本發明TCR、多肽及蛋白質可為合成的、重組的、分離的及/或純化的。

【0107】 本發明之一實施例提供一種核酸，其包含編碼本文中所描述之TCR、多肽或蛋白質中之任一者的核苷酸序列。如本文中所使用，「核酸」包括「多核苷酸」、「寡核苷酸」及「核酸分子」，且通常意謂可為單股或雙股的DNA或RNA之聚合物，其可含有天然、非天然或經更改之核苷酸，且可含有天然、非天然或經更改的核苷酸間鍵，諸如磷醯胺酸酯鍵或硫代磷酸酯鍵，而非未經修飾之寡核苷酸之核苷酸之間發現的磷酸二酯。在一實施例中，核酸包含互補DNA (cDNA)。通常較佳地，核酸不包含任何插入、缺失、倒位及/或取代。然而，在一些情況下，如本文

中所論述，使核酸包含一或多個插入、缺失、倒位及/或取代可為適合的。

【0108】 較佳地，本發明之核酸為重組的。如本文中所使用，術語「重組」係指(i)藉由將天然或合成核酸片段接合至可在活細胞中複製之核酸分子而在活細胞外部構築之分子，或(ii)由複製上述(i)中描述之彼等產生的分子。出於本文中之目的，複製可為活體外複製或活體內複製。

【0109】 可使用此項技術中已知的程序基於化學合成及/或酶促連接反應來構築核酸。參見例如前述Green及Sambrook等人。舉例而言，可使用天然存在之核苷酸或各種經修飾之核苷酸以化學方式合成核酸，該等經修飾之核苷酸經設計以增加分子之生物穩定性或增加雜交時形成的雙螺旋之物理穩定性(例如，硫代磷酸酯衍生物及吖啶取代之核苷酸)。可用於產生核酸的經修飾之核苷酸之實例包括(但不限於) 5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黃嘌呤、黃嘌呤、4-乙醯胞嘧啶、5-(羧基羥甲基)尿嘧啶、5-羧甲基胺基甲基-2-硫代尿苷、5-羧甲基胺基甲基尿嘧啶、二氫尿嘧啶、β-D-半乳糖苷基Q核苷、肌苷、N^6-異戊烯基腺嘌呤、1-甲基鳥嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鳥嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鳥嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N^6-取代之腺嘌呤、7-甲基鳥嘌呤、5-甲胺基甲基尿嘧啶、5-甲氧基胺甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖苷基Q核苷、5'-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N^6-異戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧基乙酸(v)、懷丁氧苷(wybutoxosine)、假尿嘧啶、Q核苷、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧基乙酸甲酯、3-(3-胺基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶及2,6-二胺基嘌呤。替代地，本發明之核酸中之一或多者可購自

諸如Macromolecular Resources (Fort Collins, CO)及Synthegen (Houston, TX)之公司。

【0110】在本發明之一實施例中，核酸包含編碼本文中所描述之TCR、多肽或蛋白質中之任一者之密碼子最佳化核苷酸序列。不受任何特定理論或機制束縛，咸信核苷酸序列之密碼子最佳化增加mRNA轉錄物之轉譯效率。核苷酸序列之密碼子最佳化可涉及用另一密碼子取代初始密碼子，該另一密碼子編碼相同胺基酸但可由更容易地細胞內可用的tRNA轉譯，因此增加轉譯效率。核苷酸序列之最佳化亦可減少將干擾轉譯之二級mRNA結構，因此增加轉譯效率。

【0111】本發明亦提供一種核酸，其包含與本文中所描述之核酸中任一者之核苷酸序列互補的核苷酸序列，或在嚴格條件下與本文中所描述之核酸中任一者之核苷酸序列雜交的核苷酸序列。

【0112】在嚴格條件下雜交之核苷酸序列較佳地在高嚴格條件下雜交。「高嚴格條件」意謂核苷酸序列以比非特異性雜交強的可檢測量與目標序列(本文中所描述之核酸中任一者之核苷酸序列)特異性雜交。高嚴格條件包括將區分具有準確互補序列之多核苷酸或僅含有少量分散錯配之多核苷酸與碰巧具有少量小區(例如3-10個鹼基)匹配該核苷酸序列之隨機序列的條件。此等互補之小區比14-17個或更多個鹼基之全長互補序列易於熔解，且高嚴格性雜交使彼等可易於區分。相對高的嚴格條件將包括例如低鹽及/或高溫條件，諸如由約0.02 M-0.1 M NaCl或等效物在約50-70℃之溫度提供。此高嚴格條件容許核苷酸序列與模板或目標股之間的極少(若存在)錯配，且尤其適用於偵測本發明TCR中任一者之表現。通常瞭解，藉由添加增量之甲醯胺可使條件更嚴格。

【0113】 本發明亦提供一種核酸，其包含與本文中所描述之核酸中任一者至少約70%或更多，例如約80%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%或約99%一致的核苷酸序列。就此而言，核酸可基本上由本文中所描述之核苷酸序列中任一者組成。

【0114】 本發明之核酸可併入重組表現載體中。就此而言，本發明提供一種包含本發明之核酸中任一者的重組表現載體。在本發明之一個實施例中，重組表現載體包含編碼α鏈、β鏈及連接子肽之核苷酸序列。

【0115】 出於本文之目的，術語「重組表現載體」意謂經基因修飾之寡核苷酸或多核苷酸構築體，當該構築體包含編碼mRNA、蛋白質、多肽或肽之核苷酸序列，且該載體與細胞在足以使該mRNA、蛋白質、多肽或肽在該細胞內表現之條件下接觸時，允許由宿主細胞表現該mRNA、蛋白質、多肽或肽。本發明之載體整體不為天然存在的。然而，部分載體可為天然存在的。本發明重組表現載體可包含任何類型之核苷酸，包括(但不限於) DNA及RNA，其可為單股或雙股、合成的或部分自天然來源獲得，且可含有天然、非天然或更改之核苷酸。重組表現載體可包含天然存在的、非天然存在的核苷酸間鍵聯，或兩種類型的鍵聯。較佳地，非天然存在或更改的核苷酸或核苷酸間鍵聯不妨礙載體之轉錄或複製。

【0116】 本發明之重組表現載體可為任何適合的重組表現載體，且可用於轉化或轉染任何適合的宿主細胞。適合的載體包括經設計用於增殖及擴增，或用於表現，或用於兩者的載體，諸如質體及病毒。載體可選自由以下組成之群：轉位子/轉位酶pUC系列(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系列(Stratagene, LaJolla, CA)、pET系列(Novagen, Madison,

WI)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)及pEX系列(Clontech, Palo Alto, CA)。亦可使用噬菌體載體，諸如λGT10、λGT11、λZapII (Stratagene)、λEMBL4及λNM1149。植物表現載體之實例包括pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121及pBIN19 (Clontech)。動物表現載體之實例包括pEUK-Cl、pMAM及pMAMneo (Clontech)。較佳地，重組表現載體為轉位子載體或病毒載體，例如反轉錄病毒載體。

【0117】 本發明之重組表現載體可使用描述於例如前述Green及Sambrook等人中之標準重組DNA技術製備。環狀或線性表現載體之構築體可經製備含有在原核或真核宿主細胞中起作用之複製系統。複製系統可衍生自例如ColEl、2μ質體、λ、SV40、牛乳突狀瘤病毒及類似者。

【0118】 理想地，重組表現載體包含諸如轉錄及轉譯起始及終止密碼子之調節序列，按需要且考慮載體是否基於DNA或基於RNA，該等調節序列對將載體引入其中之宿主細胞(例如，細菌、真菌、植物或動物)之類型具有特異性。

【0119】 重組表現載體可包括一或多個標記基因，其允許選擇經轉化或經轉染宿主細胞。標記基因包括殺生物劑耐性(例如，對抗生素、重金屬等具有耐性)、營養缺陷型宿主細胞中之互補以提供原營養及類似者。用於本發明表現載體之適合標記基因包括例如新黴素/G418耐性基因、潮黴素耐性基因、組胺醇耐性基因、四環素耐性基因及安比西林(ampicillin)耐性基因。

【0120】 重組表現載體可包含可操作地連接於編碼TCR、多肽或蛋白質之核苷酸序列或連接於與編碼TCR、多肽或蛋白質之核苷酸序列互補或雜交之核苷酸序列的天然或非天然啟動子。啟動子之選擇(例如，強、

弱、誘導性、組織特異性及發育特異性)在技術人員之一般技能內。類似地，核苷酸序列與啟動子之合併亦在技術人員之技能內。啟動子可為非病毒啟動子，例如人類延長因子-1α啟動子，或病毒啟動子，例如巨細胞病毒(CMV)啟動子、SV40啟動子、RSV啟動子，及發現於鼠類幹細胞病毒之長端重複序列中之啟動子。

【0121】 本發明重組表現載體可經設計以用於暫時表現、用於穩定表現或用於兩者。另外，可使重組表現載體用於組成性表現或用於誘導性表現。

【0122】 此外，可使重組表現載體包括自殺基因。如本文中所使用，術語「自殺基因」係指導致表現自殺基因之細胞死亡的基因。自殺基因可為對表現該基因之細胞賦予對藥劑(例如，藥物)之敏感性，且當細胞與藥劑接觸或暴露於藥劑時導致細胞死亡的基因。自殺基因為此項技術中已知的，且包括例如單純疱疹病毒(HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶脫胺酶、嘌呤核苷磷酸化酶及硝基還原酶。

【0123】 本發明之另一實施例進一步提供一種宿主細胞，其包含本文中所描述之重組表現載體中之任一者。如本文中所使用，術語「宿主細胞」係指可含有本發明重組表現載體的任何類型之細胞。宿主細胞可為真核細胞(例如，植物、動物、真菌或藻類)或可為原核細胞(例如，細菌或原蟲)。宿主細胞可為經培養細胞或原代細胞，亦即直接自生物體(例如，人類)分離。宿主細胞可為黏附細胞或懸浮細胞，亦即在懸浮液中生長之細胞。適合的宿主細胞為此項技術中已知的且包括例如DH5α大腸桿菌(*E. coli*)細胞、中國倉鼠卵巢細胞、猴VERO細胞、COS細胞、HEK293細胞及其類似者。出於擴增或複製重組表現載體之目的，宿主細胞較佳地為原

核細胞，例如DH5α細胞。出於製備重組TCR、多肽或蛋白質之目的，宿主細胞較佳地為哺乳動物細胞。最佳地，宿主細胞為人類細胞。雖然宿主細胞可為任何細胞類型，可來源於任何類型的組織，且可屬於任何發育階段，但宿主細胞較佳地為周邊血液淋巴球(PBL)或周邊血液單核細胞(PBMC)。更佳地，宿主細胞為T細胞。

【0124】 出於本文中之目的，T細胞可為任何T細胞，諸如經培養T細胞(例如，原代T細胞)，或來自經培養T細胞系之T細胞(例如，Jurkat，SupT1等)，或自哺乳動物獲得之T細胞。若自哺乳動物獲得，則T細胞可自眾多來源獲得，包括(但不限於)血液、骨髓、淋巴結、胸腺或其他組織或體液。T細胞亦可經富集或純化。較佳地，T細胞為人類T細胞。T細胞可為任何類型之T細胞且可屬於任何發育階段，包括(但不限於)$CD4^+/CD8^+$雙陽性T細胞、$CD4^+$輔助T細胞(例如，Th_1及Th_2細胞)、$CD4^+$ T細胞、$CD8^+$ T細胞(例如，細胞毒性T細胞)、腫瘤浸潤性淋巴球(TIL)、記憶體T細胞(例如，中樞記憶T細胞及效應記憶T細胞)、未經治療之T細胞及類似者。

【0125】 本發明亦提供一種細胞群，其包含至少一種本文中所描述之宿主細胞。除不包含重組表現載體中之任一者的至少一種其他細胞，例如宿主細胞(例如，T細胞)或除T細胞以外的細胞(例如，B細胞、巨噬細胞、嗜中性白細胞、紅細胞、肝細胞、內皮細胞、上皮細胞、肌肉細胞、大腦細胞等)以外，細胞群可為包含宿主細胞之異質群體，該宿主細胞包含所描述之重組表現載體中之任一者。替代地，細胞群可為實質上均質的群體，其中該群體包含主要包含重組表現載體之宿主細胞(例如，基本上由宿主細胞組成)。該群體亦可為純系細胞群，其中該群體之所有細胞為

包含重組表現載體的單個宿主細胞之純系，使得該群體之所有細胞包含重組表現載體。在本發明之一個實施例中，細胞群為包含宿主細胞之純系群體，該宿主細胞包含如本文所描述之重組表現載體。

【0126】 在本發明之一實施例中，群體中細胞之數目可快速擴增。如例如美國專利8,034,334；美國專利8,383,099；美國專利申請公開案第2012/0244133號；Dudley等人，*J. Immunother.*, 26:332-42 (2003)；及Riddell等人，*J. Immunol. Methods*, 128:189-201 (1990)中所描述，可藉由如此項技術中已知之許多方法中之任一者來實現T細胞之數目之擴增。在一實施例中，藉由將T細胞與OKT3抗體、IL-2及饋線PBMC (例如，經輻照之同種異體PBMC)一起培養來進行T細胞之數目之擴增。

【0127】 本發明TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體及宿主細胞(包括其群體)可經分離及/或經純化。如本文中所用之術語「分離」意謂已自其天然環境移除。如本文中所使用之術語「經純化」意謂純度已增加，其中「純度」為相對術語，且未必被解釋為絕對純度。舉例而言，純度可為至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%或可為約100%。

【0128】 可將本發明TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體及宿主細胞(包括其群體) (其皆在下文中統稱為「本發明之TCR材料」)調配為組合物，諸如醫藥組合物。就此而言，本發明提供一種包含本文中所描述之TCR、多肽、蛋白質、核酸、表現載體及宿主細胞(包括其群體)中之任一者的醫藥組合物及醫藥學上可接受之載劑。含有本發明TCR材料中之任一者的本發明醫藥組合物可包含超過一種本發明TCR材料，例如多肽及核酸或兩種或更多種不同TCR。替代地，醫藥組合物可包含本發明TCR材

料以及另一種醫藥活性劑或藥物，諸如化學治療劑，例如天冬醯胺酶、硫酸布他卡因(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、順鉑、道諾比星(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、羥基尿素、甲胺喋呤、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、利妥昔單抗(rituximab)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)等。

【0129】較佳地，載劑為醫藥學上可接受之載劑。關於醫藥組合物，載劑可為習知用於考慮中之特定本發明TCR材料之載劑中之任一者。製備可投與組合物之方法對熟習此項技術者為已知或顯而易見的且在例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版, Pharmaceutical Press (2012)中更詳細地描述。較佳醫藥學上可接受之載劑為在使用條件下不具有有害副作用或毒性之載劑。

【0130】載劑之選擇將部分藉由特定本發明TCR材料以及藉由用於投與本發明TCR材料的特定方法來確定。因此，存在本發明之醫藥組合物的多種適合調配物。適合調配物可包括用於非經腸、皮下、靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、瘤內或腹膜內投與的調配物中之任一者。可使用超過一種途徑來投與本發明TCR材料，且在某些情況下，特定途徑可提供比另一種途徑更即時且更有效的反應。

【0131】較佳地，本發明TCR材料係藉由注射(例如，靜脈內)投與。當本發明TCR材料為表現本發明TCR的宿主細胞時，用於注射之細胞的醫藥學上可接受之載劑可包括任何等張性載劑，諸如(例如)標準生理鹽水(約0.90% w/v之NaCl於水中、約300 mOsm/L NaCl於水中或每公升水約9.0 g NaCl)、NORMOSOL R電解質溶液(Abbott, Chicago, IL)、PLASMA-LYTE A (Baxter, Deerfield, IL)、約5%右旋糖於水中或林格氏

乳酸鹽(Ringer's lactate)。在一實施例中，醫藥學上可接受之載劑係補充有人類血清蛋白。

【0132】 出於本發明之目的，所投與的本發明TCR材料之量或劑量(例如，當本發明TCR材料為一或多種細胞時，細胞之數目)應足以在合理時間框內在個體或動物中起作用，例如治療性或預防性反應。舉例而言，本發明TCR材料之劑量應足以在自投與時間起約2小時或更長(例如，12至24小時或更多小時)的時段內結合於癌症抗原(例如，突變p53)，或偵測、治療或預防癌症。在某些實施例中，時段可甚至為更長。劑量將藉由特定本發明TCR材料之功效及待治療之動物(例如，人類)之病況以及動物(例如，人類)之體重來確定。

【0133】 用於確定投與劑量之諸多分析為此項技術中已知的。出於本發明之目的，當向各自給予不同劑量之T細胞的一組哺乳動物當中的哺乳動物投與給定劑量之此類T細胞時，可使用分析來確定待投與至哺乳動物之起始劑量，該分析包含比較藉由表現本發明TCR、多肽或蛋白質之T細胞裂解目標細胞或分泌IFN-γ的程度。在投與某一劑量時，裂解目標細胞或分泌IFN-γ之程度可藉由此項技術中已知的方法來分析。

【0134】 亦將藉由可能伴隨特定本發明TCR材料之投與的任何不良副作用之存在、性質及程度來確定本發明TCR材料之劑量。通常，主治醫師將考慮諸如年齡、體重、一般健康、飲食、性別、待投與之本發明TCR材料、投與途徑及所治療癌症之嚴重程度的多種因素來確定用於治療各個別患者之本發明TCR材料之劑量。在本發明TCR材料為細胞群之一實施例中，每次輸注投與的細胞之數目可例如自約1×10^6至約1×10^{12}個細胞或更多而變化。在某些實施例中，可投與少於1×10^6個細胞。

【0135】 一般熟習此項技術者將容易瞭解，可以任何數目之方式修飾本發明的本發明TCR材料，使得經由修飾來增大本發明TCR材料之治療性或預防功效。舉例而言，本發明TCR材料可直接或間接地經由橋鍵與化學治療劑共軛。將化合物與化學治療劑共軛之實踐為此項技術中已知的。一般熟習此項技術者認識到，對本發明TCR材料之功能不必要的本發明TCR材料上之位點為用於連接橋及/或化學治療劑之理想位點，其限制條件為一旦連接至本發明TCR材料，橋及/或化學治療劑不干擾本發明TCR材料之功能，亦即結合於突變p53或偵測、治療或預防癌症之能力。

【0136】 預期本發明醫藥組合物、TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體、宿主細胞或細胞群可用於治療或預防癌症之方法中。不受特定理論或機制束縛，咸信本發明TCR特異性結合於突變p53，使得當由細胞表現時，TCR (或相關的本發明多肽或蛋白質)能夠介導針對表現突變p53之目標細胞的免疫反應。就此而言，本發明之一實施例提供一種治療或預防哺乳動物之癌症的方法，該方法包含以有效治療或預防哺乳動物之癌症的量向哺乳動物投與本文中描述之醫藥組合物、TCR、多肽或蛋白質中之任一者、包含編碼本文中描述之TCR、多肽、蛋白質中之任一者之核苷酸序列的任何核酸或重組表現載體，或包含編碼本文中描述之TCR、多肽或蛋白質中之任一者之重組載體的任何宿主細胞或細胞群。

【0137】 本發明之一實施例提供本文中描述之任何醫藥組合物、TCR、多肽或蛋白質、包含編碼本文中描述之TCR、多肽、蛋白質中之任一者之核苷酸序列的任何核酸或重組表現載體，或包含編碼本文中描述之任何TCR、多肽或蛋白質中之任一者之重組載體的任何宿主細胞或細胞群，其用於治療或預防哺乳動物之癌症。

【0138】 如本文中所使用，術語「治療」及「預防」以及自其衍生之字語未必暗示100%或完全治療或預防。實際上，一般熟習此項技術者識別為具有可能益處或治療效果的治療或預防存在變化程度。就此而言，本發明方法可提供任何量之任何水準之哺乳動物中癌症之治療或預防。此外，藉由本發明方法提供之治療或預防可包括治療或預防所治療或預防之癌症的一或多種病況或症狀。舉例而言，治療或預防可包括促進腫瘤之消退。另外，出於本文中之目的，「預防」可涵蓋延緩癌症或其症狀或病況之發作。替代地或另外，「預防」可涵蓋預防或延緩癌症或其症狀或病況之復發。

【0139】 本發明之一實施例亦提供一種偵測哺乳動物中癌症之存在的方法。方法包含(i)使包含來自哺乳動物之一或多種細胞的樣本與本文中描述之本發明TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體、宿主細胞、細胞群或醫藥組合物中之任一者接觸，藉此形成複合物，以及(ii)偵測複合物，其中複合物之偵測指示哺乳動物中癌症之存在。

【0140】 關於偵測哺乳動物之癌症的本發明方法，細胞之樣本可為包含全細胞、其裂解物，或全細胞裂解物之一部分(例如，核或細胞質部分、全蛋白部分或核酸部分)的樣本。

【0141】 出於本發明偵測方法之目的，可關於哺乳動物在活體外或活體內進行接觸。較佳地，接觸為活體外。

【0142】 另外，可經由此項技術中已知的任何數目之方式進行複合物之偵測。舉例而言，可用可偵測標記來標記本文中所描述之本發明TCR、多肽、蛋白質、核酸、重組表現載體、宿主細胞或細胞群，該可偵測標記諸如放射性同位素、螢光團(例如，異硫氰酸螢光素(FITC)、藻紅

素(PE))、酶(例如，鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶)及元素粒子(例如，金粒子)。

【0143】 出於本發明方法之目的，其中投與宿主細胞或細胞群，細胞可為對哺乳動物為同種異體或自體之細胞。較佳地，細胞為哺乳動物自體的。

【0144】 關於本發明方法，癌症可為任何癌症，其包括以下中之任一者：急性淋巴球性癌症、急性骨髓性白血病、肺泡橫紋肌肉瘤、骨癌、腦癌、乳癌、肛門癌、肛管癌或肛腸癌、眼癌、肝內膽管癌、關節癌、頸癌、膽囊癌或胸膜癌、鼻癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、陰道癌、外陰癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、子宮頸癌、腸胃類癌瘤、神經膠質瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、喉咽癌、腎臟癌、喉癌、肝癌、肺癌、惡性間皮瘤、黑素瘤、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、卵巢癌、陰莖癌、胰臟癌、腹膜癌、腸網膜癌及腸系膜癌、咽癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、皮膚癌、小腸癌、軟組織癌、胃癌、睾丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、尿管癌及膀胱癌。在一較佳實施例中，癌症為表現突變p53之癌症。癌症可表現在位置175及220中之一者或兩者處具有突變之p53，如由SEQ ID NO: 1所定義。癌症可表現具有以下人類p53突變中之一者或兩者的p53：R175H及Y220C。較佳地，癌症為上皮癌或膽管癌、黑素瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌或膀胱癌。

【0145】 在本發明方法中所提及之哺乳動物可為任何哺乳動物。如本文中所使用，術語「哺乳動物」係指任何哺乳動物，包括(但不限於)嚙

齒目之哺乳動物(諸如小鼠及倉鼠)及兔形目之哺乳動物(諸如兔)。較佳地，該等哺乳動物來自食肉目，包括貓科動物(貓)及犬科動物(狗)。更佳地，該等哺乳動物來自偶蹄目，包括牛科動物(母牛)及豬科動物(豬)；或奇蹄目，包括馬科動物(馬)。最佳地，哺乳動物屬於靈長目、四足猴目或猴目(猴)或類人猿目(人類及猿)。尤佳之哺乳動物為人類。

【0146】 以下實例進一步說明本發明，但當然不應被解釋為以任何方式限制本發明之範疇。

實例

【0147】 以下材料及方法用於實例1-7中描述之實驗中。

個體及樣本

【0148】 白血球清除術產物及腫瘤樣本係獲自患有轉移性上皮癌之個體，該等個體入選經國立癌症研究院(NCI)之機構審查委員會(IRB)批准的國立衛生研究院方案NCT01174121。基於預處理白血球清除術之可用性及TIL篩選結果來選擇患者，且該等患者已接受根據標準護理之先前療法(手術、化療、放射療法) (Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019)；Deniger等人, *Clin. Cancer Res.*, 24(22):5562-73 (2018))。聚蔗糖-泛影葡胺(Ficoll-Hypaque)用於將PBL自白血球清除術分離，且將細胞低溫貯藏以供進一步使用。所有研究患者已根據如先前描述之臨床方案藉由全外顯子組定序來確認*TP53*突變(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。

抗體及FACS

【0149】 螢光標記之抗體流式細胞量測術詳述於表1中。對FACS CANTO II系統(BD Biosciences, San Jose, CA)執行分析型流式細胞量測

術，其中藉由FLOWJO軟體(TreeStar, Ashland, OR)進行分析。藉由除去經碘化丙錠(PI)染色之細胞由淋巴球及活細胞來閘控所有細胞。在FACS ARIA II細胞分選儀(BD Biosciences)上針對IVS及4-1BB/OX40分選細胞。單獨地經由$CD3^+CD4^+CD8^-$ (CD4)及$CD3^+CD4^-CD8^+$ (CD8)閘分選4-1BB$^+$及/或OX40$^+$細胞。藉由單細胞PCR之SH800S細胞分選儀(Sony Biotechnology)分選共培養物以鑑別TCR基因。

表1

抗原	目錄號	純系	螢光團	供應商
CD3	560176	SK7	APC-H7	BD Pharminogen
CD3	349201	SK7	FITC	BD Biosciences
CD3	130-093-387	OKT3	經純化	Miltenyi Biotec
CD4	555347	RPA-T4	PE	BD Pharminogen
CD4	340133	SK3	FITC	BD Biosciences
CD4	317438	OKT4	BV605	BioLegend
CD8	557746	RPA-T8	PE-Cy7	BD Pharminogen
CD134	555837	ACT35	FITC	BD Pharminogen
CD137	550890	4B4-1	APC	BD Pharminogen
CD62L	555544	DREG-56	PE	BD Pharminogen
CD45RO	559865	UCHL1	APC	BD Pharminogen
TCRb	MA5-17652	H57-597	FITC	eBioscience/ ThermoFisher
TCRb	560656	H57-597	APC	eBioscience/ ThermoFisher
存活/死亡	P4864	不適用	碘化丙錠	Sigma-Aldrich

TP53「熱點」突變篩選試劑

【0150】產生WT (TMG-WT-*TP53*)及突變*TP53* (TMG-MUT-*TP53*) TMG構築體以用於如先前描述之TIL篩選(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。簡言之，各*TP53*「熱點」突變(R175H、Y220C、G245S、G245D、R248L、R248Q、R248W、R249S、R273C、R273H、R273L及R282W)構成在中間具有突變密碼子且在上游及下游具有12個正常密碼子之小型基因中，且該等小型基因串連至TMG中。亦衍生對應於WT序列之類似序列。TMG合成為DNA，且框內選殖至LAMP訊息序列及DC-LAMP定位序列，接著根據製造商之說明

書(Thermo-Fisher；Waltham, MA)使用mMESSAGE mMACHINE T7超級套組活體外轉錄至mRNA。另外，針對$p53^{R175H}$、$p53^{R248W}$及$p53^{Y220C}$合成WT及突變肽，且藉由高效液相層析(Genscript；Piscataway, NJ)將WT及突變肽純化至>95%。所有肽在DMSO中復原。

抗原呈現細胞

【0151】藉由黏附方法(Tran等人，*Science*, 350(6266):1387-90 (2015))產生單核球衍生之未成熟樹突狀細胞(DC)。簡言之，將PBL接種於含有DNase (Genentech Inc., San Francisco, CA)之AIM-V培養基(Life Technologies, Waltham, MA)中，且在37℃下培育1.5-2小時。將非黏附細胞移除且新鮮使用或低溫貯藏。將黏附細胞在AIM-V中洗滌，在37℃下培育一個小時，且將培養基更換為DC培養基(RPMI-1640，2 mM L-麩醯胺酸，具有5%人類血清、100 U/mL青黴素、100 μg/mL鏈黴素、兩性黴素B、800 IU/mL顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及200 U/mL介白素-4 (IL-4) (Peprotech，Rocky Hill，NJ))。每2-3天餵養細胞，且在第5-6天進行採集。

IVS、突變體TP53共培養、4-1BB/OX40富集及REP

【0152】為執行抗原刺激分選，如先前所描述處理預處理PBL (Cafri等人, *Nat. Commun.*, 10(1):449 (2019))。將經低溫貯藏之血球分離術樣本解凍、洗滌、設定為$5\text{-}10\times10^6$個細胞/毫升，其中每T175燒瓶(Corning Inc., Corning, NY)接種含有DNase及$1.75\text{-}2\times10^8$個活細胞之AIM-V培養基，且在37℃、5% CO_2下將該培養基培育90分鐘。在90分鐘之後，將非黏附單核球耗盡之PBL採集、離心且在37℃及5% CO_2下在50/50培養基(AIM-V培養基、RPMI-1640培養基(Lonza, Walkersville,

MD)、5%人類AB血清、100 U/mL青黴素及100 μg/mL鏈黴素(Life Technologies)、2 mM L-麩醯胺酸(Life Technologies)、10 μg/mL慶大黴素(Quality Biological Inc., Gaithersburg, MD)、12.5 mM HEPES (Life Technologies))中培育整夜。黏附單核球分化為如上文所描述之未成熟DC。在將非黏附細胞靜置整夜之後，採集細胞，且使1-2×10^8個細胞再懸浮於50 μl的具有CD3、CD8、CD4、CD62L、CD45RO抗體之染色緩衝液(PBS，0.5% BSA，2 mM EDTA)中。在4℃下將細胞培育30分鐘且在採集之前洗滌兩次。為確定分選群體，對活細胞(碘化丙錠陰性)、單細胞、$CD3^+$ T細胞，接著對抗原刺激細胞($CD62L^-CD45RO^+$、$CD62L^+CD45RO^+$、$CD62L^-CD45RO^-$)執行閘控，將該等抗原刺激細胞進一步細分為$CD4^+$或$CD8^+$。$CD8^+$及$CD4^+$抗原刺激記憶T細胞經單獨分選、收集、計數且再懸浮於含有濃度為60 ng/mL介白素-21 (IL-21)之50/50培養基中。將自體DC提前用TMG-MUT-*TP53*電穿孔18-24小時或在FACS分選當天用患者特異性突變體p53-LP脈衝2-4小時。將目標細胞(DC)在50/50培養基中洗滌兩次且再懸浮於無細胞介素之50/50培養基中。在添加DC之後，以1:3至1:6比率(DC:T細胞)共培養以30 ng/ml IL-21之最終濃度執行活體外刺激(IVS)。如先前所描述在14天之生長及用IL-21及介白素-2 (IL-2；阿地白介素(aldesleukin)) (Cafri等人, *Nat. Commun.*, 10(1):449 (2019))進行3次餵養之後，將自體DC再次電穿孔或分別用TMG-MUT-*TP53*或突變長肽(LP)脈衝，且在37℃及5% CO_2下將IVS培養物共培養18-24小時。同時，在4-1BB/OX40富集分選期間，將IVS培養物與針對陰性對照用無關TMG電穿孔或用DMSO脈衝之DC共培養。在共培養之後，將細胞採集且再懸浮於50 μl的含有CD3、CD4、CD8、4-1BB及OX40抗體

之染色緩衝液(PBS，0.5% BSA，2 mM EDTA)中，在4℃下培育30分鐘，且在採集之前洗滌兩次。藉由REP使用輻照PBL餵養器、30 ng/mL OKT3抗體(Miltenyi Biotec，Bergisch Gladbach，Germany)及3,000 IU/mL IL-2在50/50培養基中擴增分選之4-1BB$^+$/OX40$^+$富集T細胞。將快速擴增(REP)的培養物餵養3次，且測試反應性或在第14天低溫貯藏。

共培養

【0153】 IVS及富集T細胞之篩選係經由用於篩選TIL片段之相同策略實現(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。簡言之，將自體DC用TMG (10^5個細胞/孔)電穿孔且靜置整夜或用肽或DMSO (8×10^4個細胞/孔)脈衝2-4小時。將目標細胞洗滌兩次且再懸浮於50/50培養基中，且在干擾素γ (IFNγ)酶聯免疫斑點(ELISPOT)盤(EMD Millipore, Burlington, MA)中與2×10^4個T細胞共培養。佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)及離子黴素(Thermo Fisher)用作陽性對照且培養基僅為陰性對照。將共培養細胞移除、染色且藉由如上的流式細胞量測術分析，同時根據製造商之說明書來處理ELISPOT盤。在共培養之前，使腫瘤細胞系自低溫貯藏儲備液生長至少一週，且該等腫瘤細胞系之產生描述於別處(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。在圓底96孔盤中將腫瘤細胞與T細胞(總共2×10^5個細胞)以1:1比率共培養整夜。在採集共培養上清液以藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA；ThermoFisher)來評定IFNγ分泌之後，藉由流式細胞量測術分析共培養之細胞。

最小肽分析及HLA限制映射

【0154】 使用先前所描述之類似方法來鑑別最小肽且確定HLA限制(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。簡言之，使

用較短NetMHC肽結合親和力演算法(v3.4) (Lundegaard等人, *Bioinformatics*, 24(11):1397-8 (2008))來預測HLA I類等位基因之新抗原決定基。如上文所描述共培養候選9-11個胺基酸。為研究$CD4^+$最小新抗原，如上文所描述共培養與14個胺基酸重疊之15胺基酸肽。為確定HLA限制，將COS7腫瘤細胞以2.5×10^4個細胞/孔接種於平底96孔盤中之RPMI-1640、2 mM L-麩醯胺酸及10%胎牛血清中，且在37℃下培育整夜。根據製造商之說明書(ThermoFisher)用LIPOFECTAMINE 2000轉染劑轉染DNA質體(pcDNA3.1骨架)中之患者特異性個別HLA I類等位基因(300 ng/孔)或HLA II類α及β鏈(各自150 ng/孔)兩者。當TMG與HLA共轉染時，HLA之濃度對於I類減小至150 ng/孔，且對於II類減小至100 ng/孔。用於此等實驗之WT TMG為僅在所關注位置(例如，R175H)處恢復至WT的TMG-MUT-*TP53*。在24小時培育之後，移除轉染培養基，在50/50培養基中將肽或DMSO脈衝2-4小時，用50/50培養基將孔洗滌兩次，且將10^5個T細胞培育整夜。藉由ELISA分析共培養上清液之IFNγ分泌，且將細胞染色以用於上調4-1BB並藉由流式細胞量測術進行分析。

TCRB定序

【0155】 藉由Adaptive Biotechnologies (Seattle, WA)根據基因體DNA執行*TCRB*調查定序。發送最少5×10^4個細胞以用於定序。使用IMMUNOSEQ ANALYZER 3.0工具(Adaptive Biotechnologies)執行生產性TCR重排之分析。

TCR鑑別及重構築

【0156】 藉由將T細胞之共培養物及表現p53新抗原之DC分選至單個孔中，隨後類似於先前研究進行TCR基因之單細胞逆轉錄酶聚合酶鏈反

應(RT-PCR)來鑑別TCR (Pasetto等人, *Cancer Immunol. Res.*, 數位物件識別碼10.1158/2326-6066.CIR-16-0001 (2016)；Deniger等人, *Clin. Cancer Res.*, 23(2): 351-62 (2017))。針對TCRα及TCRβ使PCR產物保持分離且藉由桑格定序(Sanger sequencing)進行分析。用IMGT/V-Quest (imgt.org/IMGT)及IGBLAST (ncbi.nlm.nih.gov/igblast)網站分析此等部分TCR序列，該等網站鑑別精確CDR3及J或D/J區以及最有可能的TRAV及TRBV家族。使人類全長可變序列融合至鼠類恆定鏈，如在其他研究中所進行(Deniger等人, *Clin. Cancer Res.*, 23(2): 351-62 (2017)；Cohen等人, J. Clin. Invest., 125(10): 3981-91 (2015)。將鼠化TCRα及TCRβ基因與RAKR-SGSG (SEQ ID NO: 128)及P2A核糖體漏失序列連接以在單個順反子中產生TCR鏈之化學計量表現。此序列經合成且選殖至MSGV1載體中以用於產生暫時反轉錄病毒上清液。

TCR轉導

【0157】 將PBL供體在補充有50 ng/ml可溶OKT3及300 IU/ml IL-2之50/50培養基中調整至3×10^{6}個細胞/毫升，且在反轉錄病毒轉導之前在低黏附盤上活化兩天。使用LIPOFECTAMINE 2000轉染劑(Life Technologies)將編碼突變特異性TCR (1.5 μg/孔)之pMSGV1質體及包膜編碼質體RD114 (0.75 μg/孔)共轉染至10^{6}個HEK293GP細胞/孔的6孔聚-D-離胺酸-塗佈之盤中。在轉染後兩天，收集反轉錄病毒上清液，用DMEM培養基1:1稀釋，且在32℃下在塗佈有RETRONECTIN試劑(10 μg/孔，Takara, Rockville, MD)的未經組織培養物處理之6孔盤上以2000×g離心2小時。抽取上清液且將5×10^{5}個細胞/毫升之2×10^{6}個經刺激T細胞添加至具有300 IU/mL IL-2之50/50培養基中的各孔。在RETRONECTIN試

劑塗佈盤上將T細胞以300×g離心10 min。在3-4天後用300 IU/mL IL-2更換培養基且在轉導後10-14天對經轉導細胞進行分析。

實例1

【0158】 此實例顯示具有*TP53*突變的抗原刺激周邊血液T細胞之IVS。

【0159】 在患有*TP53*突變腫瘤的7名結腸癌患者、1名直腸癌患者及1名卵巢癌患者中評估來自PBL的抗原刺激T細胞(表2)。患者4217 ($p53^{R175H}$)、4213 ($p53^{R248Q}$)、4257 ($p53^{R248W}$)及4254 ($p53^{R273H}$)對p53新抗原無TIL反應。相比之下，TIL對患者4141 ($p53^{R175H}$)、4285 ($p53^{R175H}$)、4149 ($p53^{Y220C}$)、4266 ($p53^{R248W}$)及4273 ($p53^{R248W}$)中之自體*TP53*突變具有反應性(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019)；Deniger等人, *Clin. Cancer Res.*, 24(22):5562-73 (2018))。低溫貯藏分離術(在任何ACT之前)用於自PBL分選抗原刺激$CD4^+$或$CD8^+$ T細胞(圖1A左側)。活體外用表現突變*TP53*-TMG mRNA (*TP53*-TMG-IVS)之DC刺激或用患者特異性突變p53-LP (p53-LP-IVS)脈衝經分選$CD4^+$或$CD8^+$ T細胞。在於IL-21及IL-2之存在下培養12天之後，將活體外刺激之$CD4^+$及$CD8^+$記憶細胞在TP53-TMG-IVS之情況下與經突變*TP53*-TMG mRNA電穿孔之DC共培養，或在p53-LP-IVS之情況下與患者特異性突變p53-LP共培養，且在第二天基於T細胞活化標記物4-1BB及/或OX40之表現進行分選(圖1A中間)。*TP53*-TMG-IVS及p53-LP-IVS之後的細胞產量對於$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞兩者為相當的，範圍介於0.9×10^7-18.3×10^7個細胞及0.3×10^7-15.6×10^7個起始T細胞(表3)。出於實驗之完整性及對稱性，自所有群體分選$CD4^+$4-1BB^+/$OX40^+$及$CD8^+$4-1BB^+/$OX40^+$ T細胞之部

分，其範圍介於2×10^2-1.7×10^5個細胞，且0.1%至6.9%來自親本CD4或CD8閘(表3)。經分選T細胞經歷REP且在快速擴增14天之後進行分析。最終細胞產量範圍介於7×10^6-4.2×10^8個T細胞，此有可能受REP中之輸入細胞數目影響(表3)。

表2

患者編號	年齡/性別	癌症類型	p53胺基酸取代	p53新抗原決定基HLA限制	TIL反應	PBL反應
4141	52M	結腸	R175H	A*02:01	CD8	CD8
4217	51M	結腸	R175H	Article I. 不適用	-	-
4285	46M	結腸	R175H	DRB1*13:01	CD4	CD4
4149	36F	卵巢	Y220C	II類	CD4	CD4
4213	65M	結腸	R248Q	不適用	-	-
4257	65M	結腸	R248W	不適用	-	-
4266	41F	結腸	R248W	A*68:01	CD8	CD8
4273	49M	直腸	R248W	DPB1*02:01	CD4	CD4
4254	55F	結腸	R273H	不適用	-	-

表3

患者編號	p53胺基酸取代	T細胞類型	IVS	開始IVS之細胞數目($\times10^6$)	IVS之後的細胞數目($\times10^6$)	經分選4-1BB/OX40%	開始REP之細胞數目($\times10^6$)	REP之後的細胞數目($\times10^6$)
4141	R175H	CD4	p53-LP	13.2	12.6	0.9	0.0146	15.9
			TP53-TMG	15.6	18.3	2.3	0.0179	42.2
		CD8	p53-LP	1	9.1	0.1	0.0002	12.9
			TP53-TMG	1.5	7.9	4.9	0.1185	44.2
4285	R175H	CD4	p53-LP	5	31	2.0	0.0360	360
			TP53-TMG	5	36	2.2	0.0428	420
		CD8	p53-LP	1.5	10	2.4	0.0192	34
			TP53-TMG	1.5	19	0.2	0.0788	10
4149	Y220C	CD4	p53-LP	1	14	0.7	0.0127	19.3
			TP53-TMG	1	5.7	0.1	0.0002	7.1
		CD8	p53-LP	1	6.6	0.2	0.0040	45.4

患者編號	p53胺基酸取代	T細胞類型	IVS	開始IVS之細胞數目 ($\times 10^6$)	IVS之後的細胞數目 ($\times 10^6$)	經分選4-1BB/OX40 %	開始REP之細胞數目 ($\times 10^6$)	REP之後的細胞數目 ($x10^6$)
			TP53-TMG	1	7.2	0.1	0.0011	48.4
4266	R248W	CD4	p53-LP	5	0.9	0.1	0.0041	305
			TP53-TMG	7.8	11.5	0.1	0.0351	294
		CD8	p53-LP	0.3	0.5	0.2	0.0010	136.8
			TP53-TMG	0.4	13.3	0.1	0.0123	131.2
4273	R248W	CD4	p53-LP	8.4	1.6	1.1	0.0642	15.1
			TP53-TMG	8.4	3.3	2.2	0.1719	68.6
		CD8	p53-LP	0.4	3.9	6.9	0.0084	66.6
			TP53-TMG	0.8	5.6	2.9	0.0419	44.8

表3.在患者中用p53新抗原反應性培養物進行IVS、4-1BB/OX40富集及快速擴增之後的T細胞產量。開始IVS之細胞數目視PBL中CD4及CD8抗原刺激T細胞之頻率而定。所分選之4-1BB/OX40 T細胞之百分比係基於控制閘控以消除儘可能多的非特異性T細胞，且有可能低估群體中反應性T細胞之百分比。將所有富集細胞置放於REP中。

實例2

【0160】 此實例顯示，*TP53*突變反應性T細胞存在於對p53新抗原具有腫瘤內TIL反應的患者之PBL中。

【0161】 在IVS、4-1BB/OX40及REP富集之後，對實例1之培養物執行分析型篩選，其中藉由使用ELISPOT分析經由流式細胞量測術進行之細胞表面標記物4-1BB上調及IFNγ分泌來評估反應性(圖1A右側)。周邊血液T細胞對患者4213、4217、4254及4257中之p53新抗原不具有反應性，此證實TIL篩選結果(表2)。此等患者可能尚不具有HLA與p53新抗原決定基之免疫原性組合。相比之下，在來自對TIL突變之*TP53*具有腫瘤內

T細胞反應的5名患者(4141及4285：$p53^{R175H}$，4149：$p53^{Y220C}$，4266及4273：$p53^{R248W}$)之PBL的抗原刺激T細胞中鑑別出*TP53*突變特異性T細胞(圖1B至圖1C及表2) (Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。*TP53*-TMG-IVS在4141-CD8、4285-CD4、4149-CD4及4266-CD8培養物中產生p53新抗原特異性T細胞(圖1B)，且p53-LP-IVS在4285-CD4及4273-CD4培養物中產生p53新抗原特異性T細胞(圖1C)。藉由對WT對應物(圖1B至圖1C空心形狀)之反應之缺乏來例示對突變*TP53* (圖1B至圖1C實心形狀)之反應特異性。*TP53*突變反應性細胞之最高頻率在4141-CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物中針對$p53^{R175H}$為78% (圖1D)。4285-CD4 *TP53*-TMG-IVS培養物將陽性IFNγ分泌篩選結果例示為：T細胞對突變體TMG-MUT-*TP53*及$p53^{R175H}$ LP具有反應性，但不針對WT TMG-MUT-*TP53*、無關TMG、DMSO (肽載體)或WT $p53^{R175}$ LP (圖1E)。$p53^{R175H}$ LP具有胺基酸序列YKQSQHMTEVVRHCPHHERCSDSDG (SEQ ID NO: 111)。WT $p53^{R175}$ LP具有胺基酸序列YKQSQHMTEVVRRCPHHERCSDSDG (SEQ ID NO: 110)。基於4-1BB上調及/或IFNγ分泌將所選培養物視為反應性的，且進一步研究該等培養物(表4A至表4B)。4285-CD4 *TP53*-TMG-IVS培養物展示在低至10 ng/mL之肽濃度下對同源$p53^{R175H}$ LP之特異性識別(圖1F)。因此，經由IVS及4-1BB/OX40富集，可鑑別靶向公共*TP53*突變之高度特異性$CD8^+$及$CD4^+$ T細胞。

表4A

				干擾素γ ELISPOT						CD8- 4-1BB+					
患者編號	p53胺基酸取代	T細胞群	IVS	TMG數目	TMG FC	判定	PEP數目	PEP FC	判定	TMG %	TMG FC	判定	PEP %	PEP FC	識別
4141	R175H	CD4	p53-LP	>1000	<2	否	>1000	<2	否	13.6	0.9	否	5.28	1.0	否
4141	R175H	CD4	*TP53*-TMG	>1000	<2	否	>1000	<2	否	28.3	1.8	否	6.56	0.8	否
4141	R175H	CD8	p53-LP	66	1.8	否	95	0.7	否	19.7	7.1	是	6.72	1.5	否
4141	R175H	CD8	*TP53*-TMG	>1000	>69	是	617	19.3	是	1.29	5.6	是	1.94	4.5	是
4285	R175H	CD4	p53-LP	>1000	<2	否	>1000	<2	否	24.0	20.5	是	22.93	5.5	否
4285	R175H	CD4	*TP53*-TMG	>1000	>5	是	>1000	>3	是	37.6	151.2	是	27.43	19.7	是
4285	R175H	CD8	p53-LP	0	0.0	否	0	0.0	否	0.72	2.4	否	0.37	1.3	否
4285	R175H	CD8	*TP53*-TMG	456	2.9	是	304	1.8	否	0.32	3.9	否	0.2	1.6	否
4149	Y220C	CD4	p53-LP	>1000	<2	否	>1000	<2	否	0.88	1.8	否	0.51	1.5	否
4149	Y220C	CD4	*TP53*-TMG	794	23.7	是	0	0.0	否	11.25	18.3	是	0.15	1.2	否
4149	Y220C	CD8	p53-LP	>1000	<2	否	>1000	<2	否	0.13	1.7	否	0.2	1.6	否
4149	Y220C	CD8	*TP53*-TMG	0	<2	否	216	<2	否	0.023	2.2	否	0.026	2.4	否
4266	R248W	CD4	p53-LP	570	>2	是	>1000	<2	否	2.34	2.5	是	0.78	1.2	否
4266	R248W	CD4	*TP53*-TMG	390	2.6	是	>1000	<2	否	1.84	7.1	是	0.15	1.1	否
4266	R248W	CD8	p53-LP	576	>2	否	>1000	<2	否	0.942	14.9	否	0.34	1.6	否
4266	R248W	CD8	*TP53*-TMG	668	>3	是	0	<2	否	1.2	14.3	否	0.46	1.7	否
4273	R248W	CD4	p53-LP	>1000	>2	是	>1000	<2	否	9.3	4.2	是	4.81	2.1	是

				干擾素γ ELISPOT						CD8- 4-1BB+					
患者編號	p53胺基酸取代	T細胞群	IVS	TMG數目	TMG FC	判定	PEP數目	PEP FC	判定	TMG %	TMG FC	判定	PEP %	PEP FC	識別
4273	R248W	CD4	*TP53*-TMG	>1000	>2	否	>1000	<2	否	4.24	5.2	是	0.91	1.5	否
4273	R248W	CD8	p53-LP	251	2.0	是	151	1.3	否	0.577	8.1	否	0.24	1.8	否
4273	R248W	CD8	*TP53*-TMG	343	4.3	是	51	1.2	否	1.04	>2	否	0.67	3.2	否

表4B

				CD8+ 4-1BB+						
患者編號	p53胺基酸取代	T細胞群	IVS	TMG %	TMG FC	判定	PEP %	PEP FC	判定	所選擇
4141	R175H	CD4	p53-LP	0	0.0	否	0.19	0.8	否	否
4141	R175H	CD4	*TP53*-TMG	0.25	0.3	否	0.21	1.4	否	否
4141	R175H	CD8	p53-LP	3.35	2.7	是	0.48	1.0	否	否
4141	R175H	CD8	*TP53*-TMG	76.3	165.9	是	1.89	8.2	是	是
4285	R175H	CD4	p53-LP	0.14	>2	否	0.047	2.0	否	是
4285	R175H	CD4	*TP53*-TMG	0.26	>2	否	0	0.0	否	是
4285	R175H	CD8	p53-LP	0.71	1.8	否	0.49	1.3	否	否
4285	R175H	CD8	*TP53*-TMG	2.47	16.4	是	1.59	3.1	是	否
4149	Y220C	CD4	p53-LP	0	0.0	否	0	0.0	否	否
4149	Y220C	CD4	*TP53*-TMG	0	0.0	否	0	0.0	0	是
4149	Y220C	CD8	p53-LP	0.06	1.2	否	0.03	1.1	否	否
4149	Y220C	CD8	*TP53*-TMG	0.042	1.5	否	0.017	1.2	否	否
4266	R248W	CD4	p53-LP	0.012	1.3	否	0	0.0	否	否
4266	R248W	CD4	*TP53*-TMG	0.013	>2	否	0	0.0	否	否
4266	R248W	CD8	p53-LP	10.92	13.4	是	0.2	1.0	否	否
4266	R248W	CD8	*TP53*-TMG	20.85	22.9	是	0.52	1.1	否	是
4273	R248W	CD4	p53-LP	0.03	>2	否	0.0	0.0	否	是

				CD8+ 4-1BB+						
患者編號	**p53胺基酸取代**	**T細胞群**	**IVS**	**TMG %**	**TMG FC**	**判定**	**PEP %**	**PEP FC**	**判定**	**所選擇**
4273	R248W	CD4	*TP53*-TMG	0.01	>2	否	0.0	>2	否	否
4273	R248W	CD8	p53-LP	7.77	6.8	是	3.00	1.5	否	否
4273	R248W	CD8	*TP53*-TMG	3.14	29.5	是	0.9	2.0	否	否

實例3

【0162】 此實例顯示，*TCRB*追蹤顯示p53新抗原反應性T細胞自PBL富集。

【0163】 需要進一步特徵化各患者之*TP53*突變反應性T細胞群之TCR多樣性，且確定IVS及4-1BB/OX40富集是否更改T細胞基因譜。為實現此，執行*TCRB*深度定序(Pasetto等人, *Cancer Immunol. Res.*, 4(9):734-43 (2016))，且基於獨特CDR3B序列及總樣本選殖性來量測生產性T細胞純系型頻率，該總樣本選殖性為群體多樣性之歸一化量測值，其中更多寡純系樣本接近1 (Boyd等人, *Sci. Transl. Med.*, 1(12):12ra23) (2009)；Howie等人, *Sci. Transl. Med.*, 7(301):301ra131 (2015))。相對於IVS PBL前，*TCRB*選殖性在由所有患者PBL樣本產生之*TP53*-TMG-IVS及p53-LP-IVS培養物中顯著增加(圖2A)。類似地，各*TP53*-TMG-IVS及p53-LP-IVS樣本中最頻繁的獨特TCRB純系型具有比在IVS PBL前中更高的頻率(圖2B)。p53新抗原反應性*TCRB*序列之排名在最終p53-LP-IVS或TP53-TMG-IVS培養物中範圍介於1-167，但在原始PBL中未偵測到或排名5,020 (表5)。增加的選殖性或最大*TCRB*純系型頻率不限於對p53新抗原具有T細胞反應之培養物(圖2A至圖2B；星號表示陽性培養物)。此表明，存在斜穿IVS及4-1BB/OX40富集之T細胞基因譜，但對最高頻率及選殖性之評定不足以預測培養物對突變*TP53*之反應。

表5

患者編號	p53胺基酸取代	CDR3B	IVS PBL前		IVS、4-1BB/OX40富集及REP後	
			排名	%	排名	%
4141	R175H	CASSIQQGADTQYF (SEQ ID NO: 122)	不適用	< 0.001	1	71.553
4285	R175H	CASGLVGFNQPQHF (SEQ ID NO: 8)	不適用	< 0.001	3	10.861
		CASLQFNEQFF (SEQ ID NO: 19)	不適用	< 0.001	9	2.317
		CASSEYQSQSNEQFF (SEQ ID NO: 30)	不適用	< 0.001	1	29.844
		CASSINRYTEAFF (SEQ ID NO: 123)	不適用	< 0.001	6	4.944
		CASSIRTEAFF (SEQ ID NO: 41)	不適用	< 0.001	15	0.941
		CASSPFVVIGQINEQYF (SEQ ID NO: 52)	不適用	< 0.001	34	0.223
		CASSYAGLAAPREQFF (SEQ ID NO: 63)	不適用	< 0.001	10	1.676
		CASSYPSMDRDRYGYTF (SEQ ID NO: 124)	不適用	< 0.001	72	0.048
		CATRTGNEAFF (SEQ ID NO: 74)	不適用	< 0.001	23	0.435
4266	R248W	CASNLGGGSTDTQYF (SEQ ID NO: 125)	不適用	< 0.001	3	7.450
		CASSFGSGSTDTQYF (SEQ ID NO: 126)	不適用	< 0.001	11	2.578
4273	R248W	CASSSRDYEQYF (SEQ ID NO: 127)	5020	0.002	167	0.017

表5.在IVS、共培養、4-1BB/OX40分選及REP之前及之後對p53新抗原反應性細胞進行TCRB追蹤。用至少50,000個細胞執行Adadptive Biotechnologies TCRB調查定序。

實例4

【0164】 此實例顯示p53新抗原反應性TCR之分離及藉由*TCRB*定序進行追蹤。

【0165】 隨後自p53新抗原反應性IVS群鑑別TCR以供潛在治療性及研究用途且在培養時段期間追蹤*TCRB*純系型以評估*TP53*突變反應性T細胞富集之程度。在將反應性IVS培養物與同源p53新抗原(TMG或LP)共培

養之後鑑別出TCR，從而類似於先前研究來分選TCR α及β基因之4-1BB$^+$ T細胞及單細胞RT-PCR (Pasetto等人, *Cancer Immunol. Res.*, 4(9):734-43 (2016))。將TCR對重構築、選殖至反轉錄病毒載體中且轉導至供體PBL中。將第二胺基酸殘基變為丙胺酸(A)以具有用於高效轉譯之較強Kozak序列。用經半胱胺酸取代的經LVL修飾之鼠類α鏈恆定區置換TCR α鏈恆定區。用經半胱胺酸取代之鼠類β鏈恆定區置換TCR β鏈恆定區。

【0166】 鑑別出靶向p53^{R175H} (患者4141及4285)及p53^{R248W} (患者4266及4273)新抗原之總共11個TCR (表5)。歸因於T細胞之受限可用性，無法確定患者4149之TCR。在分別靶向p53^{R175H}/HLA-A*02:01、p53^{R248W}/HLA-A*68:01及p53^{R248W}/HLA-DPB1*02:01之患者4141、4266及4273中進行IVS及4-1BB/OX40富集之後，在PBL中鑑別出來自TIL之相同p53新抗原反應性TCR (Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。在此等患者中未鑑別出額外*TP53*突變反應性T細胞。相比之下，自PBL鑑別出來自患者4285的7種獨特p53^{R175H}新抗原特異性TCR，其不存在於TIL研究中，且在PBL群中未發現衍生自TIL之TCR。PBL衍生之TCR (4285-PBL-TCR)之功能親合力與TIL衍生之TCR (4285-TIL-TCR)相當，其中識別到p53^{R175H} LP為10 ng/mL且對WT p53^{R175} LP無反應(圖2C至圖2J)。相較於起始PBL，對來自患者4141及4285的p53^{R175H}新抗原特異性*TCRB*純系型之追蹤顯示在IVS及4-1BB/OX40富集之後的指數擴增(圖2K)。此外，來自患者4285之CDR3B序列低於批量PBL中之偵測極限(自2×10^{5}次讀取，<0.001%)，但在IVS及4-1BB/OX40富集之後具有充足頻率，包括前10個總CDR3B純系型中之四個TCR (表5)。來自患者4266之p53^{R248W}新抗原特異性TCR亦低於PBL中之偵測極限，但在4266-

CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物中為2.6% (4266-PBL-TCR3)及7.5% (4266-PBL-TCR2) (圖2L)。對$p53^{R248W}$新抗原具有特異性之TCR在4273-CD4 p53-LP-IVS培養物中自0.002%富集至0.017% (圖2L)。共同地，資料顯示，PBL可為與腫瘤內TCR一致或相當的公共*TP53*突變反應性TCR之來源。

實例5

【0167】 此實例顯示，共同HLA限制元件及p53新抗原決定基為免疫原性的。

【0168】 接著評定所識別之最小p53新抗原決定基及對應HLA限制。類似於先前報導，藉由將對應於患者之個別HLA等位基因中之每一者的DNA質體轉染至COS7猴細胞系(缺乏HLA)及脈衝肽中或與TMG共轉染來實現HLA映射(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019)；Deniger等人, *Clin. Cancer Res.*, 24(22):5562-73 (2018))。如藉由4-1BB表現所量測，4141-CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物在HLA-A*02:01 (在美國人群中常見的HLA)之背景下對$p53^{R175H}$ HMTEVVRHC (SEQ ID NO: 96)新抗原決定基具有特異性(Gonzales等人, *Hisp. Health CareInt.*, 15(4):180-8 (2017)) (圖3A)。如藉由IFNγ分泌所量測，HLA-A*68:01限制由CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物識別之$p53^{R248W}$新抗原決定基SSCMGGMNWR (SEQ ID NO: 98) (圖3B)。此經預期為來自患者4141及4266中之TIL的TCR係發現於此等IVS培養物中，且已建立最小新抗原決定基及HLA限制元件(Malekzadeh等人, *J. Clin. Invest.* 129(3):1109-14 (2019))。類似地，4273-PBL-TCR係發現於4273-CD4 p53-LP-IVS培養物中且具有來自TIL研究的已知$p53^{R248W}$與HLA-DPB1*02:01組合。儘管

TCR對於患者4285在PBL與TIL之間不同，但4285-CD4 TP53-TMG-IVS培養物對發現於TIL中之相同$p53^{R175H}$與HLA-DBR1*13:01組合具有特異性(圖3C)。此外，所有4285-PBL-TCR對$p53^{R175H}$及HLA-DBR1*13:01具有特異性，且所有藉由*TCRB*定序存在於4285-CD4 *TP53*-TMG-IVS培養物中(表5；圖4)。在來自患者4285之DC上脈衝與14個胺基酸重疊之十五個胺基酸$p53^{R175H}$肽且將其與經TCR轉導之T細胞共培養，且在HLA-DRB1*13:01之背景下，將核心肽EVVRHCPHHER (SEQ ID NO: 2)確定為由4285-PBL-TCR識別之共同序列(表6)。總之，在三種情況下發現識別相同HLA及最小p53新抗原決定基的來自PBL中之TIL之相同TCR，且在一種情況下，發現具有與腫瘤內T細胞相同p53新抗原特異性之額外TCR。

表6

肽	UT	4285-PBL-TCR1	4285-PBL-TCR2	4285-PBL-TCR3	4285-PBL-TCR5	4285-PBL-TCR6	4285-PBL-TCR7	4285-PBL-TCR9
YKQSQHMTEVVRHCP (SEQ ID NO: 99)	-	-	-	-	-	-	-	-
KQSQHMTEVVRHCPH (SEQ ID NO: 100)	-	-	-	+	-	-	-	+
QSQHMTEVVRHCPHH (SEQ ID NO:101)	-	-	++	+	++	-	-	+
SQHMTEVVRHCPHHE (SEQ ID NO: 102)		-	++	++	++	-	-	++
QHMTEVVRHCPHHER (SEQ ID NO: 103)	-	+	++	++	++	+	+	++
HMTEVVRHCPHHERC (SEQ ID NO: 104)	-	++	++	++	++	++	++	++

肽	UT	4285-PBL-TCR1	4285-PBL-TCR2	4285-PBL-TCR3	4285-PBL-TCR5	4285-PBL-TCR6	4285-PBL-TCR7	4285-PBL-TCR9
MTEVVRHCPHHERCS (SEQ ID NO: 105)	-	++	++	++	++	++	++	++
TEVVRHCPHHERCSD (SEQ ID NO: 106)	-	++	++	++	++	++	++	++
EVVRHCPHHERCSDS (SEQ ID NO: 107)	-	++	++	++	++	++	++	++
VVRHCPHHERCSDSD (SEQ ID NO: 108)	-	++	-	+	-	++	++	-
VRHCPHHERCSDSDG (SEQ ID NO: 109)	-	++	-	-	-	+	++	-
Vehicle (DMSO)	-	-	-	-	-	-	-	-

實例6

【0169】 此實例顯示，在IVS之後，腫瘤細胞在HLA上處理且呈現由PBL衍生之T細胞識別的p53新抗原決定基。

【0170】 針對識別表現於腫瘤細胞表面上的經天然處理及呈現之抗原的能力來評估*TP53*突變反應性T細胞。將Saos2-R175H骨肉瘤腫瘤細胞系(HLA-A*02:01且過度表現全長$p53^{R175H}$)及TC#4266人類異種移植腫瘤細胞系($p53^{R248W}$及HLA-A*68:01:02結腸癌)用作模型。在整夜共培養之後，來自4141-CD8 *TP53*-TMG-IVS及4266-CD8 *TP53*-TMG-IVS培養物之$CD8^+$ T細胞分別回應於Saos2-R175H及TC#4266細胞系而上調4-1BB，其中交叉匹配細胞系之活化最少(圖3D)。因此，來自PBL之*TP53*突變特異性T細胞可識別具有經天然處理及呈現的p53新抗原決定基之腫瘤細胞。

實例7

【0171】 此實例顯示在實例4中構築且在表6之表頭中命名的TCR之胺基酸序列。此等TCR之TCR α及β鏈可變區的胺基酸序列展示於表7中。CDR加底線。

表7

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
4285-PBL-TCR1	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDNNARLMFGDGTQLVVKP (SEQ ID NO: 9)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDNNARLMFGDGTQLVVKP (SEQ ID NO: 178)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MAPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASGLVGFNQPQHFGDGTRLSIL (SEQ ID NO: 10)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASGLVGFNQPQHFGDGTRLSIL (SEQ ID NO: 205)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	KTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCILRDNNARLMFGDGTQLVVKP (SEQ ID NO:142)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	QVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASGLVGFNQPQHFGDGTRLSIL (SEQ ID NO: 143)
4285-PBL-TCR2	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO: 20)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MRLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO: 181)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MAMSNQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASLQFNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO:

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
		21)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MANQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASLQFNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 226)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MSNQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASLQFNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 207)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	KTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO:144)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	GITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASLQFNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 145)
4285-PBL-TCR3	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHLQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLILQVREADAAVYYCAVEDRRRTALIFGKGTTLSVSS (SEQ ID NO: 31)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLILQVREADAAVYYCAVEDRRRTALIFGKGTTLSVSS (SEQ ID NO: 184)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MATWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSEYQSQSNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 32)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSEYQSQSNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 209)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	KDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLILQVREADAAVYYCAVEDRRRTALIFGKGTTLSVSS (SEQ ID NO:146)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSEYQSQSNEQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 147)
	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATL

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
4285-PBL-TCR5		RDTAVYYCIVRGSPGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO: 42)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MRLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRGSPGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO: 187)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MANQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSIRTEAFFGQGTRLTVV (SEQ ID NO: 43)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MSNQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSIRTEAFFGQGTRLTVV (SEQ ID NO: 211)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	KTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRGSPGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO:148)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	GITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSIRTEAFFGQGTRLTVV (SEQ ID NO: 149)
4285-PBL-TCR6	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGPGGAGSYQLTFGKGTKLSVIP (SEQ ID NO: 53)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MLLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGPGGAGSYQLTFGKGTKLSVIP (SEQ ID NO: 190)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MAPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPFVVIGQINEQYFGPGTRLTVT (SEQ ID NO: 54)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPFVVIGQINEQYFGPGTRLTVT (SEQ ID NO: 213)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	QQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGPGGAGSYQLTFGKGTKLSVIP (SEQ ID NO:150)
	β鏈可變區(不具有N端訊息	QVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSPF

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
	肽之預測序列)	VVIGQINEQYFGPGTRLTVT (SEQ ID NO: 151)
4285-PBL-TCR7	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVAHMDSNYQLIWGAGTKLIIKP (SEQ ID NO: 64)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVAHMDSNYQLIWGAGTKLIIKP (SEQ ID NO: 193)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MALGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYAGLAAPREQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 65)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MSLGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYAGLAAPREQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 215)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	ELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVAHMDSNYQLIWGAGTKLIIKP (SEQ ID NO:152)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	GVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCASSYAGLAAPREQFFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 153)
4285-PBL-TCR9	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO: 75)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MRLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP (SEQ ID NO: 196)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MANQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCATRTGNEAFFGQGTRLTVV (SEQ ID NO: 76)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MSNQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCATRTGNEAFFGQGTRLTVV (SEQ ID NO: 217)
	α鏈可變區(不具有N端訊息	KTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAG

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
	肽之預測序列)	GTSYGKLTFGQGTILTVIP (SEQ ID NO:154)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	GTQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYY SQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCATRTG NEAFFGQGTRLTVV (SEQ ID NO: 155)

[0172] TCR名稱：4285-PBL-TCR1

MAPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYR QDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCAS GLVGFNQPQHFGDGTRLSILEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTL VVMAMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLVTSITVLLSLGIMGD AKTTQPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNNR MASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAAVYYCLRDNNARLMFGDGTQLVVKPNIQNPE PAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWS NQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS (SEQ ID NO: 13)

[0173] 上文開述自患者4285分離的TCR 4285-PBL-TCR1之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 6)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 7)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 8)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 3)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 4)，及第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 5)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，及第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 10)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 9)包括在連接子之後即開始且在α鏈恆定區開始之前即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 12)包括自胺基端開始且在連接子開始之前即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO: 11)包括在連接子之後即開始且以羧基端結束的序列。

[0174] 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR1之變體係述於SEQ ID NO: 180中。變體包含如SEQ ID NO: 178中所述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係述於SEQ ID NO: 179中。

[0175] 4285-PBL-TCR1之另一變體包含如SEQ ID NO: 205中所述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係述於SEQ ID NO: 206中。

[0176] 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR1 α及β鏈可變區成熟序列示於表7中。不具有N端訊息肽之該成熟序列的預測α鏈可變區示於SEQ ID NO: 142中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)示於SEQ ID NO: 160中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區示於SEQ ID NO: 143中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)示於SEQ ID NO: 161中。

[0177] TCR名稱：4285-PBL-TCR2

MAMSNQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYW YRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCA SLQFNEQFFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSE EDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLV VMAMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLVARVTVFLTFGTIIDA* KTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEM ASLITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLIFGQGTILTVHPNI QNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGA IAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO: 24)

[0178] 緊接在上文闡述自思者4285分離的TCR 4285-PBL-TCR2之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 17)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 18)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID

NO: 19)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 14)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 15)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 16)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 21)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 20)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 23)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO: 22)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

【0179】 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR2之變體係闡述於SEQ ID NO: 183中。變體包含如SEQ ID NO: 181中所闡述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係闡述於SEQ ID NO: 182中。

【0180】 4285-PBL-TCR2之另一變體包含如SEQ ID NO: 207中所闡述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 208中。

【0181】 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR2 α及β鏈可變區成熟序列展示於表7中。不具有N端訊息肽之成熟序列的預測α鏈可變區展示於SEQ ID NO: 144中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 162中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區展示於SEQ ID NO: 145中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 163中。

【0182】 **TCR名稱：4285-PBL-TCR3**

MATWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQI
LGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSEY
QSQSNEQFFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVE*
LSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSE
EDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLV
VMAMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLQSTLGAVWLGLLLN
SLWKVAESKDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVK
GSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLILQVREADAAVYYCAVEDRRTALFGKGTTLSVS
SMIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKS
NGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILL
KVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO: 35)

[0183] 緊接在上文開述自患者4285分離的TCR 4285-PBL-TCR3之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 28)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 29)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 30)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 25)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 26)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 27)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 32)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 31)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 34)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO:33)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

[0184] 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR3之變體係開述於SEQ ID NO: 186中。變體包含如SEQ ID NO: 184中所開述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係開述於SEQ ID NO: 185中。

[0185] 4285-PBL-TCR3之另一變體包含如SEQ ID NO: 209中所

闡述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 210中。

[0186] 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR3 α及β鏈可變區成熟序列展示於表7中。不具有N端訊息肽之成熟序列的預測α鏈可變區展示於SEQ ID NO: 146中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 164中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區展示於SEQ ID NO: 147中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 165中。

[0187] TCR名稱：4285-PBL-TCR5

MANQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYR QDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSI RTEAFFGQGTRLTVV*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSW WVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDK WPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMA MVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLVARVTVFLTFGTIIDAKTT* QPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASL IITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRGSPGAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP*NIQNPE PAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWS NQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVIGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS (SEQ ID NO: 46)

[0188] 緊接在上文闡述自思考4285分離的TCR 4285-PBL-TCR5之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 39)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 40)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 41)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 36)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 37)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 38)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO:

91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 43)包括自肽基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 42)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 45)包括自肽基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO:44)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

[0189] 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR5之變體係闡述於SEQ ID NO: 189中。變體包含如SEQ ID NO: 187中所闡述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係闡述於SEQ ID NO: 188中。

[0190] 4285-PBL-TCR5之另一變體包含如SEQ ID NO: 211中所闡述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 212中。

[0191] 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR5 α及β鏈可變區成熟序列展示於表7中。不具有N端訊息肽之成熟序列的預測α鏈可變區展示於SEQ ID NO: 148中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 166中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區展示於SEQ ID NO: 149中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 167中。

[0192] TCR名稱：4285-PBL-TCR6

MAPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYR QDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASS *PFVVIGQINEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFH GLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV*

STLVVMAMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLITSMLVLWMQL
SQVNGQQVMQPQYQHVQRGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSG
EVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGPGGAGSYQLTFGKGTKLSV
IPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKS
NGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILL
KVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO: 57)

[0193] 緊接在上文開述自思者4285分離的TCR 4285-PBL-TCR6之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 50)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 51)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 52)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 47)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 48)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 49)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 54)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 53)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 56)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO: 55)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

[0194] 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR6之變體係開述於SEQ ID NO: 192中。變體包含如SEQ ID NO: 190中所開述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係開述於SEQ ID NO: 191中。

[0195] 4285-PBL-TCR6之另一變體包含如SEQ ID NO: 213中所開述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係開述於SEQ ID NO: 214中。

[0196] 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR6 α及β鏈可變區成熟序列展示於表7中。不具有N端訊息肽之成熟序列的預測α鏈可變區展

示於SEQ ID NO: 150中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 168中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區展示於SEQ ID NO: 151中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 169中。

[0197] TCR名稱：4285-PBL-TCR7

MALGLLCCGAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWY RQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTSVYFC ASSYAGLAAPREQFFGPGTRLTVL*EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGF FPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQ FHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVVMAMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHKLLAMILWLQ LDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQDPGKSLESLFVLLS NGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVAEMDSNYQLIWGAGT KLIKP*NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAM DSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGL RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS* (SEQ ID NO: 68)

[0198] 緊接在上文闡述自思者4285分離的TCR 4285-PBL-TCR7之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 61)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 62)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 63)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 58)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 59)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 60)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 65)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 64)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 67)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈

(SEQ ID NO: 66)包括在連接子之後立即開始且以後其端結束的序列。

[0199] 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR7之變體係闡述於SEQ ID NO: 195中。變體包含如SEQ ID NO: 193中所闡述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係闡述於SEQ ID NO: 194中。

[0200] 4285-PBL-TCR7之另一變體包含如SEQ ID NO: 215中所闡述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 216中。

[0201] 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR7 α及β鏈可變區成熟序列展示於表7中。不具有N端訊息肽之成熟序列的預測α鏈可變區展示於SEQ ID NO: 152中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 170中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區展示於SEQ ID NO: 153中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 171中。

[0202] TCR名稱：4285-PBL-TCR9

MANQVLCCVVLCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYR QDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCAIR TGNEAFFGQGTRLTVVEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEED KWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVM AMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLVARVTVFLTFGTIIDAKT TQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYRQHSQGPQYIIHGLKNNETNEMAS LITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRARANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPNIQN PEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIA WSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGF NLLMTLRLWSS (SEQ ID NO: 79)

[0203] 緊接在上文闡述自思者4285分離的TCR 4285-PBL-TCR9之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 72)，第二

加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 73)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 74)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 69)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 70)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 71)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 76)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 75)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 78)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO: 77)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

【0204】 包含野生型α鏈訊息肽的4285-PBL-TCR9之變體係闡述於SEQ ID NO: 198中。變體包含如SEQ ID NO: 196中所闡述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係闡述於SEQ ID NO: 197中。

【0205】 4285-PBL-TCR9之另一變體包含如SEQ ID NO: 217中所闡述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 218中。

【0206】 不具有N端訊息肽之預測4285-PBL-TCR9 α及β鏈可變區成熟序列展示於表7中。不具有N端訊息肽之成熟序列的預測α鏈可變區展示於SEQ ID NO: 154中。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 172中。不具有N端訊息肽之預測β鏈可變區展示於SEQ ID NO: 155中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 173中。

實例8

【0207】 此實例顯示在將來自患者4259之腫瘤樣本的T細胞與突變p53-Y220C肽共培養之後偵測到的$CD8^+4\text{-}1BB^+$ T細胞之頻率。

【0208】 藉由在自4259-F1腫瘤片段培養物分選$CD8^+$ T細胞之後限制稀釋來製備T細胞純系。將24種培養物與經DMSO (肽載體)、WT p53-Y220 肽 (VVP**Y**EPPEV) (SEQ ID NO: 112) 或 MUT p53-Y220C 肽 (VVP**C**EPPEV) (SEQ ID NO: 113)脈衝之T2腫瘤細胞(HLA-A*02:01)共培養。在整夜培育之後，針對CD3、CD8及4-1BB對細胞進行染色，接著藉由流式細胞量測術進行分析。來自培養物之$CD8^+4\text{-}1BB^+$ T細胞之頻率展示於圖5中。如圖5中所展示，獲得反應性T細胞純系。

實例9

【0209】 此實例顯示p53-Y220C新抗原反應性T細胞受體4259-F1-TCR之分離。

【0210】 難以確定對p53-Y220C及HLA-A*02:01 (來自實例8之患者4259的片段培養物F1)具有特異性的TCR之序列。無法使用經典單細胞PCR技術來確定序列。單細胞PCR技術之兩個限制為：(1)其僅對圍繞高變CDR3區的TCR基因之較短部分進行定序進行定序，從而引導研究者使用較少的TCR多態性區(例如可變家族)來推斷TCR之剩餘部分；及(2)僅一個序列可藉由桑格定序法顯示以具有功能定序讀數。藉由利用限制稀釋製造T細胞純系且接著將全長TCRα及TCRβ基因定序為由5'RACE表現之mRNA轉錄物來規避此等問題。接著確定T細胞純系型對p53-Y220C及表現兩個TCRα鏈及兩個TCRβ鏈之HLA-A*02:01具有特異性。將此與僅表現一個TCRα及一個TCRβ之大多數T細胞進行對比。TCRβ鏈中之僅一者起作用，此係因為另一者具有產生過早終止密碼子之框移。此外，此

TCRβ鏈屬於TRBV7-9*03家族而非由單細胞PCR及TRBV7-9家族(低解析度) Adaptive Biotechnologies TCRB調查定序報導之TRBV7-9*01家族。在兩個可變鏈之間存在非保守胺基酸取代(位置26處之N或D)，從而指示選擇TRBV7-9*03為適用的(參見圖9)。存在兩個鑑別之功能TCRα鏈，且其中之僅一者與功能TCRβ正確配對以賦予對p53-Y220C及HLA-A*02:01之特異性。

[0211] 將TCR對重構築且選殖至反轉錄病毒載體中。將第二胺基酸殘基變為內胺酸(A)以具有用於高效轉譯之較強Kozak序列。用經半胱胺酸取代的經LVL修飾之鼠類α鏈恆定區置換TCR α鏈恆定區。用經半胱胺酸取代之鼠類β鏈恆定區置換TCR β鏈恆定區。

[0212] TCR名稱：4259-F1-TCR

MATSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYR QTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCAS SPGLAYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLS EEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTL VVMAMVKRKNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHSAPISMLAMLFTLSG LRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDGSATSGTYKYIFGTGT RLKVLANIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKA MDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIV LRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO: 90)

[0213] 緊接在上文闡述自患者4259分離的p53-Y220C新抗原反應性TCR 4259-F1-TCR之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 83)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 84)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 85)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 80)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 81)，且第六加底線區為

CDR3α (SEQ ID NO: 82)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO: 93)，且第二斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)。β鏈可變區(SEQ ID NO: 87)包括自胺基端開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。α鏈可變區(SEQ ID NO: 86)包括在連接子之後立即開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長β鏈(SEQ ID NO: 89)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO: 88)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

【0214】 包含具有野生型訊息肽之α鏈的4259-F1-TCR之變體係闡述於SEQ ID NO: 201中。變體包含如SEQ ID NO: 199中所闡述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係闡述於SEQ ID NO: 200中。

【0215】 4259-F1-TCR之另一變體包含如SEQ ID NO: 219中所闡述之β鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 220中。

【0216】 4259-F1-TCR α及β鏈可變區之胺基酸序列展示於表8中。CDR加底線。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 174中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 175中。

表8

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHSAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDGSATSGTYKYIFGTGTRLKVLA (SEQ ID NO: 86)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
4259-F1-TCR	肽)	LKKPSALVSDSALYFCAVRDGSATSGTYKYIFGTGTRLKVLA (SEQ ID NO: 199)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MATSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGLAYEQYFGPGTRLTVT (SEQ ID NO: 87)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGLAYEQYFGPGTRLTVT (SEQ ID NO: 219)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDGSATSGTYKYIFGTGTRLKVLA (SEQ ID NO:156)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	DTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSPGLAYEQYFGPGTRLTVT (SEQ ID NO: 157)

實例10

【0217】 此實例顯示，實例9之4259-F1-TCR特異性識別突變p53-Y220C肽且不識別對應WT肽。

【0218】 將實例9之4259-F1-TCR轉導至供體周邊血液T細胞中，接著與經減小濃度之WT p53-Y220肽(VVP**Y**EPPEV) (SEQ ID NO: 112)或MUT p53-Y220C肽(VVP**C**EPPEV) (SEQ ID NO: 113)脈衝的T2腫瘤細胞(HLA-A*02:01)共培養。在整夜培育之後，藉由ELISA分析共培養物上清液之干擾素γ分泌。結果展示於圖6中。

實例11

【0219】 此實例顯示，4259-F1-TCR特異性識別由HLA-A*02:01呈現的表現p53-Y220C之腫瘤細胞。

【0220】 將不表現實例9之TCR（未經轉導）、p53-R175H特異性TCR或4259-F1-TCR的T細胞與表現或不表現HLA-A*02:01、p53-R175H

或p53-Y220C之腫瘤細胞共培養。在整夜培育之後，針對CD3、CD8及4-1BB對細胞進行染色，接著藉由流式細胞量測術進行分析。來自培養物之$CD8^+4\text{-}1BB^+$ T細胞之頻率展示於圖7中。

實例12

【0221】 此實例顯示來自患者4141之TCR之分離及特異反應性。

【0222】 用p53突變反應性TIL治療患者之概述提供於表9中。

表9

腫瘤類型	患者	p53突變	輸注袋篩選	細胞總數 ($\times10^9$)	p53反應性TIL %	p53反應性TIL之數目 ($x10^9$)	反應	持續時間 (月)
結腸	4141	R175H	Y	69	0.8	0.6	N.R.	-

【0223】 用編碼無關突變、WT p53序列或包括R175H之突變p53序列的TMG轉染自體APC。單獨培養基以及PMA及離子黴素分別為陰性及陽性對照。第二天，在37℃下將來自患者4141 (片段培養物12)之TIL與經TMG轉染之APC共培養整夜。藉由ELISPOT評估IFN-γ之分泌。在閘控淋巴球→活細胞(PI陰性) →CD3+ (T細胞) →CD4-CD8+之後，藉由流式細胞量測術評估4-1BB之表現。結果展示於圖10中。

【0224】 將Cos7細胞(2.5×10^4個/孔)接種於平底96孔盤之孔上。第二天，將細胞與來自患者4141之個別HLA等位基因共轉染，且無額外基因、WT TP53 TMG或含有p53-R175H序列之突變TP53 TMG。第二天將對來自患者4141 (片段培養物12)之p53-R175H具有特異性之TIL與經轉染Cos7細胞共培養，且在37℃下將其培育整夜。藉由ELISPOT評估IFN-γ之分泌。結果展示於圖11中。

【0225】 將表現模擬物(無TCR)或4141-TCR1a2之T細胞與T2腫瘤細胞(表現HLA-A*02:01)共培養。在37℃下用肽載體(DMSO)或經純化

(>95%，藉由HPLC)肽將T2細胞脈衝2小時，該經純化之肽由WT p53-R175 肽 HMTEVVRRC (SEQ ID NO: 95) 或突變 p53-R175H 肽 HMTEVVRHC (SEQ ID NO: 96)構成。單獨培養基以及PMA及離子黴素分別為陰性及陽性對照。在37℃下使共培養執行整夜。藉由ELISA評估IFN-γ之分泌。結果展示於圖12中。

【0226】 在37℃下將表現4141-TCR1a2之T細胞與Saos2細胞(p53-NULL及HLA-A*02:01+)共培養整夜，該等Saos2細胞未經操控或過度表現全長p53-R175H蛋白質。將分泌抑制劑(莫能菌素及佈雷菲爾德菌素A)添加至共培養物以將細胞介素截留於T細胞內。在共培養6小時之後，細胞經固定且滲透，接著針對IL-2、CD107a、IFN-γ及腫瘤壞死因子-α(TNFα)進行染色。流式細胞量測術係用於基於淋巴球閘分析共培養物。結果展示於圖13中。

【0227】 下文闡述自患者4141分離的TCR **4141-TCR1a2**之序列。自胺基端開始，第一加底線區為CDR1β (SEQ ID NO: 131)，第二加底線區為CDR2β (SEQ ID NO: 132)，第三加底線區為CDR3β (SEQ ID NO: 133)，第四加底線區為CDR1α (SEQ ID NO: 134)，第五加底線區為CDR2α (SEQ ID NO: 135)，且第六加底線區為CDR3α (SEQ ID NO: 136)。粗體區為連接子(SEQ ID NO: 94)。自胺基端開始，第一斜體區為α鏈恆定區(SEQ ID NO: 91)，且第二斜體區為β鏈恆定區(SEQ ID NO:93)。α鏈可變區(SEQ ID NO: 137)包括自胺基端開始且在α鏈恆定區開始之前立即終止的序列。β鏈可變區(SEQ ID NO: 138)包括在連接子之後立即開始且在β鏈恆定區開始之前立即終止的序列。全長α鏈(SEQ ID NO: 139)包括自胺基端開始且在連接子開始之前立即終止的序列。全長β

鏈(SEQ ID NO: 140)包括在連接子之後立即開始且以羧基端結束的序列。

〔0228〕如下文所描述鑑別癌症反應性T細胞。如下文所描述分離TCR。

TCR名稱：4141-TCR1a2

p53突變之識別：R175H

篩選方法：p53「熱點」突變通用篩選

鑑別TCR之共培養：將4141輸注袋TIL與p53mut1TMG及經分選CD8+41BB+T細胞共培養

鑑別TCR之方法：單細胞RT-PCR，接著用於α鏈之TA TOPO選殖套組(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)

TCR定向：α-β

表現載體：SB轉位子

MAKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFM
WYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM
SGLKEDSSYKLIFGSGTRLLVRPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT
MESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTE
KSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG
DVEENPGPMHPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMN
HEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPN
QTSLYFCASSIQQGADTQYFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC
LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFR
CQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (SEQ ID NO: 141)

〔0229〕包含具有野生型胰島素肽之β鏈的4141-TCR1a2之變體係闡述於SEQ ID NO: 204中。變體包含如SEQ ID NO: 202中所闡述之β鏈可變區(具有野生型胰島素肽)。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 203中。

【0230】 包含具有野生型訊息肽之α鏈的4141-TCR1a2之另一變體係闡述於SEQ ID NO: 225中。變體包含如SEQ ID NO: 221中所闡述之β鏈可變區。變體之全長β鏈係闡述於SEQ ID NO: 222中。變體包含如SEQ ID NO: 223中所闡述之α鏈可變區(具有野生型訊息肽)。變體之全長α鏈係闡述於SEQ ID NO: 224中。

【0231】 4141-TCR1a2 α及β鏈可變區之胺基酸序列展示於表10中。CDR加底線。不具有N端訊息肽之預測全長α鏈(包括α鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 176中。不具有N端訊息肽之預測全長β鏈(包括β鏈可變區及恆定區)展示於SEQ ID NO: 177中。

表10

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
4141-TCR1a2	α鏈可變區(具有N端訊息肽)	MAKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMSGLKEDSSYKLIFGSGTRLLVRP (SEQ ID NO: 137)
	α鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMSGLKEDSSYKLIFGSGTRLLVRP (SEQ ID NO: 223)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MHPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSIQQGADTQYFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 138)
	β鏈可變區(具有N端訊息肽)	MAPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSIQQGADTQYFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 221)
	β鏈可變區(具有野生型N端訊息肽)	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSIQQGADTQYFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 202)
	α鏈可變區(不具有N端訊息肽之預	QQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAMSGL

TCR名稱	TCR鏈	胺基酸序列
	測序列)	KEDSSYKLIFGSGTRLLVRP (SEQ ID NO:159)
	β鏈可變區(不具有N端訊息肽之預測序列)	QVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASSIQ QGADTQYFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 158)

【0232】 來自患者4141之4141-TCR1a2之統計係闡述於下表11中。

表11

參數	數目	頻率
總的孔	96	100%
CDR3α	未知(TA TOPO選殖)	不適用
CDR3β	58	60.4%

【0233】 在T細胞中分離、表現TCR 4141-TCR1a2，且針對相關抗原進行測試。結果之概述展示於表12中。

表12

TCR名稱	p53胺基酸取代	經TCR測試？	p53突變反應性？
4141-TCR1a2	R175H	是	是

【0234】 本文中所引用之所有參考文獻(包括公開案、專利申請案及專利)均特此以引用的方式併入，該引用程度如同各參考文獻個別地且特定地指示以引用之方式併入且全文闡述於本文中那般。

【0235】 除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，否則在描述本發明之上下文中(尤其在以下申請專利範圍之上下文中)使用術語「一(a/an)」及「該」及「至少一個」以及類似參考物應解釋為涵蓋單數及複數兩者。除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，否則應將後接一或多個項目之清單(例如，「A及B中之至少一者」)之術語「至少一個」的使用解釋為意謂選自所列項目之一個項目(A或B)或所列項目中之兩者或更多者之任何組合(A及B)。除非另外指出，否則術語「包含」、「具有」、「包括」及「含有」應解釋為開端式術語(亦即，意謂「包括(但不

限於)」)。除非本文中另外指示，否則本文中值範圍之敍述僅意欲充當單獨提及屬於該範圍內之各獨立值的簡寫方法，且各獨立值併入至本說明書中，如同其在本文中單獨敍述那般。除非本文中另外指示或另外與上下文明顯矛盾，否則本文中所描述之所有方法均可以任何適合次序進行。除非另外主張，否則使用本文中所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如，「諸如」)僅意欲較佳地說明本發明，且不對本發明的範疇構成限制。本說明書中之語言不應解釋為指示實踐本發明所必需的任何未主張要素。

【0236】 本發明之較佳實施例描述於本文中，包括本發明人已知用於實施本發明之最佳模式。在閱讀前述描述之後，彼等較佳實施例之變化對於一般熟習此項技術者可變得顯而易見。本發明人期望熟習此項技術者適當時採用此類變化，且本發明人意欲以不同於本文中特定描述之其他方式來實踐本發明。因此，當可適用法律允許時，本發明包括在隨附於本文之申請專利範圍中所敍述的標的物之所有修改及等效物。此外，除非本文中另外指示或另外與上下文明顯矛盾，否則本發明涵蓋上述要素在其所有可能變化中之任何組合。

【序列表】

<110> 美國衛生與公眾服務部(THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES)

<120> 識別P53中之R175H或Y220C突變之T細胞受體

<130> TW109121744

<150> US 62/867,619
<151> 2019-06-27

<160> 230

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 393
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
1               5                  10                  15


Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
            20                  25                  30


Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
        35                  40                  45


Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro
    50                  55                  60


Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
65                  70                  75                  80


Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
                85                  90                  95


Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly
            100                 105                 110
```

```
Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
        115                 120                 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
    130                 135                 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
145                 150                 155                 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
                165                 170                 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
            180                 185                 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
        195                 200                 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu
    210                 215                 220

Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser
225                 230                 235                 240

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
                245                 250                 255

Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
            260                 265                 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn
        275                 280                 285

Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr
    290                 295                 300
```

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys
305 310 315 320

Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu
325 330 335

Arg Phe Glu Met Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp
340 345 350

Ala Gln Ala Gly Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His
355 360 365

Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met
370 375 380

Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp
385 390

<210> 2
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg
1 5 10

<210> 3
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr
1 5

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Gly Leu Thr Ser Asn
1 5

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe
1 5 10

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Cys Ala Ser Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe
1 5 10

<210> 9
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Met His Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala
100 105 110

Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro
115 120 125

<210> 10
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ser Ile Leu
130

<210> 11
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 11

Met His Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

```
Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
        35                  40                  45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
    50                  55                  60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65                  70                  75                  80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
                85                  90                  95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala
            100                 105                 110

Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro Asn Ile
        115                 120                 125

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
145                 150                 155                 160

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
                165                 170                 175

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
            180                 185                 190

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
        195                 200                 205

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
    210                 215                 220

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
```

225 230 235 240

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
245 250 255

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260

<210> 12
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 12

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 13
<211> 595
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 13

```
Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
        35                  40                  45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
    50                  55                  60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
                85                  90                  95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
    130                 135                 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160
```

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Val
325 330 335

Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met Gly Asp Ala Lys
340 345 350

Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu Glu Pro Val His

355 360 365

Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His Trp
370 375 380

Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly Leu
385 390 395 400

Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu Asp
405 410 415

Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp Ala
420 425 430

Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe
435 440 445

Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu
450 455 460

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu
465 470 475 480

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met
485 490 495

Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala
500 505 510

Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser
515 520 525

Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser
530 535 540

Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr
545 550 555 560

Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile
565 570 575

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
580 585 590

Trp Ser Ser
595

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr
1 5

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Gly Leu Lys Asn Asn
1 5

<210> 16
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys
1 5 10 15

Leu Thr Phe

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Leu Asn His Asp Ala
1 5

<210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Cys Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 20
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Met His Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
100 105 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro
130

<210> 21
<211> 131
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Met Ala Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu
1 5 10 15

Gly Ala Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu
20 25 30

Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu
35 40 45

Asn His Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp

65 70 75 80

Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro
85 90 95

Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Leu
130

<210> 22
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 22

Met His Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr

85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
100 105 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 23
<211> 304
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 23

```
Met Ala Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu
1               5                  10                  15

Gly Ala Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu
            20                  25                  30

Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu
        35                  40                  45

Asn His Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp
65                  70                  75                  80

Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro
                85                  90                  95

Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys
            100                 105                 110

Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
        115                 120                 125

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
    130                 135                 140

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145                 150                 155                 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
                165                 170                 175
```

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 24
<211> 601
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 24

Met Ala Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu
1 5 10 15

Gly Ala Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu
20 25 30

Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu
35 40 45

Asn His Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp
65 70 75 80

Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro
85 90 95

Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Val Ala
325 330 335

Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr
340 345 350

Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu
355 360 365

Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr
370 375 380

Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys
385 390 395 400

Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg
405 410 415

Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala
420 425 430

```
Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser
        435                 440                 445

Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro
    450                 455                 460

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
465                 470                 475                 480

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
                485                 490                 495

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
            500                 505                 510

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
        515                 520                 525

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
    530                 535                 540

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
545                 550                 555                 560

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

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
            580                 585                 590

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
        595                 600
```

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Val Ser Asn Ala Tyr Asn
1 5

<210> 26
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Gly Ser Lys Pro
1

<210> 27
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Cys Ala Val Glu Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Ser Asn His Leu Tyr
1 5

<210> 29
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Phe Tyr Asn Asn Glu Ile
1 5

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Cys Ala Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10 15

<210> 31
<211> 131
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Met His Leu Gln Ser Thr Leu Gly Ala Val Trp Leu Gly Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ser Leu Trp Lys Val Ala Glu Ser Lys Asp Gln Val Phe Gln Pro
20 25 30

Ser Thr Val Ala Ser Ser Glu Gly Ala Val Val Glu Ile Phe Cys Asn
35 40 45

His Ser Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro
50 55 60

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

Gly Arg Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Leu Gln Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu
100 105 110

Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 32
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

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

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 33
<211> 268
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 33

```
Met His Leu Gln Ser Thr Leu Gly Ala Val Trp Leu Gly Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Asn Ser Leu Trp Lys Val Ala Glu Ser Lys Asp Gln Val Phe Gln Pro
            20                  25                  30

Ser Thr Val Ala Ser Ser Glu Gly Ala Val Val Glu Ile Phe Cys Asn
        35                  40                  45

His Ser Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro
    50                  55                  60

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

Gly Arg Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile
                85                  90                  95

Leu Gln Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu
            100                 105                 110

Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser
        115                 120                 125

Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
    130                 135                 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145                 150                 155                 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
                165                 170                 175
```

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 34
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 34

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

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

```
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65                  70                  75                  80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
    130                 135                 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
                165                 170                 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
            180                 185                 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
    210                 215                 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
                245                 250                 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
```

260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 35
<211> 602
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 35

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

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
305 310 315 320

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His
325 330 335

Leu Gln Ser Thr Leu Gly Ala Val Trp Leu Gly Leu Leu Leu Asn Ser
340 345 350

Leu Trp Lys Val Ala Glu Ser Lys Asp Gln Val Phe Gln Pro Ser Thr
355 360 365

Val Ala Ser Ser Glu Gly Ala Val Val Glu Ile Phe Cys Asn His Ser
370 375 380

Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro Gly Cys
385 390 395 400

Ala Pro Arg Leu Leu Val Lys Gly Ser Lys Pro Ser Gln Gln Gly Arg
405 410 415

Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile Leu Gln
420 425 430

Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Asp Arg
435 440 445

Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser Val Ser
450 455 460

Ser Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
465 470 475 480

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
485 490 495

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys

500 505 510

Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
515 520 525

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
530 535 540

Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
545 550 555 560

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

Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
580 585 590

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr
1 5

<210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Gly Leu Lys Asn Asn
1 5

<210> 38

<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

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

Leu Thr Phe

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Leu Asn His Asp Ala
1 5

<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Cys Ala Ser Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe
1 5 10

<210> 42
<211> 133
<212> PRT

<213> 智人

<400> 42

Met His Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

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

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro
130

<210> 43
<211> 129
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val

<210> 44
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 44

Met His Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

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

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 45
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 45

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val

115 120 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 46
<211> 599
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 46

```
Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
            20                  25                  30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
        35                  40                  45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
    50                  55                  60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
        115                 120                 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
    130                 135                 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145                 150                 155                 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
                165                 170                 175
```

```
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
            180                 185                 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
        195                 200                 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
    210                 215                 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
                245                 250                 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
            260                 265                 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
        275                 280                 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala
    290                 295                 300

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305                 310                 315                 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Val Ala Arg Val
                325                 330                 335

Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys
        355                 360                 365

Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln
```

370 375 380

Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys Asn Asn
385 390 395 400

Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser
405 410 415

Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Tyr Cys Ile Val Arg Gly Ser Pro Gly Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly
435 440 445

Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile
450 455 460

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
465 470 475 480

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
485 490 495

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
500 505 510

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
530 535 540

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
545 550 555 560

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
565 570 575

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
580 585 590

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Thr Thr Leu Ser Asn
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Leu Val Lys Ser Gly Glu Val
1 5

<210> 49
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Cys Ala Gly Pro Gly Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

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

Phe

<210> 53
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Met His Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln
1 5 10 15

Val Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln
20 25 30

Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser
35 40 45

Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu
50 55 60

Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr
65 70 75 80

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

Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly
100 105 110

Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val
115 120 125

Ile Pro
130

<210> 54
<211> 135
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Phe Val Val Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr
130 135

<210> 55
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 55

Met His Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln
1 5 10 15

Val Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln
20 25 30

Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser
35 40 45

Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu
50 55 60

Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr
65 70 75 80

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

Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly

100 105 110

Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val
115 120 125

Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 56
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 56

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Phe Val Val Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
130 135 140

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
225 230 235 240

Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asn Ser
305

<210> 57
<211> 602
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 57

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Phe Val Val Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
130 135 140

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp

225 230 235 240

Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
305 310 315 320

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met
325 330 335

His Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln Val
340 345 350

Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln Glu
355 360 365

Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser Asn
370 375 380

Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu Ile
385 390 395 400

Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr Phe
405 410 415

Gln Phe Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His Ile Thr Ala Thr
420 425 430

Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly Ala
435 440 445

Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile
450 455 460

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
465 470 475 480

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
485 490 495

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
500 505 510

Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
515 520 525

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
530 535 540

Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
545 550 555 560

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

Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
580 585 590

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Thr Thr Ser Asp Arg
1 5

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val
1 5

<210> 60
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Cys Ala Val Ala His Met Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp
1 5 10

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Ser Val Gly Glu Gly Thr
1 5

<210> 63
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

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

<210> 64
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Met His Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
20 25 30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
50 55 60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met
100 105 110

Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile
115 120 125

Lys Pro
130

<210> 65
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Met Ala Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Ala Gly Leu Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 66
<211> 267
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 66

```
Met His Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1               5                  10                  15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
            20                  25                  30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
        35                  40                  45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
    50                  55                  60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65                  70                  75                  80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
                85                  90                  95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met
            100                 105                 110

Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile
        115                 120                 125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
    130                 135                 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145                 150                 155                 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
                165                 170                 175
```

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 67
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 67

Met Ala Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Ala Gly Leu Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val

260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 68
<211> 601
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 68

Met Ala Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Tyr Ala Gly Leu Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
305 310 315 320

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His
325 330 335

Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu Ser Gly
340 345 350

Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln Glu Gly
355 360 365

Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Arg Leu
370 375 380

Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu Phe Val
385 390 395 400

Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met Ala Ser
405 410 415

Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala Ala Val
420 425 430

His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met Asp Ser
435 440 445

Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile Lys Pro
450 455 460

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
465 470 475 480

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
485 490 495

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys

500 505 510

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
515 520 525

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
530 535 540

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
545 550 555 560

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

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
580 585 590

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr
1 5

<210> 70
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Gly Leu Lys Asn Asn
1 5

<210> 71

<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys
1 5 10 15

Leu Thr Phe

<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Leu Asn His Asp Ala
1 5

<210> 73
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Cys Ala Thr Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe
1 5 10

<210> 75
<211> 133
<212> PRT

<213> 智人

<400> 75

Met His Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
100 105 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro
130

<210> 76
<211> 129
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val

<210> 77
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 77

Met His Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
100 105 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 78
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 78

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val

115 120 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 79
<211> 599
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 79

```
Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
            20                  25                  30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
        35                  40                  45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
    50                  55                  60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
            100                 105                 110

Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
        115                 120                 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
    130                 135                 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145                 150                 155                 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
                165                 170                 175
```

```
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
            180                 185                 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
        195                 200                 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
    210                 215                 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
                245                 250                 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
            260                 265                 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
        275                 280                 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala
    290                 295                 300

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305                 310                 315                 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Val Ala Arg Val
                325                 330                 335

Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys
        355                 360                 365

Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln
```

370 375 380

Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys Asn Asn
385 390 395 400

Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser
405 410 415

Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly
435 440 445

Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile
450 455 460

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
465 470 475 480

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
485 490 495

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
500 505 510

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
530 535 540

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
545 550 555 560

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
565 570 575

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
580 585 590

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Val Ser Gly Asn Pro Tyr
1 5

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val
1 5

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Cys Ala Val Arg Asp Gly Ser Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile
1 5 10 15

Phe

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Ser Glu His Asn Arg
1 5

<210> 84
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

<210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 86
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Met His Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

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

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Asp Gly Ser Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala
130 135

<210> 87
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Met Ala Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu

85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 88
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 88

Met His Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

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

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val

100 105 110

Arg Asp Gly Ser Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 89
<211> 305
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 89

```
Met Ala Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
            20                  25                  30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
        35                  40                  45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
    50                  55                  60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65                  70                  75                  80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
    130                 135                 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
                165                 170                 175
```

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 90
<211> 605
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 90

Met Ala Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

```
Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
            20                  25                  30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
        35                  40                  45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
    50                  55                  60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65                  70                  75                  80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
    130                 135                 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
                165                 170                 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
            180                 185                 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
        195                 200                 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
```

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Ser Ala
325 330 335

Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser Gly Leu Arg Ala
340 345 350

Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val Ala Glu Gly Asn
355 360 365

Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly Asn Pro Tyr Leu
370 375 380

Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln Phe Leu Leu Lys
385 390 395 400

Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr Gly Phe Glu Ala
405 410 415

Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys Lys Pro Ser Ala
420 425 430

Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val Arg Asp Gly Ser
435 440 445

Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
450 455 460

Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
465 470 475 480

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
485 490 495

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
500 505 510

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
515 520 525

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
530 535 540

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
545 550 555 560

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

Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
580 585 590

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600 605

<210> 91

<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 91

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
35 40 45

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
100 105 110

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

<210> 92
<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 92

Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
35 40 45

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
100 105 110

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

<210> 93
<211> 173
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 93

```
Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
1               5                  10                  15

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
            20                  25                  30

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
        35                  40                  45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
    50                  55                  60

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
65                  70                  75                  80

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
                85                  90                  95

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
            100                 105                 110

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
        115                 120                 125

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
    130                 135                 140

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
145                 150                 155                 160

Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
                165                 170
```

<210> 94
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 94

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys
1 5

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg
1 5 10

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99

Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro
1 5 10 15

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His
1 5 10 15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His
1 5 10 15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu
1 5 10 15

<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg
1 5 10 15

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys
1 5 10 15

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser
1 5 10 15

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp
1 5 10 15

<210> 107
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser
1 5 10 15

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp
1 5 10 15

<210> 109
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly
1 5 10 15

<210> 110
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His
1 5 10 15

His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly
20 25

<210> 111
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His
1 5 10 15

His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly
20 25

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val
1 5

<210> 114
<211> 341
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
1 5 10 15

Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro

50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
85 90 95

Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly
100 105 110

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
145 150 155 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
165 170 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu
210 215 220

Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser
225 230 235 240

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
245 250 255

Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
260 265 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn
275 280 285

Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr
290 295 300

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys
305 310 315 320

Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Asp Gln Thr Ser Phe
325 330 335

Gln Lys Glu Asn Cys
340

<210> 115
<211> 346
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
1 5 10 15

Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro
50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
85 90 95

Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly
100 105 110

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
145 150 155 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
165 170 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu
210 215 220

Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser
225 230 235 240

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
245 250 255

Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
260 265 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn
275 280 285

Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr
290 295 300

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys
305 310 315 320

Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Met Leu Leu Asp Leu
325 330 335

Arg Trp Cys Tyr Phe Leu Ile Asn Ser Ser
340 345

<210> 116
<211> 354
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

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

Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro
20 25 30

Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr
50 55 60

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala
65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys
85 90 95

```
Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro
            100                 105                 110

Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln
        115                 120                 125

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser
    130                 135                 140

Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val Glu Gly
145                 150                 155                 160

Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser
                165                 170                 175

Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr
            180                 185                 190

Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn
        195                 200                 205

Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn
    210                 215                 220

Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly
225                 230                 235                 240

Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro
                245                 250                 255

His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn
            260                 265                 270

Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr
        275                 280                 285

Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu Arg Phe Glu Met Phe Arg Glu
```

290 295 300

Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp Ala Gln Ala Gly Lys Glu Pro
305 310 315 320

Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln
325 330 335

Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp
340 345 350

Ser Asp

<210> 117
<211> 302
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

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

Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro
20 25 30

Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr
50 55 60

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala
65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys
85 90 95

```
Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro
            100                 105                 110

Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln
        115                 120                 125

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser
    130                 135                 140

Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val Glu Gly
145                 150                 155                 160

Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser
                165                 170                 175

Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr
            180                 185                 190

Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn
        195                 200                 205

Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn
    210                 215                 220

Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly
225                 230                 235                 240

Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro
                245                 250                 255

His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn
            260                 265                 270

Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr
        275                 280                 285

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

<210> 118
<211> 307
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

```
Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr
1               5                  10                  15

Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro
            20                  25                  30

Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro
        35                  40                  45

Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr
    50                  55                  60

Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly Phe Leu His Ser Gly Thr Ala
65                  70                  75                  80

Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys
                85                  90                  95

Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro
            100                 105                 110

Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln
        115                 120                 125

His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu Arg Cys Ser
    130                 135                 140

Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val Glu Gly
145                 150                 155                 160

Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe Arg His Ser
```

165 170 175

Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr
180 185 190

Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn
195 200 205

Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn
210 215 220

Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly
225 230 235 240

Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro
245 250 255

His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn
260 265 270

Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr
275 280 285

Phe Thr Leu Gln Met Leu Leu Asp Leu Arg Trp Cys Tyr Phe Leu Ile
290 295 300

Asn Ser Ser
305

<210> 119
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp
1 5 10 15

Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys
20 25 30

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu
35 40 45

Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg
50 55 60

Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe
65 70 75 80

Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp
85 90 95

Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly
100 105 110

Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser
115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala
130 135 140

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys
145 150 155 160

Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu
165 170 175

Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp
180 185 190

Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu Arg Phe Glu Met
195 200 205

Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp Ala Gln Ala Gly
210 215 220

Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His Leu Lys Ser Lys
225 230 235 240

Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met Phe Lys Thr Glu
245 250 255

Gly Pro Asp Ser Asp
260

<210> 120
<211> 209
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp
1 5 10 15

Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys
20 25 30

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu
35 40 45

Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg
50 55 60

Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe
65 70 75 80

Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp
85 90 95

Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly
100 105 110

Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser

115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala
130 135 140

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys
145 150 155 160

Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu
165 170 175

Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp
180 185 190

Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Asp Gln Thr Ser Phe Gln Lys Glu Asn
195 200 205

Cys

<210> 121
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln Leu Trp Val Asp
1 5 10 15

Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Tyr Lys
20 25 30

Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys Pro His His Glu
35 40 45

Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg
50 55 60

Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe
65 70 75 80

Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser Asp
85 90 95

Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser Ser Cys Met Gly
100 105 110

Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr Leu Glu Asp Ser
115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val Cys Ala
130 135 140

Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu Arg Lys Lys
145 150 155 160

Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr Lys Arg Ala Leu
165 170 175

Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys Lys Pro Leu Asp
180 185 190

Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Met Leu Leu Asp Leu Arg Trp Cys Tyr
195 200 205

Phe Leu Ile Asn Ser Ser
210

<210> 122
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 123
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Cys Ala Ser Ser Ile Asn Arg Tyr Thr Glu Ala Phe Phe
1 5 10

<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

Cys Ala Ser Ser Tyr Pro Ser Met Asp Arg Asp Arg Tyr Gly Tyr Thr
1 5 10 15

Phe

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Cys Ala Ser Asn Leu Gly Gly Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

Cys Ala Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 127

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 128
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 128

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 129
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asn Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu
115

<210> 130
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu
115

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
1 5

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5

<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Cys Ala Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 137
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro
130 135

<210> 138
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

Met His Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 139
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 139

Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 140
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 140

Met His Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

```
Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
            20                  25                  30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
        35                  40                  45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
    50                  55                  60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
                85                  90                  95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
    130                 135                 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
                165                 170                 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
            180                 185                 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
        195                 200                 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
    210                 215                 220
```

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 141
<211> 605
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 141

Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255

```
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
            260                 265                 270

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
        275                 280                 285

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Pro Gln
    290                 295                 300

Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala Gly Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys
                325                 330                 335

Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser
            340                 345                 350

Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser
        355                 360                 365

Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys
    370                 375                 380

Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro
385                 390                 395                 400

Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln
                405                 410                 415

Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
            420                 425                 430

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
        435                 440                 445

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
    450                 455                 460
```

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
485 490 495

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
500 505 510

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
515 520 525

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
530 535 540

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
545 550 555 560

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
565 570 575

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
580 585 590

Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 142
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

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

His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala Arg Leu Met
85 90 95

Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro
100 105

<210> 143
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser Met
35 40 45

Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys Val
50 55 60

Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro Ser
65 70 75 80

Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Leu Val Gly Phe
85 90 95

Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu
100 105 110

<210> 144
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala
1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly
35 40 45

Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly
85 90 95

Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val
100 105 110

His Pro

<210> 145
<211> 108
<212> PRT

<213> 智人

<400> 145

Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn
1 5 10 15

Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln
35 40 45

Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val
50 55 60

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln
65 70 75 80

Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu
85 90 95

Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 146
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

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

Val Val Glu Ile Phe Cys Asn His Ser Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe
20 25 30

Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro Gly Cys Ala Pro Arg Leu Leu Val Lys
35 40 45

Gly Ser Lys Pro Ser Gln Gln Gly Arg Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg
50 55 60

Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile Leu Gln Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala
65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe
85 90 95

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser Val Ser Ser
100 105

<210> 147
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr Gln Met Gly
1 5 10 15

Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His Leu Tyr Phe
20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe Leu Val Ser
35 40 45

Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe Asp Asp Gln
50 55 60

Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu Lys Ile Arg
65 70 75 80

Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Glu
85 90 95

Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
100 105 110

Thr Val Leu
115

<210> 148
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala
1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly
35 40 45

Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Gly Ser Pro Gly Ala Gly Gly
85 90 95

Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val
100 105 110

His Pro

<210> 149
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn
1 5 10 15

Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln
35 40 45

Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val
50 55 60

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln
65 70 75 80

Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Ile Arg Thr Glu
85 90 95

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
100 105

<210> 150
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln Glu Gly Glu
1 5 10 15

Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser Asn Ile Gln
20 25 30

Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu Ile Gln Leu
35 40 45

Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr Phe Gln Phe

50 55 60

Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His Ile Thr Ala Thr Gln Thr
65 70 75 80

Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro
100 105 110

<210> 151
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser Met
35 40 45

Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys Val
50 55 60

Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro Ser
65 70 75 80

Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Phe Val Val
85 90 95

Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
100 105 110

Val Thr

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln Glu Gly
1 5 10 15

Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Arg Leu
20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu Phe Val
35 40 45

Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met Ala Ser
50 55 60

Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala Ala Val
65 70 75 80

His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met Asp Ser
85 90 95

Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile Lys Pro
100 105 110

<210> 153
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser
1 5 10 15

Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Tyr Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val
35 40 45

Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr Asn Val
50 55 60

Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly Leu Glu Ser Ala Ala
65 70 75 80

Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Ala Gly Leu
85 90 95

Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 154
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala
1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly
35 40 45

Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly
85 90 95

Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val
100 105 110

His Pro

<210> 155
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn
1 5 10 15

Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln
35 40 45

Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val
50 55 60

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln
65 70 75 80

Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr Arg Thr Gly Asn Glu
85 90 95

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
100 105

<210> 156
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val Ala Glu Gly Asn
1 5 10 15

Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly Asn Pro Tyr Leu
20 25 30

Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln Phe Leu Leu Lys
35 40 45

Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr Gly Phe Glu Ala
50 55 60

Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys Lys Pro Ser Ala
65 70 75 80

Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val Arg Asp Gly Ser
85 90 95

Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
100 105 110

Lys Val Leu Ala
115

<210> 157
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr Lys Arg Gly
1 5 10 15

Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His Asn Arg Leu
20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Thr Tyr
35 40 45

Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu Glu Ile Gln
65 70 75 80

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

Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
100 105 110

Thr

<210> 158
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser Met
35 40 45

Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys Val

50 55 60

Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro Ser
65 70 75 80

Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln Gly
85 90 95

Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 159
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu
1 5 10 15

Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln
20 25 30

Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu
35 40 45

Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala
50 55 60

Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser
65 70 75 80

Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Gly Leu Lys
85 90 95

Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu
100 105 110

Val Arg Pro
115

<210> 160
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 160

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

His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala Arg Leu Met
85 90 95

Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro
100 105 110

Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr
115 120 125

Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr
130 135 140

Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys
145 150 155 160

Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr
165 170 175

Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro
180 185 190

Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu
195 200 205

Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg
210 215 220

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
225 230 235 240

Leu Trp Ser Ser

<210> 161
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 161

Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser Met
35 40 45

```
Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys Val
    50                  55                  60

Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro Ser
65                  70                  75                  80

Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Gly Leu Val Gly Phe
                85                  90                  95

Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu
            100                 105                 110

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
        115                 120                 125

Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
    130                 135                 140

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
145                 150                 155                 160

Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
                165                 170                 175

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
            180                 185                 190

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
        195                 200                 205

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
    210                 215                 220

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
225                 230                 235                 240

Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
                245                 250                 255
```

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr
260 265 270

Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280

<210> 162
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 162

Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala
1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly
35 40 45

Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly
85 90 95

Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val
100 105 110

His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
115 120 125

```
Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
145                 150                 155                 160

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
                165                 170                 175

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
            180                 185                 190

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
    210                 215                 220

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
225                 230                 235                 240

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
                245                 250
```

<210> 163
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 163

```
Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn
1               5                   10                  15

Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp
            20                  25                  30
```

```
Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln
        35                  40                  45

Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val
    50                  55                  60

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln
65                  70                  75                  80

Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu
                85                  90                  95

Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg
            100                 105                 110

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu
        115                 120                 125

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe
    130                 135                 140

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val
145                 150                 155                 160

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr
                165                 170                 175

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
            180                 185                 190

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn
    210                 215                 220
```

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
225 230 235 240

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
245 250 255

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
260 265 270

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280

<210> 164
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 164

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

Val Val Glu Ile Phe Cys Asn His Ser Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe
20 25 30

Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro Gly Cys Ala Pro Arg Leu Leu Val Lys
35 40 45

Gly Ser Lys Pro Ser Gln Gln Gly Arg Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg
50 55 60

Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile Leu Gln Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala
65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe
85 90 95

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Glu
100 105 110

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu
115 120 125

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met
130 135 140

Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala
145 150 155 160

Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser
165 170 175

Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser
180 185 190

Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr
195 200 205

Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile
210 215 220

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
225 230 235 240

Trp Ser Ser

<210> 165
<211> 288
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 165

```
Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr Gln Met Gly
1               5                  10                  15

Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His Leu Tyr Phe
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe Leu Val Ser
        35                  40                  45

Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe Asp Asp Gln
    50                  55                  60

Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu Lys Ile Arg
65                  70                  75                  80

Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Glu
                85                  90                  95

Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
            100                 105                 110

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
        115                 120                 125

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
    130                 135                 140

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
145                 150                 155                 160

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
                165                 170                 175

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
            180                 185                 190

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
        195                 200                 205
```

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
210 215 220

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
225 230 235 240

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
245 250 255

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
260 265 270

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 166
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 166

Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala
1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly
35 40 45

Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu
50 55 60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp
65 70 75 80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Gly Ser Pro Gly Ala Gly Gly
85 90 95

Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val
100 105 110

His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
115 120 125

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
130 135 140

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
145 150 155 160

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
165 170 175

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
180 185 190

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
195 200 205

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
210 215 220

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
225 230 235 240

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245 250

<210> 167
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 167

```
Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn
1               5                  10                  15

Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp
            20                  25                  30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln
        35                  40                  45

Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val
    50                  55                  60

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln
65                  70                  75                  80

Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Ile Arg Thr Glu
                85                  90                  95

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg
            100                 105                 110

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu
        115                 120                 125

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe
    130                 135                 140

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val
145                 150                 155                 160

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr
                165                 170                 175
```

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
180 185 190

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser
195 200 205

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn
210 215 220

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
225 230 235 240

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
245 250 255

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
260 265 270

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280

<210> 168
<211> 248
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 168

Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln Glu Gly Glu
1 5 10 15

Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser Asn Ile Gln
20 25 30

Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu Ile Gln Leu
35 40 45

```
Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr Phe Gln Phe
    50                  55                  60

Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His Ile Thr Ala Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly Ala Gly Ser
                85                  90                  95

Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro Asn
            100                 105                 110

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
        115                 120                 125

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
    130                 135                 140

Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
                165                 170                 175

Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn
            180                 185                 190

Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu
        195                 200                 205

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val
    210                 215                 220

Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
225                 230                 235                 240

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
                245
```

<210> 169
<211> 287
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 169

```
Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys Lys
1               5                  10                  15

Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
            20                  25                  30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser Met
        35                  40                  45

Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys Val
    50                  55                  60

Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro Ser
65                  70                  75                  80

Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Phe Val Val
                85                  90                  95

Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
            100                 105                 110

Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
        115                 120                 125

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
    130                 135                 140

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
145                 150                 155                 160
```

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala
165 170 175

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
180 185 190

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
195 200 205

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
210 215 220

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
225 230 235 240

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
245 250 255

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
260 265 270

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 170
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 170

Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln Glu Gly
1 5 10 15

Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Arg Leu
20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu Phe Val
35 40 45

Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met Ala Ser
50 55 60

Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala Ala Val
65 70 75 80

His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met Asp Ser
85 90 95

Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile Lys Pro
100 105 110

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
115 120 125

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
130 135 140

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
145 150 155 160

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
165 170 175

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
180 185 190

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
195 200 205

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
210 215 220

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
225 230 235 240

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245

<210> 171
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 171

Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser
1 5 10 15

Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Tyr Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val
35 40 45

Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr Asn Val
50 55 60

Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly Leu Glu Ser Ala Ala
65 70 75 80

Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Ala Gly Leu
85 90 95

Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
100 105 110

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
115 120 125

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
130 135 140

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
165 170 175

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
180 185 190

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
195 200 205

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
210 215 220

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
225 230 235 240

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
245 250 255

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
260 265 270

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 172
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 172

```
Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala
1               5                  10                  15

Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr
            20                  25                  30

Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly
        35                  40                  45

Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu
    50                  55                  60

Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp
65                  70                  75                  80

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly
                85                  90                  95

Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val
            100                 105                 110

His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
        115                 120                 125

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
    130                 135                 140

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
145                 150                 155                 160

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
                165                 170                 175

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
            180                 185                 190

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
        195                 200                 205
```

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
210 215 220

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
225 230 235 240

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245 250

<210> 173
<211> 281
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 173

Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn
1 5 10 15

Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His Asp Ala Met Tyr Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln
35 40 45

Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val
50 55 60

Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln
65 70 75 80

Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr Arg Thr Gly Asn Glu
85 90 95

Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg
100 105 110

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu
115 120 125

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe
130 135 140

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val
145 150 155 160

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr
165 170 175

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
180 185 190

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser
195 200 205

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn
210 215 220

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
225 230 235 240

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
245 250 255

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
260 265 270

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280

<210> 174
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 174

Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val Ala Glu Gly Asn
1 5 10 15

Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly Asn Pro Tyr Leu
20 25 30

Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln Phe Leu Leu Lys
35 40 45

Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr Gly Phe Glu Ala
50 55 60

Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys Lys Pro Ser Ala
65 70 75 80

Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val Arg Asp Gly Ser
85 90 95

Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
100 105 110

Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
115 120 125

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
130 135 140

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
145 150 155 160

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
165 170 175

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
180 185 190

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
195 200 205

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
210 215 220

Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
225 230 235 240

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245 250

<210> 175
<211> 286
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 175

Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr Lys Arg Gly
1 5 10 15

Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His Asn Arg Leu
20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Thr Tyr
35 40 45

Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu Ser Asp Arg
50 55 60

Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu Glu Ile Gln
65 70 75 80

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

Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
100 105 110

Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
115 120 125

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
130 135 140

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
165 170 175

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
180 185 190

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
195 200 205

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
210 215 220

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
225 230 235 240

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
245 250 255

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
260 265 270

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 176
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 176

```
Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu
1               5                  10                  15

Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln
            20                  25                  30

Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu
        35                  40                  45

Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala
    50                  55                  60

Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser
65                  70                  75                  80

Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Gly Leu Lys
                85                  90                  95

Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu
            100                 105                 110

Val Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
        115                 120                 125

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
    130                 135                 140

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
145                 150                 155                 160
```

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
165 170 175

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
180 185 190

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
195 200 205

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
210 215 220

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
225 230 235 240

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245 250

<210> 177
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 177

Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys Lys
1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser Met
35 40 45

Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys Val
50 55 60

Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro Ser
65 70 75 80

Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln Gly
85 90 95

Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu
100 105 110

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
115 120 125

Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
130 135 140

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
145 150 155 160

Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
165 170 175

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
180 185 190

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
195 200 205

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
210 215 220

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
225 230 235 240

Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
245 250 255

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr
260 265 270

Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280

<210> 178
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

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

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala
100 105 110

Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro
115 120 125

<210> 179
<211> 263
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 179

```
Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1               5                  10                  15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
            20                  25                  30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
        35                  40                  45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
    50                  55                  60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65                  70                  75                  80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
                85                  90                  95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala
            100                 105                 110

Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro Asn Ile
        115                 120                 125

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
145                 150                 155                 160

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
                165                 170                 175
```

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
180 185 190

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
195 200 205

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
210 215 220

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
225 230 235 240

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
245 250 255

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260

<210> 180
<211> 595
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 180

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

```
Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
                85                  90                  95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
    130                 135                 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
                165                 170                 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
            180                 185                 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
        195                 200                 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
    210                 215                 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225                 230                 235                 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
                245                 250                 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
```

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Lys Leu Val
325 330 335

Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met Gly Asp Ala Lys
340 345 350

Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu Glu Pro Val His
355 360 365

Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His Trp
370 375 380

Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly Leu
385 390 395 400

Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu Asp
405 410 415

Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp Ala
420 425 430

Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Asp Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe
435 440 445

Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu
450 455 460

```
Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu
465                 470                 475                 480

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met
                485                 490                 495

Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala
            500                 505                 510

Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser
        515                 520                 525

Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser
    530                 535                 540

Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr
545                 550                 555                 560

Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile
                565                 570                 575

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
            580                 585                 590

Trp Ser Ser
        595
```

<210> 181
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

```
Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1               5                   10                  15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
            20                  25                  30
```

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
100 105 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro
130

<210> 182
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 182

Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
100 105 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 183
<211> 601
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 183

Met Ala Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu
1 5 10 15

Gly Ala Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu
20 25 30

Phe Arg Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu
35 40 45

Asn His Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Arg Leu Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp
65 70 75 80

Ile Ala Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro
85 90 95

Leu Thr Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Ser Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Val Ala
325 330 335

Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr
340 345 350

Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu
355 360 365

Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr
370 375 380

Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys
385 390 395 400

Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg
405 410 415

Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala
420 425 430

Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser
435 440 445

Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro
450 455 460

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
465 470 475 480

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
485 490 495

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
500 505 510

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
515 520 525

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
530 535 540

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
545 550 555 560

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

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
580 585 590

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 184
<211> 131
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

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

Asn Ser Leu Trp Lys Val Ala Glu Ser Lys Asp Gln Val Phe Gln Pro
20 25 30

Ser Thr Val Ala Ser Ser Glu Gly Ala Val Val Glu Ile Phe Cys Asn
35 40 45

His Ser Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro
50 55 60

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

Gly Arg Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Leu Gln Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu
100 105 110

Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 185
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 185

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

Asn Ser Leu Trp Lys Val Ala Glu Ser Lys Asp Gln Val Phe Gln Pro
20 25 30

Ser Thr Val Ala Ser Ser Glu Gly Ala Val Val Glu Ile Phe Cys Asn
35 40 45

His Ser Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro
50 55 60

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

Gly Arg Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Leu Gln Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu
100 105 110

Asp Arg Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser
115 120 125

Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 186
<211> 602
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 186

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

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
            20                  25                  30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
        35                  40                  45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
    50                  55                  60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65                  70                  75                  80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
                85                  90                  95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
    130                 135                 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
                165                 170                 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
            180                 185                 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
```

195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
305 310 315 320

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala
325 330 335

Leu Gln Ser Thr Leu Gly Ala Val Trp Leu Gly Leu Leu Leu Asn Ser
340 345 350

Leu Trp Lys Val Ala Glu Ser Lys Asp Gln Val Phe Gln Pro Ser Thr
355 360 365

Val Ala Ser Ser Glu Gly Ala Val Val Glu Ile Phe Cys Asn His Ser
370 375 380

Val Ser Asn Ala Tyr Asn Phe Phe Trp Tyr Leu His Phe Pro Gly Cys
385 390 395 400

Ala Pro Arg Leu Leu Val Lys Gly Ser Lys Pro Ser Gln Gln Gly Arg
405 410 415

Tyr Asn Met Thr Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Ser Leu Leu Ile Leu Gln
420 425 430

Val Arg Glu Ala Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Glu Asp Arg
435 440 445

Arg Arg Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu Ser Val Ser
450 455 460

Ser Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
465 470 475 480

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
485 490 495

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
500 505 510

Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
515 520 525

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
530 535 540

Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
545 550 555 560

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

Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
580 585 590

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595 600

<210> 187
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
20 25 30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
85 90 95

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

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
115 120 125

Leu Thr Val His Pro
130

<210> 188
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 188

```
Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1               5                  10                  15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
            20                  25                  30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
        35                  40                  45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
    50                  55                  60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65                  70                  75                  80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
                85                  90                  95

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

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
        115                 120                 125

Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
    130                 135                 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145                 150                 155                 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
                165                 170                 175
```

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 189
<211> 599
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 189

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

```
Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
        115                 120                 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
    130                 135                 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145                 150                 155                 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
                165                 170                 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
            180                 185                 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
        195                 200                 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
    210                 215                 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
                245                 250                 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
            260                 265                 270
```

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala
290 295 300

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Val Ala Arg Val
325 330 335

Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln
340 345 350

Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys
355 360 365

Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln
370 375 380

Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys Asn Asn
385 390 395 400

Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser
405 410 415

Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Tyr Cys Ile Val Arg Gly Ser Pro Gly Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly
435 440 445

Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile
450 455 460

```
Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
465                 470                 475                 480

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
                485                 490                 495

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
            500                 505                 510

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
        515                 520                 525

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
    530                 535                 540

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
545                 550                 555                 560

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
                565                 570                 575

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
            580                 585                 590

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
        595
```

<210> 190
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

```
Met Leu Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln
1               5                   10                  15

Val Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln
            20                  25                  30
```

Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser
35 40 45

Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu
50 55 60

Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr
65 70 75 80

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

Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly
100 105 110

Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val
115 120 125

Ile Pro
130

<210> 191
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 191

Met Leu Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln
1 5 10 15

Val Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln
20 25 30

Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser
35 40 45

```
Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu
    50                  55                  60

Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr
65                  70                  75                  80

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

Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly
            100                 105                 110

Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val
        115                 120                 125

Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
    130                 135                 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145                 150                 155                 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
                165                 170                 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
            180                 185                 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
        195                 200                 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
    210                 215                 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
225                 230                 235                 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
```

245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 192
<211> 602
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 192

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Phe Val Val Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro

130 135 140

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
225 230 235 240

Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe
305 310 315 320

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met
325 330 335

Leu Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln Val
340 345 350

Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln Glu
355 360 365

Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser Asn
370 375 380

Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu Ile
385 390 395 400

Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr Phe
405 410 415

Gln Phe Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His Ile Thr Ala Thr
420 425 430

Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Pro Gly Gly Ala
435 440 445

Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile
450 455 460

Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
465 470 475 480

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
485 490 495

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
500 505 510

Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
515 520 525

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu

530 535 540

Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
545 550 555 560

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

Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
580 585 590

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 193
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
20 25 30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
50 55 60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met
100 105 110

Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile
115 120 125

Lys Pro
130

<210> 194
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 194

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
20 25 30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
50 55 60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met
100 105 110

Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile
115 120 125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
130 135 140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
180 185 190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
195 200 205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
210 215 220

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
225 230 235 240

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 195
<211> 601
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 195

```
Met Ala Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1               5                  10                  15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
        35                  40                  45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
    50                  55                  60

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65                  70                  75                  80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
                85                  90                  95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Ser Tyr Ala Gly Leu Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
    130                 135                 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
                165                 170                 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
            180                 185                 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
        195                 200                 205
```

```
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
    210                 215                 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
                245                 250                 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
            260                 265                 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
        275                 280                 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
    290                 295                 300

Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser
305                 310                 315                 320

Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Lys
                325                 330                 335

Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu Ser Gly
            340                 345                 350

Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln Glu Gly
        355                 360                 365

Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Arg Leu
    370                 375                 380

Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu Phe Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met Ala Ser
405 410 415

Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala Ala Val
420 425 430

His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Ala His Met Asp Ser
435 440 445

Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys Leu Ile Ile Lys Pro
450 455 460

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
465 470 475 480

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
485 490 495

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
500 505 510

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
515 520 525

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
530 535 540

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
545 550 555 560

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

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
580 585 590

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 196
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

```
Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1               5                  10                  15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
            20                  25                  30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
        35                  40                  45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
    50                  55                  60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65                  70                  75                  80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
                85                  90                  95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
            100                 105                 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
        115                 120                 125

Leu Thr Val His Pro
    130
```

<210> 197
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 197

```
Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
1               5                  10                  15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
            20                  25                  30

Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
        35                  40                  45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
    50                  55                  60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65                  70                  75                  80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr
                85                  90                  95

Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn
            100                 105                 110

Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile
        115                 120                 125

Leu Thr Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
    130                 135                 140

Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145                 150                 155                 160

Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
                165                 170                 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
```

180 185 190

Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205

Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220

Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 198
<211> 599
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 198

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala
290 295 300

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Val Ala Arg Val
325 330 335

Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln
340 345 350

Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys
355 360 365

Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln
370 375 380

Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys Asn Asn
385 390 395 400

Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser
405 410 415

Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly
435 440 445

Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile
450 455 460

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln

465 470 475 480

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
485 490 495

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
500 505 510

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
530 535 540

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
545 550 555 560

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
565 570 575

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
580 585 590

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 199
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

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

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Asp Gly Ser Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala
130 135

<210> 200
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 200

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

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

```
Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
    50                  55                  60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65                  70                  75                  80

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

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
            100                 105                 110

Arg Asp Gly Ser Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
    130                 135                 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145                 150                 155                 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
            180                 185                 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
        195                 200                 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
    210                 215                 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225                 230                 235                 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
                245                 250                 255
```

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 201
<211> 605
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 201

Met Ala Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Ser Ala
325 330 335

Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser Gly Leu Arg Ala
340 345 350

Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val Ala Glu Gly Asn
355 360 365

Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly Asn Pro Tyr Leu
370 375 380

Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln Phe Leu Leu Lys
385 390 395 400

Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr Gly Phe Glu Ala
405 410 415

Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys Lys Pro Ser Ala
420 425 430

Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val Arg Asp Gly Ser
435 440 445

Ala Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
450 455 460

Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
465 470 475 480

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
485 490 495

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
500 505 510

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
515 520 525

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
530 535 540

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
545 550 555 560

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

Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
580 585 590

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600 605

<210> 202
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 203
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 203

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 204
<211> 605
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 204

Met Ala Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

```
Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145                 150                 155                 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
            180                 185                 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
        195                 200                 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
    210                 215                 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225                 230                 235                 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
                245                 250                 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
            260                 265                 270

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
        275                 280                 285

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Gly Pro Gln
    290                 295                 300

Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala Gly Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr Val Thr Gly Lys
                325                 330                 335

Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His Glu Tyr Met Ser
```

340 345 350

Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln Ile Tyr Tyr Ser
355 360 365

Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro Glu Gly Tyr Lys
370 375 380

Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser Pro
385 390 395 400

Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Ile Gln Gln
405 410 415

Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
420 425 430

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
435 440 445

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
450 455 460

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
485 490 495

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
500 505 510

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
515 520 525

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
530 535 540

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
545 550 555 560

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
565 570 575

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
580 585 590

Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 205
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ser Ile Leu
130

<210> 206
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 206

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Gly Leu Val Gly Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 207
<211> 129
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu

<210> 208
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 208

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 209
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

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

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 210
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 210

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

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30

Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80

Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Glu Tyr Gln Ser Gln Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 211
<211> 129
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val

<210> 212
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 212

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Arg Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 213
<211> 135
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Phe Val Val Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr
130 135

<210> 214
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 214

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Phe Val Val Ile Gly Gln Ile Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
130 135 140

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
180 185 190

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
225 230 235 240

Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asn Ser
305

<210> 215
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Ala Gly Leu Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 216
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 216

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

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

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Ala Gly Leu Ala Ala Pro Arg Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140

Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240

Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg

290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 217
<211> 129
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val

<210> 218
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 218

```
Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
            20                  25                  30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
        35                  40                  45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
    50                  55                  60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
            100                 105                 110

Arg Thr Gly Asn Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val
        115                 120                 125

Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
    130                 135                 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145                 150                 155                 160
```

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 219
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 220
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 220

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

```
Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
    50                  55                  60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65                  70                  75                  80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Ser Pro Gly Leu Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
    130                 135                 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
                165                 170                 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
            180                 185                 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
        195                 200                 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
    210                 215                 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225                 230                 235                 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
```

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 221
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 221

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 222
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 222

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 223
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 223

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro
130 135

<210> 224
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 224

```
Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1               5                  10                  15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
            20                  25                  30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
        35                  40                  45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
    50                  55                  60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65                  70                  75                  80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
                85                  90                  95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
            100                 105                 110

Met Ser Gly Leu Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
    130                 135                 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145                 150                 155                 160
```

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 225
<211> 605
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 225

Met Ala Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ile Gln Gln Gly Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Met Lys Ser
325 330 335

Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp
340 345 350

Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro
355 360 365

Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe
370 375 380

Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu
385 390 395 400

Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr
405 410 415

Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp
420 425 430

Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Gly Leu
435 440 445

Lys Glu Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu
450 455 460

Leu Val Arg Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
465 470 475 480

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
485 490 495

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
500 505 510

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
515 520 525

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
530 535 540

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
545 550 555 560

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

Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
580 585 590

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600 605

<210> 226
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 226

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu

<210> 227
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 227

```
Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
            20                  25                  30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
        35                  40                  45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
    50                  55                  60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
                85                  90                  95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
        115                 120                 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
    130                 135                 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145                 150                 155                 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
                165                 170                 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
            180                 185                 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
```

195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 228
<211> 599
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 228

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala
290 295 300

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305 310 315 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met His Leu Val Ala Arg Val
325 330 335

Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln
340 345 350

Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys
355 360 365

Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln
370 375 380

Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys Asn Asn
385 390 395 400

Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser
405 410 415

Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly
435 440 445

Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile

450 455 460

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
465 470 475 480

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
485 490 495

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
500 505 510

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
530 535 540

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
545 550 555 560

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
565 570 575

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
580 585 590

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 229
<211> 599
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 229

Met Ala Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala

1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Leu Gln Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

```
Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
    210                 215                 220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
                245                 250                 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
            260                 265                 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
        275                 280                 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala
    290                 295                 300

Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala
305                 310                 315                 320

Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Val Ala Arg Val
                325                 330                 335

Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln
            340                 345                 350

Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys
        355                 360                 365

Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln
    370                 375                 380

Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu Lys Asn Asn
385                 390                 395                 400

Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser
```

405 410 415

Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Tyr Cys Ile Val Arg Ala Arg Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly
435 440 445

Lys Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asn Ile
450 455 460

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
465 470 475 480

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
485 490 495

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
500 505 510

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
515 520 525

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
530 535 540

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
545 550 555 560

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
565 570 575

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
580 585 590

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 230
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 230

Arg Ala Lys Arg
1

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離或經純化之T細胞受體(TCR)，其對人類$p53^{R175H}$胺基酸序列具有抗原特異性，其中該TCR包含以下胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 3-8全部；

(2) SEQ ID NO: 14-19全部；

(3) SEQ ID NO: 25-30全部；

(4) SEQ ID NO: 36-41全部；

(5) SEQ ID NO: 47-52全部；

(6) SEQ ID NO: 58-63全部；

(7) SEQ ID NO: 69-74全部；或

(8) SEQ ID NO: 131-136全部。

【請求項2】

如請求項1之TCR，其中該TCR包含以下胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 9及10兩者；

(2) SEQ ID NO: 20及21兩者；

(3) SEQ ID NO: 31及32兩者；

(4) SEQ ID NO: 42及43兩者；

(5) SEQ ID NO: 53及54兩者；

(6) SEQ ID NO: 64及65兩者；

(7) SEQ ID NO: 75及76兩者；

(8) SEQ ID NO: 137及138兩者；

(9) SEQ ID NO: 142及143兩者；

(10) SEQ ID NO: 144及145兩者；

(11) SEQ ID NO: 146及147兩者；

(12) SEQ ID NO: 148及149兩者；

(13) SEQ ID NO: 150及151兩者；

(14) SEQ ID NO: 152及153兩者；

(15) SEQ ID NO: 154及155兩者；

(16) SEQ ID NO: 159及158兩者；

(17) SEQ ID NO: 178及10兩者；

(18) SEQ ID NO: 181及21兩者；

(19) SEQ ID NO: 184及32兩者；

(20) SEQ ID NO: 187及43兩者；

(21) SEQ ID NO: 190及54兩者；

(22) SEQ ID NO: 193及65兩者；

(23) SEQ ID NO: 196及76兩者；

(24) SEQ ID NO: 137及202兩者；

(25) SEQ ID NO: 9及205兩者；

(26) SEQ ID NO: 20及207兩者；

(27) SEQ ID NO: 31及209兩者；

(28) SEQ ID NO: 42及211兩者；

(29) SEQ ID NO: 53及213兩者；

(30) SEQ ID NO: 64及215兩者；

(31) SEQ ID NO: 75及217兩者；

(32) SEQ ID NO: 137及221兩者；

(33) SEQ ID NO: 223及202兩者；

(34) SEQ ID NO: 223及221兩者；

(35) SEQ ID NO: 20及226兩者；或

(36) SEQ ID NO: 181及226兩者。

【請求項3】

如請求項1或2之TCR，其中該TCR包含以下胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 11及12兩者；

(2) SEQ ID NO: 22及23兩者；

(3) SEQ ID NO: 33及34兩者；

(4) SEQ ID NO: 44及45兩者；

(5) SEQ ID NO: 55及56兩者；

(6) SEQ ID NO: 66及67兩者；

(7) SEQ ID NO: 77及78兩者；

(8) SEQ ID NO: 139及140兩者；

(9) SEQ ID NO: 160及161兩者；

(10) SEQ ID NO: 162及163兩者；

(11) SEQ ID NO: 164及165兩者；

(12) SEQ ID NO: 166及167兩者；

(13) SEQ ID NO: 168及169兩者；

(14) SEQ ID NO: 170及171兩者；

(15) SEQ ID NO: 172及173兩者；

(16) SEQ ID NO: 176及177兩者；

(17) SEQ ID NO: 179及12兩者；

(18) SEQ ID NO: 182及23兩者；

(19) SEQ ID NO: 185及34兩者；

(20) SEQ ID NO: 188及45兩者；

(21) SEQ ID NO: 191及56兩者；

(22) SEQ ID NO: 194及67兩者；

(23) SEQ ID NO: 197及78兩者；

(24) SEQ ID NO: 139及203兩者；

(25) SEQ ID NO: 11及206兩者；

(26) SEQ ID NO: 22及208兩者；

(27) SEQ ID NO: 33及210兩者；

(28) SEQ ID NO: 44及212兩者；

(29) SEQ ID NO: 55及214兩者；

(30) SEQ ID NO: 66及216兩者；

(31) SEQ ID NO: 77及218兩者；

(32) SEQ ID NO: 139及222兩者；

(33) SEQ ID NO: 224及203兩者；

(34) SEQ ID NO: 224及222兩者；

(35) SEQ ID NO: 22及227兩者；或

(36) SEQ ID NO: 182及227兩者。

【請求項4】

如請求項1或2之TCR，其中該人類$p53^{R175H}$胺基酸序列為SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 96。

【請求項5】

如請求項1或2之TCR，其中該TCR對野生型人類p53胺基酸序列SEQ ID NO: 95不具有抗原特異性。

【請求項6】

一種經分離或經純化之多肽，其包含如請求項1至3中任一項之TCR之功能部分，其中該多肽包含以下胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 3-8全部；

(2) SEQ ID NO: 14-19全部；

(3) SEQ ID NO: 25-30全部；

(4) SEQ ID NO: 36-41全部；

(5) SEQ ID NO: 47-52全部；

(6) SEQ ID NO: 58-63全部；

(7) SEQ ID NO: 69-74全部；或

(8) SEQ ID NO: 131-136全部。

【請求項7】

如請求項6之多肽，其中該多肽包含以下胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 9及10兩者；

(2) SEQ ID NO: 20及21兩者；

(3) SEQ ID NO: 31及32兩者；

(4) SEQ ID NO: 42及43兩者；

(5) SEQ ID NO: 53及54兩者；

(6) SEQ ID NO: 64及65兩者；

(7) SEQ ID NO: 75及76兩者；

(8) SEQ ID NO: 137及138兩者；

(9) SEQ ID NO: 142及143兩者；

(10) SEQ ID NO: 144及145兩者；

(11) SEQ ID NO: 146及147兩者；

(12) SEQ ID NO: 148及149兩者；

(13) SEQ ID NO: 150及151兩者；

(14) SEQ ID NO: 152及153兩者；

(15) SEQ ID NO: 154及155兩者；

(16) SEQ ID NO: 159及158兩者；

(17) SEQ ID NO: 178及10兩者；

(18) SEQ ID NO: 181及21兩者；

(19) SEQ ID NO: 184及32兩者；

(20) SEQ ID NO: 187及43兩者；

(21) SEQ ID NO: 190及54兩者；

(22) SEQ ID NO: 193及65兩者；

(23) SEQ ID NO: 196及76兩者；

(24) SEQ ID NO: 137及202兩者；

(25) SEQ ID NO: 9及205兩者；

(26) SEQ ID NO: 20及207兩者；

(27) SEQ ID NO: 31及209兩者；

(28) SEQ ID NO: 42及211兩者；

(29) SEQ ID NO: 53及213兩者；

(30) SEQ ID NO: 64及215兩者；

(31) SEQ ID NO: 75及217兩者；

(32) SEQ ID NO: 137及221兩者；

(33) SEQ ID NO: 223及202兩者；

(34) SEQ ID NO: 223及221兩者；

(35) SEQ ID NO: 20及226兩者；或

(36) SEQ ID NO: 181及226兩者。

【請求項8】

如請求項6或7之多肽，其中該多肽包含以下胺基酸序列：

(1) SEQ ID NO: 11及12兩者；

(2) SEQ ID NO: 22及23兩者；

(3) SEQ ID NO: 33及34兩者；

(4) SEQ ID NO: 44及45兩者；

(5) SEQ ID NO: 55及56兩者；

(6) SEQ ID NO: 66及67兩者；

(7) SEQ ID NO: 77及78兩者；

(8) SEQ ID NO: 139及140兩者；

(9) SEQ ID NO: 160及161兩者；

(10) SEQ ID NO: 162及163兩者；

(11) SEQ ID NO: 164及165兩者；

(12) SEQ ID NO: 166及167兩者；

(13) SEQ ID NO: 168及169兩者；

(14) SEQ ID NO: 170及171兩者；

(15) SEQ ID NO: 172及173兩者；

(16) SEQ ID NO: 176及177兩者；

(17) SEQ ID NO: 179及12兩者；

(18) SEQ ID NO: 182及23兩者；

(19) SEQ ID NO: 185及34兩者；

(20) SEQ ID NO: 188及45兩者；

(21) SEQ ID NO: 191及56兩者；

(22) SEQ ID NO: 194及67兩者；

(23) SEQ ID NO: 197及78兩者；

(24) SEQ ID NO: 139及203兩者；

(25) SEQ ID NO: 11及206兩者；

(26) SEQ ID NO: 22及208兩者；

(27) SEQ ID NO: 33及210兩者；

(28) SEQ ID NO: 44及212兩者；

(29) SEQ ID NO: 55及214兩者；

(30) SEQ ID NO: 66及216兩者；

(31) SEQ ID NO: 77及218兩者；

(32) SEQ ID NO: 139及222兩者；

(33) SEQ ID NO: 224及203兩者；

(34) SEQ ID NO: 224及222兩者；

(35) SEQ ID NO: 22及227兩者；或

(36) SEQ ID NO: 182及227兩者。

【請求項9】

一種經分離或經純化之蛋白質，其包含：

(1)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 3-5全部的第一多肽鏈及包含胺基酸

序列SEQ ID NO: 6-8全部的第二多肽鏈；

(2)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 14-16全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 17-19全部的第二多肽鏈；

(3)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 25-27全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 28-30全部的第二多肽鏈；

(4)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 36-38全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 39-41全部的第二多肽鏈；

(5)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 47-49全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 50-52全部的第二多肽鏈；

(6)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 58-60全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 61-63全部的第二多肽鏈；

(7)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 69-71全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 72-74全部的第二多肽鏈；或

(8)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 131-133全部的第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 134-136全部的第二多肽鏈。

【請求項10】

如請求項9之蛋白質，其中該蛋白質包含：

(1)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10之第二多肽鏈；

(2)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 21之第二多肽鏈；

(3)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 31之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 32之第二多肽鏈；

(4)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 43之第二多肽鏈；

(5)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 54之第二多肽鏈；

(6)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 65之第二多肽鏈；

(7)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 75之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 76之第二多肽鏈；

(8)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 138之第二多肽鏈；

(9)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 142之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 143之第二多肽鏈；

(10)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 144之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 145之第二多肽鏈；

(11)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 146之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 147之第二多肽鏈；

(12)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 148之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 149之第二多肽鏈；

(13)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 150之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 151之第二多肽鏈；

(14)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 152之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 153之第二多肽鏈；

(15)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 154之第一多肽鏈及包含胺基酸序

列SEQ ID NO: 155之第二多肽鏈；

(16)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 158之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 159之第二多肽鏈；

(17)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 178之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 10之第二多肽鏈；

(18)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 181之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 21之第二多肽鏈；

(19)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 184之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 32之第二多肽鏈；

(20)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 187之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 43之第二多肽鏈；

(21)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 190之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 54之第二多肽鏈；

(22)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 193之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 65之第二多肽鏈；

(23)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 196之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 76之第二多肽鏈；

(24)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 202之第二多肽鏈；

(25)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 9之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 205之第二多肽鏈；

(26)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 207之第二多肽鏈；

(27)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 31之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 209之第二多肽鏈；

(28)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 42之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 211之第二多肽鏈；

(29)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 53之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 213之第二多肽鏈；

(30)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 64之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 215之第二多肽鏈；

(31)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 75之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 217之第二多肽鏈；

(32)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 137之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 221之第二多肽鏈；

(33)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 223之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 202之第二多肽鏈；

(34)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 223之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 221之第二多肽鏈；

(35)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 20之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 226之第二多肽鏈；或

(36)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 181之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 226之第二多肽鏈。

【請求項11】

如請求項9或10之蛋白質，其中該蛋白質包含：

(1)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 11之第一多肽鏈及包含胺基酸序列

SEQ ID NO: 12之第二多肽鏈；

(2)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23之第二多肽鏈；

(3)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 33之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 34之第二多肽鏈；

(4)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 44之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 45之第二多肽鏈；

(5)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 55之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56之第二多肽鏈；

(6)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 67之第二多肽鏈；

(7)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 78之第二多肽鏈；

(8)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 140之第二多肽鏈；

(9)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 160之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 161之第二多肽鏈；

(10)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 162之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 163之第二多肽鏈；

(11)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 164之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 165之第二多肽鏈；

(12)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 166之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 167之第二多肽鏈；

(13)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 168之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 169之第二多肽鏈；

(14)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 170之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 171之第二多肽鏈；

(15)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 172之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 173之第二多肽鏈；

(16)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 176之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 177之第二多肽鏈；

(17)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 179之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 12之第二多肽鏈；

(18)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 182之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23之第二多肽鏈；

(19)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 185之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 34之第二多肽鏈；

(20)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 188之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 45之第二多肽鏈；

(21)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 191之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 56之第二多肽鏈；

(22)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 194之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 67之第二多肽鏈；

(23)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 197之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 78之第二多肽鏈；

(24)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之第一多肽鏈及包含胺基酸序

列SEQ ID NO: 203之第二多肽鏈；

(25)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 11之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 206之第二多肽鏈；

(26)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 208之第二多肽鏈；

(27)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 33之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 210之第二多肽鏈；

(28)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 44之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 212之第二多肽鏈；

(29)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 55之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 214之第二多肽鏈；

(30)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 66之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 216之第二多肽鏈；

(31)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 77之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 218之第二多肽鏈；

(32)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 139之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 222之第二多肽鏈；

(33)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 224之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 203之第二多肽鏈；

(34)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 224之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 222之第二多肽鏈；

(35)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 22之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 227之第二多肽鏈；或

(36)包含胺基酸序列SEQ ID NO: 182之第一多肽鏈及包含胺基酸序列SEQ ID NO: 227之第二多肽鏈。

【請求項12】

一種經分離或經純化之核酸，其包含編碼如請求項1至5中任一項之TCR、如請求項6至8中任一項之多肽或如請求項9至11中任一項之蛋白質的核苷酸序列。

【請求項13】

一種經分離或經純化之核酸，其自5'至3'包含第一核酸序列及第二核苷酸序列，其中該第一及第二核苷酸序列分別編碼胺基酸序列SEQ ID NO: 9及10；10及9；20及21；21及20；31及32；32及31；42及43；43及42；53及54；54及53；64及65；65及64；75及76；76及75；137及138；138及137；142及143；143及142；144及145；145及144；146及147；147及146；148及149；149及148；150及151；151及150；152及153；153及152；154及155；155及154；159及158；158及159；178及10；10及178；181及21；21及181；184及32；32及184；187及43；43及187；190及54；54及190；193及65；65及193；196及76；76及196；137及202；202及137；9及205；205及9；20及207；207及20；31及209；209及31；42及211；211及42；53及213；213及53；64及215；215及64；75及217；217及75；137及221；221及137；223及202；202及223；223及221；221及223；20及226；226及20；181及226；或226及181。

【請求項14】

如請求項13之經分離或經純化之核酸，其進一步包含插入於該第一與第二核苷酸序列之間的第三核苷酸序列，其中該第三核苷酸序列編碼可

裂解連接子肽。

【請求項15】

如請求項14之經分離或經純化之核酸，其中該可裂解連接子肽包含胺基酸序列SEQ ID NO: 94。

【請求項16】

如請求項15之經分離或經純化之核酸，其編碼選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 13、24、35、46、57、68、79、90、141、180、183、186、189、192、195、198、204、225、228及229。

【請求項17】

一種重組表現載體，其包含如請求項12至16中任一項之核酸。

【請求項18】

如請求項17之重組表現載體，其為轉位子或慢病毒載體。

【請求項19】

一種經分離或經純化之TCR、多肽或蛋白質，其係由如請求項12至16中任一項之核酸或如請求項17或18之載體編碼。

【請求項20】

一種經分離或經純化之TCR、多肽或蛋白質，其係由如請求項12至16中任一項之核酸或如請求項17或18之載體於細胞中表現產生。

【請求項21】

一種產生表現對SEQ ID NO: 2或96之肽具有抗原特異性的TCR之宿主細胞之方法，該方法包含使經分離或經純化之細胞與如請求項17或18之載體在允許該載體引入該細胞中之條件下接觸。

【請求項22】

一種經分離或經純化之宿主細胞，其包含如請求項12至16中任一項之核酸或如請求項17或18之重組表現載體。

【請求項23】

如請求項22之宿主細胞，其中該細胞為人類淋巴球。

【請求項24】

如請求項22之宿主細胞，其中該細胞選自由以下組成之群：T細胞、天然殺手T (NKT)細胞、恆定(invariant)天然殺手T (iNKT)細胞及天然殺手(NK)細胞。

【請求項25】

一種經分離或經純化之細胞群，其包含如請求項22至24中任一項之宿主細胞。

【請求項26】

一種產生如請求項1至5、19或20中任一項之TCR、如請求項6至8、19或20中任一項之多肽或如請求項9至11、19或20中任一項之蛋白質的方法，該方法包含培養如請求項22至24中任一項之宿主細胞或如請求項25之宿主細胞群，使得產生該TCR、該多肽或該蛋白質。

【請求項27】

一種醫藥組合物，其包含(a)如請求項1至5、19或20中任一項之TCR、如請求項6至8、19或20中任一項之多肽，如請求項9至11、19或20中任一項之蛋白質、如請求項12至16中任一項之核酸、如請求項17或18之重組表現載體、如請求項22至24中任一項之宿主細胞或如請求項25之細胞群，及(b)醫藥學上可接受之載體。

【請求項28】

一種偵測哺乳動物中人類$p53^{R175H}$陽性癌症存在的方法，該方法包含：

(a)使包含該癌症細胞的樣本與如請求項1至5、19或20中任一項之TCR、如請求項6至8、19或20中任一項之多肽、如請求項9至11、19或20中任一項之蛋白質、如請求項12至16中任一項之核酸、如請求項17或18之重組表現載體、如請求項22至24中任一項之宿主細胞、如請求項25之細胞群或如請求項27之醫藥組合物接觸，藉此形成複合物；及

(b)偵測該複合物，

其中該複合物之偵測指示該哺乳動物中人類$p53^{R175H}$陽性癌症之存在。

【請求項29】

一種如請求項1至5、19或20中任一項之TCR、如請求項6至8、19或20中任一項之多肽、如請求項9至11、19或20中任一項之蛋白質、如請求項12至16中任一項之核酸、如請求項17或18之重組表現載體、如請求項22至24中任一項之宿主細胞、如請求項25之細胞群或如請求項27之醫藥組合物之用途，其用於製造用於誘導針對哺乳動物之人類$p53^{R175H}$陽性癌症之免疫反應的藥劑。

【請求項30】

一種如請求項1至5、19或20中任一項之TCR、如請求項6至8、19或20中任一項之多肽、如請求項9至11、19或20中任一項之蛋白質、如請求項12至16中任一項之核酸、如請求項17或18之重組表現載體、如請求項中任一項22至24之宿主細胞、如請求項25之細胞群或如請求項27之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療或預防哺乳動物之人類$p53^{R175H}$陽性

癌症的藥劑。

【請求項31】

如請求項29或30之用途，其中該用途包含向該哺乳動物投與該細胞群，且該細胞群為該哺乳動物自體的。

【請求項32】

如請求項29或30之用途，其中該用途包含向該哺乳動物投與該細胞群，且該細胞群對該哺乳動物為同種異體的。

【請求項33】

如請求項28之方法，其中該人類$p53^{R175H}$陽性癌症為上皮癌。

【請求項34】

如請求項29或30之用途，其中該人類$p53^{R175H}$陽性癌症為上皮癌。

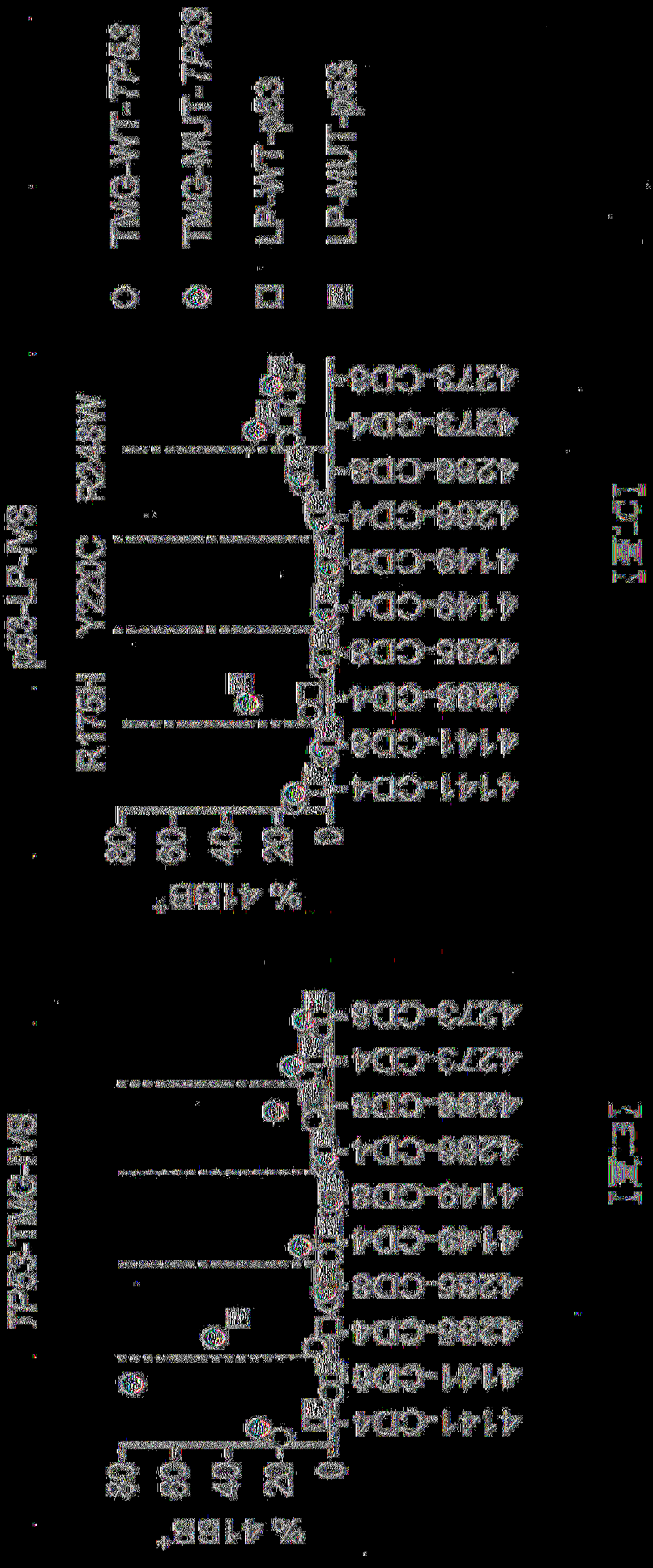
【請求項35】

如請求項28之方法，其中該人類$p53^{R175H}$陽性癌症為膽管癌、黑素瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌或膀胱癌。

【請求項36】

如請求項29或30之用途，其中該人類$p53^{R175H}$陽性癌症為膽管癌、黑素瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、頭頸癌、乳癌、胰臟癌或膀胱癌。

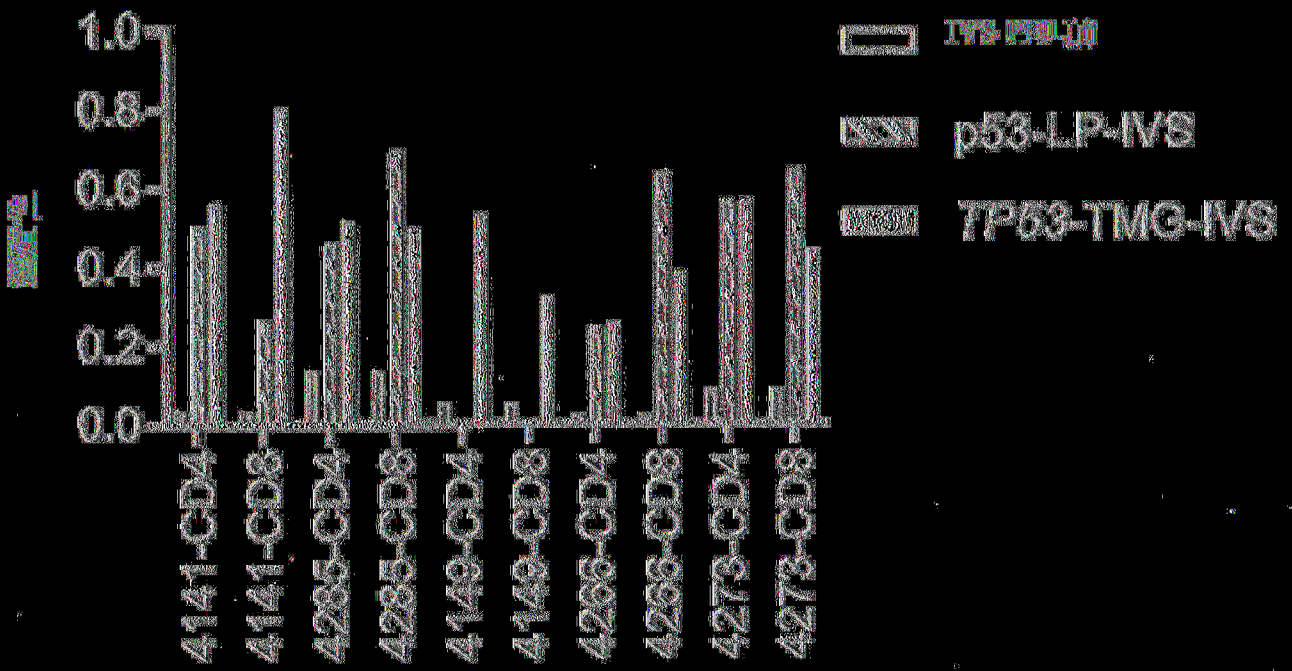
[發明圖式]


TMC-MT-TP53
TMC-MUT-TP53
LP-MT-KRAS
LP-MUT-KRAS
4279-CD8
4279-CD4
4268-CD8
4268-CD4
4149-CD8
4149-CD4
4285-CD8
4285-CD4
4141-CD8
4141-CD4
R2496M
Y220C
KRAS-LP-MS
TP53-TMC-MS

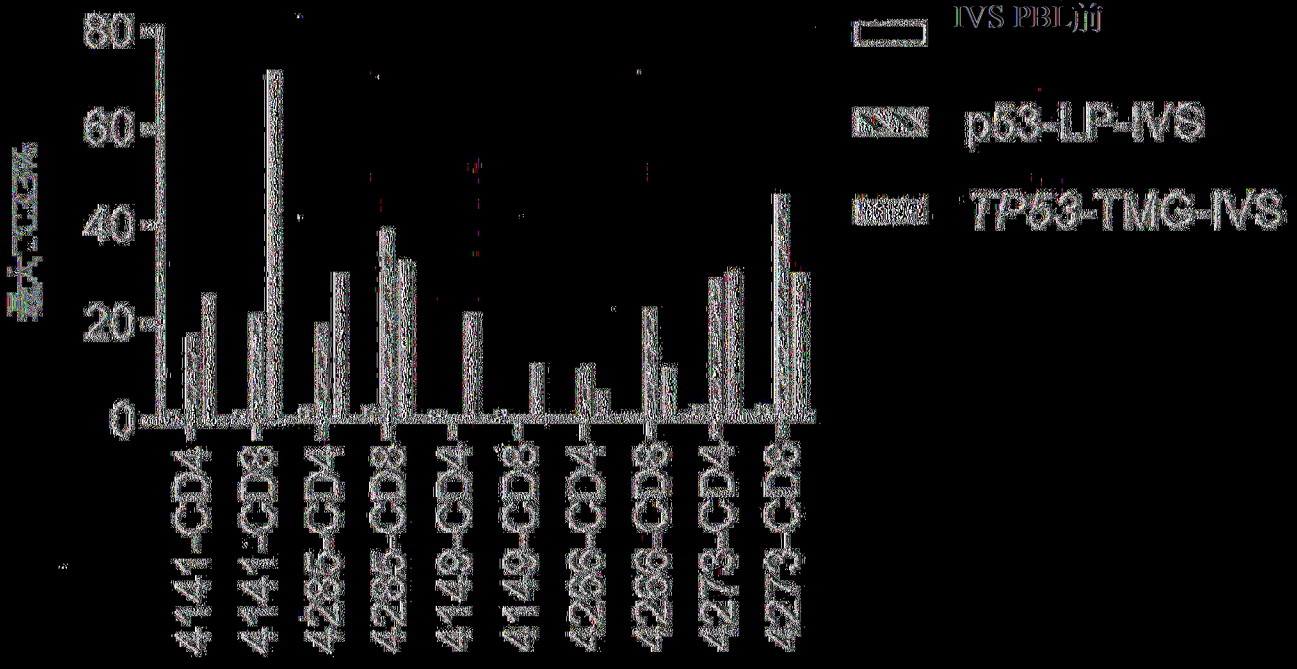
TMG-MUT-TP53
TMG-MUT-TP53
78.9
0.37
0.63
99.1
0.14
CD3
41BB

CD4+4-1BB+ (%)
A
A
A

圖式
4000 LCDA-TMG-TMG-TMG
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
濃度 (pg/mL)
深藍53.3°
淺紅53.5°


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
IVS PBL.jjj
p53-LP-IVS
TP53-TMC-IVS

[圖2A]


80
60
40
20
0
IVS PBL.jjj
p53-LP-IVS
TP53-TMC-IVS

[圖2B]

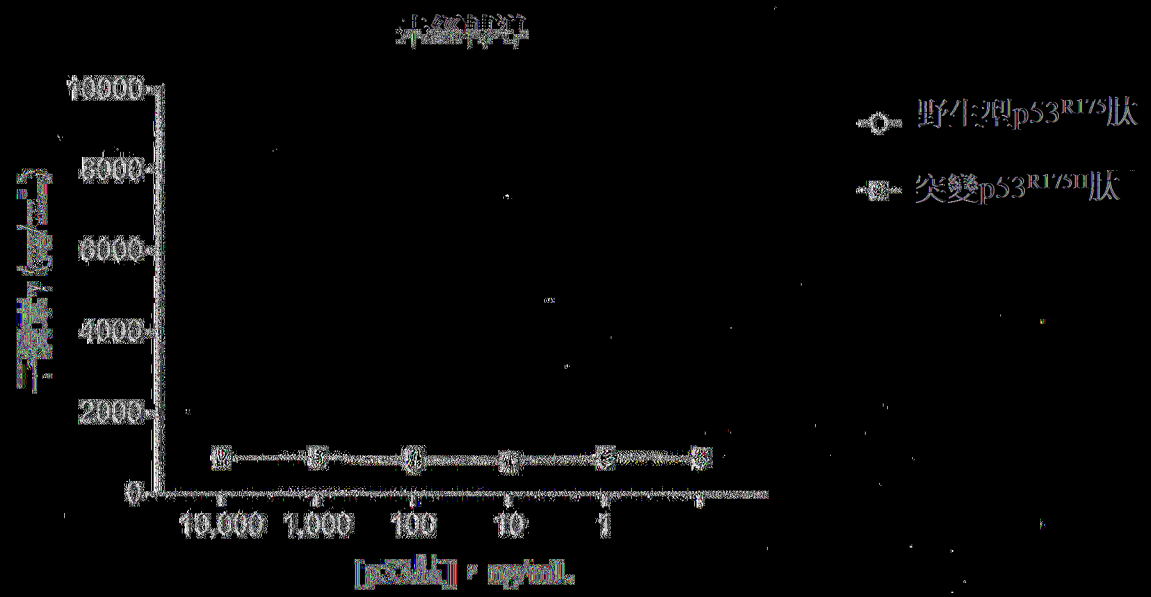

未經調節
10000
8000
6000
4000
2000
0
10,000
1,000
100
10
1
野生型p53R175肽
突變p53R175H肽

圖2C

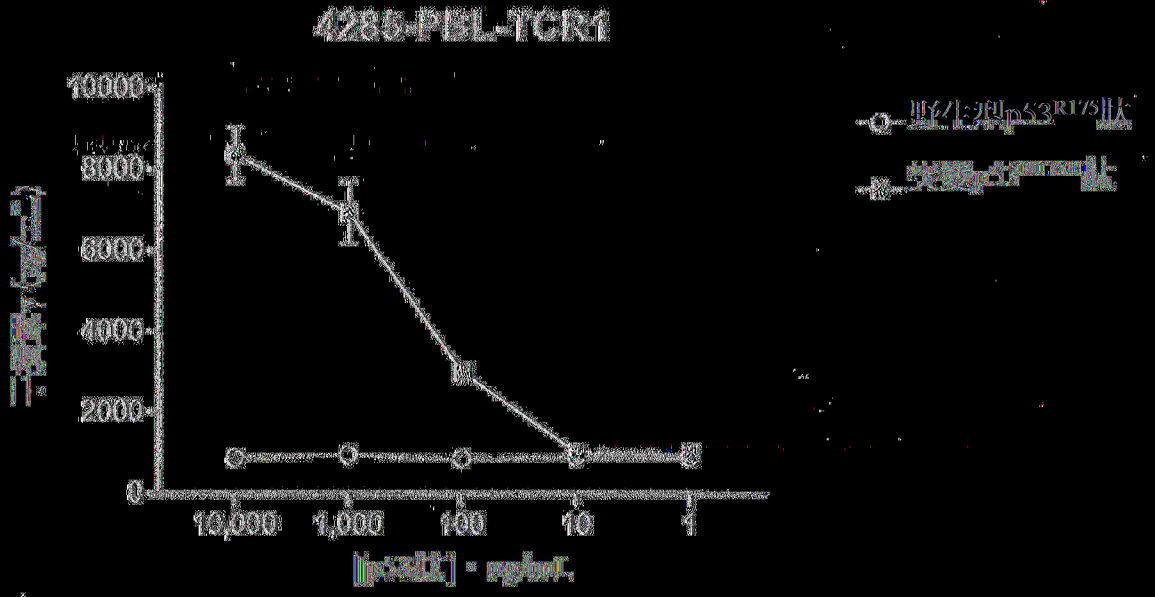
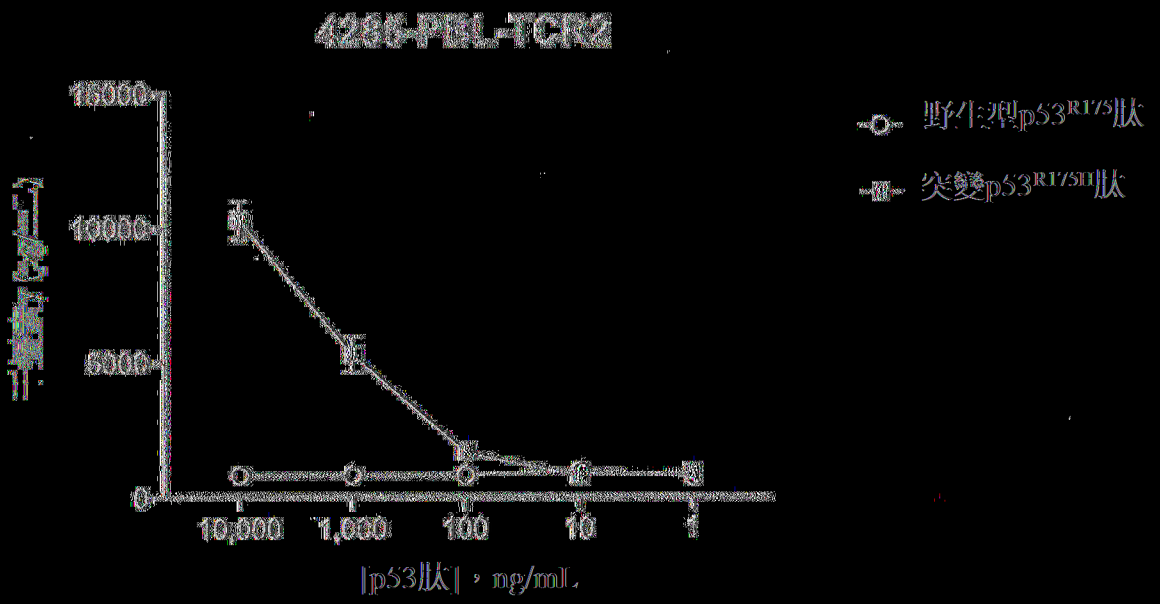
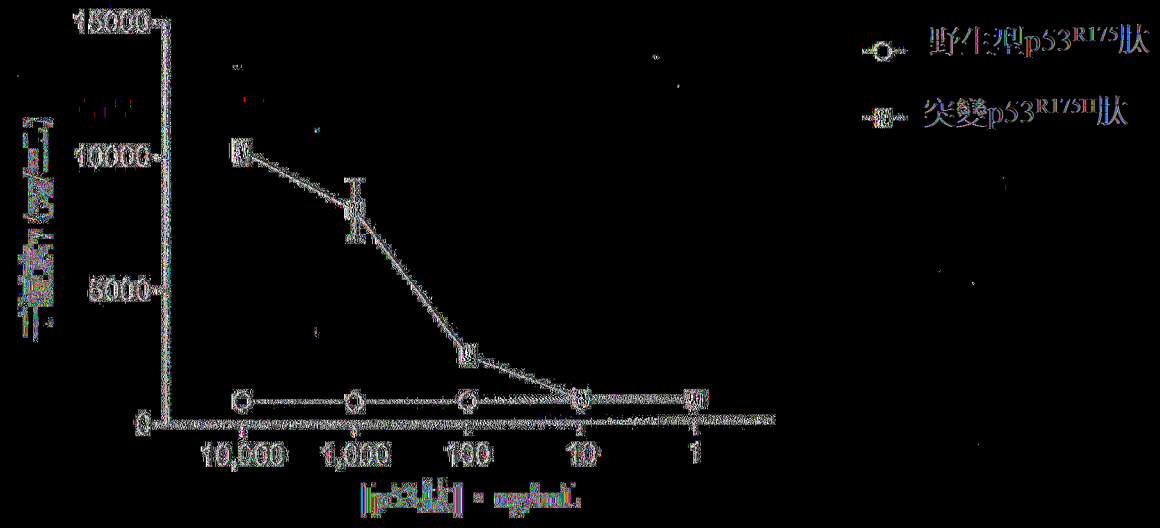

4285-PBL-TCR1
10000
8000
6000
4000
2000
0
10,000
1,000
100
10
1
野生型p53R175肽

圖2D


4236-PBL-TCR2
15000
10000
5000
0
10,000
1,000
100
10
1
[p53肽]，ng/mL
野生型p53R175肽
突變p53R175H肽

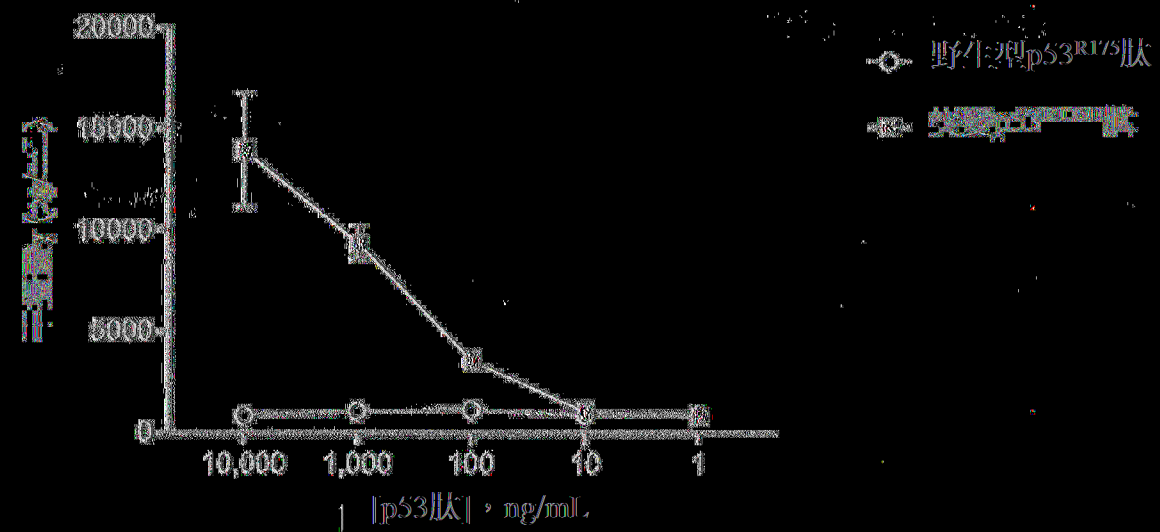
[圖2E]


4236-PBL-TCR3
15000
10000
5000
0
10,000
1,000
100
10
1
[p53肽]，ng/mL
野生型p53R175肽
突變p53R175H肽

[圖2F]


4285-PBL-TCR6
15000
10000
5000
0
10,000
1,000
100
10
1
[p53肽]，ng/ml
野生型p53R175肽
突變p53R175H肽

[(圖2G)]


4285-PBL-TCR6
20000
15000
10000
5000
0
10,000
1,000
100
10
1
[p53肽]，ng/ml
野生型p53R175肽

[(圖2H)]

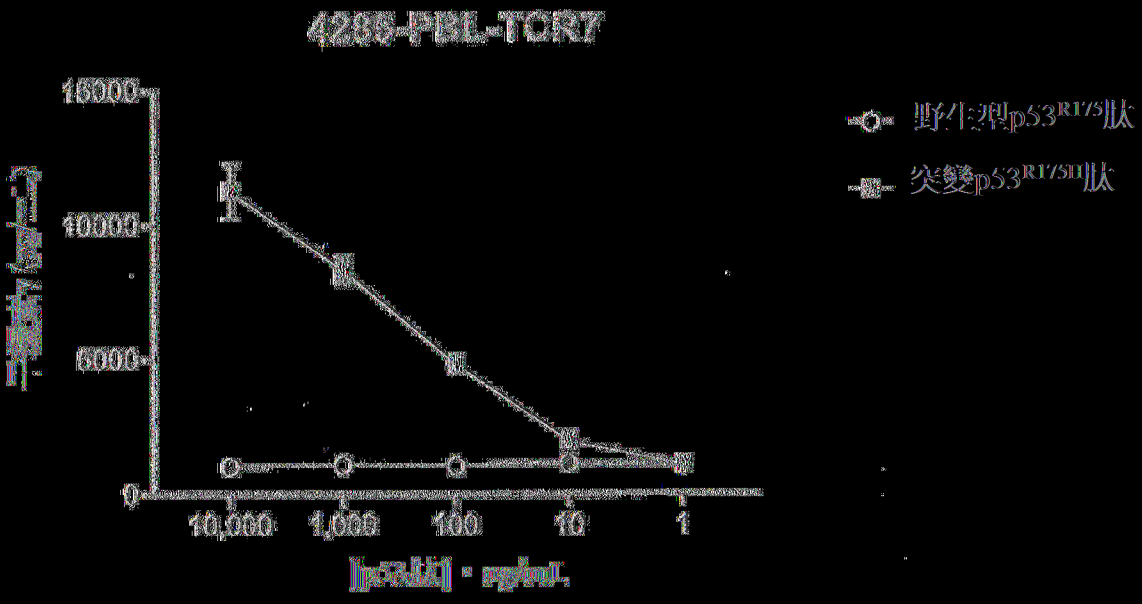

4285-PBL-TCR7
15000
10000
5000
0
10,000
1,000
100
10
1
野生型p53R175肽
突變p53R175H肽

圖2I

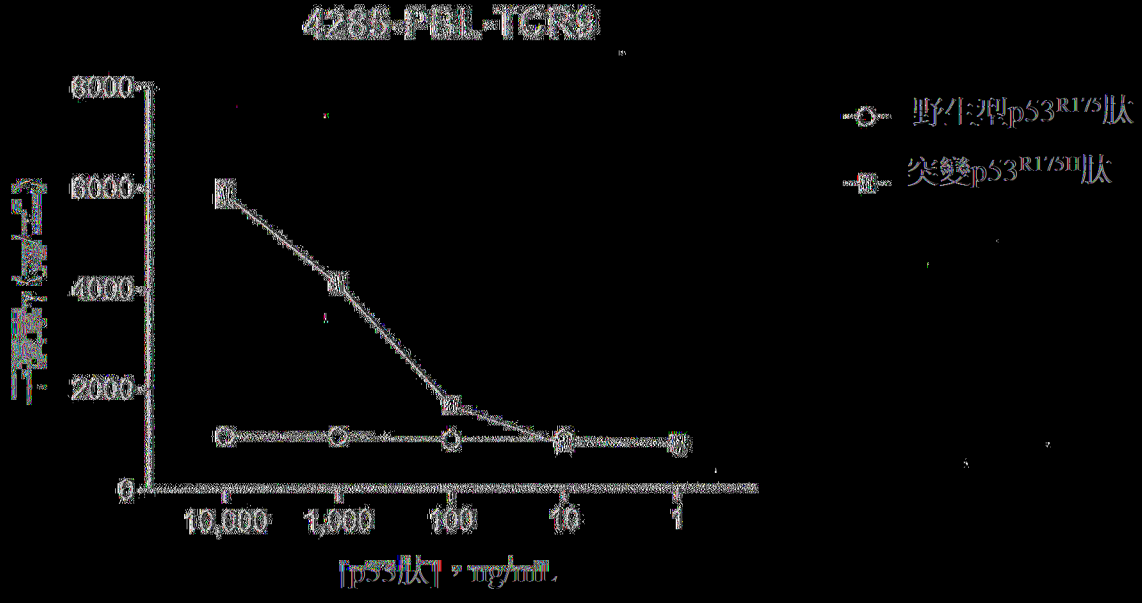

4285-PBL-TCR9
6000
6000
4000
2000
0
10,000
1,000
100
10
1
野生型p53R175肽
突變p53R175H肽

圖2J

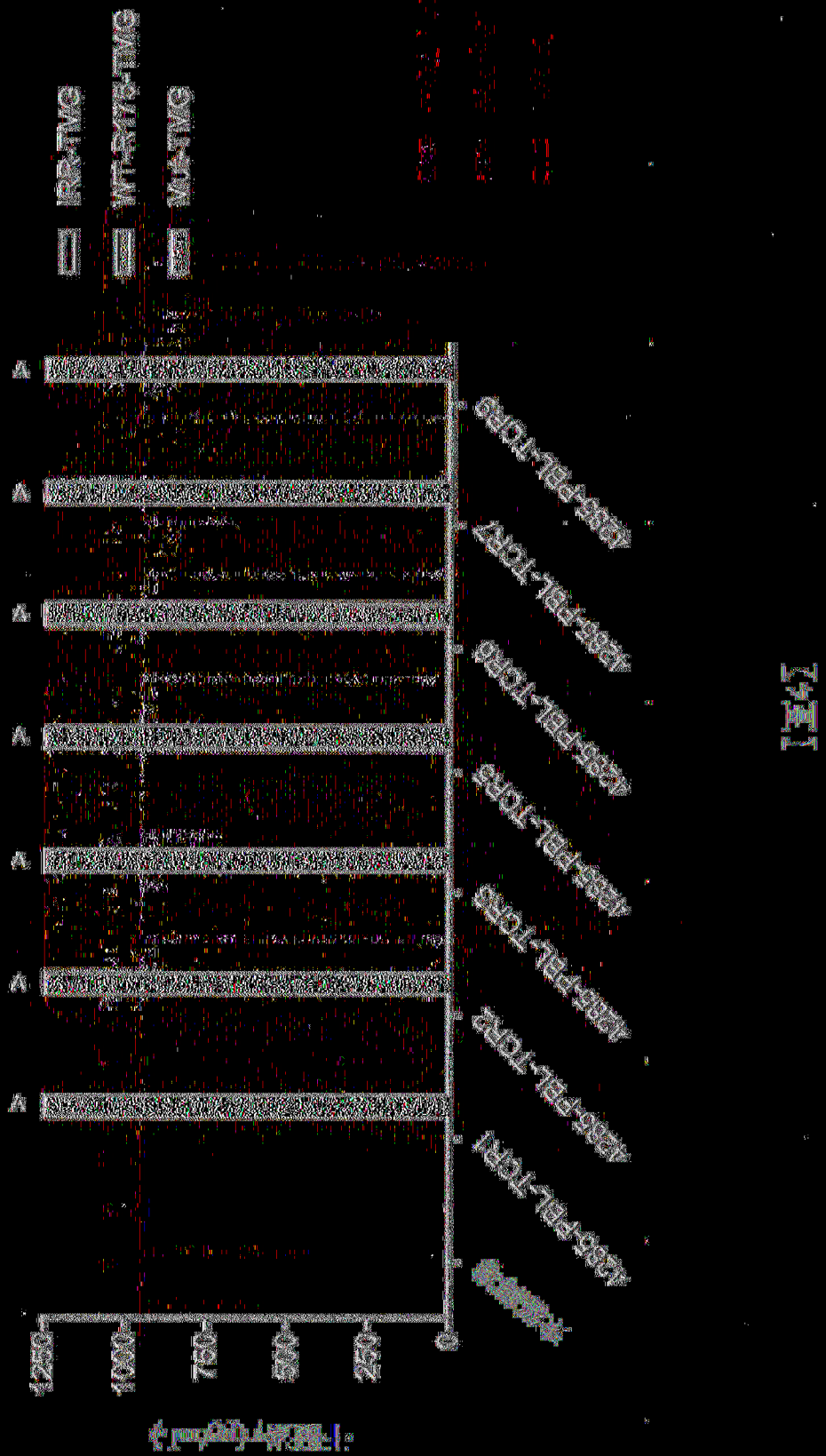
TCR降低率(%)
第1圖，共2圖(發明所式)

SSCMGGNRR (wt-R248)
SSCMGGWNR (mut-R248W)
IFNγ (pg/mL)
0
A*02:01:01
A*02:01:02
A*29:01:01
HMTEVRRCG (wt-R175)
HMTEVRRHG (mut-R175H)
% 4188*
0
A*02:01:01
A*29:01:01
A*68:01:02
A*68:02:01

圖3A-2

MT-R176-TMG
MUT-TP84-TMG
250
200
150
100
50
抗張力 (gf/mm²)

4286-CD8
TP53-TMG-M6
4141-CD8
TP53-TMG-M6
0.94
0.018
0.49
0.044
1.41
0.018
0.28
0.80
4.15
0.044
0.39
4-1BB
CD8
TCR-4286
B*52:01:01
A*68:01:02
Gag-v2-R17H1
B*52:01:01
A*02:01:01
HLA-DQ1


IGBT-TMG
WFET-SiNTB-TMG
WFET-TMG
GaN-TMG
AlGaN-TMG
GaN-TMG
SiC-TMG
GaN-TMG
AlGaN-TMG
AlGaN-TMG
Si-TMG
Si-TMG
Si-TMG
Si-TMG
Si-TMG

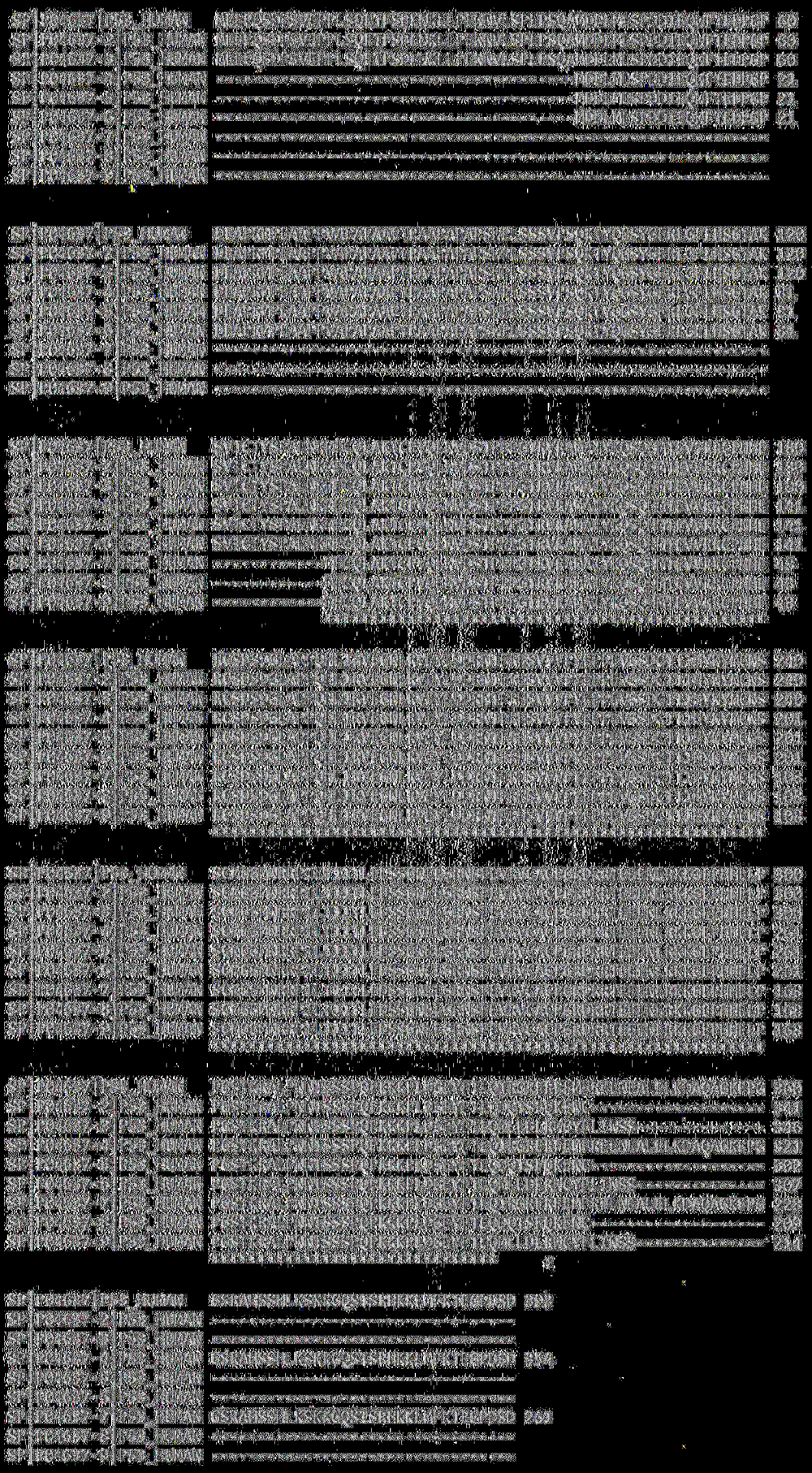
DMSO
MJT-123-Y220
MJT-124-Y220
細胞存活率 (%)
0
20
40
60
80
100
120
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

圖 5

MT-φ53-Y220
MUT-φ53-Y220C
A
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
10,000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
單位：mm

圖式

[0015]



41BB (CD8+之%)

圖 3-1

MUT TP53-TMG
MUT TP53-TMG
WT TP53-TMG
WT TP53-TMG
1.0×10^7 C
1.0×10^6 C
1.0×10^5 C
1.0×10^4 C
1.0×10^3 C
1.0×10^2 C
1.0×10^1 C
2000
1000
500
250
125
0

圖N.01

DMSO
R175抗
R175三抗
PVA支持二次膜
4141TOR1s2
8000
6000
4000
2000
0
IPN4 (pg/mL)

(%)坡度圖例