(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112888707 B
(45)授权公告日 2025.04.25

(21)申请号 201980068674.6
(22)申请日 2019.08.16
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112888707 A
(43)申请公布日 2021.06.01
(30)优先权数据
62/764,817 2018.08.16 US
62/810,112 2019.02.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/046876 2019.08.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/037239 EN 2020.02.20
(73)专利权人 百欧恩泰美国公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 维克拉姆·朱内贾 崔宰源
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07K 14/725(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
A61K 35/17(2006.01)
C12N 5/0783(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 107223134 A,2017.09.29
CN 108395479 A,2018.08.14
审查员 刘芳

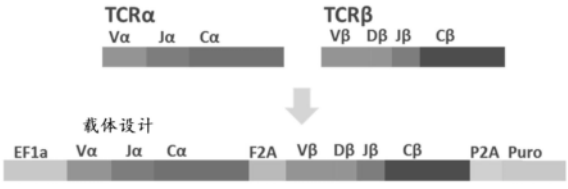
权利要求书1页 说明书141页
序列表372页 附图34页

(54)发明名称

T细胞受体构建体及其用途

(57)摘要

本公开提供了针对肽-MHC复合物的T细胞受体(TCR),编码针对肽-MHC复合物的TCR的分离的核酸分子,表达针对肽-MHC复合物的TCR的T细胞,以及用于治疗疾病的药物组合物。



CN 112888707 B

1.一种编码T细胞受体(TCR)的重组核酸,所述T细胞受体包含TCRβ链构建体和TCRα链构建体,该TCRβ链构建体包含β链CDR1、β链CDR2和β链CDR3,该TCRα链构建体包含α链CDR1、α链CDR2和α链CDR3,其中所述β链CDR1由如SEQ ID NO: 50所示的氨基酸序列组成,所述β链CDR2由如SEQ ID NO: 51所示的氨基酸序列组成,并且所述β链CDR3由如SEQ ID NO: 52所示的氨基酸序列组成;所述α链CDR1由如SEQ ID NO: 47所示的氨基酸序列组成,所述α链CDR2由如SEQ ID NO: 48所示的氨基酸序列组成,并且所述α链CDR3由如SEQ ID NO: 49所示的氨基酸序列组成,其中所述TCR特异性地结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的突变的RAS表位,其中所述突变的RAS表位为VVGAVGVGK或VVVGAVGVGK。

2.根据权利要求1所述的重组核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO: 58所示氨基酸序列具有至少80%序列同一性的氨基酸序列的可变区。

3.根据权利要求2所述的重组核酸,其中所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO: 58所示氨基酸序列的可变区。

4.根据权利要求1所述的重组核酸,其中所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区。

5.根据权利要求4所述的重组核酸,其中所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO: 55所示氨基酸序列的可变区。

6.根据权利要求1所述的重组核酸,其中所述TCRβ链构建体包含:具有与SEQ ID NO: 60所示的氨基酸序列至少80%同一性的氨基酸序列;所述TCRα链构建体包含具有与SEQ ID NO: 59所示的氨基酸序列至少80%同一性的氨基酸序列。

7.根据权利要求1所述的重组核酸,其中所述TCR包含具有SEQ ID NO: 60所示的氨基酸序列的TCRβ链构建体,以及具有SEQ ID NO: 59所示的氨基酸序列的TCRα链构建体。

8.根据权利要求1所述的重组核酸,其中所述重组核酸可操作地连接至启动子。

9.一种载体,其包含权利要求1-8中任一项的重组核酸。

10.一种细胞,其包含权利要求1-8中任一项的重组核酸或权利要求9所述的载体。

11.根据权利要求10所述的细胞,其中所述细胞是CD4+ T细胞。

12.一种药物组合物,其包含:

(a)权利要求10所述的细胞;以及

(b)药学上可接受的赋形剂。

13.权利要求1-8中任一项所述的重组核酸、权利要求9所述的载体、权利要求10-11中任一项所述的细胞或权利要求12所述的药物组合物在制备用于治疗免疫疾病或者癌症的药物中的用途。

14.根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症选自胆道腺癌、膀胱移行细胞癌、宫颈腺癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、神经母细胞瘤、急性髓样白血病、慢性髓样白血病、慢性髓单核细胞白血病、幼年型髓单核细胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、肝细胞癌、大细胞癌、导管癌、前列腺腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、血管肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、粘液瘤、恶性纤维组织细胞瘤、多形性肉瘤、生殖细胞瘤和Hurthle细胞癌。

15.根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症为精原细胞瘤。

16.根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症为内分泌肿瘤。

T细胞受体构建体及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2018年8月16日提交的第62/764,817号美国临时申请和2019年2月25日提交的第62/810,112号美国临时申请的权益,这两个美国临时申请均通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] T细胞受体(TCR)是免疫球蛋白超家族的成员,通常由两个亚单位即α和β亚单位组成。它们具有一个N末端免疫球蛋白(Ig)可变(V)结构域、一个Ig恒定(C)结构域、跨膜区/跨细胞膜区和在C末端的短胞质尾。TCRα链和β链的可变域都具有三个高变区或互补决定区(CDR),而β链的可变区具有额外的高变区(HV4),该HV4通常不与抗原接触,因此不被视为CDR。

[0004] CDR3是负责识别被加工的抗原的主要CDR,尽管也已显示出α链的CDR1与抗原肽的N末端部分相互作用,而β链的CDR1与肽的C末端部分相互作用。CDR2被认为识别MHC。TCR结构域的恒定结构域由短连接序列组成,其中半胱氨酸残基形成二硫键,该二硫键形成两条链之间的连接。TCR对特定抗原的亲和力使其对于多种治疗方法具有价值。例如,通过使用过继免疫疗法可以有效地治疗癌症患者,如黑素瘤患者,因为TCR对其抗原非常敏感,并且可以将免疫应答导向表达其同源抗原的肿瘤细胞。因此,需要针对肽-MHC复合物的TCR以供开发新的和有效的治疗剂。

发明内容

[0005] 本申请基于开发针对肽-MHC复合物的TCR和包含TCR的有效治疗剂。本文提供了编码针对肽-MHC复合物的TCR的分离的核酸分子,表达针对肽-MHC复合物的TCR的T细胞,以及用于治疗疾病的药物组合物。

[0006] 本文提供了一种编码T细胞受体(TCR)的重组核酸,所述T细胞受体包含TCRβ链构建体,该构建体包含具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述T细胞受体(TCR)构建体进一步包含互补决定区1(CDR1)和互补决定区2(CDR2),其中所述CDR1具有SEQ ID NO:50所示的氨基酸序列;并且所述CDR2具有SEQ ID NO:51所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58所示氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58所示氨基酸序列具有至少90%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58所示氨基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:58所示的氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,前述实施方案中任一项的编码T细胞受体(TCR)的重组核酸进一步包含具有CDR1、CDR2和CDR3的TCRα链构建体,其中,所述CDR1具有SEQ ID NO:47所示的氨基酸序列;所述CDR2具有SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列;并且所述CDR3具有SEQ ID NO:49所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,前述实施方案

中任一项的重组核酸包含:(a)与SEQ ID NO:56或57具有至少80％序列同一性的序列,其进一步包含至少编码SEQ ID NO:52的序列;和(b)与SEQ ID NO:53或54具有至少80％序列同一性的序列,其进一步包含至少编码SEQ ID NO:49的序列。在一些实施方案中,前述实施方案中任一项的编码T细胞受体(TCR)的重组核酸包含TCRα链构建体,该TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55所示氨基酸序列具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55所示氨基酸序列具有至少90％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55所示氨基酸序列具有至少95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,上述编码TCR的重组核酸包含:(a)β链,其具有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:60至少80％相同的氨基酸序列;和(b)α链,其具有SEQ ID NO:59所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:59至少80％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,前述实施方案中任一项的编码TCR的重组核酸与来自人RAS的包含突变G12V的表位结合。

[0007] 本文提供了一种编码包含TCRβ链构建体和TCRα链构建体的TCR的重组核酸,该TCRβ链构建体包含具有选自SEQ ID NO:537和563的氨基酸序列的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:537的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述包含具有SEQ ID NO:537的氨基酸序列的CDR3的TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:541所示氨基酸序列具有至少80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体具有SEQ ID NO:541所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述包含具有SEQ ID NO:537的氨基酸序列的TCRβ链CDR3的TCR进一步包含TCRα链构建体,该TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:539或SEQ ID NO:552所示氨基酸序列具有至少80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体具有SEQ ID NO:539所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体具有SEQ ID NO:552所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,上述重组核酸编码包含β链和α链的TCR,该β链具有SEQ ID NO:543所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:543具有至少80％序列同一性的序列;该α链具有SEQ ID NO:542所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:542具有至少80％序列同一性的序列。在一些实施方案中,上述重组核酸编码包含β链和α链的TCR,该β链具有SEQ ID NO:543所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:543具有至少80％序列同一性的序列;该α链具有SEQ ID NO:555所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:555具有至少80％序列同一性的序列。在一些实施方案中,上述重组核酸编码包含β链可变域和α链可变域的TCR,该β链可变域具有SEQ ID NO:541所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:541具有至少80％序列同一性的序列;该α链可变域具有SEQ ID NO:539所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:539具有至少80％序列同一性的序列。在一些实施方案中,上述重组核酸编码包含β链可变域和α链可变域的TCR,该β链可变域具有SEQ ID NO:541所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:541具有至少80％序列同一性的序列;该α链可变域具有SEQ ID NO:552所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:552具有至少80％序列同一性的序列。

[0008] 在一些实施方案中,编码包含TCRβ链构建体和TCRα链构建体的TCR的重组核酸,该TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:563的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:567所示氨基酸序列具有至少80％、90％、95％、96％、97％、

98％、99％或100％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:565所示氨基酸序列具有至少80％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,上述重组核酸编码包含β链和α链可变域的TCR,该β链具有SEQ ID NO:569所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:569具有至少80％序列同一性的序列;该α链可变域具有SEQ ID NO:568所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:568具有至少80％序列同一性的序列。本文公开了一种载体,其包含上述实施方案中任一项的重组核酸。本文还公开了一种细胞,其包含上述实施方案中任一项的重组核酸或如上所述的载体。

[0009] 本文提供了一种编码TCR构建体的重组核酸,其包含:(a)TCRβ链构建体,和(b)TCRα链构建体;其中所述TCR识别并结合来自人RAS的包含点突变G12V或G12C的表位,该表位在人MHC-蛋白质复合物中,其中所述人MHC-蛋白质是由HLA A03:01等位基因编码的HLA抗原。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体进一步包含互补决定区1(CDR1)和互补决定区2(CDR2),其中所述CDR1具有SEQ ID NO:66所示的氨基酸序列;并且所述CDR2具有SEQ ID NO:67所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,该段落中描述的编码T细胞受体(TCR)的重组核酸,其进一步包含具有CDR1、CDR2和CDR3的TCRα链构建体,其中,所述CDR1具有SEQ ID NO:63所示的氨基酸序列;所述CDR2具有SEQ ID NO:64所示的氨基酸序列;并且所述CDR3具有SEQ ID NO:65所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:74所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:74所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,T细胞受体(TCR)包含TCRα链构建体,其中该TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:71所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,所述TCR包含β链构建体和α链构建体,该β链构建体具有SEQ ID NO:76所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:76具有至少80％序列同一性的序列;该α链构建体具有SEQ ID NO:75所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:75具有至少80％序列同一性的序列。本文提供了一种载体,其包含该段落中描述的实施方案中任一项的重组核酸。本文还提供了一种细胞,其包含该段落中描述的实施方案中任一项的重组核酸或该段落中描述的载体中的任一种。

[0010] 在一些实施方案中,识别并结合与由HLA A03:01等位基因编码的HLA抗原复合的来自人RAS的包含点突变G12V的表位的TCR包含TCRβ链构建体,该TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:84所示氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体进一步包含互补决定区1(CDR1)和互补决定区2(CDR2),其中所述CDR1具有SEQ ID NO:82所示的氨基酸序列;并且所述CDR2具有SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCR进一步包含具有CDR1、CDR2和CDR3的TCRα构建体,其中,所述CDR1具有SEQ ID NO:79所示的氨基酸序列;所述CDR2具有SEQ ID NO:80所示的氨基酸序列;并且所述CDR3具有SEQ ID NO:81所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:90所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:90所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,上述TCR进一步包含TCRα链构建体,该TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:87

所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,所述TCR包含β链构建体和α链构建体,该β链构建体具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:92具有至少80％序列同一性的序列;该α链构建体具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:91具有至少80％序列同一性的序列。本文提供了一种载体,其包含该段落中描述的实施方案中任一项的重组核酸,以及一种细胞,其包含本文所述实施方案中任一项的任一种重组核酸。

[0011] 在一些实施方案中,前述段落中描述的实施方案的重组核酸,识别并结合与由HLA A03:01等位基因编码的HLA抗原复合的来自人RAS的包含点突变G12V或G12C的表位的TCR包含TCRβ链构建体,该TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:388所示氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体进一步包含互补决定区1(CDR1)和互补决定区2(CDR2),其中所述CDR1具有SEQ ID NO:386所示的氨基酸序列;并且所述CDR2具有SEQ ID NO:387所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCR进一步包含具有CDR1、CDR2和CDR3的TCRα构建体,其中,所述CDR1具有SEQ ID NO:383所示的氨基酸序列;所述CDR2具有SEQ ID NO:384所示的氨基酸序列;并且所述CDR3具有SEQ ID NO:385所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:394所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,上述TCR进一步包含TCRα链构建体,该TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:391所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,所述TCR包含β链构建体和α链构建体,该β链构建体具有SEQ ID NO:396的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:396具有至少80％序列同一性的序列;该α链构建体具有SEQ ID NO:395的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:395具有至少80％序列同一性的序列。本文提供了一种载体,其包含该段落中描述的实施方案中任一项的重组核酸,以及一种细胞,其包含本文所述实施方案中任一项的任一种重组核酸。

[0012] 在一些实施方案中,前述段落中描述的实施方案的重组核酸,识别并结合与由HLA A03:01等位基因编码的HLA抗原复合的来自人RAS的包含点突变G12C的表位的TCR包含TCRβ链构建体,该TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:100所示氨基酸序列的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体进一步包含互补决定区1(CDR1)和互补决定区2(CDR2),其中所述CDR1具有SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列;并且所述CDR2具有SEQ ID NO:99所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCR进一步包含具有CDR1、CDR2和CDR3的TCRα构建体,其中,所述CDR1具有SEQ ID NO:95所示的氨基酸序列;所述CDR2具有SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列;并且所述CDR3具有SEQ ID NO:97所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:106所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:106所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,上述TCR进一步包含TCRα链构建体,该TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:103所示氨基酸序列具有至少80％或至少90％、95％、96％、97％、98％或99％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含

具有SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的可变区。在一些实施方案中,所述TCR包含β链构建体和α链构建体,该β链构建体具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:108具有至少80%序列同一性的序列;该α链构建体具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:107具有至少80%序列同一性的序列。本文提供了一种载体,其包含该段落中描述的实施方案中任一项的重组核酸,以及一种细胞,其包含本文所述实施方案中任一项的任一种重组核酸。

[0013] 在一些实施方案中,所述表位的长度为8-25个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位包含与野生型表位相差至少一个氨基酸的突变。在一些实施方案中,所述表位以比相应的野生型表位更高的亲和力与人MHC结合。在一些实施方案中,所述表位以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的K_D或IC_{50}与人MHC结合。在一些实施方案中,所述突变不存在于受试者的非癌细胞中。在一些实施方案中,所述TCR以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的K_D或IC_{50}与MHC-肽复合物结合。在一些实施方案中,所述核酸可操作地连接至启动子。在一些实施方案中,所述细胞是$CD4^+$T细胞。在一些实施方案中,所述细胞是$CD8^+$T细胞。在一些实施方案中,所述细胞是从具有RAS突变的受试者中分离的。

[0014] 本文提供了一种药物组合物,其包含:(A)上述实施方案中任一项的核酸;或者,上述实施方案中任一项的载体;或者,上述实施方案中任一项的细胞;以及(b)药学上可接受的赋形剂或稀释剂。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含免疫调节剂或佐剂。在一些实施方案中,所述佐剂是聚I:C。在一些实施方案中,上述实施方案中任一项的药物组合物用于治疗免疫疾病或癌症。

[0015] 本文提供了一种治疗患有疾病或病况的受试者的方法,其包括向所述受试者施用上述实施方案中任一项的药物组合物。在一些实施方案中,治疗患有癌症的受试者的方法包括向该受试者施用上述实施方案中任一项的药物组合物。

[0016] 本文还提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A03:01等位基因或HLA-A11:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂是选自上述实施方案中任一项的药物组合物。

[0017] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自

[0018] SEQ ID NO:3、18、33、49、65、81、97、113、241、257、273,289、305、321、337、353、369、385、401、417和433的氨基酸序列具有至少84%序列同一性的互补决定区3(CDR3),并且/或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6、21、36、52、68、84、100、116、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420和436的氨基酸序列具有至少84%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0019] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自RAS的表位包含与选自SEQ ID NO:15、30、45、46、61、62、77、78、93、94、109、110、125、126、219-222、253、254、269、270、285、286、301、302、317、318、333、334、349、350、365、366、381、382、397、398、413、414、429、430、445和446的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的区域。

[0020] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细

胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述α链构建体包含与选自SEQ ID NO:71、87、103、295、311、327、343、359和391的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:74、90、106、298、314、330、346、362和394的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0021] 在一些实施方案中,如上所述的TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:63、79、95、287、303、319、335、351和383的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,如上所述的TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:66、82、98、290、306、322、338、354和386的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:64、80、96、288、304、320、336、352和384的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:67、83、99、291、307、323、339、355和387的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:65、81、97、289、305、321、337、353和385的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:68、84、100、292、308、324、340、356和388的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0022] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述α链构建体包含与选自SEQ ID NO:9和24的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:12和27的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0023] 在一些实施方案中,如上所述的TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:1和16的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,如上所述的TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:4和19的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:2和17的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:5和20的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:3和18的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0024] 在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6和21的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0025] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结

合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:39、55、122、247、263、279、375、407和423的氨基酸序列具有至少80％序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:42、58、125、250、266、282、378、413和426的氨基酸序列具有至少80％序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0026] 在一些实施方案中,如上所述的TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:31、47、111、239、255、271、367、399和415的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,如上所述的TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:34、50、114、242、258、274、370、402和418的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:32、48、112、240、256、272、368、400和416的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:35、51、115、243、259、275、371、403和419的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:33、49、113、241、257、273、369、401、417和433的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:36、52、116、244、260、276、372、404和420的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:9具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:12具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:1的CDR1、SEQ ID NO:2的CDR2和SEQ ID NO:3的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:4的CDR1、SEQ ID NO:5的CDR2和SEQ ID NO:6的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:13的序列或与SEQ ID NO:13具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:14的序列或与SEQ ID NO:14具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:24具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:27具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:16的CDR1、SEQ ID NO:17的CDR2和SEQ ID NO:18的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:19的CDR1、SEQ ID NO:20的CDR2和SEQ ID NO:21的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:28的序列或与SEQ ID NO:28具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:29的序列或与SEQ ID NO:29具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:39具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:42具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:31的CDR1、SEQ ID NO:32的CDR2和SEQ ID NO:33的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:34的CDR1、SEQ ID NO:35的CDR2和SEQ ID NO:36的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:43的序列或与SEQ ID NO:43具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:44的序列或与SEQ ID NO:44具有至少80％同一性的序列的β链。在一

些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:47的CDR1、SEQ ID NO:48的CDR2和SEQ ID NO:49的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:50的CDR1、SEQ ID NO:51的CDR2和SEQ ID NO:52的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:71具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:74具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:63的CDR1、SEQ ID NO:64的CDR2和SEQ ID NO:65的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:66的CDR1、SEQ ID NO:67的CDR2和SEQ ID NO:68的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:75的序列或与SEQ ID NO:75具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:76的序列或与SEQ ID NO:76具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:87具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:90具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:79的CDR1、SEQ ID NO:80的CDR2和SEQ ID NO:81的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:82的CDR1、SEQ ID NO:83的CDR2和SEQ ID NO:84的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:91的序列或与SEQ ID NO:91具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:92的序列或与SEQ ID NO:92具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:103具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:106具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:95的CDR1、SEQ ID NO:96的CDR2和SEQ ID NO:97的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:98的CDR1、SEQ ID NO:99的CDR2和SEQ ID NO:100的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:107的序列或与SEQ ID NO:107具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:108的序列或与SEQ ID NO:108具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:119具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:122具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:111的CDR1、SEQ ID NO:112的CDR2和SEQ ID NO:113的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:114的CDR1、SEQ ID NO:115的CDR2和SEQ ID NO:116的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:123的序列或与SEQ ID NO:123具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:124的序列或与SEQ ID NO:124具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:247具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:250具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:239的CDR1、SEQ ID NO:240的CDR2和SEQ ID NO:241的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:242的CDR1、SEQ ID NO:243的CDR2和SEQ ID NO:244的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:251的序列或与SEQ ID NO:251具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:252的序列或与SEQ ID NO:252具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施

方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:263具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:266具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:255的CDR1、SEQ ID NO:256的CDR2和SEQ ID NO:257的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:258的CDR1、SEQ ID NO:259的CDR2和SEQ ID NO:260的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:267的序列或与SEQ ID NO:267具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:268的序列或与SEQ ID NO:268具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:279具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:282具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:271的CDR1、SEQ ID NO:272的CDR2和SEQ ID NO:273的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:274的CDR1、SEQ ID NO:275的CDR2和SEQ ID NO:276的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:283的序列或与SEQ ID NO:283具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:284的序列或与SEQ ID NO:284具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:295具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:298具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:287的CDR1、SEQ ID NO:288的CDR2和SEQ ID NO:289的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:290的CDR1、SEQ ID NO:291的CDR2和SEQ ID NO:292的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:299的序列或与SEQ ID NO:299具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:300的序列或与SEQ ID NO:300具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:311具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:314具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:303的CDR1、SEQ ID NO:304的CDR2和SEQ ID NO:305的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:306的CDR1、SEQ ID NO:307的CDR2和SEQ ID NO:308的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:315的序列或与SEQ ID NO:315具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:316的序列或与SEQ ID NO:316具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:327具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:330具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:319的CDR1、SEQ ID NO:320的CDR2和SEQ ID NO:321的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:322的CDR1、SEQ ID NO:323的CDR2和SEQ ID NO:324的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:331的序列或与SEQ ID NO:331具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:332的序列或与SEQ ID NO:332具有至少80％同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:343具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:346具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:335的CDR1、SEQ ID NO:336的CDR2和SEQ ID NO:337的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:338的CDR1、SEQ ID NO:339的CDR2

和SEQ ID NO:340的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:347的序列或与SEQ ID NO:347具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:348的序列或与SEQ ID NO:348具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:359具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:362具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:351的CDR1、SEQ ID NO:352的CDR2和SEQ ID NO:353的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:354的CDR1、SEQ ID NO:355的CDR2和SEQ ID NO:356的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:363的序列或与SEQ ID NO:363具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:364的序列或与SEQ ID NO:364具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:375具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:378具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:367的CDR1、SEQ ID NO:368的CDR2和SEQ ID NO:369的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:370的CDR1、SEQ ID NO:371的CDR2和SEQ ID NO:372的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:379的序列或与SEQ ID NO:379具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:380的序列或与SEQ ID NO:380具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:383的CDR1、SEQ ID NO:384的CDR2和SEQ ID NO:385的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:386的CDR1、SEQ ID NO:387的CDR2和SEQ ID NO:388的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:395的序列或与SEQ ID NO:395具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:396的序列或与SEQ ID NO:396具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:407具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:410具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:399的CDR1、SEQ ID NO:400的CDR2和SEQ ID NO:401的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:402的CDR1、SEQ ID NO:403的CDR2和SEQ ID NO:404的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:411的序列或与SEQ ID NO:411具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:412的序列或与SEQ ID NO:412具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:423具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:426具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:415的CDR1、SEQ ID NO:416的CDR2和SEQ ID NO:417的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:418的CDR1、SEQ ID NO:419的CDR2和SEQ ID NO:420的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:427的序列或与SEQ ID NO:427具有至少80%同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:428的序列或与SEQ ID NO:428具有至少80%同一性的序列的β链。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391具有至少80%序列同一性的可变区;并且

所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394具有至少80％序列同一性的可变区。

[0027] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含互补决定区3(CDR3),该CDR3具有SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:147的序列,或与选自SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:147的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:154的序列或与SEQ ID NO:154具有至少80％同一性的序列的α链。在一些实施方案中,所述TCR包含具有SEQ ID NO:155的序列或与SEQ ID NO:155具有至少80％同一性的序列的β链。

[0028] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自TMPRSS2:ERG的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:156具有至少90％序列同一性的区域。

[0029] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含互补决定区1(CDR1),该CDR1分别具有SEQ ID NO:142的序列或与SEQ ID NO:142具有至少90％序列同一性的序列,以及SEQ ID NO:145的序列或与SEQ ID NO:145具有至少90％序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含分别与SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:146具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:150的序列或与SEQ ID NO:150具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:153的序列或与SEQ ID NO:153具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:142的CDR1、SEQ ID NO:143的CDR2和SEQ ID NO:144的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:145的CDR1、SEQ ID NO:146的CDR2和SEQ ID NO:147的CDR3。

[0030] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:129、132、191、194、206和209的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0031] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变GATA3肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。

[0032] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01蛋白质复合的突变GATA3肽;包含与SEQ ID NO:129、132、191、194、206或209具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合突变GATA3肽,该突变GATA3肽包含具有SEQ ID NO:141、203或218的序列或与SEQ ID NO:141、203或218具有至少70％序列同一性的序列的区域。

[0033] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自GATA3的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:141、203或218具有至少90％序列同一性的区域。

[0034] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含可变区,该可变区具有SEQ ID NO:135、197或212的序列;或与SEQ ID NO:135、197或212具有至少80%序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含可变区,该可变区具有SEQ ID NO:138、200或215的序列;或与SEQ ID NO:138、200或215具有至少80%序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含互补决定区1(CDR1),该CDR1具有SEQ ID NO:127、130、189、192、204和207的氨基酸序列,或与选自SEQ ID NO:127、130、189、192、204和207的氨基酸序列具有至少90%的序列同一性。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含互补决定区2(CDR2),该CDR2具有SEQ ID NO:128、131、190、193、205和208的氨基酸序列,或与选自SEQ ID NO:128、131、190、193、205和208的氨基酸序列具有至少90%的序列同一性。在一些实施方案中,所述结合GATA3的TCRα链包含可变区,该可变区具有SEQ ID NO:135的序列,或与SEQ ID NO:135具有至少80%同一性的序列;并且β链具有可变区,该可变区具有SEQ ID NO:138的序列,或与SEQ ID NO:138具有至少80%同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:127的CDR1、SEQ ID NO:128的CDR2和SEQ ID NO:129的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:130的CDR1、SEQ ID NO:131的CDR2和SEQ ID NO:132的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR具有α链,该α链具有SEQ ID NO:139的序列,或与SEQ ID NO:139具有至少80%同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCR具有β链,该β链具有SEQ ID NO:140的序列,或与SEQ ID NO:140具有至少80%同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:197的氨基酸序列或与SEQ ID NO:197具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:200具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链链具有SEQ ID NO:201的序列,或与SEQ ID NO:201具有至少80%同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链链具有SEQ ID NO:202的序列,或与SEQ ID NO:202具有至少80%同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:189的CDR1、SEQ ID NO:190的CDR2和SEQ ID NO:191的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:192的CDR1、SEQ ID NO:193的CDR2和SEQ ID NO:194的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:212具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:215具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:204的CDR1、SEQ ID NO:205的CDR2和SEQ ID NO:206的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:207的CDR1、SEQ ID NO:208的CDR2和SEQ ID NO:209的CDR3。在一些实施方案中,所述TCR包含α链,该α链具有SEQ ID NO:216的序列,或与SEQ ID NO:216具有至少80%同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCR包含β链,该β链具有SEQ ID NO:217的序列,或与SEQ ID NO:217具有至少80%同一性的序列。

[0035] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:161和SEQ ID NO:176的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:179的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0036] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变BTK肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体

和/或TCRβ链构建体。

[0037] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01蛋白质复合的突变BTK肽;包含与SEQ ID NO:161、164、176或179具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合包含与SEQ ID NO:173或188具有至少70%序列同一性的区域的突变BTK肽。

[0038] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自BTK的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:173或188具有至少90%序列同一性的区域。

[0039] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:159、162、174和177的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:160、163、175和178的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:159或174的CDR1、SEQ ID NO:160或175的CDR2和SEQ ID NO:161或176的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:162或177的CDR1、SEQ ID NO:163或178的CDR2和SEQ ID NO:164或179的CDR3。

[0040] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自EGFR的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:449、SEQ ID NO:466、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:517的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:469、SEQ ID NO:486、SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:520的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0041] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变EGFR肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。

[0042] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01蛋白质复合的突变EGFR肽;包含具有SEQ ID NO:449、466、483、500、517、452、469、486、503或520的序列或与SEQ ID NO:449、466、483、500、517、452、469、486、503或520具有至少90%序列同一性的序列的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合突变EGFR肽,该突变EGFR肽包含具有SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531的序列或与SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531具有至少70%序列同一性的序列的区域。

[0043] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与

人MHC复合的来自EGFR的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自EGFR的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531具有至少90％序列同一性的区域。

[0044] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含可变区,该可变区具有SEQ ID NO:449、466、483、500或517的序列,或与SEQ ID NO:449、466、483、500或517具有至少80％序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含可变区,该可变区具有SEQ ID NO:452、469、486、503或520的序列,或与SEQ ID NO:452、469、486、503或520具有至少80％序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含互补决定区1(CDR1),该CDR1具有选自SEQ ID NO:447、464、481、498、515、450、467、484、501和518的序列,或与选自SEQ ID NO:447、464、481、498、515、450、467、484、501和518的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含互补决定区2(CDR2),该CDR2具有选自SEQ ID NO:448、465、482、499、516、451、468、485、502和519的序列,或与选自SEQ ID NO:448、465、482、499、516、451、468、485、502和519的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的序列。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含具有SEQ ID NO:455、472、489、506或523的序列或与SEQ ID NO:455、472、489、506或523具有至少80％序列同一性的序列的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含具有SEQ ID NO:458、475、492、509或526的序列或与SEQ ID NO:458、475、492、509或526具有至少80％序列同一性的序列的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:447、464、481、498或515的CDR1,SEQ ID NO:448、465、482、499或516的CDR2,和SEQ ID NO:449、466、483、500或517的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:450、467、484、501或518的CDR1,SEQ ID NO:451、468、485、502或519的CDR2,和SEQ ID NO:452、469、486、503或520的CDR3。

[0045] 在一些实施方案中,所述表位包含选自点突变、剪接位点突变、移码突变、通读突变、抗性突变、基因融合突变及其任意组合的突变。在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因或HLA-A03:01等位基因或HLA-A11:01等位基因编码。在一些实施方案中,所述RAS表位包含点突变。在一些实施方案中,所述点突变是G12V突变。在一些实施方案中,所述点突变是G12C突变。在一些实施方案中,所述点突变是G12D突变。在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在一些实施方案中,所述TMPRSS2:ERG表位包含基因融合突变。在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码。在一些实施方案中,所述表位包含移码突变。在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在一些实施方案中,所述BTK表位包含点突变。在一些实施方案中,所述点突变是C481S突变。在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在一些实施方案中,所述EGFR表位包含点突变。在一些实施方案中,所述点突变是T790M。

[0046] 在一些实施方案中,所述表位的长度为至少8个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为至少16个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为8-25个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为8-12个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为16-25个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。

[0047] 在一些实施方案中,所述表位以比相应的野生型表位更高的亲和力与人MHC结合。

在一些实施方案中,所述表位以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的K_D或IC_{50}与人MHC结合。

[0048] 在一些实施方案中,在受试者的非癌细胞中不存在所述突变。在一些实施方案中,所述表位由受试者的癌细胞的基因或表达的基因所编码。

[0049] 在一些实施方案中,所述TCR以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的K_D或IC_{50}与HLA-肽复合物结合。

[0050] 在一些实施方案中,该核酸可操作地连接至启动子。

[0051] 本文提供了包含本文所述的核酸的载体。在一些实施方案中,该载体是自扩增RNA复制子、质粒、噬菌体、转座子、粘粒、病毒或病毒体。在一些实施方案中,其中该载体是病毒载体。在一些实施方案中,其中该载体衍生自逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺伴随病毒、疱疹病毒、痘病毒、甲病毒、痘苗病毒、乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒或其假型。在一些实施方案中,该载体是非病毒载体。在一些实施方案中,该非病毒载体是纳米颗粒、阳离子脂质、阳离子聚合物、金属纳米聚合物、纳米棒、脂质体、胶束、微泡、细胞穿透肽或脂球(liposphere)。

[0052] 本文提供了由上述任一部分的核酸编码的蛋白质。

[0053] 本文提供了包含上述核酸、上述载体或上述蛋白质的宿主细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是$CD4^+$T细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是$CD8^+$T细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是自体细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是同种异体细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是自然杀伤细胞、B细胞或无限增殖化细胞系。在一些实施方案中,所述宿主细胞是人细胞。

[0054] 本文提供了一种药物组合物,其包含本文所述的核酸、本文所述的载体、本文所述的蛋白质或本文所述的宿主细胞;和药学上可接受的赋形剂或稀释剂。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含免疫调节剂或佐剂。在一些实施方案中,所述药物组合物中的免疫调节剂是细胞因子。在一些实施方案中,所述药物组合物中的佐剂是聚I:C。在一些实施方案中,所述药物组合物用于治疗免疫疾病或癌症。

[0055] 本文提供了上述药物组合物在治疗免疫疾病或癌症中的用途。

[0056] 本文提供了用于制备治疗免疫疾病或癌症的药物的本文所述的载体、本文所述的蛋白质或本文所述的宿主细胞。在一些实施方案中,所述药物是过继性T细胞疗法或TCR基因疗法。

[0057] 本文提供了一种治疗患有疾病或病况的受试者的方法,其包括向该受试者施用本文公开的药物组合物。

[0058] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用本文公开的药物组合物。

[0059] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用药物组合物。在一些实施方案中,其中该受试者表达或被鉴定为表达由受试者基因组的HLA-A02:01等位基因、HLA-B07:02、HLA-B08:01、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质。

[0060] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用TCR或表

达该TCR的T细胞,其中该TCR特异性结合与由HLA-A02:01、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01编码的蛋白质复合的突变RAS肽;其中该受试者表达或被鉴定为表达由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质,其中该受试者表达该HLA等位基因。

[0061] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用本文所述的药物组合物;其中TCR结合与HLA-A02:01、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01复合的在G12处包含突变的突变RAS肽;其中该受试者被鉴定为表达由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质。

[0062] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变GATA3肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变GATA3肽包含至少一个突变氨基酸,并且是由癌细胞的GATA3基因中的突变产生的突变GATA3蛋白的至少8个连续氨基酸的片段;其中所述突变GATA3肽与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0063] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变GATA3肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变GATA3肽包含由GATA3 neoORF序列编码的一个或多个突变GATA3氨基酸,其中所述突变GATA3肽与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0064] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用TCR或表达该TCR的T细胞;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质复合的突变GATA3肽;其中所述受试者表达或被鉴定为表达由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质。

[0065] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变TMPRSS2:ERG肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变TMPRSS2:ERG肽包含至少一个突变氨基酸,并且是TMPRSS2:ERG基因融合突变的片段;其中所述突变TMPRSS2:ERG肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0066] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变BTK肽包含至少一个突变氨基酸;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0067] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变BTK肽包含抗性突变或点突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0068] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含对与

HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变BTK肽包含C481S突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0069] 本文提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向该受试者施用包含T细胞受体(TCR)或表达该TCR的T细胞的组合物,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01编码的蛋白质复合的突变EGFR肽;其中所述突变EGFR肽包含抗性突变或点突变,其中所述受试者表达或被鉴定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质。在一些实施方案中,所述突变EGFR肽包含T790M突变。

[0070] 本文提供了一种预防对癌症疗法的抗性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用本文所述的药物组合物。

[0071] 本文提供了一种诱导免疫应答的方法,该方法包括向有需要的受试者施用本文所述的药物组合物。

[0072] 本文还提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂是本文所述的药物组合物。

[0073] 本文还提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变GATA3肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变GATA3肽包含至少一个突变氨基酸,并且是由癌细胞的GATA3基因中的突变产生的突变GATA3蛋白的至少8个连续氨基酸的片段;其中所述突变GATA3肽与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0074] 本文提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的在G12处包含突变的突变RAS肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变RAS肽与由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0075] 本文提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变TMPRSS2:ERG肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变TMPRSS2:ERG肽包含至少一个突变氨基酸,并且是TMPRSS2:ERG基因融合突变的片段;其中所述突变TMPRSS2:ERG肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0076] 本文提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变BTK肽包含至少一个突变氨基酸;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结

合。

[0077] 本文提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变BTK肽包含抗性突变或点突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0078] 本文提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变BTK肽包含C481S突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0079] 本文提供了一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变EGFR肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变EGFR肽包含至少一个突变氨基酸T790M;其中所述突变EGFR肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0080] 在一些实施方案中,所述癌症选自乳腺癌、肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌、子宫癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和肝癌。在一些实施方案中,所述受试者患有对于抗雌激素疗法具有抗性的乳腺癌、为MSI乳腺癌、为转移性乳腺癌、为Her2阴性乳腺癌、为Her2阳性乳腺癌、为ER阴性乳腺癌、为ER阳性乳腺癌、为复发性乳腺癌、为转移性乳腺癌或其任意组合。在一些实施方案中,该乳腺癌表达具有突变的雌激素受体。

[0081] 在一些实施方案中,所述受试者患有对于抗雌激素疗法具有抗性的乳腺癌。在一些实施方案中,该乳腺癌表达具有突变的雌激素受体。在一些实施方案中,该受试者患有对于依鲁替尼疗法具有抗性的CLL。在一些实施方案中,该CLL表达具有突变如C481S突变的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)。在一些实施方案中,该受试者患有对酪氨酸激酶抑制剂具有抗性的肺癌。在一些实施方案中,该肺癌表达具有突变如T790M、L792F或C797S突变的表皮生长因子受体(EGFR)。

[0082] 在一些实施方案中,在受试者中引发免疫应答。在一些实施方案中,该免疫应答是体液应答。在一些实施方案中,该免疫应答是细胞毒性T细胞应答。

[0083] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用至少一种附加治疗剂或治疗方式。在一些实施方案中,所述至少一种附加治疗剂或治疗方式是手术、检查点抑制剂、抗体或其片段、化疗剂、辐射、疫苗、小分子、T细胞、载体和APC、多核苷酸、溶瘤病毒或其任意组合。在一些实施方案中,所述至少一种附加治疗剂是抗PD-1剂和抗PD-L1剂、抗CTLA-4剂或抗CD40剂。在一些实施方案中,在施用本文所述的药物组合物之前、同时或之后施用所述附加治疗剂。

[0084] 在一些实施方案中,施用包括皮下或静脉内施用。

[0085] 在一些实施方案中,所述受试者是在内分泌疗法联合CDK 4/6抑制剂后疾病进展的受试者。

[0086] 本文提供了一种方法,其包括:从包含T细胞群体的样品中鉴定新抗原特异性T细胞;鉴定由抗原呈递细胞(APC)呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽;从所述新抗原特异性

T细胞中鉴定T细胞受体(TCR)的可变序列;表达包含在TCR细胞中鉴定的TCR的可变序列的重组TCR;以及进行功能测定,其中所述功能测定包括使所述TCR细胞与包含所鉴定的一种或多种肽中的肽的肽-MHC复合物接触。

[0087] 在一些实施方案中,所述方法包括获得包含细胞群体的样品,该细胞群体包含新抗原特异性T细胞。在一些实施方案中,获得样品包括从健康受试者或从患有癌症的受试者获得T细胞样品。在一些实施方案中,该T细胞样品来自健康供体。在一些实施方案中,该T细胞样品是外周血单核细胞(PBMC)样品。

[0088] 在一些实施方案中,鉴定新抗原特异性T细胞包括使T细胞群体与至少一种包含新抗原肽的肽-MHC多聚体复合物接触。在一些实施方案中,鉴定新抗原特异性T细胞包括使T细胞群体与包含新抗原肽的肽-MHC复合物接触。在一些实施方案中,鉴定新抗原特异性T细胞包括使T细胞群体与包含肽-MHC复合物的APC接触。在一些实施方案中,鉴定新抗原特异性T细胞进一步包括分离对肽-MHC复合物具有特异性的T细胞群体的T细胞。在一些实施方案中,鉴定新抗原特异性T细胞进一步包括基于TCR克隆性鉴定或预测对肽-MHC复合物具有特异性的T细胞群体的T细胞。在一些实施方案中,在鉴定新抗原特异性T细胞之前,从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列。在一些实施方案中,从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括对来自编码该可变序列的一个或多个新抗原特异性T细胞的DNA、RNA或其扩增产物进行测序。在一些实施方案中,从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括对来自编码该可变序列的单个新抗原特异性T细胞的DNA、RNA或其扩增产物进行测序。在一些实施方案中,从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括对来自编码该可变序列的一个或多个新抗原特异性T细胞的条形码化DNA、条形码化RNA或其扩增产物进行测序。在一些实施方案中,从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括将TCR-α链与TCR-β链进行配对。

[0089] 在一些实施方案中,表达重组TCR包括表达从多核苷酸鉴定的可变序列,该多核苷酸包含编码所鉴定的可变序列的序列。在一些实施方案中,该多核苷酸是载体。在一些实施方案中,该载体是病毒载体。在一些实施方案中,该病毒载体是慢病毒载体。在一些实施方案中,表达重组TCR包括将所述多核苷酸转导或转染到细胞中。在一些实施方案中,所述细胞是T细胞系或健康供体PMBC。

[0090] 在一些实施方案中,鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括在细胞中表达所述一种或多种肽。在一些实施方案中,鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括将所述一种或多种肽加载到细胞的MHC上。在一些实施方案中,鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括从肽MHC复合物洗脱或分离所述一种或多种肽中的肽。在一些实施方案中,鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括对从肽-MHC复合物分离或洗脱的所述一种或多种肽中的肽进行质谱分析。在一些实施方案中,进行功能测定包括确定一种或多种细胞标志物的表达。在一些实施方案中,所述一种或多种细胞标志物包括TNF-α、IFN-γ、LAMP-1、4-1BB、IL-2、IL-17A、酶B、PD-1、CD25、CD69、TIM3、LAG3、CTLA-4、CD62L、CD45RA、CD45RO、FoxP3或其任何组合。

[0091] 援引并入

[0092] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度犹如具体地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0093] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图,将会对本发明的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0094] 图1描绘了抗原特异性TCR鉴定和分析的工作流程。可以用目的抗原刺激来自健康供体的PBMC,之后可以用肽-MHC多聚体鉴定抗原特异性T细胞(左)。可以分离抗原特异性T细胞,并且可以对TCR进行测序和分析(左中)。可以在细胞系或PBMC中合成并表达TCR,并且可以通过肽-MHC多聚体再次确认特异性(右中)。然后可以将表达TCR的细胞系或PBMC与表达抗原的细胞系共培养,以确认TCR的功能性(右)。

[0095] 图2是抗原特异性$CD8^+$T细胞扩充的示例示意图。PBMC可用目的抗原和细胞因子刺激。扩充后,抗原特异性$CD8^+$T细胞可用肽-MHC多聚体进行鉴定。

[0096] 图3A是重组TCR构建体和用于在细胞中表达TCR构建体的载体设计的示例示意图。

[0097] 图3B是用于转导或转染到细胞中的编码重组TCR的病毒载体的示例示意图。

[0098] 图4A描绘了对响应于RAS肽刺激的RAS抗原特异性$CD8^+$T细胞扩充的示例流式细胞术分析。

[0099] 图4B描述了在嘌呤霉素选择后对前10%的表达重组TCR的多聚体阳性细胞进行分选后,对RAS抗原特异性Jurkat细胞的示例流式细胞术分析。

[0100] 图5描绘了对响应于RAS G12V肽刺激的RAS-肽-HLA-A11:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充(左)、响应于RAS G12C肽刺激的RAS-肽-HLA-A11:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充(中)以及响应于RAS G12D肽刺激的RAS肽-HLA-A11:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充(右)的示例流式细胞术分析。

[0101] 图6A描绘了对响应于G12V或G12C突变RAS肽刺激的RAS-肽-HLA-A11:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充的示例流式细胞术分析(左),对来自合并的命中物的TCR进行测序后的TCR克隆丰度分析(中),以及在Jurkat细胞中重组TCR表达后对前2个回收克隆的突变型与野生型特异性的确认(右)。

[0102] 图6B描述了TCR功能测定的实验结果,以评估三种RAS TCR(RAS TCR-3、RAS TCR-4、RAS TCR-11)的特异性(左)和亲合力(右)。图中显示了将RAS TCR转导的Jurkat细胞与表达HLA-A11:01的A375细胞共培养后的IL-2产生。

[0103] 图7A描绘了TCR功能亲合力测定(肽滴定)的实验结果。图中显示了将RAS TCR转导的Jurkat细胞与表达HLA-A11:01且加载有增加量的RAS野生型或RAS突变肽的A375细胞共培养后的IL-2产生。

[0104] 图7B描绘了示例图,其显示了将RAS TCR-4转导的Jurkat细胞与经修饰以仅表达HLA-A11:01、经修饰以表达HLA-A11:01和KRAS G12V突变、或经修饰以表达HLA-A11:01和无关突变的A375细胞共培养后的IL-2产生。

[0105] 图8A描绘了示例图,其显示了与天然RAS G12V突变SW620结肠癌细胞系共培养后,从RAS TCR-4转导的PBMC的IFNγ分泌,该结肠癌细胞系未经操作,增加了HLA-A11:01加RAS G12V肽的表达,以及仅表达HLA-A11:01。

[0106] 图8B描绘了示例图,其显示了与RAS TCR转导的PBMC在天然RAS G12V突变SW620结肠癌细胞系中共培养后的胱天蛋白酶-3活化,该结肠癌细胞系未经操作,增加了HLA-A11:

01加RAS G12V肽的表达,以及仅表达HLA-A11:01。

[0107] 图8C描绘了细胞毒性测定的实验结果,其中用无关TCR(左)或RAS TCR-4(右)转导的PBMC与表达HLA-A11:01和GFP的SW620靶肿瘤细胞在逐渐增加的PBMC与靶标之比的范围内共培养。描绘通过GFP信号测量的靶细胞在72小时内的生长(上)和通过膜联蛋白V信号传导测量的靶细胞死亡(下)的图显示,RAS TCR转导的PBMC有效地杀死了靶细胞。

[0108] 图8D描绘了细胞毒性测定的实验结果,其中用无关TCR(左)或RAS TCR-4(右)转导的PBMC与SNG-M靶肿瘤细胞在逐渐增加的PBMC与靶标之比的范围内共培养。描绘通过膜联蛋白V信号传导在72小时内测量的靶细胞死亡的图显示,RAS TCR转导的PBMC杀死了靶细胞。

[0109] 图8E描绘了RAS TCR-4的安全性筛选的实验结果。左图显示了将RAS TCR转导的Jurkat细胞与表达HLA-A11:01且加载有同源RAS G12V表位或其中同源表位的一个位置被改变为丙氨酸的肽的A375细胞共培养后的IL-2产生。中图显示了将RAS TCR转导的Jurkat细胞与表达HLA-A11:01且加载有RAS G12V表位或从初始安全性筛选中鉴定的肽的A375细胞共培养后的IL-2产生。右图显示了将RAS TCR转导的Jurkat细胞与表达HLA-A11:01、用围脂滴蛋白4(Perilipin4)转导且加载有RAS G12V肽或围脂滴蛋白4肽或无肽的A375细胞共培养后的IL-2产生(右)。

[0110] 图8F描绘了用来鉴定RAS TCR-26和RAS TCR-27的工作流程。左上方描绘了响应于RAS G12V肽刺激的RAS-肽-HLA-A11:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充的流式细胞术分析。右上方描绘了在与扩充的$CD8^+$T细胞共培养后54小时内,表达HLA-A11:01和GFP的靶A375细胞的细胞生长的测量。在该实验中,将在肽的存在下扩充的T细胞与加载有所示量的肽的A375细胞一起孵育。左下方描绘了在48小时时计算的比细胞毒性,其将相对于对照进行归一化的加载有逐渐增加量的突变RAS肽的靶细胞与加载有野生型肽的靶细胞进行比较。右下方描绘了在多聚体阳性细胞的单细胞TCR测序后,TCRα和TCRβCDR3区域的相对丰度。

[0111] 图8G描绘了用来鉴定RAS TCR-28的工作流程。左上方描绘了响应于RAS G12V肽刺激的RAS-肽-HLA-A11:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充的流式细胞术分析。右上方描绘了在与扩充的$CD8^+$T细胞共培养后54小时内,表达HLA-A11:01和GFP并且加载有不同剂量的肽的靶A375细胞的细胞生长的测量。数据显示细胞生长与肽剂量具有良好的逆相关性,这证明了TCR对肽的特异性。左下方描绘了在48小时时计算的比细胞毒性,其将相对于对照进行归一化的加载有逐渐增加量的突变RAS肽的靶细胞与加载有野生型肽的靶细胞进行比较。右下方描绘了在多聚体阳性细胞的单细胞TCR测序后,TCRα和TCRβCDR3区域的相对丰度。

[0112] 图9描绘了对响应于RAS G12V肽刺激的RAS-肽-HLA-A03:01复合物特异性CD8+T细胞扩充(左)以及响应于RAS G12C肽刺激的RAS-肽-HLA-A03:01复合物特异性CD8+T细胞扩充(右)的示例流式细胞术分析。

[0113] 图10A描绘了图9所示样品的抗原特异性TCR鉴定和分析的工作流程。

[0114] 图10B描绘了图9所示样品的抗原特异性TCR鉴定的工作流程。

[0115] 图10C描绘了TCR功能亲合力测定(肽滴定)的实验结果。左图显示了将RAS TCR-5转导的Jurkat细胞与表达HLA-A03:01且加载有增加量的RAS野生型或RAS突变肽的A375细胞共培养后的IL-2产生。右图显示了将RAS TCR-6转导的Jurkat细胞与表达HLA-A03:01且加载有增加量的RAS野生型或RAS突变肽的A375细胞共培养后的IL-2产生。

[0116] 图10D描绘了细胞毒性测定的实验结果,其中用无关TCR(左)、RAS TCR-5(中)或RAS TCR-6(右)转导的PBMC与表达HLA-A03:01和GFP的A375靶肿瘤细胞在逐渐增加的PBMC与靶标之比的范围内共培养。通过GFP信号测量的靶细胞在72小时内的生长的图显示,RAS TCR转导的PBMC有效地杀死了靶细胞。

[0117] 图10E描绘了细胞毒性测定的实验结果,其中用无关TCR、RAS TCR-5或RAS TCR-6转导的PBMC与NCI-H441靶肿瘤细胞共培养。在48小时内靶细胞中膜联蛋白V信号的增加表明,RAS TCR能够识别并杀死该靶肿瘤细胞。

[0118] 图10F描绘了RAS TCR-5(上)和RAS TCR-6(下)的安全性筛选的实验结果。图中显示了将RAS TCR转导的Jurkat细胞与表达HLA-A11:01且加载有同源RAS G12V表位或其中同源表位的一个位置被改变为丙氨酸的肽的A375细胞共培养后的IL-2产生。

[0119] 图11描绘了GATA3抗原特异性TCR鉴定和分析的示例工作流程。左侧描绘了响应于GATA3突变肽刺激的GATA3-肽-HLA-A02:01复合物特异性CD8+T细胞扩充的示例流式细胞术分析。

[0120] 图12A描绘了TCR功能亲合力测定(肽滴定)的结果。图中显示了将GATA3 TCR-1转导的T细胞与用逐渐增加量的GATA3突变肽加载或转导的细胞共培养后的IL-2产生。

[0121] 图12B描绘的图显示了将GATA3 TCR转导的Jurkat细胞与加载有无关肽或突变GATA3肽的细胞以及用无关载体或编码GATA3 neoORF突变的载体转导的细胞共培养后的IL-2产生。

[0122] 图12C描绘的图显示了在表达对照肽或GATA3突变肽的2个细胞样品中,IFNγ产生的上调。

[0123] 图12D描绘的图显示了在表达对照肽或GATA3突变肽的2个细胞样品中,CD8和CD107a阳性细胞的百分比。

[0124] 图12E描绘的图显示了在表达对照肽或GATA3突变肽的2个细胞样品中,活胱天蛋白酶3阳性细胞的百分比。

[0125] 图13描绘了TMPRSS2:ERG抗原特异性TCR鉴定和分析的示例工作流程。左侧描绘了响应于TMPRSS2:ERG突变肽刺激的TMPRSS2:ERG-肽-HLA-A02:01复合物特异性CD8+T细胞扩充的示例流式细胞术分析。

[0126] 图14描绘的示例图显示了将TMPRSS2:ERG TCR-1转导的Jurkat细胞与未经操作、加载有无关肽或加载有TMPRSS2:ERG肽的293T细胞共培养后的IL-2产生。

[0127] 图15描绘了BTK抗原特异性TCR鉴定和分析的示例工作流程。左侧描绘了响应于BTK突变肽刺激的BTK-肽-HLA-A02:01复合物特异性CD8+T细胞扩充的示例流式细胞术分析。

[0128] 图16A描绘了对响应于EGFR T790M肽刺激的EGFR-肽-HLA-A02:01复合物特异性$CD8^+$T细胞扩充的示例流式细胞术分析。图16A上的每幅图代表采用EGFR T790M肽的代表性T细胞扩充样品(孔)。对来自所述细胞的TCR进行测序。

[0129] 图16B描绘了对响应于EGFR T790M肽刺激的潜在EGFR-肽-HLA-A02:01复合物特异性$CD8^+$T细胞群体的示例流式细胞术分析,其TCR有待测序。图16B上的每幅图代表响应于EGFR T790M肽的代表性T细胞扩充样品(孔)。

具体实施方式

[0130] 术语“约”或“大约”意指在本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差范围内,该可接受误差范围将部分取决于该值如何测量或测定,即,测量系统的局限性。例如,根据本领域中的实践,“约”可指在1个或大于1个标准偏差内。或者,“约”可指给定值的最多20%、最多10%、最多5%或最多1%的范围。或者,特别是关于生物系统或过程,该术语可表示在某个值的一个数量级内,优选5倍以内,更优选2倍以内。在本申请和权利要求书中描述特定值的情况下,除非另有说明,否则应推定术语“约”意指在该特定值的可接受误差范围内。

[0131] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。现在描述优选的方法和材料,但是与本文描述的这些方法和材料类似或等同的任何方法和材料也可在本公开的实践或检验中使用。以下描述阐明了一个或多个具体实施方式的细节。

[0132] I.定义

[0133] 除非另有说明,否则术语“TCR”应被理解为包括完整的TCR及其抗原结合部分或抗原结合片段(也称为MHC-肽结合片段)。在一些实施方案中,该TCR是完整或全长TCR。在一些实施方案中,该TCR是抗原结合部分,其小于全长TCR,但与结合至(即,在其环境中)MHC分子的特定抗原肽即MHC-肽复合物结合。在一些情况下,TCR的抗原结合部分或片段可以仅含有全长或完整TCR的结构域的一部分,但仍能够结合全长TCR所结合的表位(例如,MHC-肽复合物)。在一些情况下,TCR的抗原结合部分或片段含有TCR的可变域,如TCR的可变α链和可变β链,足以形成结合位点以供与特定MHC-肽复合物结合,例如通常在每条链包含三个互补决定区的情况下。包括具有结合域的多肽或蛋白质,该结合域为抗原结合域或与抗原结合域同源。这些术语还涉及互补决定区(CDR)移植的TCR以及其他人源化TCR(包括CDR修饰和框架区修饰)。应当注意,虽然可能只提及了免疫球蛋白链(例如,重链和轻链),但是所公开的发明可应用于多种其他不同类型的成对序列,例如T细胞受体链对(TCRα和TCRβ链以及TCRγ和TCRδ链),并且不限于免疫球蛋白。

[0134] 与“高变区”或“HVR”同义的术语“互补决定区”和“CDR”是本领域中已知的,是指TCR可变区内的非连续氨基酸序列,其赋予对MHC-肽复合物的特异性和/或结合亲和力。通常,每个α链可变区中有三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且每个β链可变区中有三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”是本领域中已知的,是指α链和β链的可变区的非CDR部分。通常,每个全长α链可变区中有四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且每个全长β链可变区中有四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。

[0135] 术语“可变区”或“可变域”是指TCRα、β、γ或δ链的结构域,其参与TCR与抗原-MHC复合物的结合。天然TCR的α链和β链的可变域(分别为Vα和Vβ)以及γ链和δ链的可变域(分别为Vγ和Vδ)通常具有类似的结构,每个结构域均包含四个保守框架区(FR)和三个CDR。单个Vα或Vβ结构域或者Vγ或Vδ结构域可能足以赋予对肽-MHC复合物的结合特异性。

[0136] 本文还提供了TCR片段,包括抗原结合片段。在一些实施方案中,该TCR是其抗原结合部分,如不含其跨膜区和/或胞质区的全长TCR的变体,其可以被称为完全可溶性TCR。在一些实施方案中,该TCR是二聚体TCR(dTCR)。在一些实施方案中,该TCR是单链TCR(scTCR),例如具有如PCT专利公开WO2003/020763、WO2004/033685或WO2011/044186中描述的结构的

scTCR。在某些实施方案中,该TCR是单链TCR片段,其包含连接至β链可变区的α链可变区,如scTv。在一些实施方案中,scTv也被称为scFv。在一些方面,单链Tv或scTv是指包含TCR的可变α或γ链(Vα或Vγ)和可变β或δ链(Vβ或Vδ)结构域的TCR片段,其中这些结构域存在于单条多肽链中。通常,Tv多肽进一步在Vα和Vβ结构域或Vγ和Vδ结构域之间包含多肽连接体,该连接体使scTv能够形成用于抗原结合的所需结构。在一些方面,双抗体是指具有两个抗原结合位点的TCR片段,所述片段包含同一多肽链中的与Vβ连接的Vα(Vα-Vβ),或同一多肽链中的与Vδ连接的Vγ(Vγ-Vδ)。通过使用因太短而无法允许在同一链上的两个结构域之间配对的连接体,所述结构域被迫与另一条链的互补结构域配对,并形成两个抗原结合位点。示例性的双抗体在例如EP404097和WO93111161中更充分地描述。在一些方面,Fv是指包含完整肽-MHC复合物识别位点和肽-MHC复合物结合位点的TCR片段。该区域由紧密、非共价缔合的一条TCRα链和一条TCRβ链或一条TCRγ链和一条TCRδ链的二聚体组成。就是以这种构型,每个可变域的三个CDR相互作用,以限定出Vα-Vβ二聚体或Vγ-Vδ二聚体表面上的肽-MHC复合物结合位点。共同地,来自每条Vα-Vβ链或Vγ-Vδ链的一个或多个CDR的组合给TCR赋予了肽-MHC复合物结合特异性。例如,应当理解,例如,当转移到接受者选择的TCR或其抗原结合片段的Vα和Vβ链或Vγ-Vδ链时,CDRα3和CDRβ3或CDRγ3和CDRδ3可能足以给TCR赋予抗原结合特异性,并且可检测该CDR组合的结合、亲和力等。此外,虽然Tv片段的两个结构域(Vα和Vβ或Vγ和Vδ)由单独的基因编码,但是它们可使用重组方法通过合成的连接体接合,该连接体使它们能够成为单个蛋白质链,其中Vα和Vβ或Vδ和Vγ链区配对以形成单价分子(称为单链Tv(scTv)。这样的scTv还意在包含于TCR的肽-MHC复合物结合部分内。

[0137] 在一些方面,“双特异性TCR”是指对两种不同的肽-MHC复合物或两种不同类型的肽-MHC复合物显示出特异性的TCR。具体地,如本文所用的该术语包括但不限于对靶肽-MHC复合物和有助于向特定组织递送的另一种肽-MHC复合物显示出结合特异性的TCR。类似地,多特异性TCR具有两种或更多种结合特异性。在一些方面,线性TCR是指形成一对抗原结合区的一对串联Fd区段(例如,Vα-$C\alpha_1$-Vα-$C\alpha_1$)。线性TCR可以是双特异性或单特异性的。

[0138] 在一些方面,“抗原结合域”是指TCR的一个或多个片段,其保留特异性结合肽-MHC复合物的能力。这类术语内包含的TCR片段的非限制性实例包括但不限于:(i)Tab片段,即由Vβ、Vα、C_β和Cα结构域组成的单价片段;(ii)$T(ab')_2$片段,即含有在铰链区处由二硫桥连接的两个Tab片段的二价片段;(iii)由Vα和$C\alpha_1$结构域组成的Td片段;(iv)含有TCR单臂的Vβ和Vα结构域的Tv片段,包括scTv,(v)dAb片段(Ward等人,(1989)Nature 341:544 546),其含有Vα结构域;以及(vi)分离的CDR。该定义中包括具有单个α链或单个β链的TCR。

[0139] 提供的TCR中包括人源化和人TCR。“人源化”TCR是其中所有或基本上所有CDR氨基酸残基均衍生自非人CDR并且所有或基本上所有FR氨基酸残基均衍生自人FR的TCR。人源化TCR任选地可包括衍生自人TCR的TCR恒定区的至少一部分。非人TCR的“人源化形式”是指已经历人源化的非人TCR的变体,通常降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人TCR的特异性和亲和力。在一些实施方案中,在人源化TCR中的一些FR残基被来自非人TCR(例如,衍生出CDR残基的TCR)的相应残基置换,例如,以便恢复或改善TCR特异性或亲和力。“人TCR”是其氨基酸序列与由人类或人类细胞产生的TCR或利用人TCR组库或其他人TCR编码序列(包括人TCR文库)的非人类来源的TCR的氨基酸序列相对应的TCR。该术语不包括包含非人肽-MHC复合物结合区的非人TCR的人源化形式,例如其中所有或基本上所有CDR都是非人CDR的那

些。可以通过向转基因动物施用免疫原来制备人TCR,该转基因动物已被修饰为响应于抗原攻击产生完整的人TCR或具有人可变区的完整TCR。此类动物一般包含全部或部分人TCR基因座,这些基因座代替内源TCR基因座,或者存在于染色体外或随机整合到动物的染色体中。在这类转基因动物中,内源TCR基因座通常已被灭活。人TCR也可以衍生自人TCR文库,包括噬菌体展示文库和无细胞文库,其含有来源于人组库的TCR编码序列。

[0140] 术语“癌新抗原”或“新抗原”或“新表位”可指在正常的、未突变的宿主基因组中未编码的抗原。新抗原可以涉及与亲本抗原相比包含一个或多个氨基酸修饰的抗原。例如,新抗原可以是肿瘤相关的新抗原,其中术语“肿瘤相关的新抗原”可以包括包含由于肿瘤特异性突变而引起的氨基酸修饰的肽或蛋白质。在一些情况下,新抗原代表由于体细胞突变而产生的致癌病毒蛋白质或异常蛋白质。例如,新抗原可通过经由病毒蛋白质活性破坏细胞机制而产生。另一实例可以是致癌化合物的暴露,该致癌化合物在一些情况下可导致体细胞突变。这种体细胞突变最终可导致肿瘤/癌症的形成。新抗原可以是由蛋白质的肿瘤特异性改变产生的一类肿瘤抗原。新抗原包括但不限于由例如蛋白质序列的置换、移码突变、融合多肽、框内缺失、插入和内源性逆转录病毒多肽的表达产生的肿瘤抗原。新表位可以是不存在于诸如非病变细胞,例如非癌细胞或种系细胞等参考中,但在病变细胞,例如癌细胞中发现的表位。这包括以下情况:在正常的非病变细胞或种系细胞中发现相应的表位,但是由于在病变细胞,例如癌细胞中的一个或多个突变,该表位的序列被改变,从而产生新表位。

[0141] 在一些方面,“表位”是指能够与TCR的可变区结合袋形成结合相互作用的抗原或其他大分子的一部分。在一些方面,表位是指能够与TCR的可变区结合袋形成结合相互作用的肽-MHC复合物的一部分。这样的结合相互作用可表现为与一个或多个CDR的一个或多个氨基酸残基的分子间接触。肽-MHC复合物结合可涉及,例如,CDR3、CDR3对,或在一些情况下,涉及Vα和Vβ链或Vγ或Vδ链的至多所有六个CDR的相互作用。表位可以是线性肽序列(即“连续的”)或者可由非邻接的氨基酸序列组成(即“构象的”或“不连续的”)。TCR可以识别一个或多个氨基酸序列。因此,一个表位可以限定超过一个独特的氨基酸序列。在一些方面,在MHC的环境中,TCR可以识别一个或多个氨基酸序列或表位。被TCR识别的表位可通过本领域技术人员公知的肽作图和序列分析技术来确定。结合相互作用表现为与CDR的一个或多个氨基酸残基的分子间接触。表位可指分子如抗原中的抗原决定簇,即指被免疫系统识别的,例如被T细胞识别的分子的一部分或片段,特别是当在MHC分子的环境中呈递时。诸如肿瘤抗原的蛋白质的表位可包含蛋白质的连续或不连续部分,并且长度可以是5至100、5至50、8至30或10至25个氨基酸,例如,表位的长度可以是9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。

[0142] 术语“结合”是指在生理条件下两个分子之间由于例如共价、静电、疏水和离子和/或氢键相互作用的直接缔合,并且包括诸如盐桥和水桥等相互作用,以及其他任何常规结合方式。

[0143] 在一些实施方案中,提及具有“特异性结合”的TCR是指这样的情况,其中TCR将不显示与除含有被TCR识别的表位的肽-MHC复合物以外的分子的任何显著结合。该术语还适用于,例如,抗原结合域对大量肽-MHC复合物携带的特定表位具有特异性的情况,在这种情况下,携带该肽-MHC复合物结合域的选定的TCR或肽-MHC复合物结合片段将能够与携带该表位的各种肽-MHC复合物结合。术语“优先结合”或“特异性结合”意指该TCR或其片段与表

位结合的亲和力大于它与无关氨基酸序列结合的亲和力,并且,如果与含有该表位的其他多肽具有交叉反应性,则在其配制用于人类给药应用的水平下无毒性。在一个方面,这样的亲和力比该TCR或其片段对无关氨基酸序列的亲和力高至少1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍或至少1000倍。

[0144] 术语“亲和力”是指结合对的两个成员(例如,人白细胞抗原(HLA)结合肽与I类或II类HLA,或肽-HLA复合物与T细胞受体(TCR))之间结合强度的量度。亲和力可以表示为两种试剂可逆结合的平衡常数,并且可以表示为K_D、K_A、K_{off}或K_{on}。K_D是指结合对的两个成员之间的解离常数,并且具有摩尔浓度单位。K_A是指结合对的两个成员之间的亲和常数,是解离常数的倒数。亲和力可以通过实验确定,例如使用市售Biacore SPR单元通过表面等离子体共振(SPR)确定。K_{off}是指结合对的两个成员的解离速率常数(例如,HLA结合肽与I或II类HLA或肽-HLA复合物与TCR的解离速率常数)。K_{on}是指结合对的两个成员的缔合速率常数(例如,HLA结合肽与I或II类HLA或肽-HLA复合物与TCR的缔合速率常数)。结合蛋白质对配体的亲和力,诸如TCR对表位的亲和力可以是,例如,约100纳摩尔(nM)至约0.1nM、约100nM至约1皮摩尔(pM)或约100nM至约1飞摩尔(fM)。术语“亲合力”是指两种或多种物质的复合物对稀释后解离的抗性。

[0145] 在整个公开内容中,“结合数据”结果可以用“IC_{50}”来表示。亲和力也可以被表示为抑制浓度50(IC_{50}),或50%的结合对第一成员(例如肽)被替代时的浓度。同样,ln(IC_{50})是指IC_{50}的自然对数。例如,IC_{50}可以是结合测定中观察到标记的参考肽结合的50%抑制时测试肽的浓度。考虑到运行测定的条件(例如,限制HLA蛋白浓度和/或标记的参考肽浓度),这些值可接近K_D值。用于确定结合的测定是本领域公知的,并且详细描述于例如PCT公开WO 94/20127和WO 94/03205以及其他出版物如Sidney等人,Current Protocols in Immunology 18.3.1(1998);Sidney等人,J.Immunol.154:247(1995);和Sette等人,Mol.Immunol.31:813(1994)中。或者,结合可以相对于参考标准肽的结合来表示。结合也可以使用其它测定系统来确定,包括使用以下系统的测定系统:活细胞(例如,Ceppellini等人,Nature 339:392(1989);Christnick等人,Nature 352:67(1991);Busch等人,Int.Immunol.2:443(1990);Hill等人,J.Immunol.147:189(1991);del Guercio等人,J.Immunol.154:685(1995))、使用去污剂裂解物的无细胞系统(例如,Cerundolo等人,J.Immunol.21:2069(1991))、固定化纯化的MHC(例如,Hill等人,J.Immunol.152,2890(1994);Marshall等人,J.Immunol.152:4946(1994))、ELISA系统(例如,Reay等人,EMBO J.11:2829(1992))、表面等离子体共振(例如,Khilko等人,J.Biol.Chem.268:15425(1993));高通量可溶相测定(Hammer等人,J.Exp.Med.180:2353(1994))以及I类MHC稳定化或组装的测量(例如,Ljunggren等人,Nature 346:476(1990);Schumacher等人,Cell 62:563(1990);Townsend等人,Cell 62:285(1990);Parker等人,J.Immunol.149:1896(1992))。

[0146] 术语“主要组织相容性复合物”和缩写“MHC”可包括MHC I类和MHC II类分子,并且涉及在所有脊椎动物中存在的基因的复合物。MHC蛋白或分子对于免疫反应中淋巴细胞与抗原呈递细胞或病变细胞之间的信号传导可能至关重要,其中MHC蛋白或分子结合肽并将其呈递以供T细胞受体识别。由MHC编码的蛋白质可以在细胞表面上表达,并向T细胞展示自

身抗原(来自细胞本身的肽片段)和非自身抗原(例如,侵入微生物的片段)。MHC区域可分为三个子组:I类、II类和III类。MHC I类蛋白可包含α链和β2-微球蛋白(不是15号染色体编码的MHC的一部分)。它们可以将抗原片段呈递给细胞毒性T细胞。MHC II类蛋白可包含α和β链,它们可以将抗原片段呈递给T辅助细胞。MHC III类区域可编码其他免疫成分,如补体成分和细胞因子。MHC既可以是多基因的(有若干个MHC I类和MHC II类基因),也可以是多态性的(每个基因有多个等位基因)。

[0147] 术语“单元型”可指在一个染色体上发现的人类白细胞抗原(HLA)等位基因及其编码的蛋白质。单元型也可以指存在于MHC内任何一个基因座处的等位基因。每类MHC均由若干基因座代表:例如HLA-A(人类白细胞抗原-A)。I类的HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-H、HLA-J、HLA-K、HLA-L、HLA-P和HLA-V,以及II类的HLA-DRA、HLA-DRB1-9、HLA-DQA1、HLA-DQB1、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DPB2、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DOA和HLA-DOB。术语“HLA等位基因”和“MHC等位基因”在本文中可互换使用。

[0148] 术语“多核苷酸”、“核苷酸”、“核苷酸序列”、“核酸”和“寡核苷酸”可以互换使用。它们可指任何长度的核苷酸(脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)的聚合形式,或其类似物。多核苷酸可以具有任何三维结构,并且可以行使已知或未知的任何功能。以下是多核苷酸的非限制性实例:基因或基因片段的编码区或非编码区、从连锁分析定义的基因座(多个基因座)、外显子、内含子、信使RNA(mRNA)、转移RNA(tRNA)、核糖体RNA(rRNA)、短干扰RNA(siRNA)、短发夹RNA(shRNA)、微小RNA(miRNA)、核酶、cDNA、重组多核苷酸、支链多核苷酸、质粒、载体、任何序列的分离DNA、任何序列的分离RNA、核酸探针以及引物。多核苷酸可包含一个或多个修饰的核苷酸,如甲基化核苷酸和核苷酸类似物。如果存在的话,对核苷酸结构的修饰可以在聚合物装配之前或之后赋予。多核苷酸可包括非标准核苷酸,如核苷酸类似物或修饰的核苷酸。在一些实施方案中,非标准核苷酸可稳定杂合体形成。在一些实施方案中,非标准核苷酸可去稳定杂合体形成。在一些实施方案中,非标准核苷酸可增强杂交特异性。在一些实施方案中,非标准核苷酸可降低杂交特异性。非标准核苷酸修饰的实例包括2’O-Me、2’O-烯丙基、2’O-炔丙基、2’O-烷基、2’氟代、2’阿拉伯糖基、2’木糖基、2’氟阿拉伯糖基、硫代磷酸、二硫代磷酸、磷酰胺化物、2’氨基、5-烷基-取代的嘧啶、3’脱氧鸟苷、5-卤代-取代的嘧啶、烷基-取代的嘌呤、卤代-取代的嘌呤、二环核苷酸、2’MOE、PNA分子、LNA-分子、LNA-样分子、二氨基嘌呤、S2T、5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧基羟甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨甲基-2-硫代尿苷、5-羧甲基氨甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基queosine、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N^6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基queosine、5’-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-D46-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧基乙酸(v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、queosine、2-硫代胞嘧啶、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、尿嘧啶-5氧基乙酸(v)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶、(acp3)w、2,6-二氨基嘌呤及其衍生物。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以在聚合后进一步修饰,例如通过与标记组分缀合。

[0149] “互补性”可指核酸通过传统Watson-Crick或其他非传统类型与另一种核酸序列

形成氢键的能力。互补性百分比可表示核酸分子中可以与第二核酸序列形成氢键(例如,Watson-Crick碱基配对)的残基的百分比(例如,10个中的5、6、7、8、9、10个分别为50%、60%、70%、80%、90%和100%互补)。“完全互补”可指核酸序列的所有连续残基将与第二核酸序列中相同数目的连续残基发生氢键键合。“基本上互补”是指在具有8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50个或更多个核苷酸的区域上至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%的互补性程度,或者可指在严格条件下杂交的两个核酸。例如为了评估互补性百分比,序列同一性可以通过任何合适的比对算法来测量,包括但不限于Needleman-Wunsch算法(参见,例如,可以在www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/nucleotide.html获得的EMBOSS Needle比对器(aligner),任选地采用默认设置)、BLAST算法(参见,例如,可以在blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi获得的BLAST比对工具,任选地采用默认设置)或Smith-Waterman算法。可以使用所选算法的任何合适的参数(包括默认参数)来评估最佳比对。

[0150] 术语“多肽”和“蛋白质”可互换使用,是指氨基酸残基的聚合物,并且不限于最小长度。例如,多肽可包含至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000个肽或氨基酸。多肽的实例包括但不限于氨基酸链、蛋白质、肽、激素、多肽糖、脂质、糖脂、磷脂、抗体、酶、激酶、受体、转录因子和配体。包含提供的TCR和TCR链的多肽以及其他肽,例如连接体和结合肽,可包括氨基酸残基,包括天然和/或非天然氨基酸残基。所述术语还包括多肽的表达后修饰,例如,糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化等。在一些方面,多肽可含有相对于原始或天然序列的修饰,只要蛋白质保持所需的活性即可。这些修饰可以是有意的,例如通过定点诱变,或者可以是偶然的,例如通过产生蛋白质的宿主的突变或由于PCR扩增引起的错误。

[0151] 如本文所用的,本领域技术人员已知的二十种常规氨基酸及其缩写遵循常规用法。二十种常规氨基酸的立体异构体(例如D-氨基酸),非天然氨基酸,如α-,α-二取代的氨基酸、N-烷基氨基酸、乳酸和其他非常规氨基酸,也可以是本发明多肽的适当组分。非常规氨基酸的实例包括:4-羟基脯氨酸、γ-羧基谷氨酸、ε-N,N,N-三甲基赖氨酸、ε-N-乙酰赖氨酸、O-磷酸丝氨酸、N-乙酰丝氨酸、N-甲酰基甲硫氨酸、3-甲基组氨酸、5-羟基赖氨酸、σ-N-甲基精氨酸以及其他类似的氨基酸和亚氨基酸(例如4-羟基脯氨酸)。在本文使用的多肽表示中,根据标准用法和惯例,左手方向是氨基末端方向,而右手方向是羧基末端方向。相对于参考多肽序列(或核酸序列)的序列同一性百分比(%)是在将序列进行比对并在必要时引入空位以达到最大序列同一性百分比之后,并且不认为任何保守置换是序列同一性的一部分,候选序列中的氨基酸残基(或者在核酸序列的情况下为核苷酸)与参考多肽序列(或核酸序列)中的氨基酸残基(或核苷酸)相同的百分比。旨在确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以本领域技术中的各种方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,对于本文而言,使用序列比较计算机程序ALIGN-2生成氨基酸序列同一性百分比。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech,Inc.开发,源代码已作为用户文档提交美国版权局(Washington D.C.,20559),并以美国版权登记号TXU510087进行了登记。ALIGN-2程序可从Genentech,Inc.,

South San Francisco,Calif.公开获得,也可以从源代码进行编译。ALIGN-2程序应进行编译,以供在UNIX操作系统(包括数字UNIX V4.0D)上使用。所有序列比较参数均由ALIGN-2程序设置,并且保持不变。在使用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A与或相对于给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性百分比(或者可以用以下短语表示:给定氨基酸A与或相对于给定氨基酸序列B具有或包含一定的氨基酸序列同一性百分比)计算如下:分数X/Y乘以100,其中X是在A和B的该程序比对中由序列比对程序ALIGN-2评分为相同匹配的氨基酸残基数,并且其中Y是B中的氨基酸残基总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A与B的氨基酸序列同一性百分比将不等于B与A的氨基酸序列同一性百分比。除非另有特别说明,否则使用ALIGN-2计算机程序如前一段所述获得本文使用的所有氨基酸序列同一性百分比值。

[0152] “种系序列”是指来自单倍体配子和形成它们的那些二倍体细胞的基因序列。种系DNA含有编码单个TCRα或TCRβ链或者单个TCR γ 或TCRδ链的多个基因区段。这些基因区段携带于生殖细胞中,但在排列为功能性基因之前不能转录和翻译。在骨髓中的T细胞分化期间,这些基因区段被能够生成超过10^8种特异性的动态遗传系统随机改组。

[0153] “抑制”、“治疗”和“处理”可互换使用,并且是指,例如,停滞症状、延长存活、部分或完全减轻症状,以及部分或全部消除与蛋白质水平过量相关或与蛋白质活性相关的病况、疾病或病症。例如,癌症的治疗包括但不限于停滞、部分或完全消除癌生长或肿瘤。治疗或部分消除包括,例如,生长或肿瘤大小和/或体积的成倍减少,诸如约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍或之间的任何倍数减少。类似地,治疗或部分消除可包括约1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%的生长或肿瘤大小和/或体积减少百分比,或之间的任何减少百分比。防止是指预防、阻止症状的发作,防止与蛋白质水平过量相关或与蛋白质活性相关的疾病或病症的进展。

[0154] “受试者”、“个体”、“宿主”或“患者”是指活生物体,如哺乳动物。受试者和宿主的实例包括但不限于马、牛、骆驼、绵羊、猪、山羊、狗、猫、兔、豚鼠、大鼠、小鼠(例如人源化小鼠)、沙鼠、非人灵长类动物(例如猕猴)、人等,非哺乳动物,包括例如,非哺乳类脊椎动物,如禽类(例如,鸡或鸭)、鱼(例如鲨鱼)或蛙(例如爪蟾),和非哺乳类无脊椎动物,以及其转基因物种。在某些方面,受试者是指单个生物体(例如人)。在某些方面,提供了一组个体,其组成具有研究的共同免疫因子和/或疾病的小群组,和/或不具有该疾病的个体的群组(例如,阴性/正常对照)。从中获得样品的受试者可患有疾病和/或病症(例如,一种或多种变态反应、感染、癌症或自身免疫病等),并且可与未患有该疾病的阴性对照受试者相比较。

[0155] “试剂盒”是指为了实施本文所公开的方法而递送材料或试剂的递送系统。在一些实施方案中,试剂盒包括允许将反应试剂(例如,适当容器中的探针、酶等)和/或支持材料(例如,缓冲液,关于进行分析的书面说明书等)储存、运输或从一个位置递送到另一个位置的系统。例如,试剂盒包括一个或多个含有相关反应试剂和/或支持材料的包围体(例如,盒子)。这类内容物可一起或分开递送给预期的接受者。例如,第一容器可含有供在分析中使用的酶,而第二容器含有多种引物。包装材料是指容纳试剂盒的组分的物理结构。包装材料可无菌地保持组分,并可由通常用于此类目的的材料(例如,纸、波纹纤维、玻璃、塑料、箔、安瓿等)制成。标签或包装插页可包含适当的书面说明。因此,试剂盒还可包含关于在本发明的任何方法中使用试剂盒组分的标签或说明。试剂盒可包含包装中的化合物,或分配器,

以及关于以本文所述的方法施用化合物的说明。

[0156] 术语“抗性突变”是指基因中的突变,其允许该基因或包含该基因的宿主细胞变得对药物治疗具有抗性。例如,BTK C481S突变是可以赋予依鲁替尼抗性的抗性突变。

[0157] II.概述

[0158] 本公开提供了针对新抗原的T细胞受体(TCR),编码针对新抗原的TCR的分离的核酸分子,表达所述TCR的T细胞,以及用于治疗涉及表达所述新抗原的恶性细胞的疾病的药物组合物。

[0159] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:3、18、33、49、65、81、97和113的氨基酸序列具有至少84%序列同一性的互补决定区3(CDR3),并且/或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6、21、36、52、68、84、100和116的氨基酸序列具有至少84%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0160] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自RAS的表位包含与选自SEQ ID NO:15、30、45、46、61、62、77、78、93、94、109、110、125、126和219-222的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的区域。

[0161] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0162] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:9、24、39、55、71、87、103和119的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:12、27、42、58、74、90、106和122的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:1、16、31、47、63、79、95和111的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:4、19、34、50、66、82、98和114的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:2、17、32、48、64、80、96和112的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:5、20、35、51、67、83、99和115的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:1的CDR1、SEQ ID NO:2的CDR2和SEQ ID NO:3的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:4的CDR1、SEQ ID NO:5的CDR2和SEQ ID NO:6的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:24具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:27具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:16的CDR1、SEQ ID NO:17的CDR2和SEQ ID NO:18的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:19的CDR1、SEQ ID NO:20的CDR2和SEQ ID NO:21的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:39具有至少80%序列同一性的可变

区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:42具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:31的CDR1、SEQ ID NO:32的CDR2和SEQ ID NO:33的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:34的CDR1、SEQ ID NO:35的CDR2和SEQ ID NO:36的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:47的CDR1、SEQ ID NO:48的CDR2和SEQ ID NO:49的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:50的CDR1、SEQ ID NO:51的CDR2和SEQ ID NO:52的CDR3。

[0163] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:147的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0164] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自TMPRSS2:ERG的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:156具有至少90％序列同一性的区域。

[0165] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:142或SEQ ID NO:145具有至少90％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:146具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:142的CDR1、SEQ ID NO:143的CDR2和SEQ ID NO:144的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:145的CDR1、SEQ ID NO:146的CDR2和SEQ ID NO:147的CDR3。

[0166] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:129和SEQ ID NO:132的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0167] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变GATA3肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。

[0168] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01蛋白质复合的突变GATA3肽;包含与SEQ ID NO:129或SEQ ID NO:132具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合包含与SEQ ID NO:141具有至少70％序列同一性的区域的突变GATA3肽。

[0169] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自GATA3的

表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:141具有至少90％序列同一性的区域。

[0170] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:135具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:138具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:127和SEQ ID NO:130的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:128和SEQ ID NO:131的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:135具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:138具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:127的CDR1、SEQ ID NO:128的CDR2和SEQ ID NO:129的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:130的CDR1、SEQ ID NO:131的CDR2和SEQ ID NO:132的CDR3。

[0171] 在另一方面,本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:161和SEQ ID NO:176的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:179的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在另一方面,本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变BTK肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。在另一方面,本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01蛋白质复合的突变BTK肽;包含与SEQ ID NO:161、164、176或179具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合包含与SEQ ID NO:173或188具有至少70％序列同一性的区域的突变BTK肽。在另一方面,本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自BTK的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:173或188具有至少90％序列同一性的区域。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:159、162、174和177的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:160、163、175和178的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:159或174的CDR1、SEQ ID NO:160或175的CDR2和SEQ ID NO:161或176的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:162或177的CDR1、SEQ ID NO:163或178的CDR2和SEQ ID NO:164或179的CDR3。

[0172] 在又一方面,本公开提供了一种宿主细胞,其包含编码针对本文提供的新抗原的

TCR的核酸、包含该核酸序列的载体或由本文提供的核酸编码的蛋白质。在一些实施方案中,所述宿主细胞是$CD4^+$T细胞。在一些实施方案中,所述宿主细胞是$CD8^+$T细胞。该宿主细胞可以是自然杀伤(NK)细胞或B细胞。该宿主细胞可以是无限增殖化细胞系。

[0173] 在又一方面,本公开提供了药物组合物,其包含编码针对本文提供的新抗原的TCR的核酸、包含编码针对本文提供的新抗原的TCR的核酸的宿主细胞、包含该核酸序列的载体或由本文提供的核酸编码的蛋白质。在一些实施方案中,本文提供的还包括使用本文公开的药物组合物的方法。

[0174] 在另一方面,本文还提供了一种治疗患有疾病或病况的受试者的方法,其包括向该受试者施用本文公开的药物组合物。在一些实施方案中,该受试者患有癌症。

[0175] III.T细胞受体(TCR)

[0176] T细胞识别与多种癌症或传染性生物体相关的抗原的能力由其TCR赋予,TCR由alpha(α)链和beta(β)链或由gamma(γ)和delta(δ)链构成。构成这些链的蛋白质由DNA编码,其采用独特的机理生成了TCR的巨大多样性。这种多亚单元免疫识别受体与CD3复合体相关联,并与抗原呈递细胞(APC)表面上的MHC I类和II类蛋白质所呈递的肽相结合。TCR与APC上的抗原肽的结合是T细胞活化中的核心事件,其在T细胞与APC之间的接触点上的免疫突触处发生。

[0177] 每个TCR含有可变互补决定区(CDR),以及框架区(FR)和恒定区。α和β链可变域的第三互补决定区(CDR3)环的氨基酸序列很大程度上分别决定了由β链基因座中可变性(Vβ)、多样性(Dβ)和连接(Jβ)基因区段之间,以及α链基因座中类似的Vα和Jα基因区段之间的重组引起的αβT细胞的序列多样性。多种这类基因区段在TCRα和β链基因座中的存在允许大量不同的CDR3序列得到编码。在TCR基因重排过程中,在Vβ-Dβ、Dβ-Jβ和Vα-Jα连接处的核苷酸的独立添加和缺失进一步增加了CDR3序列多样性。在该方面,免疫能力反映在TCR的多样性中。γδTCR与αβTCR的区别在于其编码的受体与先天免疫系统紧密相互作用。TCRγδ在发育的早期表达,具有特定的解剖分布,具有独特的病原体和小分子特异性,并且具有广谱的先天性和适应性细胞相互作用。在个体发生早期,因为TCRγδ细胞的有限的子集在产前占据了多种组织,所以建立了TCRγV和J区段表达的偏向模式。

[0178] 本文提供的TCR靶标可以是工程化的TCR,例如嵌合抗原受体(CARs)。CAR可以由三个区域组成:胞外域、跨膜域和胞内域。

[0179] 胞外域可以是受体的暴露于细胞外液的区域,并且可以由抗原识别区组成。在一些实施方案中,胞外域还包含间隔区。在一些实施方案中,胞外域还包含信号肽。信号肽可以将新生蛋白质引导至内质网内。CAR中的信号蛋白质可以是单链可变片段(scFv)。融合蛋白可以是通过合并两个或更多个基因而形成的蛋白质,这些基因原本编码不同的蛋白质,但是当它们在细胞中翻译时,翻译产生一种或多种具有衍生自每个原始基因的功能性质的多肽。scFv是由用短连接体肽连接的轻链结构域和重链可变域组成的嵌合蛋白。该连接体可包含带有甘氨酸和/或丝氨酸残基段的亲水性残基。该连接体可包含可改善溶解度的谷氨酸和赖氨酸残基段。

[0180] 跨膜域可以是跨膜的疏水性结构域。在一些实施方案中,跨膜域包含α-螺旋结构域。跨膜域对于受体作为整体的稳定性可能是功能性的。在一些实施方案中,跨膜域包含来自胞内域的最靠近膜的组分的跨膜域。在一些实施方案中,跨膜域包含CD3-zeta跨膜域。在

一些实施方案中,跨膜域允许将人工TCR并入天然TCR复合物中。在一些实施方案中,跨膜域包含CD28跨膜域。

[0181] 胞内域可以是诸如TCR或CAR等受体的功能性细胞内部分。抗原识别后,受体聚簇,并且可以将信号传递到细胞。在一些实施方案中,胞内域包含CD3-zeta细胞内域。在一些实施方案中,胞内域包含至少一个ITAM。在一些实施方案中,胞内域包含至少3个或至少3个ITAM。在一些实施方案中,胞内域包含CD28细胞内域。在一些实施方案中,胞内域包含OX40细胞内域。在一些实施方案中,胞内域包含嵌合细胞内域。例如,胞内域可包含CD28细胞内域、OX40细胞内域和CD3-zeta细胞内域。

[0182] IV.T细胞

[0183] T细胞属于一组被称为淋巴细胞的白细胞,在细胞介导的免疫中起核心作用。T细胞包括$CD4^+$T细胞(辅助性T细胞)和$CD8^+$T细胞(细胞毒性T细胞)。CD4+T细胞在免疫过程中可帮助其他白细胞,该免疫过程包括B细胞的成熟以及细胞毒性T细胞和巨噬细胞的活化。$CD4^+$T细胞在通过抗原呈递细胞(APC)表面上表达的MHC II类分子呈递肽抗原时被激活。一旦被激活,T细胞就可以迅速分裂并分泌调节主动免疫应答的细胞因子。$CD8^+$T细胞可以破坏病毒感染的细胞和肿瘤细胞,并且还可参与移植排斥。$CD8^+$T细胞可以通过结合与MHC I类缔合的抗原而识别它们的靶标,该MHC I类存在于身体几乎每种细胞的表面上。大多数T细胞具有T细胞受体(TCR)。T细胞识别与多种癌症或传染性生物体相关的抗原的能力由其TCR赋予,TCR由alpha(α)链和beta(β)链或由gamma(γ)和delta(δ)链构成。构成这些链的蛋白质由DNA编码,其采用独特的机理生成了TCR的多样性。这种多亚单位免疫识别受体可与CD3复合体缔合,并与抗原呈递细胞(APC)表面上的MHC I类和II类蛋白质所呈递的肽相结合。T细胞活化中的第一个信号可以通过T细胞受体与另一个细胞上的MHC呈递的短肽结合来提供。这确保仅激活具有对该肽特异的TCR的T细胞。伴侣细胞通常是抗原呈递细胞,如专职抗原呈递细胞,在幼稚应答的情况下通常是树突细胞,尽管B细胞和巨噬细胞可能是重要的APC。TCR与APC上的抗原肽的结合可以是T细胞活化中的核心事件,其在T细胞与APC之间的接触点上的免疫突触处发生。

[0184] 可以根据本领域已知的方法制备T细胞。T细胞可以是富集的T细胞制品、APC耗尽的细胞制品或基本上纯化的T细胞制品。T细胞可以是混合的T细胞群体或纯化的T细胞亚群。T细胞可以是富集的T细胞制品,其含有相对于分离的T细胞群体增加的数目或百分比的T细胞。

[0185] 可以从各种淋巴组织获得T细胞或T细胞的子集。T细胞可以获自多种来源,包括外周血单核细胞(PBMC)、骨髓、胸腺、组织活检、肿瘤、淋巴结组织、肠相关淋巴组织、粘膜相关淋巴组织、脾组织、淋巴组织和肿瘤。如本文所用的术语“外周血淋巴细胞”(PBL)及其语法等同语可指在血液(例如,外周血)中循环的淋巴细胞。外周血淋巴细胞可指不定位于器官的淋巴细胞。外周血淋巴细胞可包括T细胞、NK细胞、B细胞或其任意组合。

[0186] 所述方法可包括从受试者中分离T细胞。所述方法可包括获得从受试者中分离的T细胞。T细胞可以从T细胞系获得。T细胞可以从自体来源获得。T细胞可以从同种异体来源获得。T细胞也可以获自异种来源,例如小鼠、大鼠、非人灵长类和猪。

[0187] T细胞可以是APC耗尽的细胞制品。T细胞可以基本不含APC。例如,T细胞可包含分离75%以上的APC的T细胞。在示例性实施方案中,外周血单核细胞(PBMC)可获自血液,例如

在肝素化小瓶中。PBMC可通过离心与红细胞分离,并从界面回收PBMC。回收的PBMC任选地可以洗涤(例如用PBS)。

[0188] T细胞纯化可例如通过阳性或阴性选择来实现,包括但不限于使用针对CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD14、CD19和/或MHC II类分子的抗体。可以通过阳性或阴性选择技术分离特定的T细胞亚群,如$CD28^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD45RA^+$和/或$CD45RO^+$T细胞。例如,可以使用CD3/CD28缀合的磁珠来阳性选择$CD3^+$,$CD28^+$T细胞。在本发明的一个方面,可以通过组合针对阴性选择的细胞特有的表面标志物的抗体的组合来实现通过阴性选择富集T细胞群体。

[0189] 例如,T细胞样品可以包含来自受试者循环血液的细胞,并且可以通过单采血液分离术或白细胞分离术获得。T细胞样品可包含淋巴细胞,包括T细胞、单核细胞、粒细胞、B细胞、其他有核白细胞、红细胞和/或血小板。可以去除T细胞样品中不希望的成分,并将剩余的T细胞悬浮在培养基中。例如,可以洗涤细胞以除去血浆部分。例如,可通过裂解红细胞并通过PERCOLL™梯度离心从外周血淋巴细胞中分离T细胞。

[0190] 在一些实施方案中,T细胞包含至少一个T细胞受体(TCR),该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。在一些实施方案中,T细胞包含至少一个T细胞受体(TCR),该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。在一些实施方案中,T细胞包含至少一个T细胞受体(TCR),该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。在一些实施方案中,宿主细胞包含至少一个本文公开的TCR,其中该宿主细胞是CD4+T细胞。在一些实施方案中,该宿主细胞是$CD8^+$T细胞。在一些实施方案中,该宿主细胞是自体细胞。在一些实施方案中,该宿主细胞是同种异体细胞。在一些实施方案中,该宿主细胞是人细胞。在一些其他情况下,宿主细胞可以是自然杀伤(NK)细胞、B细胞或无限增殖化细胞系。

[0191] 在一些实施方案中,可以通过阳性选择和/或阴性选择获得T细胞。在阳性选择中,可以使用亲和剂(如抗体、抗体片段和适体)来结合在细胞群体上表达的细胞表面标志物,例如T细胞的CD3。使用亲和剂,可以标记T细胞。然后可以使用本领域公知的各种方法来富集标记的T细胞。这些方法的非限制性实例包括荧光激活细胞分选(FACS)和基于(顺)磁性颗粒的细胞分离(例如来自Miltenyi Biotec的MACS细胞分离试剂盒)。

[0192] 在阴性选择中,可以使用亲和剂来结合在所需群体以外的血细胞上表达的细胞表面标志物。例如,当试图分离T细胞时,可以使用亲和剂的混合物来标记B细胞、NK细胞、单核细胞、血小板、树突细胞、粒细胞和红细胞。然后可以耗尽标记的细胞,使T细胞富集。耗尽标记的细胞的示例性方法包括FACS和基于(顺)磁性颗粒的细胞分离。

[0193] 除了基于标记的分离外,还可以使用特殊的生长条件来促进一种特定细胞群体的生长。例如,可以使用特殊的细胞因子或生长因子来获得特殊的生长条件。又例如,在含有植物凝集素(PHA)、IL-2和/或IL-15的培养基中,T细胞可以优先增殖。

[0194] 在一些情况下,可以使用非功能性标志物分离T细胞,因为功能性标志物的结合,如抗CD3抗体(单独的或与磁性颗粒缀合的)与CD3的结合,可触发T细胞上不希望的信号传导事件。因此,针对CD14、CD15、CD16、CD19、CD34、CD36、CD56、CD123和CD235a(血型糖蛋白A)的抗体的混合物可用来分离T细胞。

[0195] 详细的方案可见于公开的文献(例如,参见Lefort等人,J Vis Exp.2010;(40):

2017),其通过引用并入本文。T细胞分离试剂盒可以获自,例如,STEMCELL Technologies、Thermofisher和Miltenyi Biotec。

[0196] 本文所述的T细胞可以是同种异体T细胞。

[0197] 在一些实施方案中,T细胞可以是遗传修饰的细胞,其在基因组中包含修饰的人T细胞受体(TCR)α链基因和/或修饰的人TCRβ链基因,其中该细胞具有降低的内源TCR的细胞表面表达。

[0198] 为了破坏TCR的成分,可以使用基因编辑核酸酶。TCRα链(TCRα)由单个TRAC基因编码,并与由两个TCRB基因编码的TCRβ链(TCRβ)配对。由于TCRα/β二聚体可产生完全功能的TCR复合物,因此破坏TCRα和/或TCRβ功能可减少(甚至消除)内源TCR表达。

[0199] 可以使用多种方法来破坏内源TCRα或TCRβ基因。例如,存在四类基因编辑蛋白质,它们在结合用户定义的DNA序列和介导双链DNA断裂(DSB)方面具有共同的作用方式。锌指核酸酶(ZFN)是共定位于靶DNA位点的异二聚体阵列。ZFN包括结合DNA的单个锌指亚单位,并被束缚在切割DNA的Fokl核酸酶结构域上。转录激活物样效应核酸酶(TALEN)包括借助于控制DNA碱基识别的高变双氨基酸序列(重复可变二残基;RVD)与DNA结合的重复单元。与ZFNS相似,TALEN充当与Fokl内切核酸酶结构域融合的二聚体蛋白质,以用于DSB生成。大范围核酸酶(MN)是具有先天核酸酶活性的单体蛋白质,其衍生自细菌归巢内切核酸酶,并针对唯一靶位点进行工程改造。成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)和相关的Cas9核酸酶平台涉及通过Watson-Crick碱基配对与靶DNA序列接触的小指导RNA(gRNA)转录物,以及切割该DNA的Cas9核酸酶。

[0200] 在一些实施方案中,将基因组编辑核酸酶引入T细胞中包括将编码该基因组编辑核酸酶的多核苷酸引入T细胞中。

[0201] 在一些实施方案中,将基因组编辑核酸酶引入T细胞中包括将Cas9多肽引入T细胞中。在一些实施方案中,该基因组编辑核酸酶包括TALEN核酸酶、CRISPR/Cas9核酸酶或megaTAL核酸酶。

[0202] 在一些实施方案中,该CRISPR/Cas9核酸酶衍生自酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)或金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)。在这些实施方案的一些实施方案中,该CRISPR/Cas9核酸酶包括核酸酶抗性gRNA,例如至少一个2'-OMe-硫代磷酸修饰的碱基、至少一个2'-0-甲基修饰的碱基或至少一个2'-0-甲基3'硫代PACE修饰的碱基。

[0203] 在一些实施方案中,该TALEN核酸酶或megaTAL核酸酶由具有外源多腺苷酸化信号的RNA编码。

[0204] 在一些实施方案中,本文所述的方法可以进一步包括在有效扩充基因组修饰的T细胞群体的条件下培养T细胞。

[0205] 在一些实施方案中,破坏TCRα和/或TCRβ的表达进一步破坏TCRα和TCRβ的装配。在一些实施方案中,破坏TCRα的表达进一步破坏TCR与CD3之间复合物的形成。在一些实施方案中,破坏TCRα的表达涉及进一步破坏TCRα和TCRβ的装配。

[0206] 在一些实施方案中,遗传修饰的T细胞包含破坏的TCRα链和/或β链断裂和编码免疫检查点蛋白如PD1和CTLA-4的灭活基因。这可以通过使用针对TCRα或TCRβ的特定TALE核酸酶进行基因灭活再加上编码免疫检查点蛋白如PD1和CTLA-4的基因灭活来实现。

[0207] 在一些实施方案中,遗传修饰依赖于一个基因或选自PD1、CTLA-4、LAG3、Tim3、

BTLA、BY55、TIGIT、B7H5、LAIR1、SIGLEC10、2B4、TCRα和TCRβ的两个基因的灭活。在一些实施方案中,遗传修饰依赖于选自PD1和TCRα、PD1和TCRβ、CTLA-4和TCRα、CTLA-4和TCRβ、LAG 3和TCRα、LAG 3和TCRβ、Tim3和TCRα、Tim3和TCRβ、BTLA和TCRα、BTLA和TCRβ、BY55和TCRα、BY55和TCRβ、TIGIT和TCRα、TIGIT和TCRβ、B7H5和TCRα、B7H5和TCRβ、LAIR1和TCRα、LAIR1和TCRβ、SIGLEC10和TCRα、SIGLEC10和TCRβ、2B4和TCRα、2B4和TCRβ的两个基因的灭活。在一些实施方案中,遗传修饰依赖于两个以上基因的灭活。遗传修饰可以离体操作。

[0208] V.对RAS肽-MHC复合物具有特异性的TCR

[0209] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:3、18、33、49、65、81、97、113、241、257、273,289、305、321、337、353、369、385、401、417和433的氨基酸序列具有至少84%序列同一性的互补决定区3(CDR3),并且/或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6、21、36、52、68、84、100、116、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420和436的氨基酸序列具有至少84%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0210] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自RAS的表位包含与选自SEQ ID NO:15、30、45、46、61、62、77、78、93、94、109、110、125、126、219-222、253、254、269、270、285、286、301、302、317、318、333、334、349、350、365、366、381、382、397、398、413、414、429、430、445和446的氨基酸序列具有至少70%序列同一性的区域。

[0211] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述α链构建体包含与选自SEQ ID NO:71、87、103、295、311、327、343、359和391的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:74、90、106、298、314、330、346、362和394的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0212] 在一些实施方案中,如上所述的TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:63、79、95、287、303、319、335、351和383的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,如上所述的TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:66、82、98、290、306、322、338、354和386的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:64、80、96、288、304、320、336、352和384的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:67、83、99、291、307、323、339、355和387的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:65、81、97、289、305、321、337、353和385的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:68、84、100、292、308、324、340、356和388的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0213] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述α链构建体包含与选自SEQ ID NO:9和24的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:12和27的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0214] 在一些实施方案中,如上所述的TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:1和16的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,如上所述的TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:4和19的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:2和17的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:5和20的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:3和18的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6和21的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0215] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:39、55、122、247、263、279、375、407、423和439的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:42、58、125、250、266、282、378、413、426和442的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的可变区,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0216] 在一些实施方案中,如上所述的TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:31、47、111、239、255、271、367、399、415和431的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,如上所述的TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:34、50、114、242、258、274、370、402、418和434的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:32、48、112、240、256、272、368、400、416和432的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:35、51、115、243、259、275、371、403、419和435的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:33、49、113、241、257、273、369、401、417和433的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:36、52、116、228、244、260、276、372、404、420和434的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一

性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:1的CDR1、SEQ ID NO:2的CDR2和SEQ ID NO:3的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:4的CDR1、SEQ ID NO:5的CDR2和SEQ ID NO:6的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:24具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:27具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:16的CDR1、SEQ ID NO:17的CDR2和SEQ ID NO:18的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:19的CDR1、SEQ ID NO:20的CDR2和SEQ ID NO:21的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:39具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:42具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:31的CDR1、SEQ ID NO:32的CDR2和SEQ ID NO:33的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:34的CDR1、SEQ ID NO:35的CDR2和SEQ ID NO:36的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:47的CDR1、SEQ ID NO:48的CDR2和SEQ ID NO:49的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:50的CDR1、SEQ ID NO:51的CDR2和SEQ ID NO:52的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:71具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:74具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:63的CDR1、SEQ ID NO:64的CDR2和SEQ ID NO:65的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:66的CDR1、SEQ ID NO:67的CDR2和SEQ ID NO:68的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:87具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:90具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:79的CDR1、SEQ ID NO:80的CDR2和SEQ ID NO:81的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:82的CDR1、SEQ ID NO:83的CDR2和SEQ ID NO:84的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:103具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:106具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:95的CDR1、SEQ ID NO:96的CDR2和SEQ ID NO:97的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:98的CDR1、SEQ ID NO:99的CDR2和SEQ ID NO:100的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:119具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:122具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:111的CDR1、SEQ ID NO:112的CDR2和SEQ ID NO:113的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:114的CDR1、SEQ ID NO:115的CDR2和SEQ ID NO:116的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:263具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:266具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:255的CDR1、SEQ ID NO:256的CDR2和SEQ ID NO:257的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:258的CDR1、SEQ ID NO:259的CDR2和SEQ ID NO:260的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:279具有至少80%序列同一性的

可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:282具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:271的CDR1、SEQ ID NO:272的CDR2和SEQ ID NO:273的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:274的CDR1、SEQ ID NO:275的CDR2和SEQ ID NO:276的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:295具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:298具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:287的CDR1、SEQ ID NO:288的CDR2和SEQ ID NO:289的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:290的CDR1、SEQ ID NO:291的CDR2和SEQ ID NO:292的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:311具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:314具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:303的CDR1、SEQ ID NO:304的CDR2和SEQ ID NO:305的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:306的CDR1、SEQ ID NO:307的CDR2和SEQ ID NO:308的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:327具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:330具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:319的CDR1、SEQ ID NO:320的CDR2和SEQ ID NO:321的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:322的CDR1、SEQ ID NO:323的CDR2和SEQ ID NO:324的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:343具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:346具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:335的CDR1、SEQ ID NO:336的CDR2和SEQ ID NO:337的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:338的CDR1、SEQ ID NO:339的CDR2和SEQ ID NO:340的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:343具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:346具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:351的CDR1、SEQ ID NO:352的CDR2和SEQ ID NO:353的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:354的CDR1、SEQ ID NO:355的CDR2和SEQ ID NO:356的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:343具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:346具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:367的CDR1、SEQ ID NO:368的CDR2和SEQ ID NO:369的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:370的CDR1、SEQ ID NO:371的CDR2和SEQ ID NO:372的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:383的CDR1、SEQ ID NO:384的CDR2和SEQ ID NO:385的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:386的CDR1、SEQ ID NO:387的CDR2和SEQ ID NO:388的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:399的CDR1、SEQ ID NO:400的CDR2和SEQ ID NO:401的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:402的CDR1、SEQ ID NO:403的CDR2和SEQ ID NO:404的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建

体包含与SEQ ID NO:423具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:426具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:415的CDR1、SEQ ID NO:416的CDR2和SEQ ID NO:417的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:418的CDR1、SEQ ID NO:419的CDR2和SEQ ID NO:420的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394具有至少80％序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:431的CDR1、SEQ ID NO:432的CDR2和SEQ ID NO:433的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:434的CDR1、SEQ ID NO:435的CDR2和SEQ ID NO:426的CDR3。

[0217] 在多个实施方案中,对编码TCR的核酸序列进行密码子优化。

[0218] H-ras、K-ras和N-ras这三种ras基因中的任何一种的突变是人类肿瘤发生中最常见的事件之一。发现所有人类肿瘤中约有30％在任何典型ras基因中携带至少一个突变。Ras突变在例如以下癌症中是明显的:胆道腺癌、膀胱移行细胞癌、乳腺癌、宫颈腺癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、神经母细胞瘤(自主神经节)、急性髓样白血病、慢性髓样白血病、慢性髓单核细胞白血病、幼年型髓单核细胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、肝细胞癌、大细胞癌、非小细胞癌、导管癌、内分泌肿瘤、前列腺腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、血管肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、粘液瘤、恶性纤维组织细胞瘤、多形性肉瘤、生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性癌、滤泡性癌、乳头状癌和Hurthle细胞癌。Ras突变可见于影响身体许多组织和器官的癌症中,例如肺癌、肝癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、甲状腺癌、睾丸癌、软组织癌、皮肤癌和血癌。

[0219] 在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中RAS肽包含G12V突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中RAS肽包含G12C突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中RAS肽包含G12D突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中RAS肽在Q61处包含突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中RAS肽包含VVGAVGVGK、VVVGAVGVGK、VVGADGVGK、VVVGADGVGK、VVGACGVGK、VVVGACGVGK、KLVVVGACGV、LVVVGACGV、KLVVVGADGV、LVVVGADGV、KLVVVGAVGV或LVVVGAVGV的序列。

[0220] 在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A03:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A11:01等位基因编码。

[0221] 在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码,并且其中RAS肽包含VVGAVGVGK、VVVGAVGVGK、VVGADGVGK、VVVGADGVGK、VVGACGVGK、VVVGACGVGK、KLVVVGACGV、LVVVGACGV、KLVVVGADGV、LVVVGADGV、KLVVVGAVGV或LVVVGAVGV的序列。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A03:01等位基因编码,并且其中RAS肽包含VVGAVGVGK、VVVGAVGVGK、VVGADGVGK、VVVGADGVGK、VVGACGVGK、VVVGACGVGK、KLVVVGACGV、LVVVGACGV、KLVVVGADGV、LVVVGADGV、KLVVVGAVGV或LVVVGAVGV的序列。在多个实施方案中,TCR与MHC:RAS肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A11:01等位基因

编码,并且其中RAS肽包含VVGAVGVGK、VVVGAVGVGK、VVGADGVGK、VVVGADGVGK、VVGACGVGK、VVVGACGVGK、KLVVVGACGV、LVVVGACGV、KLVVVGADGV、LVVVGADGV、KLVVVGAVGV或LVVVGAVGV的序列。

[0222] 在一些实施方案中,当表位肽与由特定等位基因编码的MHC复合时,本文公开的一种TCR对包含在癌症中发现的点突变的表位肽表现出特异性结合亲和力;另外,当表位肽与由特定等位基因编码的MHC复合时,该TCR可对相同癌症蛋白质的包含不同点突变的另一表位肽表现出不同的结合亲和力,但对不含任何突变的野生型肽不表现出结合亲和力。

[0223] VI.对TMPRSS2:ERG肽-MHC复合物具有特异性的TCR

[0224] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:147的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0225] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自TMPRSS2:ERG的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:156具有至少90%序列同一性的区域。

[0226] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:142或SEQ ID NO:145具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:146具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:142的CDR1、SEQ ID NO:143的CDR2和SEQ ID NO:144的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:145的CDR1、SEQ ID NO:146的CDR2和SEQ ID NO:147的CDR3。

[0227] 在一些实施方案中,TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:144或147具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0228] 在一些实施方案中,TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自TMPRSS2:ERG的表位包含与SEQ ID NO:156具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的区域。

[0229] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:150或153具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的可变区。

[0230] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:142或145具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0231] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:143或146具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0232] 在一些实施方案中,编码TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的核酸包含与SEQ ID NO:148、149、151和152中的任一个具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的核酸序列。在多个实施方案中,对编码TCR的核酸序列进行密码子优化。

[0233] 在多个实施方案中,TCR与MHC:TMPRSS2::ERG肽复合物结合,其中TMPRSS2::ERG肽包含基因融合突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:TMPRSS2::ERG肽复合物结合,其中TMPRSS2::ERG肽包含含有至少两个连续氨基酸的基因融合突变,其中所述至少两个连续氨基酸包含TMPRSS2的至少一个氨基酸和ERG的至少一个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:TMPRSS2::ERG肽复合物结合,其中TMPRSS2::ERG肽包含ALNSEALSV的序列。

[0234] 在多个实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:TMPRSS2::ERG肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0235] 在多个实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:TMPRSS2::ERG肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码,其中TMPRSS2::ERG肽包含ALNSEALSV的序列。

[0236] VII.对GATA3肽-MHC复合物具有特异性的TCR

[0237] 在一些其他实施方案中,TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:129、132、191、194、206或209具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0238] 在一些实施方案中,TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自GATA3的表位包含与SEQ ID NO:141、203或218具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的区域。

[0239] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:135、138、197、200、212或215具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的可变区。

[0240] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:127、130、189、192、204或207具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0241] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:128、131、190、193、205或208具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0242] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:129、132、191、194、206或209的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0243] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌

症受试者的HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质复合的突变GATA3肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。

[0244] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01蛋白质复合的突变GATA3肽;包含与SEQ ID NO:129、132、191、194、206或209具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合突变GATA3肽,该突变GATA3肽包含与SEQ ID NO:141、203或218具有至少70%序列同一性的区域。

[0245] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自GATA3的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:141、203或218具有至少90%序列同一性的区域。

[0246] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:135、197或212具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:138、200或215具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:127、130、189、192、204和207的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:128、131、190、193、205和208的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0247] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:135具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:138具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:197具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:200具有至少80%序列同一性的可变区。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:212具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:215具有至少80%序列同一性的可变区。

[0248] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:127的CDR1、SEQ ID NO:128的CDR2和SEQ ID NO:129的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:130的CDR1、SEQ ID NO:131的CDR2和SEQ ID NO:132的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:189的CDR1、SEQ ID NO:190的CDR2和SEQ ID NO:191的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:192的CDR1、SEQ ID NO:193的CDR2和SEQ ID NO:194的CDR3。在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:204的CDR1、SEQ ID NO:205的CDR2和SEQ ID NO:206的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:207的CDR1、SEQ ID NO:208的CDR2和SEQ ID NO:209的CDR3。

[0249] 在一些实施方案中,编码TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的核酸包含与SEQ ID NO:133、134、136或137中的任一个具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的核酸序列。在一些实施方案中,编码TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的核酸包含与SEQ ID NO:195、196、198或199中的任一个具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%序列同一性的核酸序列。在一些实施方案中,编码TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的核酸包含与SEQ ID NO:210、211、213或214中的任一个具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至

少95％或至少98％序列同一性的核酸序列。

[0250] 在多个实施方案中,对编码TCR的核酸序列进行密码子优化。

[0251] 在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽包含由GATA3 neoORF序列编码的至少一个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽包含由GATA3 neoORF序列编码的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽包含由GATA3 neoORF序列编码的至少一个氨基酸和由GATA3野生型序列编码的至少一个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽包含由GATA3 neoORF序列编码的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸和由GATA3野生型序列编码的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽包含由GATA3 neoORF序列编码的至少一个氨基酸和不由GATA3 neoORF序列编码的至少一个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽包含由GATA3 neoORF序列编码的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸和不由GATA3 neoORF序列编码的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA肽的每个氨基酸是由GATA3 neoORF序列编码的氨基酸。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中GATA3肽包含MLTGPPARV、KPKRDGYMF或ESKIMFATL的序列。

[0252] 在多个实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中人MHC由HLA-B07:02等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中人MHC由HLA-B08:01等位基因编码。

[0253] 在多个实施方案中,TCR与MHC:GATA3肽复合物结合,其中人MHC由HLA-B08:01等位基因编码,并且其中GATA3肽包含MLTGPPARV、KPKRDGYMF或ESKIMFATL的序列。

[0254] VIII.对BTK肽-MHC复合物具有特异性的TCR

[0255] BTK基因可以编码布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)蛋白,后者可能与B细胞的发育和成熟有关。BTK蛋白可以传送指示B细胞成熟并产生抗体的化学信号。

[0256] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:161和SEQ ID NO:176的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:179的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0257] 本文还提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01蛋白质复合的突变BTK肽;包含与SEQ ID NO:161、164、176或179具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合包含与SEQ ID NO:173或188具有至少70％序列同一性的区域的突变BTK肽。

[0258] 本文还提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自BTK的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:173或188具有至少90%序列同一性的区域。

[0259] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80%序列同一性的可变区。

[0260] 在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80%序列同一性的可变区。

[0261] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:159、162、174和177的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0262] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:160、163、175和178的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0263] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80%序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80%序列同一性的可变区。

[0264] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:159或174的CDR1、SEQ ID NO:160或175的CDR2和SEQ ID NO:161或176的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:162或177的CDR1、SEQ ID NO:163或178的CDR2和SEQ ID NO:164或179的CDR3。

[0265] 在一些实施方案中,所述表位包含点突变。在一些实施方案中,所述点突变是C481S突变。

[0266] 在多个实施方案中,对编码TCR的核酸序列进行密码子优化。

[0267] 在多个实施方案中,TCR与MHC:BTK肽复合物结合,其中BTK肽包含点突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:BTK肽复合物结合,其中BTK肽包含C481S点突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:BTK肽复合物结合,其中BTK肽包含SLLNYLREM的序列。

[0268] 在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:BTK肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0269] 在多个实施方案中,TCR与MHC:BTK肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码,并且其中BTK肽包含SLLNYLREM的序列。

[0270] IX.对EGFR肽-MHC复合物具有特异性的TCR

[0271] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自EGFR的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:449、SEQ ID NO:466、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:517的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:469、SEQ ID NO:486、SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:520的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0272] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变EGFR肽,其中所述TCR包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体。

[0273] 本文提供了分离的核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构

建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中所述TCR特异性结合与HLA-A02:01蛋白质复合的突变EGFR肽;包含与SEQ ID NO:449、466、483、500、517、452、469、486、503或520具有至少90％序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者特异性结合突变EGFR肽,该突变EGFR肽包含与SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531具有至少70％序列同一性的区域。

[0274] 本文提供了编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自EGFR的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自EGFR的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531具有至少90％序列同一性的区域。

[0275] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:449、466、483、500或517具有至少80％序列同一性的可变区。

[0276] 在一些实施方案中,所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:452、469、486、503或520具有至少80％序列同一性的可变区。

[0277] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:447、464、481、498、515、450、467、484、501和518的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0278] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:448、465、482、499、516、451、468、485、502和519的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0279] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:455、472、489、506或523具有至少80％序列同一性的可变区;并且所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:458、475、492、509或526具有至少80％序列同一性的可变区。

[0280] 在一些实施方案中,所述TCRα链构建体包含SEQ ID NO:447、464、481、498或515的CDR1,SEQ ID NO:448、465、482、499或516的CDR2,和SEQ ID NO:449、466、483、500或517的CDR3;并且所述TCRβ链构建体包含SEQ ID NO:450、467、484、501或518的CDR1,SEQ ID NO:451、468、485、502或519的CDR2,和SEQ ID NO:452、469、486、503或520的CDR3。

[0281] 在一些实施方案中,所述表位包含点突变。在一些实施方案中,所述点突变是T790M突变。在一些实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0282] 在多个实施方案中,对编码TCR的核酸序列进行密码子优化。

[0283] 在多个实施方案中,TCR与MHC:EGFR肽复合物结合,其中EGFR肽包含点突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:EGFR肽复合物结合,其中EGFR肽包含T790M点突变。在多个实施方案中,TCR与MHC:EGFR肽复合物结合,其中EGFR肽包含QLIMQLMPF、LIMQLMPFGC或MQLMPFGCLL的序列。

[0284] 在多个实施方案中,所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。在多个实施方案中,TCR与MHC:EGFR肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0285] 在多个实施方案中,TCR与MHC:EGFR肽复合物结合,其中人MHC由HLA-A02:01等位基因编码,并且其中EGFR肽包含QLIMQLMPF、LIMQLMPFGC或MQLMPFGCLL的序列。

[0286] 核酸或载体的递送

[0287] 可以将编码TCR的核酸或包含此类核酸的载体递送至宿主细胞以供表达和加工。

[0288] 诸如“转移”、“引入”或“转染”等术语在本文中可互换使用,并且涉及将核酸,特别是外源或异源核酸引入细胞中。

[0289] 可以用可与核酸关联的任何载体转染细胞,例如,通过与核酸形成复合物或形成将核酸包裹或封装在其中的囊泡,与裸核酸相比,导致核酸的稳定性提高。根据本公开有用的载体包括,例如,含脂质的载体,如阳离子脂质,脂质体,特别是阳离子脂质体,和胶束,以及纳米颗粒。阳离子脂质可与带负电荷的核酸形成复合物。根据本公开内容,可以使用任何阳离子脂质。

[0290] 在多个实施方案中,编码本文公开的TCR的核酸可操作地连接至启动子。此外,本公开提供了一种载体,例如质粒、穿梭载体、噬菌粒、粘粒、表达载体、逆转录病毒载体、腺病毒载体或颗粒,和/或将要用于基因治疗的载体,其包含一种或多种如上公开的核酸。“载体”是能够转运另一种核酸的核酸分子。载体包含核酸插入物,后者编码在细胞如宿主细胞中表达所需的多肽或蛋白质。对于本公开而言,插入物可以是编码TCR的核酸;TCR的α链或β链或两者。术语在载体中“并入”核酸序列可意指用包含所述核酸序列的插入物制备合适的表达载体。“表达载体”是当存在于适当的环境中时可以指导由该载体携带的一个或多个基因编码的蛋白质的表达的载体。“逆转录病毒”是具有RNA基因组的病毒。“γ逆转录病毒”是指逆转录病毒科的一个属。示例性的γ逆转录病毒包括但不限于小鼠干细胞病毒、鼠白血病病毒、猫白血病病毒、猫肉瘤病毒和禽网状内皮组织增殖病病毒。“慢病毒”是指能够感染分裂和非分裂细胞的逆转录病毒的一个属。慢病毒的几个实例包括HIV(人类免疫缺陷病毒:包括1型和2型HIV);马感染性贫血病毒;猫免疫缺陷病毒(FIV);牛免疫缺陷病毒(BIV);和猿猴免疫缺陷病毒(SIV)。编码核心病毒的载体也被称为“病毒载体”。有大量适用于本发明的可用病毒载体,包括为人类基因治疗应用而鉴定的载体,如Pfeifer和Verma(Pfeifer,A.和I.M.Verma.2001.Ann.Rev.Genomics Hum.Genet.2:177-211)中描述的那些。合适的病毒载体包括基于RNA病毒的载体,如逆转录病毒衍生的载体,例如莫洛尼鼠白血病病毒(MLV)衍生的载体,并且包括更复杂的逆转录病毒衍生的载体,例如慢病毒衍生的载体。HIV-1衍生的载体属于这一类别。其他实例包括衍生自HIV-2、FIV、马感染性贫血病毒、SIV和maedi/visna病毒的慢病毒载体。使用逆转录病毒和慢病毒载体以及包装细胞以用含有TCR转基因的病毒颗粒转导哺乳动物靶细胞的方法是本领域中公知的,并且先前已描述于,例如,美国专利8,119,772;Walchli等人,2011,PLoS One 6:327930;Zhao等人,J.Immunol.,2005,174:4415-4423;Engels等人,2003,Hum.Gene Ther.14:1155-68;Frecha等人,2010,Mol.Ther.18:1748-57;Verhoeyen等人,2009,Methods Mol.Biol.506:97-114。逆转录病毒和慢病毒载体构建体和表达系统也可商购获得。在一些实施方案中,使用病毒载体将编码对肽抗原具有特异性的TCRα链的非内源核酸序列引入造血祖细胞中。该病毒载体可以是逆转录病毒载体或慢病毒载体。该病毒载体还可以包含编码转导标志物的核酸序列。病毒载体的转导标志物是本领域中已知的,并且包括可以赋予抗药性的选择标记,或者可检测标记,如可以通过诸如流式细胞术等方法检测的荧光标记或细胞表面蛋白质。当病毒载体基因组包含将要在宿主细胞中作为单独的转录物表达的超过一个核酸序列时,病毒载体还可以在两个(或更多个)转录物之间包含允许双顺反子或多顺反子表达的附加序列。在病毒载体中使用的此类序列的实例包括内部核糖体进入位点(IRES)、弗林蛋白酶切割位点、病毒2A肽。其他载体也可以用于多核苷酸递送,包括DNA病毒载体,包括例如基于腺病毒

的载体和基于腺伴随病毒(AAV)的载体;衍生自单纯疱疹病毒(HSV)的载体,包括扩增子载体、复制缺陷型HSV和减毒的HSV(Krisky等人,1998,Gene Ther.5:1517-30)。其他载体包括衍生自杆状病毒和甲病毒的载体。(Jolly D J.1999.Emerging viral vectors.pp 209-40,于Friedmann T.编.1999.The development of human gene therapy.New York:Cold Spring Harbor Lab)。

[0291] 载体可包含允许核酸在宿主细胞中复制的核酸序列,如复制起点。载体还可包含一个或多个选择性标记基因和本领域普通技术人员已知的其他遗传元件。载体优选地是表达载体,其包含与允许表达所述核酸的序列可操作地连接的根据本发明的核酸。

[0292] 在一些实施方案中,本文提供了包含编码本文公开的TCR的核酸的载体。在一些实施方案中,该载体是自扩增RNA复制子、质粒、噬菌体、转座子、粘粒、病毒或病毒体。在一些实施方案中,该载体是病毒载体。在一些实施方案中,该载体衍生自逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺伴随病毒、疱疹病毒、痘病毒、甲病毒、痘苗病毒、乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒或其假型。在一些实施方案中,该载体是非病毒载体。在一些实施方案中,该非病毒载体是纳米颗粒、阳离子脂质、阳离子聚合物、金属纳米聚合物、纳米棒、脂质体、胶束、微泡、细胞穿透肽或脂球(liposphere)。

[0293] 本文提供了构建体,例如,编码TCR的α链和β链以供在细胞中表达的核酸构建体。在一些实施方案中,所述构建体包含一种或多种编码TCRα链和TCRβ链的多核苷酸。在一些实施方案中,将所述多核苷酸并入合适的载体中。在一些实施方案中,将编码α链和β链的多核苷酸并入同一载体中。在一些实施方案中,将编码α链和β链的多核苷酸并入不同的载体中,并且递送这两种载体以供在单个细胞中表达。

[0294] 在一些实施方案中,可以用编码TCR的核酸转导或转染细胞,其中该细胞能够表达TCR,并且该细胞用作治疗剂。在一些实施方案中,该细胞来源于受试者或宿主,其中该受试者或宿主是人。在一些实施方案中,该受试者或宿主包含在表位中具有突变的细胞,并且在该细胞中表达的TCR能够特异性结合具有突变的表位。在一些实施方案中,该细胞是淋巴细胞。在一些实施方案中,其为T淋巴细胞。在一些实施方案中,该细胞是淋巴细胞前体细胞。在一些实施方案中,该细胞是T淋巴细胞前体细胞。在一些实施方案中,该细胞是T淋巴细胞祖细胞。在一些实施方案中,该细胞是胸腺细胞。

[0295] 在一些实施方案中,所述T细胞是未成熟的T细胞。在一些实施方案中,所述T细胞是抗原幼稚T细胞。宿主细胞可以离体培养1、2、3、4、5天或更多天,以供监测,并在用编码TCR的多核苷酸转染或转导后回收。

[0296] X.新抗原

[0297] 本文公开的TCR对免疫原性新抗原是特异性的。在一些实施方案中,新抗原肽来自RAS。在一些实施方案中,新抗原肽来自GATA3。在一些实施方案中,新抗原肽来自BTK。在一些实施方案中,新抗原肽来自TMPRSS2:ERG。在一些实施方案中,将一种或多种新抗原肽加载到APC上,其中然后用加载肽的APC刺激T细胞以产生抗原特异性T细胞。在一些实施方案中,用于肽加载的APC是树突细胞。免疫原性新抗原序列可以通过本领域已知的任何合适的方法来鉴定。

[0298] 在多个实施方案中,新抗原包含表位。在动物和人类中,突变的表位在诱导免疫应答或激活T细胞方面都可能有效。在一些实施方案中,该表位包含突变。在一些实施方案中,

该突变选自点突变、剪接位点突变、移码突变、通读突变、基因融合突变及其任意组合。

[0299] 在一些实施方案中,所述表位的长度为至少8个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为至少16个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为8-25个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为8-12个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为16-25个氨基酸。在一些实施方案中,所述表位的长度为7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。

[0300] 在某些实施方案中,新抗原或其表位可以包含但不限于约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约26、约27、约28、约29、约30、约31、约32、约33、约34、约35、约36、约37、约38、约39、约40、约41、约42、约43、约44、约45、约46、约47、约48、约49、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约110、约120个或更多个氨基酸残基以及其中可得出的任何范围。在具体的实施方案中,新抗原或其表位等于或少于100个氨基酸。

[0301] 在一些实施方案中,MHC I类的新抗原或其表位的长度为13个或更少的残基,并且通常由约8至约11个残基,尤其是9或10个残基组成。在一些实施方案中,MHC II类的新抗原或其表位的长度为9-24个残基。

[0302] 在一些实施方案中,新抗原结合HLA蛋白(例如,HLA I类或HLA II类)。在特定实施方案中,新抗原以比相应的野生型肽更高的亲和力结合HLA蛋白。在特定实施方案中,新抗原肽或多肽的IC50至少低于5000nM、至少低于500nM、至少低于100nM、至少低于50nM或更低。

[0303] 在一些实施方案中,所述表位以比相应的野生型表位更高的亲和力与人MHC结合。在一些实施方案中,所述表位以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的K_D或IC_{50}与人MHC结合。在一些实施方案中,所述表位包含突变,其中该突变不存在于受试者的非癌细胞中。在一些实施方案中,所述表位由受试者的癌细胞的基因或表达的基因所编码。在一些实施方案中,所述TCR以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的K_D或IC_{50}与HLA-肽复合物结合。

[0304] 在一些实施方案中,新抗原肽的长度可以是约8至约50个氨基酸残基,或约8至约30、约8至约20、约8至约18、约8至约15或约8至约12个氨基酸残基。在一些实施方案中,新抗原肽的长度可以是约8至约500个氨基酸残基,或约8至约450、约8至约400、约8至约350、约8至约300、约8至约250、约8至约200、约8至约150、约8至约100、约8至约50或约8至约30个氨基酸残基。

[0305] 在一些实施方案中,新抗原肽的长度可以是至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50个或更多个氨基酸残基。在一些实施方案中,新抗原肽的长度可以是至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500个或更多个氨基酸残基。在一些实施方案中,新抗原肽的长度可以是至多8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50个或更少的氨基酸残基。在一些实施方案中,新抗原肽的长度可以是至多8、9、10、11、12、13、14、

15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500个或更少的氨基酸残基。

[0306] 在一些实施方案中,新抗原肽的总长度为至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22、至少23、至少24、至少25、至少26、至少27、至少28、至少29、至少30、至少40、至少50、至少60、至少70、至少80、至少90、至少100、至少150、至少200、至少250、至少300、至少350、至少400、至少450或至少500个氨基酸。

[0307] 在一些实施方案中,新抗原肽的总长度为至多8、至多9、至多10、至多11、至多12、至多13、至多14、至多15、至多16、至多17、至多18、至多19、至多20、至多21、至多22、至多23、至多24、至多25、至多26、至多27、至多28、至多29、至多30、至多40、至多50、至多60、至多70、至多80、至多90、至多100、至多150、至多200、至多250、至多300、至多350、至多400、至多450或至多500个氨基酸。

[0308] 在一些实施方案中,新抗原肽可以具有约0.5至约12、约2至约10或约4至约8的pI值。在一些实施方案中,新抗原肽可以具有至少4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5或更高的pI值。在一些实施方案中,新抗原肽可以具有至多4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5或更低的pI值。

[0309] 在一些实施方案中,新抗原肽可以具有约1pM至约1mM、约100pM至约500μM、约500pM至约10μM、约1nM至约1μM或约10nM至约1μM的HLA结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原肽可以具有至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、700、800、900μM或更高的HLA结合亲和力。在一些实施方案中,新抗原肽可以具有至多2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、700、800、900μM的HLA结合亲和力。

[0310] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可以包括诸如本领域公知的那些载体,例如甲状腺球蛋白、诸如人血清白蛋白的白蛋白、破伤风类毒素、聚氨基酸残基(诸如聚L-赖氨酸、聚L-谷氨酸)、流感病毒蛋白、乙型肝炎病毒核心蛋白等。

[0311] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可以通过末端-NH2酰化(例如通过烷酰基(C1-C20)或硫代羟乙酰基乙酰化)、末端羧基酰胺化(例如氨、甲胺等)进行修饰。在一些实施方案中,这些修饰可以提供用于与支持体或其他分子连接的位点。

[0312] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可以包含修饰,诸如但不限于糖基化、侧链氧化、生物素化、磷酸化、添加表面活性物质(例如脂质),或可以进行化学修饰,例如乙酰化等。此外,肽中的键可以是除了肽键之外的键,例如共价键、酯键或醚键、二硫键、氢键、离子键等。

[0313] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可包含置换以改变所得肽的物理性质(例如,稳定性或溶解性)。例如,可以通过用α-氨基丁酸(“B”)置换半胱氨酸(C)来修饰新抗原肽。由于其化学性质,半胱氨酸具有形成二硫键的倾向,并且在结构上充分改变肽以降低结合能力。用α-氨基丁酸置换C不仅可以缓解这个问题,而且在某些情况下实际上改善了结合和交叉结合能力。用α-氨基丁酸置换半胱氨酸可以发生在新抗原肽的任何残基上,例如在肽内表位或类似物的锚定或非锚定位置或肽的其他位置上。

[0314] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可包含氨基酸模拟物或非天然氨基酸残基,例如D-或L-萘丙氨酸;D-或L-苯基甘氨酸;D-或L-2-噻吩基丙氨酸;D-或L-1、-2、3-或4-芘基丙氨酸;D-或L-3噻吩基丙氨酸;D-或L-(2-吡啶基)-丙氨酸;D-或L-(3-吡啶基)-丙氨酸;D-或L-(2-吡嗪基)-丙氨酸;D-或L-(4-异丙基)-苯基甘氨酸;D-(三氟甲基)-苯基甘氨酸;D-(三氟-甲基)-苯丙氨酸;D-ρ-氟苯丙氨酸;D-或L-ρ-联苯基-苯丙氨酸;D-或L-ρ-甲氧基联苯基苯丙氨酸;D-或L-2-吲哚(烯丙基)丙氨酸;以及D-或L-烷基丙氨酸,其中烷基可以是取代或未取代的甲基、乙基、丙基、己基、丁基、戊基、异丙基、异丁基、仲丁基(sec-isotyl)、异戊基或非酸性氨基酸残基。非天然氨基酸的芳环包括例如噻唑基、噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、萘基、呋喃基、吡咯基和吡啶基芳环。具有各种氨基酸模拟物或非天然氨基酸残基的修饰肽是特别有用的,因为它们倾向于显示增加的体内稳定性。这样的肽还可以具有改善的保质期或制备性质。

[0315] 可以用多种方式测定肽稳定性。例如,肽酶和各种生物介质如人血浆和血清已经用于测定稳定性。参见,例如,Verhoef等人,Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinetics 11:291(1986)。使用25%人血清(v/v)测定方便地测定本文所述肽的半衰期。方案如下:将合并的人血清(AB型,非热灭活的)在使用前通过离心进行破坏。然后用RPMI-1640或另一种合适的组织培养基将血清稀释至25%。以预定的时间间隔,将少量反应溶液取出并添加至6%三氯乙酸(TCA)水溶液或乙醇中。将混浊的反应样品冷却(4℃)15分钟,然后进行旋转以使沉淀的血清蛋白成团。然后使用稳定性特异性色谱条件,通过反相HPLC确定肽的存在。

[0316] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可以通过重组DNA技术或化学合成经由合成而制备,或者可以从诸如原始肿瘤或病原生物体的天然来源中分离。表位可以单独合成或直接或间接地连接在肽中。尽管本文所述的新抗原肽基本上不含其他天然存在的宿主细胞蛋白质及其片段,但在一些实施方案中,该肽可以通过合成进行缀合以与天然片段或颗粒连接。

[0317] 在一些实施方案中,本文所述的新抗原肽可以用很多种方式制备。在一些实施方案中,可以根据常规技术在溶液中或在固体支持体上合成肽。各种自动合成器可商购获得,并可根据已知方案进行使用。(参见,例如,Stewart&Young,SOLID PHASE PEPTIDE SYNTHESIS,第2版,Pierce Chemical Co.,1984)。此外,可以使用化学连接将各个肽进行连接,以产生仍然在本发明范围内的较大的肽。

[0318] 或者,可以使用重组DNA技术,其中将插入表达载体中的编码肽的核苷酸序列转化或转染到合适的宿主细胞中,并在适于表达的条件下培养。这些方法通常是本领域已知的,如在Sambrook等人,MOLECULAR CLONING,A LABORATORY MANUAL,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(1989)中所概述的。因此,包含一个或多个本文所述的表位或由其组成的重组肽可以用于呈递合适的T细胞表位。

[0319] XI.药物组合物

[0320] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体来配制药物组合物,所述载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性剂加工成可药用的制品。合适的制剂可取决于选定的给药途径。任何公知的技术、载体和赋形剂均可作为如本领域所理解的合适的技术、载体和赋形剂。

[0321] 在一些情况下,将药物组合物配制成基于细胞的治疗剂,例如T细胞治疗剂。在一

些实施方案中,药物组合物包含基于肽的疗法、基于核酸的疗法、基于抗体的疗法和/或基于细胞的疗法。在一些实施方案中,药物组合物包含基于肽的治疗剂或基于核酸的治疗剂,其中该核酸编码多肽。组合物可包含对两种或更多种免疫原性抗原或新抗原肽具有特异性的T细胞。在一些实施方案中,可以用一种或多种附加疗法来补充T细胞特异性疗法。

[0322] 在一些实施方案中,药物组合物包含:编码本文公开的靶向新抗原的TCR的核酸,含有该核酸的载体,该核酸编码的蛋白质,或包含该核酸、蛋白质或载体的宿主细胞;以及药学上可接受的赋形剂或稀释剂。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含免疫调节剂或佐剂。在一些实施方案中,该免疫调节剂是细胞因子。在一些实施方案中,该佐剂是聚I:C。

[0323] 本文还提供了所述药物组合物在治疗免疫疾病或癌症中的用途。

[0324] 除了活性成分以外,药物组合物还可包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲液、稳定剂或本领域技术人员公知的其他物质。这样的物质应该是无毒的,并且不应干扰活性成分的功效。载体或其他物质的确切性质将取决于给药途径。可接受的载体、赋形剂或稳定剂是那些在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体、赋形剂或稳定剂,并且包括缓冲液,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵、苄索氯铵;苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(例如,Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂如TWEEN®、PLURONICS®或聚乙二醇(PEG)。

[0325] 可接受的载体对施用的患者而言在生理学上是可接受的,并且保持所施用的化合物的治疗特性。可接受的载体及其制剂一般性地描述于例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,A.Gennaro,Mack Publishing Co.,Easton,PA 1990)中。载体的一个实例是生理盐水。药学上可接受的载体是参与从一个器官或身体部分的给药部位到另一个器官或身体部分,或在体外测定系统中,携带或转运主题化合物的药学上可接受的物质、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。可接受的载体与制剂的其他成分相容,并且对被施用的受试者无害。可接受的载体也不应改变其他成分的比活性。

[0326] 在一个方面,本文提供了药学上可接受的或生理学上可接受的组合物,其包含与药物施用相容的溶剂(水性或非水性)、溶液、乳液、分散介质、包衣材料、等渗剂和吸收促进剂或延迟剂。因此,药物组合物或药物制剂是指适合于在受试者中药物使用的组合物。组合物可配制成与特定给药途径(即全身或局部)相容。因此,组合物包含适合于通过各种途径给药的载体、稀释剂或赋形剂。

[0327] 在一些实施方案中,药物组合物可以进一步包含可接受的添加剂,以改善组合物的稳定性。可接受的添加剂可以不改变活性剂例如免疫细胞的比活性。可接受的添加剂的实例包括但不限于糖,如甘露醇、山梨醇、葡萄糖、木糖醇、海藻糖、山梨糖、蔗糖、半乳糖、葡聚糖、右旋糖、果糖、乳糖及其混合物。可接受的添加剂可以与可接受的载体和/或赋形剂如

右旋糖组合。或者,可接受的添加剂的实例包括但不限于用来增加肽的稳定性并减少溶液的胶凝的表面活性剂,如聚山梨酯20或聚山梨酯80。表面活性剂可以以溶液的0.01%至5%的量添加至组合物中。这类可接受的添加剂的添加增加了组合物在储存中的稳定性和半衰期。

[0328] 在一些实施方案中,药物组合物包含治疗剂,该治疗剂是表达一种或多种编码T细胞受体的多核苷酸的T细胞。在一些实施方案中,药物组合物包含适合于细胞悬浮液的生理学上可接受的载体。

[0329] 药物组合物可以例如通过注射施用。用于注射的药物组合物包括水溶液(其为水溶性的)或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内给药,合适的载体包括生理盐水、抑菌水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)的溶剂或分散介质及其合适的混合物。例如,可通过使用诸如卵磷脂等涂层,在分散体的情况下通过维持所需的颗粒大小,以及通过使用表面活性剂来维持流动性。抗细菌剂和抗真菌剂包括,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸和硫柳汞。可在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇、山梨醇和氯化钠。所得的溶液可以被包装以供原样使用,或冻干;冻干的制品随后可在施用前与无菌溶液合并。对于静脉内注射,或在患处注射,活性成分将是肠胃外可接受的水溶液的形式,其无热原并具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员能够使用例如等渗媒介物如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸林格氏注射液来制备合适的溶液。根据需要,可包含防腐剂、稳定剂、缓冲液、抗氧化剂和/或其他添加剂。可通过将所需量的活性成分与以上列举的一种成分或成分的组合(如果需要)一起并入合适的溶剂中,然后过滤除菌,来制备无菌可注射溶液。通常,通过将活性成分并入含有碱性分散介质和以上列举的所需其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法可以是真空干燥和冷冻干燥,该方法从其先前过滤除菌的溶液得到活性成分加任何附加所需成分的粉末。

[0330] 例如,药物组合物可以常规地静脉内施用,例如通过注射单位剂量。对于注射,活性成分可以是肠胃外可接受的水溶液的形式,其基本不含热原,并具有合适的pH、等渗性和稳定性。可以使用例如等渗媒介物如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸林格氏注射液来制备合适的溶液。根据需要,可包含防腐剂、稳定剂、缓冲液、抗氧化剂和/或其他添加剂。另外,组合物可经由雾化施用。

[0331] 当考虑将药物组合物用于药品或本文提供的任何方法时,预期该组合物可基本不含热原,从而使得该组合物在施用于人类患者时不会引起炎性反应或不安全的变态反应。测试组合物的热原以及制备基本不含热原的组合物是本领域普通技术人员公知的,并且可以使用可商购获得的试剂盒来完成。

[0332] 可接受的载体可含有使吸收稳定、增加或延迟或者使清除增加或延迟的化合物。这样的化合物包括,例如,碳水化合物,如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;低分子量蛋白质;减少肽的清除或水解的组合物;或赋形剂或其他稳定剂和/或缓冲液。延迟吸收的试剂包括,例如,单硬脂酸铝和明胶。去污剂也可用来稳定或增加或减少药物组合物(包括脂质体载体)的吸收。为了防止被消化,可将化合物与组合物复合,以使其对酸和酶促水解具有抗性,或者可将化合物在适当的抗性载体如脂质体中复合。保护化合物免遭消化的手段是本领域已知的

(例如,Fix(1996)Pharm Res.13:1760 1764;Samanen(1996)J.Pharm.Pharmacol.48:119 135;和美国专利5,391,377)。

[0333] 药物组合物可以以与剂量制剂相容的方式并以治疗有效量施用。待施用的量取决于待治疗的受试者、受试者免疫系统利用活性成分的能力以及期望的结合能力的程度。需要施用的活性成分的精确量取决于从业者的判断,并且对于每个个体是特定的。用于初始施用和加强注射的合适方案也是不同的,但典型的是先初始施用,然后通过随后的注射或其他施用以一个或多个小时的间隔进行重复给药。或者,考虑足以维持血液浓度的连续静脉内输注。

[0334] 在一些实施方案中,本公开涉及一种免疫原性组合物,例如能够引发新抗原特异性应答(例如,体液或细胞介导的免疫应答)的药物组合物。在一些实施方案中,该免疫原性组合物包含与肿瘤特异性抗原或新抗原相对应的本文所述的新抗原治疗剂(例如,肽、多核苷酸、TCR、CAR、含有TCR或CAR的细胞、含有多肽的树突细胞、含有多核苷酸的树突细胞、抗体等)。

[0335] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物能够引起特异性细胞毒性T细胞应答、特异性辅助T细胞应答或B细胞应答。

[0336] 在一些实施方案中,抗原多肽或多核苷酸可以作为含有这类多肽或多核苷酸的抗原呈递细胞(例如,树突细胞)而提供。在其他实施方案中,这类抗原呈递细胞用来刺激用于患者的T细胞。在一些实施方案中,该抗原呈递细胞是树突细胞。在相关实施方案中,该树突细胞是用新抗原肽或核酸脉冲的自体树突细胞。该新抗原肽可以是产生适当T细胞应答的任何合适的肽。在一些实施方案中,该T细胞是CTL。在一些实施方案中,该T细胞是HTL。因此,本公开的一个实施方案是一种免疫原性组合物,其含有至少一种用一种或多种本文所述新抗原多肽或多核苷酸脉冲或加载的抗原呈递细胞(例如树突细胞)。在一些实施方案中,这样的APC是自体的(例如,自体树突细胞)。或者,从患者中分离的外周血单核细胞(PBMC)可以离体加载新抗原肽或多核苷酸。在相关实施方案中,将这样的APC或PBMC注射回患者体内。所述多核苷酸可以是能够转导树突细胞的任何合适的多核苷酸,从而导致新抗原肽的呈递和免疫的诱导。在一些实施方案中,这样的抗原呈递细胞(APC)(例如,树突细胞)或外周血单核细胞(PBMC)用来刺激T细胞(例如,自体T细胞或同种异体T细胞)。在相关实施方案中,该T细胞是CTL。在其他相关的实施方案中,该T细胞是HTL。在一些实施方案中,该T细胞是$CD8^+$T细胞。在一些实施方案中,该T细胞是$CD4^+$T细胞。然后将这样的T细胞注射到患者体内。在一些实施方案中,将CTL注射到患者体内。在一些实施方案中,将HTL注射到患者体内。在一些实施方案中,将CTL和HTL均注射到患者体内。任一治疗剂的施用可以同时或依次且以任何顺序进行。

[0337] 在一些实施方案中,本文所述的用于治疗性处置的药物组合物(例如免疫原性组合物)可被配制用于肠胃外、局部、经鼻、口服或外部给药。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物通过肠胃外施用,例如静脉内、皮下、皮内或肌肉内施用。在一些实施方案中,该组合物可以肿瘤内施用。可以在手术切除部位施用该组合物以诱导对肿瘤的局部免疫应答。在一些实施方案中,本文描述了用于肠胃外施用的组合物,其包含新抗原肽的溶液,并且将免疫原性组合物溶解或悬浮在可接受的载体例如水性载体中。可以使用多种水性载体,例如水、缓冲水、0.9%盐水、0.3%甘氨酸、透明质酸等。这些组合物可以通过常规的公

知灭菌技术灭菌,或者可以过滤除菌。所得的水溶液可以被包装以供原样使用,或冻干,在施用前将冻干的制品与无菌溶液合并。该组合物可含有为接近生理条件所需的药学上可接受的辅助性物质,如pH调节剂和缓冲剂、张度调节剂、润湿剂等,例如乙酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。

[0338] 佐剂增加对抗原的免疫应答的能力通常体现为免疫介导的反应的显著增加或疾病症状的减少。例如,体液免疫的增加可以体现为针对抗原的抗体滴度的显著增加,并且T细胞活性的增加可以体现为增加的细胞增殖或细胞毒性或细胞因子分泌。佐剂还可以改变免疫应答,例如,通过将主要为体液或2型T辅助细胞的应答改变为主要为细胞或1型T辅助细胞的应答。

[0339] 合适的佐剂是本领域已知的(参见WO2015/095811),并且包括但不限于聚(I:C)、聚-ICLC、STING激动剂、1018ISS、铝盐、Amplivax、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、GM-CSF、IC30、IC31、咪喹莫特、ImuFact IMP321、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、JuvImmune、LipoVac、MF59、单磷酰脂质A、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、PepTel®.载体系统、PLG微粒、瑞喹莫德、SRL172、病毒小体和其他病毒样颗粒、YF-17D、VEGF trap、R848、β-葡聚糖、Pam3Cys、Pam3CSK4、衍生自皂苷的Aquila的QS21刺激子(Aquila Biotech,Worcester,Mass.,USA)、分枝杆菌提取物和合成细菌细胞壁模拟物以及其他专有佐剂,如Ribi的Detox.Quil或Superfos。已经描述了几种对树突细胞特异性的免疫佐剂(Dupuis M等人,Cell Immunol.1998;186(1):18-27;Allison A C;Dev Biol Stand.1998;92:3-11)(Mosca等人,Frontiers in Bioscience,2007;12:4050-4060)(Gamvrellis等人,Immunol&Cell Biol.2004;82:506-516)。也可以使用细胞因子。几种细胞因子与影响树突细胞向淋巴组织迁移(例如TNF-α)、加速树突细胞成熟为T淋巴细胞的有效抗原呈递细胞(例如,GM-CSF、PGE1、PGE2、IL-1、IL-1β、IL-4、IL-6和CD40L)(美国专利5,849,589,其通过引用整体并入本文)以及充当免疫佐剂(例如,IL-12)(Gabrilovich D I等人,J Immunother Emphasis Tumor Immunol.1996(6):414-418)直接相关。

[0340] 还报道了CpG免疫刺激性寡核苷酸在治疗环境中增强佐剂的效果。不受理论束缚,CpG寡核苷酸通过经由Toll样受体(TLR)(主要是TLR9)激活先天(非适应性)免疫系统起作用。CpG触发的TLR9活化增强对多种抗原的抗原特异性体液和细胞应答,该抗原包括肽或蛋白质抗原、活病毒或杀死的病毒、树突细胞免疫原性药物组合物、自体细胞免疫原性药物组合物和预防性及治疗性免疫原性药物组合物二者中的多糖缀合物。重要的是,它增强了树突细胞的成熟和分化,从而导致增强的TH1细胞的活化和强细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的生成,即使在不存在CD4+T细胞帮助的情况下。即使在诸如明矾或不完全弗氏佐剂(IFA)等通常促进TH2偏倚的佐剂的存在下,由TLR9刺激所诱导的TH1偏倚也得以维持。当与其他佐剂一起配制或共同施用或在制剂如微粒、纳米颗粒、脂质乳剂或类似制剂中时,CpG寡核苷酸显示出甚至更大的佐剂活性,这对于在抗原相对较弱时诱导强烈应答尤其有用。它们还可以加速免疫应答并使抗原剂量能够降低,在一些试验中与不含CpG的全剂量免疫原性药物组合物具有相当的抗体应答(Arthur M.Krieg,Nature Reviews,Drug Discovery,5,2006年6月,471-484)。美国专利6,406,705描述了组合使用CpG寡核苷酸、非核酸佐剂和抗原来诱导抗原特异性免疫应答。一种可商购获得的CpG TLR9拮抗剂是Mologen(Berlin,DE)的

dSLIM(双茎环免疫调节剂),其为本文所述的药物组合物的组分。还可以使用其他TLR结合分子,如RNA结合TLR7、TLR8和或TLR9。

[0341] 有用的佐剂的其他实例包括但不限于化学修饰的CpG(例如CpR,Idera)、聚(I:C)(例如聚I:CI2U)、聚IC:LC、非CpG细菌DNA或RNA、针对TLR8的ssRNA40以及免疫活性小分子和抗体,如环磷酰胺、舒尼替尼、贝伐珠单抗、西乐葆(Celebrex)、NCX-4016、西地那非、他达拉非、伐地那非、索拉非尼、XL-999、CP-547632、帕唑帕尼、ZD2171、AZD2171、伊匹木单抗、曲美木单抗和SC58175,它们可以治疗性地和/或作为佐剂起作用。可用于本发明上下文中的佐剂和添加剂的量和浓度可由技术人员容易地确定,而无需过多的实验。另外的佐剂包括集落刺激因子,如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF,沙格司亭)。

[0342] 在一些实施方案中,根据本公开的免疫原性组合物可包含超过一种不同的佐剂。此外,本发明包括药物组合物,其包含任何佐剂物质,包括上述任何佐剂及其组合。在一些实施方案中,该免疫原性组合物包含新抗原治疗剂(例如,肽、多核苷酸、TCR、CAR、含有TCR或CAR的细胞、含有多肽的树突细胞、含有多核苷酸的树突细胞、抗体等),并且佐剂可以以任何合适的顺序单独施用。

[0343] 脂化可以分为几种不同的类型,如N-肉豆蔻酰化、棕榈酰化、GPI-锚添加、异戊烯化和几种其他类型的修饰。N-肉豆蔻酰化是肉豆蔻酸酯(C14饱和酸)与甘氨酸残基的共价附接。棕榈酰化是长链脂肪酸(C16)与半胱氨酸残基的硫酯连接。GPI-锚添加是通过酰胺键的糖基-磷脂酰肌醇(GPI)连接。异戊烯化是类异戊二烯脂质(例如法呢基(C-15)、香叶酰香叶酰(C-20))与半胱氨酸残基的硫醚连接。其他类型的修饰可包括通过半胱氨酸的硫原子的S-二酰基甘油的附接、经由丝氨酸或苏氨酸残基的O-辛酰基缀合、与半胱氨酸残基的S-archaeol缀合以及胆固醇附接。

[0344] 用于生成脂化肽的脂肪酸可包括C2至C30饱和的、单不饱和的或多不饱和的脂肪酰基。示例性脂肪酸可包括棕榈酰基、肉豆蔻酰基、硬脂酰基和癸酰基。在一些情况下,具有佐剂性质的脂质部分附接至目的多肽,以在不存在外源佐剂的情况下引发或增强免疫原性。脂化肽或脂肽可以被称为自身佐剂脂肽。上文和本文其他地方描述的任何脂肪酸可以引发或增强目的多肽的免疫原性。可以引发或增强免疫原性的脂肪酸可包括棕榈酰基、肉豆蔻酰基、硬脂酰基、月桂酰基、辛酰基和癸酰基。

[0345] 可以将诸如裸肽或脂化肽的多肽并入脂质体中。有时,可以将脂化肽并入脂质体中。例如,脂化肽的脂质部分可以自发地整合到脂质体的脂双层中。因此,脂肽可以呈现于脂质体的“表面”上。

[0346] 脂质体也可以用来将核酸递送到细胞中。目的核酸包含编码T细胞受体的一个或多个序列。脂质体可用来递送DNA或RNA。脂质体可用来递送并入到载体中的核酸。该核酸可以是50-200,000个核苷酸长,或者可以是100-500,000个核苷酸长,或者可以是20-500,000个核苷酸长。适合并入制剂中的示例性脂质体包括但不限于多层囊泡(MLV)、寡层囊泡(OLV)、单层囊泡(UV)、小单层囊泡(SUV)、中等尺寸单层囊泡(MUV)、大单层囊泡(LUV)、巨单层囊泡(GUV)、多泡囊泡(MVV)、通过反相蒸发法制备的单层或寡层囊泡(REV)、通过反相蒸发法制备的多层囊泡(MLV-REV)、稳定的多层囊泡(SPLV)、冷冻和解冻的MLV(FATMLV)、通过挤出法制备的囊泡(VET)、通过弗式压碎器制备的囊泡(FPV)、通过融合制备的囊泡(FUV)、脱水-再水化囊泡(DRV)和泡沫体(BSV)。

[0347] 取决于制备方法,脂质体可以是单层或多层的,并且可以在尺寸上不等,直径范围为约0.02μm至大于约10μm。脂质体可以吸附许多类型的细胞,然后释放并入的试剂(例如,本文所述的肽)。在一些情况下,脂质体与靶细胞融合,由此脂质体的内容物随后排空到靶细胞中。脂质体可以被吞噬细胞内吞。内吞作用之后可以是脂质体脂质的溶酶体内降解和包封剂的释放。

[0348] 本文提供的脂质体还可包含载体脂质。在一些实施方案中,该载体脂质是磷脂。能够形成脂质体的载体脂质包括但不限于二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、磷脂酰胆碱(PC;卵磷脂)、磷脂酸(PA)、磷脂酰甘油(PG)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰丝氨酸(PS)。其他合适的磷脂还包括二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱(DMPC)、二棕榈酰基磷脂酰甘油(DPPG)、二硬脂酰基磷脂酰甘油(DSPG)、二肉豆蔻酰基磷脂酰甘油(DMPG)、二棕榈酰磷脂酸(DPPA);二肉豆蔻酰磷脂酸(DMPA)、二硬脂酰磷脂酸(DSPA)、二棕榈酰基磷脂酰丝氨酸(DPPS)、二肉豆蔻酰基磷脂酰丝氨酸(DMPS)、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸(DSPS)、二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻酰基磷脂酰乙醇胺(DMPE)、二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)等或其组合。在一些实施方案中,脂质体还包含调节脂质体形成的甾醇(例如胆固醇)。载体脂质可以是任何已知的非磷酸极性脂质。

[0349] 可以使用已知的技术将药物组合物包封在脂质体内。可生物降解的微球也可以用作本发明药物组合物的载体。

[0350] 药物组合物可以在脂质体或微球(或微粒)中施用。制备用于施用于患者的脂质体和微球的方法是本领域技术人员已知的。基本上,将材料溶解在水溶液中,加入适当的磷脂和脂质以及表面活性剂(如果需要),并且按照需要对材料进行透析或超声处理。

[0351] 由聚合物或蛋白质形成的微球体是本领域技术人员公知的,并且可以适合于通过胃肠道直接进入血流。或者,可以并入化合物并植入微球或微球复合物,以供在数天至数月的时间内缓慢释放。

[0352] 基于细胞的免疫原性药物组合物也可以施用于受试者。例如,基于抗原呈递细胞(APC)的免疫原性药物组合物可以使用如本领域所理解的任何已知的技术、载体和赋形剂配制。APC包括单核细胞、单核细胞衍生的细胞、巨噬细胞和树突细胞。有时,基于APC的免疫原性药物组合物可以是基于树突细胞的免疫原性药物组合物。

[0353] 基于树突细胞的免疫原性药物组合物可通过本领域已知的任何方法制备。在一些情况下,可以通过离体或体内方法制备基于树突细胞的免疫原性药物组合物。该离体方法可包括使用以本文所述的多肽离体脉冲的自体DC,以在施用于患者之前激活或加载DC。该体内方法可包括使用与本文所述的多肽相偶联的抗体靶向特异性DC受体。基于DC的免疫原性药物组合物可以进一步包含DC激活剂,如TLR3、TLR-7-8和CD40激动剂。基于DC的免疫原性药物组合物可以进一步包含佐剂和药学上可接受的载体。

[0354] 佐剂可用来增强在接受免疫原性药物组合物的患者中引发的免疫应答(体液和/或细胞应答)。有时,佐剂可引发Th1型应答。其他时候,佐剂可引发Th2型应答。Th1型应答的特征可在于产生诸如IFN-γ等细胞因子,相反,Th2型应答的特征可在于产生诸如IL-4、IL-5和IL-10等细胞因子。

[0355] 在一些方面,基于脂质的佐剂,如MPLA和MDP,可以与本文公开的免疫原性药物组合物一起使用。例如,单磷酰脂质A(MPLA)是引起脂质体抗原向特异性T淋巴细胞的呈递增

加的佐剂。另外,胞壁酰二肽(MDP)也可以作为合适的佐剂与本文所述的免疫原性药物制剂一起使用。

[0356] 佐剂还可包含刺激分子,如细胞因子。细胞因子的非限制性实例包括:CCL20、α-干扰素(IFNα)、β-干扰素(IFNβ)、γ-干扰素(IFNγ)、血小板衍生生长因子(PDGF)、TNFα、GM-CSF、表皮生长因子(EGF)、皮肤T细胞吸引趋化因子(CTACK)、表皮胸腺表达趋化因子(TECK)、粘膜相关上皮细胞趋化因子(MEC)IL-12、IL-15,、IL-28、MHC、CD80、CD86、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-18、MCP-1、MIP-la、MIP-1-、IL-8、L-选择蛋白、P-选择蛋白、E-选择蛋白、CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、LFA-1、VLA-1、Mac-1、pl50.95、PECAM、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、CD2、LFA-3、M-CSF、G-CSF、IL-18的突变体形式、CD40、CD40L、血管生长因子、成纤维细胞生长因子、IL-7、神经生长因子、血管内皮生长因子、Fas、TNF受体、Fit、Apo-1、p55、WSL-1、DR3、TRAMP、Apo-3、AIR、LARD、NGRF、DR4、DRS、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2、DR6、胱天蛋白酶ICE、Fos、c-jun、Sp-1、Ap-1、Ap-2、p38、p65Rel、MyD88、IRAK、TRAF6、IκB、无活性NIK、SAP K、SAP-I、JNK、干扰素应答基因、NFκB、Bax、TRAIL、TRAILrec、TRAILrecDRC5、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、RANK LIGAND、Ox40、Ox40 LIGAND、NKG2D、MICA、MICB、NKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2E、NKG2F、TAPI和TAP2。

[0357] 其他佐剂包括:MCP-1、MIP-la、MIP-lp、IL-8、RANTES、L-选择蛋白、P-选择蛋白、E-选择蛋白、CD34、GlyCAM-1、MadCAM-1、LFA-1、VLA-1、Mac-1、pl50.95、PECAM、ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、CD2、LFA-3、M-CSF、G-CSF、IL-4、IL-18的突变体形式、CD40、CD40L、血管生长因子、成纤维生长因子、IL-7、IL-22、神经生长因子、血管内皮生长因子、Fas、TNF受体、Fit、Apo-1、p55、WSL-1、DR3、TRAMP、Apo-3、AIR、LARD、NGRF、DR4、DR5、KILLER、TRAIL-R2、TRICK2、DR6、胱天蛋白酶ICE、Fos、c-jun、Sp-1、Ap-1、Ap-2、p38、p65Rel、MyD88、IRAK、TRAF6、IκB、无活性NIK、SAP K、SAP-1、JNK、干扰素应答基因、NFκB、Bax、TRAIL、TRAILrec、TRAILrecDRC5、TRAIL-R3、TRAIL-R4、RANK、RANK LIGAND、Ox40、Ox40 LIGAND、NKG2D、MICA、MICB、NKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2E、NKG2F、TAP1、TAP2及其功能片段。

[0358] 在一些方面,佐剂可以是toll样受体的调节剂。toll样受体调节剂的实例包括TLR9激动剂,并且不限于toll样受体的小分子调节剂,如咪喹莫特。有时,佐剂选自细菌类毒素、聚氧丙烯-聚乙二醇嵌段聚合物、铝盐、脂质体、CpG聚合物、水包油乳液或其组合。有时,佐剂是水包油乳液。水包油乳液可包含至少一种油和至少一种表面活性剂,其中油和表面活性剂是可生物降解的(可代谢的)且生物相容的。乳液中的油滴直径可小于5μm,甚至可具有亚微米级直径,这些小尺寸通过微流化器实现以提供稳定的乳液。尺寸小于220nm的小液滴可以进行过滤除菌。

[0359] 在一些情况下,免疫原性药物组合物可包括载体和赋形剂(包括但不限于缓冲液、碳水化合物、甘露醇、蛋白质、多肽或氨基酸如甘氨酸、抗氧化剂、抑菌剂、螯合剂、悬浮剂、增稠剂和/或防腐剂)、水、油(包括石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等)、盐溶液、右旋糖和甘油水溶液、调味剂、着色剂和其他可接受的添加剂、佐剂或粘合剂,达到近似的生理条件所需的其他药学上可接受的辅助物质,如pH缓冲剂、张度调节剂、乳化剂、润湿剂等。赋形剂的实例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干燥脱脂乳、甘油、丙二醇、水、乙醇等。在另一种情况下,药物制品基本上不含防腐剂。在其他情况下,药物制品可含有至

少一种防腐剂。应当认识到,虽然本领域普通技术人员已知的任何合适的载体可用于施用本文所述的药物组合物,但载体的类型将根据给药模式而不同。

[0360] 免疫原性药物组合物可包括防腐剂,如硫柳汞或2-苯氧基乙醇。在一些情况下,免疫原性药物组合物基本上不含(例如,<10μg/mL)汞物质,例如,不含硫柳汞。α-生育酚琥珀酸酯可用作汞化合物的替代物。

[0361] 为了控制张度,免疫原性药物组合物中可包含生理盐,如钠盐。其他盐可包括氯化钾、磷酸二氢钾、磷酸二钠和/或氯化镁等。

[0362] 免疫原性药物组合物可具有200mOsm/kg至400mOsm/kg、240-360mOsm/kg或290-310mOsm/kg的重量摩尔渗透压浓度。

[0363] 免疫原性药物组合物可包含一种或多种缓冲液,如Tris缓冲液;硼酸盐缓冲液;琥珀酸盐缓冲液;组氨酸缓冲液(特别是含有氢氧化铝佐剂);或柠檬酸盐缓冲液。在一些情况下,缓冲液以5-20或10-50mM包含在内。

[0364] 免疫原性药物组合物的pH可以是约5.0至约8.5、约6.0至约8.0、约6.5至约7.5或约7.0至约7.8。

[0365] 免疫原性药物组合物可以是无菌的。免疫原性药物组合物可以是无热原的,例如,每剂量含有<1EU(内毒素单位,标准量度),且每剂量可为<0.1EU。该组合物可以不含麸质。

[0366] 免疫原性药物组合物可包含去污剂,例如,聚氧乙烯失水山梨醇酯表面活性剂(称为"吐温")或辛苯聚醇(如辛苯聚醇-9(Triton X-100)或叔辛基苯氧基聚乙氧基乙醇)。去污剂可以仅以痕量存在。免疫原性药物组合物可包含各自小于1mg/mL的辛苯聚醇-10和聚山梨醇酯80。痕量的其他残余组分可以是抗生素(例如新霉素、卡那霉素、多粘菌素B)。

[0367] 免疫原性药物组合物可在本领域公知的合适的媒介物中配制成无菌溶液或悬浮液。药物组合物可以通过常规的公知灭菌技术灭菌,或者可以过滤除菌。所得的水溶液可以被包装以供原样使用,或冻干,在施用前将冻干的制品与无菌溶液合并。

[0368] 例如包含活性剂(如本文公开的免疫细胞)的药物组合物与一种或多种佐剂组合可以配制成具有一定的摩尔比。例如,可以使用活性剂如本文所述的免疫细胞与一种或多种佐剂组合的约99:1至约1:99的摩尔比。在一些情况下,活性剂如本文所述的免疫细胞与一种或多种佐剂组合的摩尔比的范围可选自约80:20至约20:80;约75:25至约25:75、约70:30至约30:70、约66:33至约33:66、约60:40至约40:60;约50:50;以及约90:10至约10:90。活性剂如本文所述的免疫细胞与一种或多种佐剂组合的摩尔比可以是约1:9,并且在一些情况下可以是约1:1。活性剂如本文所述的免疫细胞与一种或多种佐剂组合,可以一起配制在同一剂量单位中,例如一个小瓶、栓剂、片剂、胶囊、气雾剂喷剂中;或者每种药剂、形式和/或化合物可以配制在单独的单位中,例如两个小瓶、两个栓剂、两个片剂、两个胶囊、一个片剂和一个小瓶、气雾剂喷剂等中。

[0369] 在一些情况下,免疫原性药物组合物可与附加药剂一起施用。附加药剂的选择可以至少部分地取决于所治疗的病况。附加药剂可包括,例如,检查点抑制剂,如抗PD1、抗CTLA4、抗PD-L1、抗CD40或抗TIM3剂(例如,抗PD1、抗CTLA4、抗PD-L1、抗CD40或抗TIM3抗体);或对病原体感染(例如病毒感染)具有治疗效果的任何药剂,包括,例如,用来治疗炎性状况的药物,如NSAID,例如,布洛芬、萘普生、对乙酰氨基酚、酮洛芬或阿司匹林。例如,检查点抑制剂可以是PD-1/PD-L1激动剂,其选自:纳武单抗(ONO-4538/BMS-936558,MDX1106,

OPDIVO)、派姆单抗(MK-3475,KEYTRUDA)、pidilizumab(CT-011)和MPDL3280A(ROCHE)。作为另一个实例,制剂可以另外含有一种或多种补充剂,如维生素C、E或其他抗氧化剂。

[0370] 包含活性剂如本文所述的免疫细胞与一种或多种佐剂的组合的药物组合物可以使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制,该生理学上可接受的载体包括赋形剂、稀释剂和/或助剂,例如促进将活性剂加工成可以施用的制剂的载体。合适的制剂可以至少部分依赖于所选的给药途径。本文所述的药剂可以使用多种给药途径或模式(包括口服、颊部、局部、直肠、经皮、经粘膜、皮下、静脉内和肌肉内施用,以及通过吸入)递送至患者。

[0371] 活性剂可以被配制用于肠胃外给药(例如,通过注射,例如,团注或连续输注),并且可以在安瓿、预填充注射器、小体积输注中或在添加防腐剂的多剂量容器中以单位剂量形式呈现。该组合物可以采取诸如油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,例如在水性聚乙二醇中的溶液。

[0372] 对于可注射制剂,媒介物可以选自本领域已知合适的那些,包括水溶液或油性悬浮液或乳液(具有麻油、玉米油、棉子油或花生油),以及酏剂,甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液,以及类似的药物媒介物。该制剂还可包含可生物相容的、可生物降解的聚合物组合物,如聚(乳酸-共-乙醇酸)。这些材料可以制成微米球或纳米球,负载药物,并进一步包覆或衍生化以提供优异的持续释放性能。适用于眼周或眼内注射的媒介物包括,例如,治疗剂在注射级水、脂质体及适合于亲脂性物质的媒介物中的悬浮液。用于眼周或眼内注射的其他媒介物是本领域公知的。

[0373] 在一些情况下,药物组合物按照常规程序配制成适合于对人体静脉内施用的药物组合物。一般而言,用于静脉内给药的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。当需要时,该组合物还可以包含增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因以减轻注射部位的疼痛。通常,成分分开供应或混合在一起以单位剂型供应,例如,作为在指示活性剂的量的密封容器如安瓿或小药囊(sachette)中的干冻干粉或无水浓缩物。当通过输注施用组合物时,其可以用含有无菌药物级水或盐水的输注瓶分配。当通过注射施用组合物时,可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿以使成分可以在给药前混合。

[0374] 当通过注射施用时,活性剂可以在水性溶液中配制,特别是在生理上相容的缓冲液如Hanks溶液、林格液或生理盐水缓冲液中配制。该溶液可含有配制用剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在另一个实施方案中,药物组合物不包含佐剂或其他任何为了增强免疫应答而添加的物质。

[0375] 除了先前描述的制剂外,活性剂也可以被配制成贮库型(depot)制品。这样的长效制剂可通过植入或经皮递送(例如皮下或肌肉内)、肌肉内注射或使用透皮贴剂来施用。因此,例如,药剂可以与合适的聚合物材料或疏水材料(例如,在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者配制为微溶的衍生物,例如,配制为微溶的盐。

[0376] 在一些情况下,包含一种或多种药剂的药物组合物在局部施用或在特定感染部位处或附近注射时发挥局部和区域效应。例如粘性液体、溶液、悬浮液、基于二甲亚砜(DMSO)的溶液、脂质体制剂、凝胶、胶冻、乳膏、洗剂、软膏、栓剂、泡沫剂或气雾喷剂的直接局部应用可用于局部施用,以产生例如局部和/或区域效应。用于这类制剂的药学上适合的媒介物包括例如低级脂肪族醇、聚二醇(例如,甘油或聚乙二醇)、脂肪酸酯、油、脂肪、硅氧烷等。这

类制品还可以包含防腐剂(例如,对羟基苯甲酸酯)和/或抗氧化剂(例如,抗坏血酸和生育酚)。另外参见Dermatological Formulations:Percutaneous absorption,Barry(Ed.),Marcel Dekker Incl,1983。在另一个实施方案中,包含转运体、载体或离子通道抑制剂的局部/外用制剂用来治疗表皮或粘膜病毒感染。

[0377] 药物组合物可含有佐剂,如亲水性或亲脂性胶凝剂、亲水性或亲脂性活性剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、芳香剂、填充剂、防晒剂、气味吸收剂和染料。这些各种佐剂的量是在所考虑的领域中常规使用的量,并且例如为组合物总重量的约0.01%至约20%。根据它们的性质,可将这些佐剂引入脂肪相、水相和/或脂质囊泡中。

[0378] XII.治疗方法

[0379] 本文提供了使用以上公开的任何核酸、包含以上公开的任何核酸序列的载体、由以上公开的任何核酸编码的蛋白质或以上公开的宿主细胞来制备用于治疗免疫疾病或癌症的药物的方法。

[0380] 本文还提供了治疗患有疾病、病症或病况的受试者的方法。治疗方法可包括向患有疾病、病症或病况的受试者施用本文公开的药物组合物。本公开提供了包括免疫原性疗法的治疗方法。提供了治疗疾病(如癌症或病毒感染)的方法。方法可包括向受试者施用有效量的包含免疫原性抗原特异性T细胞的药物组合物。在一些实施方案中,该抗原包括肿瘤抗原。

[0381] 在一些实施方案中,治疗患有疾病或病况的受试者的方法包括向该受试者施用本文公开的药物组合物。在一些实施方案中,该方法是一种预防对癌症疗法的抗性的方法,其中该方法包括向有需要的受试者施用本文公开的药物组合物。在一些实施方案中,该方法是一种诱导免疫应答的方法,其中该方法包括向有需要的受试者施用本文公开的药物组合物。在一些实施方案中,该免疫应答是体液应答。在一些实施方案中,该免疫应答是细胞毒性T细胞应答。

[0382] 在一些实施方案中,所述受试者患有癌症,其中该癌症选自黑素瘤、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌和慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0383] 在一些实施方案中,该受试者患有对于抗雌激素疗法具有抗性的乳腺癌。在一些实施方案中,该乳腺癌表达具有突变的雌激素受体。在一些实施方案中,该受试者患有对于依鲁替尼疗法具有抗性的CLL。在一些实施方案中,该CLL表达具有突变如C481S突变的布鲁顿酪氨酸激酶。在一些实施方案中,该受试者患有对酪氨酸激酶抑制剂具有抗性的肺癌。在一些实施方案中,该肺癌表达具有突变如T790M、L792F或C797S突变的表皮生长因子受体(EGFR)。

[0384] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用至少一种附加治疗剂或治疗方式。在一些实施方案中,所述至少一种附加治疗剂或治疗方式是手术、检查点抑制剂、抗体或其片段、化疗剂、辐射、疫苗、小分子、T细胞、载体和APC、多核苷酸、溶瘤病毒或其任意组合。在一些实施方案中,所述至少一种附加治疗剂是抗PD-1剂和抗PD-L1剂、抗CTLA-4剂或抗CD40剂。在一些实施方案中,在施用本文公开的药物组合物之前、同时或之后施用所述附加治疗剂。

[0385] 在一些其他方面,本文提供了药物组合物在制备用于治疗的药物中的用途。在一些实施方案中,治疗方法包括向受试者施用有效量的特异性识别免疫原性新抗原肽的T细

胞。在一些实施方案中,治疗方法包括向受试者施用有效量的特异性识别免疫原性新抗原肽的TCR,例如在T细胞中表达的TCR。

[0386] 在一些实施方案中,所述癌症选自癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤、白血病、鳞状细胞癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状上皮癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、黑素瘤、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、头颈癌、结直肠癌、直肠癌、软组织肉瘤、卡波西肉瘤、B细胞淋巴瘤(包括低等级/滤泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞(SL)NHL、中等级/滤泡性NHL、中等级弥漫性NHL、高等级免疫原性NHL、高等级淋巴细胞NHL、高等级小型非裂解细胞NHL、大肿块疾病NHL、套细胞淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴母细胞白血病(ALL)、骨髓瘤、毛细胞白血病、慢性成髓细胞白血病和移植后淋巴增生性疾病(PTLD),与斑痣性错构瘤病、水肿、Meigs综合征相关的异常血管增生,及其组合。

[0387] 本公开的方法可以用来治疗本领域已知的任何类型的癌症。通过本公开的方法治疗的癌症的非限制性实例可包括黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、胰腺腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌)、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤和其他肿瘤性恶性肿瘤。

[0388] 另外,本文提供的疾病或病况包括使用本发明的治疗方法可抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。在一些实施方案中,通过本公开的治疗方法治疗的癌症选自癌、鳞状癌、腺癌、肉瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结直肠癌、生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食管癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液系统癌症、白血病、淋巴瘤、神经瘤及其组合。在一些实施方案中,通过本公开的方法治疗的癌症包括,例如,癌、鳞状癌(例如子宫颈管、眼睑、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌头、喉和食道的癌症)和腺癌(例如,前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈管、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺和卵巢的癌症)。在一些实施方案中,将通过本公开的方法治疗的癌症进一步包括肉瘤(例如,肌原性肉瘤)、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤。在一些实施方案中,将通过本公开的方法治疗的癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是结直肠癌。

[0389] 在一些实施方案中,将用本公开的药物组合物治疗的患者或患者群体患有实体瘤。在一些实施方案中,该实体瘤是黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或Merkel细胞癌。在一些实施方案中,将用本公开的药物组合物治疗的患者或患者群体患有血液系统癌症。在一些实施方案中,患者患有血液系统癌症,如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓样白血病(“AML”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,待治疗的患者或患者群体的癌症选自卵巢癌、肺癌和黑素瘤。

[0390] 根据本公开可以预防和/或治疗的癌症的具体实例包括但不限于以下:肾癌、肾脏癌、多形性胶质母细胞瘤、转移性乳腺癌;乳腺癌;乳腺肉瘤;神经纤维瘤;神经纤维瘤病;小儿肿瘤;神经母细胞瘤;恶性黑素瘤;表皮癌;白血病,例如但不限于急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞性白血病,如成髓细胞性、早幼粒细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性和红白血病,以及骨髓增生异常综合征;慢性白血病,例如但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病;真性红细胞增多症;淋巴瘤,例如但不限于霍奇金病、非霍奇金病;多发性骨髓瘤,例如但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;意义不明的单克隆丙种球蛋白病;良性单克隆丙种球蛋白病;重链病;骨癌和结缔组织肉瘤,例如但不限于骨骼肉瘤、骨髓瘤骨病、多发性骨髓瘤、胆脂瘤诱发的骨肉瘤、佩吉特骨病、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;脑瘤,例如但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非神经胶质瘤、听神经鞘瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、小管性乳腺癌、乳头状乳腺癌、佩吉特病(包括青少年佩吉特病)和炎性乳腺癌;肾上腺癌,例如但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;甲状腺癌,例如但不限于乳头状或滤泡状甲状腺癌、髓样甲状腺癌和间变性甲状腺癌;胰腺癌,例如但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、VIP瘤、分泌促生长素抑制素的肿瘤以及类癌或胰岛细胞瘤;垂体癌,例如但不限于库欣病、分泌催乳素的肿瘤、肢端肥大症和尿崩症;眼癌,例如但不限于眼黑素瘤,如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤,以及视网膜母细胞瘤;阴道癌,如鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤;外阴癌,如鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;宫颈癌,例如但不限于鳞状细胞癌和腺癌;子宫癌,例如但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌,例如但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、胚细胞瘤和基质肿瘤;食管癌,例如但不限于鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;胃癌,例如但不限于腺癌、蕈状(息肉样)、溃疡性、浅表扩散、弥散性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;结肠癌;结直肠癌;KRAS突变结直肠癌;结肠癌;直肠癌;肝癌,例如但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤;胆囊癌,如腺癌;胆管癌,例如但不限于乳头状、结节状和弥漫性;肺癌,如KRAS突变的非小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;肺癌;睾丸癌,例如但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典(典型)、精细胞癌、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊瘤),前列腺癌,例如但不限于雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性前列腺癌、腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;松果体癌;口腔癌,例如但不限于鳞状细胞癌;基底癌;唾液腺癌,例如但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;咽癌,例如但不限于鳞状细胞癌和疣状;皮肤癌,例如但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤,浅表扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、痣样恶性黑素瘤、肢端着色斑性黑素瘤;肾癌,例如但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或子宫);肾癌;维尔姆斯瘤;膀胱癌,例如但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。另外,癌症包括粘液肉瘤、骨原性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细

胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌。

[0391] 癌症包括但不限于B细胞癌症,例如,多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重链病(例如α链疾病、γ链疾病及μ链疾病)、良性单克隆丙种球蛋白病和免疫细胞淀粉样变性、黑素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌(例如,转移性、激素难治性前列腺癌)、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、周围神经系统癌、食管癌、宫颈癌、子宫癌或子宫内膜癌、口腔或咽部的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织的癌症等。适用于本公开所涵盖的方法的癌症类型的其他非限制性实例包括人类肉瘤和癌,例如,纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、肝癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、骨癌、脑瘤、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤;白血病,例如,急性淋巴细胞白血病及急性髓细胞性白血病(成髓细胞性、早幼粒细胞性、粒单核细胞性、单核细胞性和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病及慢性淋巴细胞白血病);以及真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病及非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和重链病。在一些实施方案中,通过本公开的方法确定其表型的癌症是上皮癌,例如但不限于膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、妇科癌症、肾癌、喉癌、肺癌、口腔癌、头颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或皮肤癌。在其他实施方案中,该癌症是乳腺癌、前列腺癌、肺癌或结肠癌。在另外其他的实施方案中,该上皮癌是非小细胞肺癌、非乳头状肾细胞癌、宫颈癌、卵巢癌(例如,浆液性卵巢癌)或乳腺癌。上皮癌可以用各种其他方式表征,包括但不限于浆液性、子宫内膜样、粘液性、透明细胞、布伦纳型(brenner)或未分化的。在一些实施方案中,本公开用于淋巴瘤或其亚型(包括但不限于套细胞淋巴瘤)的治疗、诊断和/或预后。淋巴组织增生性病症也被认为是增殖性疾病。

[0392] 在一些实施方案中,所述受试者患有对于抗雌激素疗法具有抗性的乳腺癌、为MSI乳腺癌、为转移性乳腺癌、为Her2阴性乳腺癌、为Her2阳性乳腺癌、为ER阴性乳腺癌、为ER阳性乳腺癌或其任意组合。

[0393] 在一些实施方案中,该乳腺癌表达具有突变的雌激素受体。

[0394] 在一些实施方案中,所述癌症是复发性或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是三阴性乳腺癌(TNBC)。

[0395] 本文提供的药物组合物可单独使用或与常规治疗方案如手术、放射、化学疗法和/或骨髓移植(自体、同基因、同种异体或无关)联合使用。

[0396] 在一些实施方案中,除包含免疫原性治疗剂的药物组合物外,还可以施用至少一种或多种化疗剂。在一些实施方案中,所述一种或多种化疗剂可属于不同类别的化疗剂。

[0397] 在实施本文提供的治疗或使用方法时,可以将治疗有效量的药物组合物施用于患有疾病或病况的受试者。治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其他因素而广泛不同。

[0398] 受试者可以是,例如,哺乳动物、人、孕妇、老年人、成年人、青少年、青春期前儿童、儿童、幼儿、婴儿、新生儿或新生婴儿。受试者可以是患者。在一些情况下,受试者可以是人。在一些情况下,受试者可以是儿童(即青春期以下的年轻人)。在一些情况下,受试者可以是婴儿。在一些情况下,受试者可以是配方奶粉喂养的婴儿。在一些情况下,受试者可以是加入临床研究的个体。在一些情况下,受试者可以是实验室动物,例如哺乳动物或啮齿动物。在一些情况下,受试者可以是小鼠。在一些情况下,该受试者可以是肥胖的或超重的受试者。

[0399] 在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式进行了治疗。在一些实施方案中,受试者先前已经用放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种进行了治疗。在一些实施方案中,受试者已经用一、二、三、四或五线先前疗法进行了治疗。在一些实施方案中,先前的疗法是细胞毒性疗法。

[0400] 在一些实施方案中,可以用本文公开的方法治疗的疾病或病况是细胞的异常生长。在一些实施方案中,可以用本文公开的方法治疗的疾病或病况是癌症。在一些实施方案中,该癌症是恶性癌症。在一些实施方案中,该癌症是良性癌症。在一些实施方案中,该癌症是侵袭性癌症。在一些实施方案中,该癌症是实体瘤。在一些实施方案中,该癌症是液体癌症。

[0401] 本公开的方法可以用来治疗本领域已知的任何类型的癌症。通过本公开的方法治疗的癌症的非限制性实例包括黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、胰腺腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌)、食管癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤和其他肿瘤性恶性肿瘤。

[0402] 另外,本文提供的疾病或病况包括使用本发明的治疗方法可抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。在一些实施方案中,通过本公开的治疗方法治疗的癌症选自癌、鳞状癌、腺癌、肉瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结直肠癌、生殖器区域的鳞状细胞癌、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食管癌、头颈癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、肉瘤、血液系统癌症、白血病、淋巴瘤、神经瘤及其组合。在一些实施方案中,通过本公开的方法治疗的癌症包括,例如,癌、鳞状癌(例如子宫颈管、眼睑、结膜、阴道、肺、口腔、皮肤、膀胱、舌头、喉和食道的癌症)和腺癌(例如,前列腺、小肠、子宫内膜、子宫颈管、大肠、肺、胰腺、食道、直肠、子宫、胃、乳腺和卵巢的癌症)。在一些实施方案中,将通过本公开的方法治疗的癌症进一步包括肉瘤(例如,肌原性肉瘤)、白血病、神经瘤、黑素瘤和淋巴瘤。在一些实施方案中,将通过本公开的方法治疗的癌症是乳腺癌。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,将通过本公开的治疗方法治疗的癌症是结直肠癌。

[0403] 在一些实施方案中,将用本公开的药物组合物治疗的患者或患者群体患有实体瘤。在一些实施方案中,该实体瘤是黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或Merkel细胞癌。在一些实施方案中,将用本公开的药物组合物治疗的患者或患者群体患有血液系统癌症。在一

些实施方案中,患者患有血液系统癌症,如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓样白血病(“AML”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,待治疗的患者或患者群体的癌症选自卵巢癌、肺癌和黑素瘤。

[0404] 根据本公开可以预防和/或治疗的癌症的具体实例包括但不限于以下:肾癌、肾脏癌、多形性胶质母细胞瘤、转移性乳腺癌;乳腺癌;乳腺肉瘤;神经纤维瘤;神经纤维瘤病;小儿肿瘤;神经母细胞瘤;恶性黑素瘤;表皮癌;白血病,例如但不限于急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞性白血病,如成髓细胞性、早幼粒细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性和红白血病,以及骨髓增生异常综合征;慢性白血病,例如但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病;真性红细胞增多症;淋巴瘤,例如但不限于霍奇金病、非霍奇金病;多发性骨髓瘤,例如但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;意义不明的单克隆丙种球蛋白病;良性单克隆丙种球蛋白病;重链病;骨癌和结缔组织肉瘤,例如但不限于骨骼肉瘤、骨髓瘤骨病、多发性骨髓瘤、胆脂瘤诱发的骨肉瘤、佩吉特骨病、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;脑瘤,例如但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非神经胶质瘤、听神经鞘瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤;乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、小管性乳腺癌、乳头状乳腺癌、佩吉特病(包括青少年佩吉特病)和炎性乳腺癌;肾上腺癌,例如但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;甲状腺癌,例如但不限于乳头状或滤泡状甲状腺癌、髓样甲状腺癌和间变性甲状腺癌;胰腺癌,例如但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、VIP瘤、分泌促生长素抑制素的肿瘤以及类癌或胰岛细胞瘤;垂体癌,例如但不限于库欣病、分泌催乳素的肿瘤、肢端肥大症和尿崩症;眼癌,例如但不限于眼黑素瘤,如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤,以及视网膜母细胞瘤;阴道癌,如鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤;外阴癌,如鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;宫颈癌,例如但不限于鳞状细胞癌和腺癌;子宫癌,例如但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌,例如但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、胚细胞瘤和基质肿瘤;食管癌,例如但不限于鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;胃癌,例如但不限于腺癌、蕈状(息肉样)、溃疡性、浅表扩散、弥散性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;结肠癌;结直肠癌;RAS突变结直肠癌;结肠癌;直肠癌;肝癌,例如但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤;胆囊癌,如腺癌;胆管癌,例如但不限于乳头状、结节状和弥漫性;肺癌,如RAS突变的非小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;肺癌;睾丸癌,例如但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性、经典(典型)、精细胞癌、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊瘤),前列腺癌,例如但不限于雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素依赖性前列腺癌、腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;松果体癌;口腔癌,例如但不限于鳞状细胞癌;基底癌;唾液腺癌,例如但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;咽癌,例如但不限于鳞状细胞癌和疣状;皮肤癌,例如但不限于基底细胞癌、鳞状细

胞癌和黑素瘤,浅表扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、痣样恶性黑素瘤、肢端着色斑性黑素瘤;肾癌,例如但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或输尿管(uterer));肾癌;维尔姆斯瘤;膀胱癌,例如但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。另外,癌症包括粘液肉瘤、骨原性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌。

[0405] 在一些实施方案中,通过施用包含识别与受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的RAS突变表位的TCR的药物组合物,治疗在RAS基因中具有突变的受试者的癌症,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。在一些实施方案中,该药物组合物包含编码TCR的核酸序列。在一些实施方案中,该核酸是DNA或RNA。在一些实施方案中,该核酸是编码具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区的TCR的信使RNA,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。在一些实施方案中,该药物组合物包含载体,该载体包含编码TCR的核酸序列并且能够驱动TCR的表达,其中该TCR识别与由受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的RAS突变表位,并且其中该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。在一些实施方案中,该药物组合物包含细胞,该细胞包含编码TCR的核酸序列,该TCR识别与由受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的RAS突变表位,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。在一些实施方案中,向患有癌症的受试者施用包含TCR的药物组合物,该TCR识别与由受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的RAS突变表位,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列,其中所述癌症选自胆道腺癌、膀胱移行细胞癌、乳腺癌、宫颈腺癌、结肠腺癌、结肠腺瘤、神经母细胞瘤(自主神经节)、急性髓样白血病、慢性髓样白血病、慢性髓单核细胞白血病、幼年型髓单核细胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、肝细胞癌、大细胞癌、非小细胞癌、导管癌、内分泌肿瘤、前列腺腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、血管肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、横纹肌肉瘤、粘液瘤、恶性纤维组织细胞瘤、多形性肉瘤、生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性癌、滤泡性癌、乳头状癌和Hurthle细胞癌。

[0406] 在一些实施方案中,通过施用包含识别与受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的GATA3突变表位的TCR的药物组合物,治疗在GATA3基因中具有突变的受试者的癌症,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。在一些实施方案中,治疗在GATA3基因中具有突变的受试者的乳腺癌。

[0407] 在一些实施方案中,通过施用包含识别与受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的EGFR突变表位的TCR的药物组合物,治疗在EGFR基因中具有突变的受试者的癌症,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。在一些实施方案中,通过施用包含识别与受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的TMPRSS2:ERG突变表位的TCR的药物组合物,治疗在TMPRSS2:ERG基因中具有突变的受试者的癌症,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。

[0408] 在一些实施方案中,通过施用包含识别与受试者的HLA等位基因编码的MHC蛋白复合的BTK突变表位的TCR的药物组合物,治疗在BTK基因中具有突变的受试者的癌症,该TCR具有TCRα链可变区和TCRβ链可变区,该可变区具有本文公开的氨基酸序列。

[0409] 虽然本文已经显示并描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员显

而易见的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本发明的过程中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本发明的范围,由此涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

[0410] 实施例

[0411] 实施例1:用于抗原特异性T细胞鉴定和验证的工作流程

[0412] 在该实施例中,描述了产生和使用抗原肽特异性TCR的示例性工作流程。图1展示了该工作流程的图形表示。图2详述了工作流程过程的示例性时间线,开始于从受试者获得和培养PBMC,然后将PBMC在过夜培养中稳定,并在肽和细胞因子的存在下孵育;单核细胞衍生的和DC衍生的抗原呈递细胞(APC)帮助响应于由APC呈递的肽抗原而诱导T细胞;在10天至2周之间,抗原特异性T细胞扩充,并针对抗原特异性和活化进行分选(例如,CD8+标志物表达指示细胞毒性T淋巴细胞的生成)。活化的抗原反应性T细胞含有抗原特异性TCR。

[0413] 简言之,使用肽合成仪合成了包含突变靶表位的突变肽(例如,突变TMPRSS2:ERG、RAS、BTK和GATA3肽)。合成的肽用来加载APC,以刺激来自健康供体外周血单核细胞(PBMC)样品的T细胞。来自携带目的新抗原的患者的PBMC也可用来获得新抗原特异性T细胞。与负载有肽的APC一起孵育后,通过流式细胞术分析T细胞群体。使用流式细胞术分离抗原特异性T细胞(图1、2、4A、5、6、8F、8G、9、10A、10B、11、13、15、16A和16B)。使用10x Genomics Single Cell V(D)J系统对分离的抗原特异性T细胞进行单细胞TCR测序,以对分离的抗原特异性TCR的序列进行概况分析。使用Cell Ranger™分析管线分析测序读取,并选择TCR的候选序列进行进一步分析和功能测定(图1、6A、10A、10B、11、13、15和16A和16B)。

[0414] 为了分析TCR功能性,将编码包含靶突变表位的TMPRSS2:ERG、RAS、BTK或GATA3肽的载体或mRNA转导到HEK293T或A375细胞中,以产生表达抗原的细胞系。在慢病毒载体中,用编码候选TCR的核酸(图3A)转导Jurkat细胞、TCRβ缺陷型Jurkat细胞或来自健康供体的PBMC。示例性载体显示于图3B中。图4B、6A和6B、10C-10F、11和13显示了对表达TCR的载体转导的细胞的功能测定。将表达TMPRSS2:ERG、RAS、BTK和GATA3抗原的细胞系与TCR转导的Jurkat细胞、TCRβ缺陷型Jurkat细胞或来自健康供体的PBMC共培养,以进行抗原识别测定,以分析候选TCR的功能性(图7A-7B、8A-8E、10A-10F、12B和14)。

[0415] 实施例2:获得抗原特异性T细胞

[0416] 利用体外T细胞诱导来扩充抗原特异性T细胞。将健康人类供体PBMC接种在24孔板的每个孔中的AIM V培养基(Invitrogen)中。孵育24小时后,将突变肽(TMPRSS2:ERG、RAS、BTK或GATA3)、TNF-α、IL-1β、PGE1和IL-7添加到孔中。每2天将培养基更换为新鲜培养基。在第10至20天评价并分离抗原特异性T细胞(图2)。

[0417] 实施例3:HLA-多聚体染色和分选

[0418] 通过将HLA-多聚体染色与2种不同的荧光染料缀合的重组HLA(HLA-A02.01、HLA-A03.01或HLA-A11.01)多聚体与新抗原肽组合,检测了新抗原特异性T细胞。抗CD8、抗CD4、抗CD19、抗CD16、抗CD14、抗CD56和抗体以及活/死IR染料(Invitrogen)用于细胞表面染色。$CD8^+$T细胞被鉴定为$CD8^+CD4^-CD19^-CD16^-CD14^-CD56^-IR^-$(图1、2、4A、5、6A、8F、8G、9、10A、10B、11、13、15、16A和16B)。对于分选,将最多5×10^6个细胞与1-20μg多聚体在100μL PBS+0.5%人血清中孵育。使用抗体和活/死IR染料将细胞染色另外30分钟。染色后,将细胞洗涤两次

并在PBS+0.5％人血清中稀释。对活/死IR染料阴性细胞进行门控,并在FACSAria细胞分选仪(BD Biosciences)上分选$CD8^+$/多聚体$^+$T细胞。

[0419] 实施例4:抗原特异性TCR的深度测序

[0420] 将抗原特异性T细胞分选为PBS与2％FBS(Hyclone Defined)的混合物,并使用10x Genomics V(D)J试剂盒对来自单个T细胞的RNA进行遗传条形码化。RNA文库按照制造商的方案制备。使用ILLUMINA的MiSeq平台对所得文库进行测序。然后使用10x Genomics分析软件分析测序数据,以获得成对的TCRα和β序列。基于具有共同TCRα和/或TCRβ的细胞的频率鉴定优势克隆(图1、6、8F、8G、10A、10B、11、13、15和16A)。

[0421] 实施例5:抗原特异性TCR基因合成和克隆

[0422] 图3A表示并入了TCRα链和TCRβ链构建体的示例性载体设计的示图;其中如图所示,在具有上游调节元件的载体中,TCRα链和β链构建体包含编码每个TCR alpha(α)链和TCR beta(α)链的可变区(V)、多样性区((D),仅在β链构建体中)、连接区(J)和恒定区(C)的核酸序列,该上游调节元件包含表达并入的核酸序列所必需的元件,包括例如启动子(例如图中示出的EF1a区域),该载体进一步并入了F2A和P2A蛋白水解切割位点以及编码嘌呤霉素抗性的序列(Puro),用于嘌呤霉素介导的选择。慢病毒载体是从pCDH-EF1-T2A-Puro(SBI system bioscience)构建的。通过插入TCRβ可变区,随后插入TCRβ小鼠恒定区、弗林蛋白酶切割位点、SGSG连接体、F2A位点、TCRα可变区、TCRα恒定区、T2A位点和嘌呤霉素抗性基因,生成抗原特异性TCR慢病毒载体(图3A和3B)。

[0423] 实施例6:转染和转导

[0424] 通过293T细胞的瞬时转染来制备编码抗原特异性TCR的慢病毒。在用7μg慢病毒载体、7μg包装质粒混合物(pPAX和pMD2.G)、28μL的Fugene(Promega)和1mL的Opti-MEM(Gibco)转染前16小时,将细胞以7×10^6个细胞接种到10cm板上。转染后一天更换培养基。转染后72小时,将上清液收获并浓缩10倍。

[0425] 用浓缩的编码TCR序列的慢病毒转导Jurkat细胞或PBMC。洗涤Jurkat细胞,并将其重悬于含有polybrene和10％FBS的RPMI-1640中。将100μL培养基中的5×10^5个CD8-Jurkat细胞接种于96孔板的每孔中,并加入25μL浓缩的慢病毒。将细胞以2400转/分钟(rpm)离心1小时,并在CO_2培养箱中孵育。再次用含有polybrene和FBS的新鲜培养基和25μL浓缩慢病毒转导细胞。第二次转导后24小时,将培养基更换为含10％FBS和Pen/Strep的RPMI-1640。在转导后第4天开始嘌呤霉素处理(1μg/ml)。

[0426] 实施例7:TCR转导的Jurkat与HLA-肽的结合

[0427] 为了评价TCR转导,将转导的Jurkat细胞用荧光染料缀合的多聚体(HLA-新抗原)、抗CD8抗体、抗mTCR恒定区抗体和活/死IR染料进行染色。通过流式细胞术测量mTCR和多聚体阳性细胞(图4B、6A、6B、10A-10F、11和13)。

[0428] 实施例8:靶细胞的肽加载

[0429] 对于外源肽脉冲,将1×10^6个T2、293T或A375细胞与10pg/mL人β_2-微球蛋白(Calbiochem)和滴定量的范围为1×10^{-5}M至1×10^{-12}M的RAS或GATA3肽在37℃和5％CO_2下孵育2小时,用10^{-5}M流感肽GIL(流感基质蛋白$_{58-66}$GILGFVTL,Metabion)脉冲处理的T2细胞用作阴性对照。洗涤后,将加载有肽的T2细胞在IL-2释放测定中使用(图6B、7、8、12E和14)。

[0430] 实施例9:表达新抗原的靶细胞

[0431] 对于表达内源抗原的靶细胞,用编码TMPRSS2::ERG、BTK、GATA3或KRAS突变肽的慢病毒载体转导1×10^6个HEK293或A375细胞。用培养基(含10%FBS的DMEM)中的嘌呤霉素(1μg/ml)选择转导的靶细胞。

[0432] 实施例10:IL-2释放测定

[0433] 为了研究特异性,可以将T细胞克隆(50μL中的2.5×10^5个细胞)与HEK293T、HLA-A03.01转导的A375或HLA-A11.01转导的A375细胞系(50μL中的5×10^4个细胞)和TMPRSS2::ERG、BTK、GATA3或KRAS突变肽新抗原一起孵育。下图展示了在图中所示的相应TCR情况下的IL2释放测定结果:图6B、7A、7B、8E、10C、12A、12B和14)。共培养24小时后,收获培养上清液,并使用V-PLEX Human IL-2测定(Meso Scale Discovery)通过标准MSD评估IL-2浓度。

[0434] 实施例11:IFN-γ释放试验

[0435] 为了研究特异性,将T细胞克隆(100μL中的2×10^3个细胞)与表达TMPRSS2::ERG、BTK、GATA3或KRAS突变肽新抗原的细胞系一起孵育。共培养24小时后,收获培养上清液,并使用OptEIA™ Human IFN-γSet(BD Biosciences Pharmingen)通过标准ELISA进行评估。

[0436] 实施例12:细胞毒性测定

[0437] T细胞克隆的细胞毒活性可以在标准4小时51-铬释放测定中进行分析。简言之,可以用100μCi $Na_2{}^{51}CrO_4$(ICN Biochemicals)标记1×10^6个靶细胞1-1.5小时。^{51}Cr标记的靶细胞可以与T细胞一起在含12%FCS的RPMI 1640中培养。为了测定功能亲合力,可以将1×10^4个T细胞添加到1×10^3个加载有滴定量的TMPRSS2::ERG、BTK、GATA3或KRAS突变肽新抗原的肽脉冲的T2细胞中,它们以10:1的恒定E:T比给出。

[0438] 在37℃下共培养4小时后,可以收集50μL上清液,并可以在γ计数器中测量放射性。特异性裂解的百分比可以计算如下:100×(实验释放-自发释放/最大释放-自发释放)。自发释放可以通过在不存在效应细胞的情况下孵育靶细胞来评估。为了计算相对裂解百分比,可以将最大特异性裂解百分比设置为参考值100%,并且可以计算与该参考值相对应的相应值。为了确定半数最大裂解,可以将相对裂解百分比相对于肽浓度作图。曲线与50%相对裂解交叉时的肽浓度可以作为半数最大裂解值。

[0439] 实施例13:细胞杀伤试验

[0440] 将RAS-新抗原特异性重组TCR转导到PBMC中,并分析其杀死癌细胞系的能力(图8A、8B)。被杀死的表达重组TCR的细胞显示出比对照高30%以上的癌细胞系杀伤。具有小鼠恒定区的修饰重组TCR(rTCR)从SFFV启动子表达,并在来自健康供体的PBMC中达到了30%的新抗原特异性TCR转导产率。SW620细胞系用作天然表达KRAS G12V突变的靶细胞。通过慢病毒转导将HLA-A11:01引入SW620细胞系中。将rTCR转导的PBMC与表达或不表达HLA-A11:01的两种不同的SW620细胞株共培养6小时。然后收获上清液和细胞,以分析细胞因子分泌和凋亡。

[0441] 共培养6小时后,与未转导的SW620(Ras^{mut}细胞系)相比,对于HLA-A11:01转导的SW620细胞系(Ras^{mut}细胞系+HLA-A11:01)组检测到显著更高水平的IFNγ、IL-2和TNFα。这表明,rTCR PBMC可以特异性识别在接近真实肿瘤模型的细胞系的HLA-A11:01上含有G12V突变的RAS肽。另外,与对照相比,在HLA-A11:01转导的SW620细胞系中观察到显著更高百分比的胱天蛋白酶-3(凋亡标记物)阳性细胞。因此,rTCR转导的PBMC不仅可以分泌细胞因子(IFNγ、IL-2和TNFα),而且可以在功能上特异性地杀死靶细胞。

[0442] 在一些实例中,通过以下步骤评估细胞毒性活性:将表达对特异HLA上的突变RAS肽具有特异性的TCR的T细胞与表达相应HLA的突变RAS肽转导的靶癌细胞共培养,并确定靶细胞的相对生长,以及具体测量靶癌细胞中的凋亡标志物膜联蛋白V(图8C、8D、10D、10E)。将靶癌细胞工程改造为表达突变肽以及适当的MHC-I等位基因。模拟转导的靶细胞(即不表达突变肽)用作阴性对照。还转导所述细胞以稳定表达GFP,从而跟踪靶细胞的生长。转导用作效应细胞的来自健康供体的PBMC,以表达对突变RAS肽具有特异性的TCR。模拟转导的细胞用作阴性对照。在含有膜联蛋白V检测试剂的培养基中,将靶细胞与不同数量的效应细胞共培养72小时。使用IncuCyte S3仪器随时间测量GFP信号和膜联蛋白V信号。通过大小排阻滤除源自效应细胞的膜联蛋白V信号。靶细胞的生长和死亡分别被表示为随时间推移的GFP和膜联蛋白V面积(mm^2)。图8C证明了如通过TCR/CD8+:靶标比所确定的TCR水平与靶细胞生长的高度逆相关(上图)。类似地,更高的TCR水平与更高的膜联蛋白V阳性靶细胞相关,表明凋亡的靶细胞数目更高。这表明在用RAS TCR4破坏靶细胞方面具有高度的特异性和效率。

[0443] 在一些实例中,在TCR克隆之前评估细胞毒活性。将针对特定HLA上的突变RAS肽诱导的T细胞与表达相应HLA并加载有一定范围浓度的RAS突变肽的突变靶癌细胞共培养(图8F、8G)。靶癌细胞中的相对生长和凋亡标志物膜联蛋白V均特异性地测量。还转导靶细胞以稳定表达GFP,从而跟踪靶细胞的生长。使用IncuCyte S3仪器随时间测量GFP信号和膜联蛋白V信号。通过大小排阻滤除源自效应细胞的膜联蛋白V信号。靶细胞的生长和死亡分别被表示为随时间推移的GFP和膜联蛋白V面积(mm^2)。对于与没有肽和/或野生型肽相比在低肽浓度下表现出细胞毒性的T细胞,可以如上所述进行TCR测序。关于图8F和图8G(右上角的图)所示实验中显示的数据,T细胞的细胞毒性显示出对肽的良好剂量响应性,如在指定时间内对于较高肽剂量有较低GFP表达细胞所示。逆相关性表明,使用较高量的肽刺激T细胞上的TCR,观察到靶细胞生长的较高抑制,这由较低的GFP阳性细胞所证实。这表明,T细胞在限制靶细胞进展中显示出高TCR特异性和有效性。

[0444] 实施例14:开发的重组TCR的总结

[0445] 本实施例提供了开发的TCR的详细信息。表1提供了本文所述的TCR的概况,表2提供了具体的氨基酸和编码序列。

[0446] 表1.

[0447]

TCR 名称	基因	突变	等位基因	TCRβ CDR3	TCR 与肽-MHC 结合	确定 TCR 与肽-MHC 结合的方法	
						多聚体命中	Jurkat 和/或 PBMC 的 IL-2 释放
RAS TCR-1	KRAS	G12V, G12D, G12C	A02:01	SARDRGLVSLPSVEAFF	-	-	-
RAS TCR-2	KRAS	G12V, G12D, G12C	A02:01	ASYLSGSIYNEQFF	-	-	-
RAS TCR-3	KRAS	G12V	A11:01	ASSYSTERGTIY	是	是	是
RAS TCR-4	KRAS	G12V	A11:01	ASSLADIYEQY	是	是	是
RAS TCR-5	KRAS	G12V	A03:01	CASSARNDEAFF	是	是	是
RAS TCR-6	KRAS	G12V	A03:01	CASSLGDSEQYF	是	是	Jurkat 释放 IL-2
RAS TCR-7	KRAS	G12C	A03:01	CASSQRSNTGELFF	是	是	是
RAS TCR-8	KRAS	G12V	A11:01	CASGGRDSTDTQYF	是	是	Jurkat 释放 IL-2
RAS TCR-10	KRAS	G12C	A11:01	ASSTSFWEVNTEAF	是	-	Jurkat 释放 IL-2
RAS TCR-11	KRAS	G12C	A11:01	ASSKRGWPYEQY	是	-	Jurkat 释放 IL-2
RAS TCR-12	KRAS	G12C	A11:01	ASSLADIYEQY	-	-	-
RAS TCR-13	KRAS	G12D	A03:01	ASSSTDRIEAF	-	-	-
RAS TCR-14	KRAS	G12D	A03:01	ASTTFKTGRAIEKLF	-	-	-
RAS TCR-15	KRAS	G12D	A03:01	ASSSRGHSGTEAF	-	-	-
RAS TCR-16	KRAS	G12D	A03:01	ASSSRGHSGTEAF	-	-	-
RAS TCR-17	KRAS	G12D	A03:01	ATYKVGDEQF	-	-	-
RAS TCR-18	KRAS	G12D	A11:01	ASSDWLAGAKDEQY	-	-	-
RAS TCR-19	KRAS	G12V	A03:01	ASSLVASNEQF	-	-	-

[0448]

RAS TCR-20	KRAS	G12V	A11:01	ASSLGLLLYNEQF	是	-	Jurkat 释放 IL-2
RAS TCR-21	KRAS	G12V	A11:01	ASSLGDSYEQYF	-	-	-
RAS TCR-26	KRAS	G12V	A11:01	ASSEWGSTGELF	-	-	-
RAS-TCR-27	KRAS	G12V	A11:01	ASSEWGSTGELF	-	-	-
RAS-TCR-28	KRAS	G12V	A11:01	ASSEYTMGTQY	-	-	-
GATA3 TCR-1	GATA3	neoORF (CSNH)	A02:01	ASSLDFVLAGSYSYNEQF	是	是	Jurkat 释放 IL-2
GATA3 TCR-2	GATA3	neoORF (CSNH)	B07:02	ASSQSGQGPYEQY	-	-	-
GATA3 TCR-3	GATA3	neoORF (CSNH)	B08:01	ASSRTAMNTEAF	是	-	Jurkat 释放 IL-2
TMPRSS2::ERG TCR-1	TMPRSS2::ERG	融合	A02:01	ASSQADSPLH	是	是	Jurkat 和 PBMC 释放 IL-2
BTK TCR-1	BTK	C481S	A02:01	ASSFGPDEKLFF	是	是	Jurkat 释放 IL-2
BTK TCR-2	BTK	C481S	A02:01	ASSPGANEKLF	是	是	Jurkat 释放 IL-2
EGFR TCR-1	EGFR	T790M	A02:01	ASGGGLGLFETQY	-	-	-
EGFR TCR-2	EGFR	T790M	A02:01	SARRREGEIEQY	-	-	-
EGFR TCR-3	EGFR	T790M	A02:01	ASSLAYLTGRVEAF	-	-	-
EGFR TCR-4	EGFR	T790M	A02:01	SAQGSSGRIEQF	-	-	-
EGFR TCR-5	EGFR	T790M	A02:01	SALPGFSYEQY	-	-	-

[0449] 虽然本文已经显示并描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员明显的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本发明的过程中可以采用本文所述的本发明实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本发明的范围,由此涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

[0450] 表2.序列

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-1α链CDR1	1	SIFNT
RAS TCR-1α链CDR2	2	LYKAGEL
RAS TCR-1α链CDR3	3	CAGRNFGNEKLTF
RAS TCR-1β链CDR1	4	DFQATT
RAS TCR-1β链CDR2	5	SNEGSKA
RAS TCR-1β链CDR3	6	SARDRGLVSLPSVEAFF
RAS TCR-1α链可变域	7	ATGCTCCTTGAACATTTATTAATAATCTTGTGGATGCAGCTGACATGGGT CAGTGGTCAACAGCTGAATCAGAGTCCTCAATCTATGTTTATCCAGGAA GGAGAAGATGTCTCCATGAACTGCACTTCTTCAAGCATATTTAACACCT GGCTATGGTACAAGCAGGACCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCTTGATAGC CTTATATAAGGCTGGTGAATTGACCTCAAATGGAAGACTGACTGCTCAG TTTGGTATAACCAGAAAGGACAGCTTCCTGAATATCTCAGCATCCATAC CTAGTGATGTAGGCATCTACTTCTGTGCTGGGAGAAACTTTGGAAATGA GAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGACTCACCATCATACCC
	8	ATGCTCCTTGAACATTTATTAATAATCTTGTGGATGCAGCTGACATGGGT CAGTGGTCAACAGCTGAATCAGAGTCCTCAATCTATGTTTATCCAGGAA GGAGAAGATGTCTCCATGAACTGCACTTCTTCAAGCATATTTAACACCT GGCTATGGTACAAGCAGGACCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCTTGATAGC CTTATATAAGGCTGGTGAATTGACCTCAAATGGAAGACTGACTGCTCAG TTTGGTATAACCAGAAAGGACAGCTTCCTGAATATCTCAGCATCCATAC CTAGTGATGTAGGCATCTACTTCTGTGCTGGGAGAAACTTTGGAAATGA GAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGACTCACCATCATACCC
	9	MLLEHLLIILWMQLTWVSGQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWL WYKQDPGEGPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGI YFCAGRNFGNEKLTFGTGTRLTIIP
RAS TCR-1β链可变域	10	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGT CGTCTCTCAACATCCGAGCAGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTG AAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGT ATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGA GGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCC CATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCTCGCGACAGGGGGC TTGTATCGTTGCCGTCGGTAGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACT CACAGTTGTACTG
	11	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGT CGTCTCTCAACATCCGAGCAGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTG AAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGT ATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGA GGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCC CATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCTCGCGACAGGGGGC TTGTATCGTTGCCGTCGGTAGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACT CACAGTTGTACTG
	12	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYR QFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPED SSFYICSARDRGLVSLPSVEAFFGQGTRLTVV

[0451]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-1α 链	13	MLLEHLLIILWMQLTWVSGQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWL WYKQDPGEGPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGI YFCAGRNFGNEKLTFGTGTRLTIIPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS
RAS TCR-1β 链	14	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYR QFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPED SSFYICSARDRGLVSLPSVEAFFGQGTRLTVVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALN DSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQI VSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDF
RAS TCR-1/2 肽	15	KLVVVGACGV
RAS TCR-2α 链 CDR1	16	VSGNPY
RAS TCR-2α 链 CDR2	17	YITGDNLV
RAS TCR-2α 链 CDR3	18	CAVRDQSGANNLFF
RAS TCR-2β 链 CDR1	19	SEHNR
RAS TCR-2β 链 CDR2	20	FQNEAQ
Ras TCR-2β 链 CDR3	21	ASYLSGSIYNEQFF
RAS TCR-2α 链可变域	22	ATGGCCTCTGCACCCATCTCGATGCTTGCGATGCTCTTCACATTGAGTGG GCTGAGAGCTCAGTCAGTGGCTCAGCCGGAAGATCAGGTCAACGTTGCT GAAGGGAATCCTCTGACTGTGAAATGCACCTATTCAGTCTCTGGAAACC CTTATCTTTTTTGGTATGTTCAATACCCCAACCGAGGCCTCCAGTTCCTT CTGAAATACATCACAGGGGATAACCTGGTTAAAGGCAGCTATGGCTTTG AAGCTGAATTTAACAAGAGCCAAACCTCCTTCCACCTGAAGAAACCATC TGCCCTTGTGAGCGACTCCGCTTTGTACTTCTGTGCTGTGAGAGACCAAA GTGGGGCAAACAACCTCTTCTTTGGGACTGGAACGAGACTCACCGTTAT TCCC
	23	ATGGCTTCTGCGCCTATATCAATGCTTGCCATGCTGTTTACACTGTCCGG TCTGAGGGCTCAAAGCGTGGCCCAACCTGAGGATCAGGTGAATGTAGC GGAGGGCAATCCGTTGACAGTTAAGTGTACATACTCCGTATCAGGCAAT CCGTACTTGTTTTGGTATGTGCAGTACCCCAATCGGGGGCTTCAATTCTT GCTGAAGTACATTACAGGCGATAATCTGGTAAAAGGTAGTTATGGTTTT GAGGCCGAATTCAACAAATCACAAACATCATTTCATCTTAAAAAGCCAA GCGCACTTGTCAGTGACTCAGCGCTTTATTTCTGTGCAGTCAGAGACCA ATCAGGGGCAAATAATCTGTTCTTTGGGACAGGGACTAGATTGACTGTT ATACCC
	24	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNP YLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDQSGANNLFFGTGTRLTVIP

[0452]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-2β 链可变域	25	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAG ATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGGACCCCAGACACAAGATCACAA AGAGGGGACAGAATGTAACTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAA CCGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTG ACTTACTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTG ATCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGAT CCAGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCTAC CTGAGCGGTTCCATTTACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGC TCACCGTGCTA
	26	ATGGGCACTAGCCTCTTGTGTTGGATGGCACTTTGCCTTCTTGGCGCGGA TCACGCCGATACAGGCGTCTCCCAAGATCCCAGACATAAAATCACAAAA CGGGGCCAGAACGTTACCTTTCGCTGCGATCCGATATCAGAGCATAATC GACTGTATTGGTATAGGCAAACTCTCGGGCAAGGGCCTGAGTTCCTCAC TTATTTCCAAAATGAGGCGCAACTGGAAAAGAGCCGGTTGTTGAGTGAT AGGTTTTCCGCAGAGCGACCCAAGGGGAGCTTCTCAACACTGGAGATAC AAAGGACCGAACAAGGTGATTCCGCAATGTATCTCTGTGCTAGTTATTT GAGCGGCTCCATATATAACGAACAGTTTTTCGGACCGGGCACTCGCCTG ACCGTACTA
	27	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASYLSGSIYNEQFFGPGTRLTVL
RAS TCR-2α 链	28	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNP YLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSAL VSDSALYFCAVRDQSGANNLFFGTGTRLTVIPDIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-2β 链	29	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASYLSGSIYNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALN DSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQI VSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDF
RAS TCR-1/2 肽	30	LVVVGACGV
Ras TCR-3α 链 CDR1	31	NSMFDY
RAS TCR-3α 链 CDR2	32	ISSIKDK
RAS TCR-3α 链 CDR3	33	AASGGGGADGLT
RAS TCR-3β 链 CDR1	34	MNHNY
RAS TCR-3β 链 CDR2	35	SVGAGI
RAS TCR-3β 链 CDR3	36	ASSYSTERGTIY

[0453]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-3α 链可变域	37	ATGGCCATGCTCCTGGGGGCATCAGTGCTGATTCTGTGGCTTCAGCCAG ACTGGGTAAACAGTCAACAGAAGAATGATGACCAGCAAGTTAAGCAAA ATTCACCATCCCTGAGCGTCCAGGAAGGAAGAATTTCTATTCTGAACTG TGACTATACTAACAGCATGTTTGATTATTTCCTATGGTACAAAAAATACC CTGCTGAAGGTCCTACATTCCTGATATCTATAAGTTCCATTAAGGATAA AAATGAAGATGGAAGATTCACTGTCTTCTTAAACAAAAGTGCCAAGCAC CTCTCTCTGCACATTGTGCCCTCCCAGCCTGGAGACTCTGCAGTGTACTT CTGTGCAGCAAGCGGGGGAGGAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCAA AGGGACTCATCTAATCATCCAGCCC
	38	ATGGCCATGCTGCTGGGCGCCAGCGTGCTGATTTTATGGCTGCAGCCCG ACTGGGTGAACAGCCAGCAGAAGAACGACGACCAGCAAGTGAAGCAGA ACTCCCCTTCTTTAAGCGTGCAAGAAGGTCGTATCAGCATTTTAAACTGC GACTACACCAACAGCATGTTCGACTACTTTTTATGGTACAAGAAGTACC CCGCCGAGGGCCCCACCTTTTTAATCAGCATCAGCAGCATCAAGGACAA GAACGAGGACGGTCGTTTCACCGTGTTTTTAAACAAGAGCGCCAAGCAT TTATCTTTACACATCGTGCCCTCCCAGCCCGGTGATAGCGCCGTGTACTT CTGCGCCGCCAGCGGAGGAGGAGGCGCCGATGGACTGACCTTCGGCAA GGGCACCCATTTAATCATCCAGCCC
	39	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLH IVPSQPGDSAVYFCAASGGGGADGLTFGKGTHLIIQP
RAS TCR-3β 链可变域	40	ATGAGGTCTCAGAATGACTTCCTTGAGAGTCCTGTTCCCCTTTCATCAAT GCACAGATACAGAAGACCCCTCCGTCCTGGAGCACCTGCCATGAGCATC AGCCTCCTGTGCTGTGCAGCCTTTCCTCTCCTGTGGGCAGGTCCAGTGAA TGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCCGCATCCTGAAGATAGGACAG AGCATGACACTGCAGTGTACCCAGGATATGAACCATAACTACATGTACT GGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTGAAGCTGATTTATTATTCAGT TGGTGCTGGTATCACTGATAAAGGAGAAGTCCCGAATGGCTACAACGTC TCCAGATCAACCACAGAGGATTTCCCGCTCAGGCTGGAGTTGGCTGCTC CCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTACTCGACGGAACG CGGGACCATATATTTTGGAGAGGGAAGTTGGCTCACTGTTGTA
	41	ATGAGGAGCCAGAACGACTTTTTAGAGAGCCCCGTGCCTCTGAGCAGCA TGCATAGGTATAGGAGGCCTCTGAGACCCGGTGCCCCCGCTATGAGCAT CTCTTTACTGTGCTGTGCTGCCTTTCCTTTACTGTGGGCTGGCCCCGTTA ACGCTGGCGTGACCCAGACCCCCAAGTTTAGGATTTTAAAGATCGGCCA GTCCATGACTTTACAGTGCACCCAAGATATGAACCACAACTACATGTAC TGGTATCGTCAAGATCCCGGCATGGGTTTAAAGCTGATTTACTACAGCG TGGGAGCCGGCATCACCGACAAGGGCGAGGTGCCCAACGGCTACAATG TGTCTCGTAGCACCACCGAGGACTTCCCTCTGAGACTGGAGCTGGCCGC CCCTAGCCAGACAAGCGTGTACTTCTGCGCCTCCTCCTACAGCACCGAG AGGGGCACCATCTACTTCGGCGAGGGCAGCTGGCTGACCGTGGTG
	42	MRSQNDFLESPVPLSSMHRYRRPLRPGAPAMSISLLCCAAFPLLWAGPVNA GVTQTPKFRILKIGQSMTLQCTQDMNHNYMYWYRQDPGMGLKLIYYSVG AGITDKGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLELAAPSQTSVYFCASSYSTERGTIYF GEGSWLTVV
RAS TCR-3α 链	43	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLH IVPSQPGDSAVYFCAASGGGGADGLTFGKGTHLIIQPDIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAW SNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVI GFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS

[0454]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-3β 链	44	MRSQNDFLESPVPLSSMHRYRRPLRPGAPAMSISLLCCAAFPLLWAGPVNA GVTQTPKFRILKIGQSMTLQCTQDMNHNYMYWYRQDPGMGLKLIYYSVG AGITDKGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLELAAPSQTSVYFCASSYSTERGTIYF GEGSWLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVEL SWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
RAS TCR-3 肽	45	VVGAVGVGK
	46	VVVGAVGVGK
RAS TCR-4α 链 CDR1	47	TSINN
RAS TCR-4α 链 CDR2	48	IRSNERE
RAS TCR-4α 链 CDR3	49	ATDRQSSGDKLT
RAS TCR-4β 链 CDR1	50	SGHAT
RAS TCR-4β 链 CDR2	51	FQNNGV
RAS TCR-4β 链 CDR3	52	ASSLADIYEQY
RAS TCR-4α 链可变域	53	ATGGAAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATTCTATGGCTTCAACTGGC TAGGGTGAACAGTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGAGCAT CCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGAACTGCAGTTACAAAACTAGTAT AAACAATTTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGCCTTGTCCAC CTAATTTTAATACGTTCAAATGAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTA AGAGTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCCTTGTTGATCACGG CTTCCCGGGCAGCAGACACTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGGACCGTCAA AGCAGCGGAGACAAGCTGACTTTTGGGACCGGGACTCGTTTAGCAGTTA GGCCC
	54	ATGGAGACTTTACTGGGCGTGTCTTTAGTGATTTTATGGCTGCAGCTGGC TCGTGTGAATAGCCAGCAAGGTGAAGAGGACCCCCAAGCTTTAAGCATC CAAGAAGGCGAGAACGCCACCATGAACTGCTCCTACAAGACCAGCATC AACAATTTACAGTGGTATCGTCAGAACAGCGGTCGTGGTTTAGTGCATT TAATTTTAATTCGTAGCAACGAGAGGGAGAAGCACAGCGGTCGTCTGAG GGTGACTTTAGACACCAGCAAGAAGAGCAGCTCTTTACTGATCACAGCC TCTAGGGCCGCTGACACCGCTAGCTACTTCTGCGCCACCGACAGACAGA GCAGCGGCGACAAGCTGACCTTCGGCACCGGCACAAGACTGGCCGTGA GACCC
	55	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDRQSSGDKLTFGTGTRLAVRP
RAS TCR-4β 链可变域	56	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAG AACTCACAGAAGCTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGA GAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGGTGCAATCCTATATCTGGCCATGCT ACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGGCCCAAAGCTTCTGA TTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAGGA TCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATC CAGCCTGCAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCT TAGCCGACATCTACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGT CACA

[0455]

名称	SEQ ID NO	序列
	57	ATGGGCACCAGACTGCTGTGCTGGGCCGCTCTGTGTCTGCTGGGCGCTG AGCTGACAGAAGCTGGCGTGGCCCAGAGCCCTCGTTACAAGATCATCGA GAAGAGGCAGAGCGTGGCCTTCTGGTGCAACCCCATCAGCGGCCACGC CACTTTATACTGGTACCAGCAGATTTTAGGCCAAGGTCCCAAGCTGCTG ATCCAGTTCCAGAACAACGGCGTGGTGGACGACAGCCAGCTGCCCAAG GATCGTTTCAGCGCCGAGAGGCTGAAGGGCGTGGACAGCACTTTAAAA ATCCAGCCCGCTAAGCTGGAGGACAGCGCCGTGTATTTATGCGCTAGCT CTTTAGCCGACATCTACGAGCAGTACTTCGGCCCCGGCACTCGTCTGAC CGTGACC
	58	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSLADIYEQYFGPGTRLTVT
RAS TCR-4α 链	59	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDRQSSGDKLTFGTGTRLAVRPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLK VAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-4β 链	60	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSLADIYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDF
RAS TCR-4 肽	61	VVGAVGVGK
	62	VVVGAVGVGK
RAS TCR-5α 链 CDR1	63	TSGFNG
RAS TCR-5α 链 CDR2	64	NVLDGL
RAS TCR-5α 链 CDR3	65	CAPGDNFNKFYF
RAS TCR-5β 链 CDR1	66	SGHRS
RAS TCR-5β 链 CDR2	67	YFSETQ
RAS TCR-5β 链 CDR3	68	CASSARNDEAFF
RAS TCR-5α 链可变域	69	ATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAGGCACTAC AGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGCTACGGAAGGTGC CATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTG TTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACA ATGTTCTGGATGGTTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGT CGGTCTAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAG ACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTCCCGGGGACAACTTCAACAAATTTTAC TTTGGATCTGGGACCAAACTCAATGTAAAACCA

[0456]

名称	SEQ ID NO	序列
	70	ATGTGGGGCGTGTTTCTGCTGTACGTGTCCATGAAGATGGGCGGCACCA CAGGCCAGAACATCGACCAGCCAACCGAGATGACCGCCACAGAGGGCG CCATCGTGCAGATCAACTGCACCTACCAGACATCTGGCTTCAATGGCCT GTTTTGGTATCAGCAGCACGCAGGAGAGGCACCCACATTCCTGAGCTAT AATGTGCTGGATGGCCTGGAGGAGAAGGGCAGGTTCTCCTCTTTTCTGT CTCGCAGCAAGGGCTACTCCTATCTGCTGCTGAAGGAGCTGCAGATGAA GGACTCCGCCTCTTACCTGTGCGCCCCTGGCGATAACTTTAATAAGTTCT ATTTCGGCTCTGGCACCAAGCTGAATGTGAAGCCA
	71	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLF WYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDS ASYLCAPGDNFNKFYFGSGTKLNVKP
RAS TCR-5β 链可变域	72	ATGGGCTCCAGGCTGCTCTGTTGGGTGCTGCTTTGTCTCCTGGGAGCAG GCCCAGTAAAGGCTGGAGTCACTCAAACTCCAAGATATCTGATCAAAAC GAGAGGACAGCAAGTGACACTGAGCTGCTCCCCTATCTCTGGGCATAGG AGTGTATCCTGGTACCAACAGACCCCAGGACAGGGCCTTCAGTTCCTCT TTGAATACTTCAGTGAGACACAGAGAAACAAAGGAAACTTCCCTGGTCG ATTCTCAGGGCGCCAGTTCTCTAACTCTCGCTCTGAGATGAATGTGAGC ACCTTGGAGCTGGGGGACTCGGCCCTTTATCTTTGCGCCAGCAGCGCGA GAAATGATGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTA
	73	ATGGGCAGCCGGCTGCTGTGCTGGGTGCTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAG GACCAGTGAAGGCAGGCGTGACCCAGACACCTCGGTACCTGATCAAGA CCAGAGGCCAGCAGGTGACACTGAGCTGCTCCCCAATCTCCGGCCACAG ATCTGTGAGCTGGTACCAGCAGACCCCAGGACAGGGACTGCAGTTCCTG TTTGAGTATTTCTCCGAGACACAGAGGAACAAGGGCAATTTCCCTGGCC GGTTTTCTGGCAGACAGTTTTCCAACTCTCGCAGCGAGATGAATGTGAG CACCCTGGAGCTGGGCGACTCCGCCCTGTACCTGTGCGCCAGCTCCGCC AGGAACGATGAGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCCGGCTGACAGTGGTG
	74	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSV SWYQQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLEL GDSALYLCASSARNDEAFFGQGTRLTVV
RAS TCR-5α 链	75	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLF WYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDS ASYLCAPGDNFNKFYFGSGTKLNVKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACAN AFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAG FNLLMTLRLWSS
RAS TCR-5β 链	76	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSV SWYQQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLEL GDSALYLCASSARNDEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDF
RAS TCR-5 肽	77	VVGAVGVGK
	78	VVVGAVGVGK
RAS TCR-6α 链 CDR1	79	DRGSQS
RAS TCR-6α 链 CDR2	80	IYSNGD
RAS TCR-6α 链 CDR3	81	CAVKSRAGSYQLTF
RAS TCR-6β 链 CDR1	82	SGHNS

[0457]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-6β 链 CDR2	83	FNNNVP
RAS TCR-6β 链 CDR3	84	CASSLGDSEQYF
RAS TCR-6α 链可变域	85	ATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTG GGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAG TGTTCCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGA GGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTG AGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTT TACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGA GACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAAGTCAA GGGCTGGGAGTTACCAACTCACTTTCGGGAAGGGGACCAAACTCTCGGT CATACCA
	86	ATGAAGAGCCTGCGGGTGCTGCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGTCCT GGGTGTGGTCTCAGCAGAAGGAGGTGGAGCAGAATAGCGGACCACTGT CCGTGCCAGAGGGAGCCATCGCCTCCCTGAACTGCACATACTCTGACAG GGGCTCCCAGTCTTTCTTTTGGTACCGCCAGTATAGCGGCAAGTCCCCCG AGCTGATCATGTTCATCTACTCTAATGGCGACAAGGAGGATGGCAGGTT TACCGCCCAGCTGAACAAGGCCTCTCAGTATGTGAGCCTGCTGATCCGC GACAGCCAGCCTAGCGATTCCGCCACATACCTGTGCGCAGTGAAGTCCC GGGCAGGCTCTTATCAGCTGACCTTTGGCAAGGGCACAAAGCTGAGCGT GATCCCA
	87	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGS QSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPS DSATYLCAVKSRAGSYQLTFGKGTKLSVIP
RAS TCR-6β 链可变域	88	ATGGACTCCTGGACCTTCTGCTGTGTGTCCCTTTGCATCCTGGTAGCGAA GCATACAGATGCTGGAGTTATCCAGTCACCCCGCCATGAGGTGACAGAG ATGGGACAAGAAGTGACTCTGAGATGTAAACCAATTTCAGGCCACAACT CCCTTTTCTGGTACAGACAGACCATGATGCGGGGACTGGAGTTGCTCAT TTACTTTAACAACAACGTTCCGATAGATGATTCAGGGATGCCCGAGGAT CGATTCTCAGCTAAGATGCCTAATGCATCATTCTCCACTCTGAAGATCCA GCCCTCAGAACCCAGGGACTCAGCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTCTC GGGGACAGCGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACA
	89	ATGGACAGCTGGACCTTCTGCTGCGTGAGCCTGTGCATCCTGGTGGCCA AGCACACAGATGCAGGCGTGATCCAGTCCCCAAGGCACGAGGTGACCG AGATGGGACAGGAGGTGACACTGAGGTGTAAGCCTATCTCTGGCCACA ATAGCCTGTTCTGGTACAGGCAGACCATGATGCGCGGCCTGGAGCTGCT GATCTACTTCAACAATAACGTGCCTATCGACGATTCCGGCATGCCAGAG GACAGATTCTCTGCCAAGATGCCCAACGCCTCCTTTTCTACACTGAAGA TCCAGCCAAGCGAGCCTAGGGACTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGCTC CCTGGGCGATAGCGAGCAGTATTTTGGCCCTGGCACCCGGCTGACCGTG ACA
	90	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSL FWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSE PRDSAVYFCASSLGDSEQYFGPGTRLTVT
RAS TCR-6α 链	91	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGS QSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPS DSATYLCAVKSRAGSYQLTFGKGTKLSVIPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS

[0458]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-6β 链	92	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSL FWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSE PRDSAVYFCASSLGDSEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDF
RAS TCR-6 肽	93	VVGAVGVGK
	94	VVVGAVGVGK
RAS TCR-7α 链 CDR1	95	SSYSPS
RAS TCR-7α 链 CDR2	96	YTSAATLV
RAS TCR-7α 链 CDR3	97	CVVSGGGSSNTGKLIF
RAS TCR-7β 链 CDR1	98	SGHAT
RAS TCR-7β 链 CDR2	99	FQNNGV
RAS TCR-7β 链 CDR3	100	CASSQRSNTGELFF
RAS TCR-7α 链可变域	101	ATGCTCCTGCTGCTCGTCCCAGTGCTCGAGGTGATTTTTACTCTGGGAGG AACCAGAGCCCAGTCGGTGACCCAGCTTGACAGCCACGTCTCTGTCTCT GAAGGAACCCCGGTGCTGCTGAGGTGCAACTACTCATCTTCTTATTCAC CATCTCTCTTCTGGTATGTGCAACACCCCAACAAAGGACTCCAGCTTCTC CTGAAGTACACATCAGCGGCCACCCTGGTTAAAGGCATCAACGGTTTTG AGGCTGAATTTAAGAAGAGTGAAACCTCCTTCCACCTGACGAAACCCTC AGCCCATATGAGCGACGCGGCTGAGTACTTCTGTGTTGTGAGTGGGGGA GGCTCTAGCAACACAGGCAAACTAATCTTTGGGCAAGGGACAACTTTAC AAGTAAAACCA
	102	ATGCTGCTGCTGCTGGTGCCCGTGCTGGAAGTGATCTTCACCCTGGGAG GAACAAGGGCACAGAGCGTGACCCAGCTGGACTCCCACGTGTCCGTGTC TGAGGGCACACCCGTGCTGCTGAGATGCAACTACTCCTCTAGCTATAGC CCCTCCCTGTTCTGGTACGTGCAGCACCCTAATAAGGGCCTGCAGCTGC TGCTGAAGTATACCTCCGCCGCCACACTGGTGAAGGGCATCAACGGCTT CGAGGCCGAGTTTAAGAAGAGCGAGACCTCCTTCCACCTGACAAAGCCT TCTGCCCACATGAGCGATGCCGCCGAGTACTTTTGCGTGGTGAGCGGCG GCGGCTCCTCTAATACCGGCAAGCTGATCTTCGGCCAGGGCACCACACT GCAGGTGAAGCCA
	103	MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSL FWYVQHPNKGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMS DAAEYFCVVSGGGSSNTGKLIFGQGTTLQVKP
RAS TCR-7β 链可变域	104	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAG AACTCACAGAAGCTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGA GAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGGTGCAATCCTATATCTGGCCATGCT ACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGGCCCAAAGCTTCTGA TTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAGGA TCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATC CAACCTGCAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCC AGAGGTCGAACACCGGGGAGCTGTTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGAC CGTACTG

[0459]

名称	SEQ ID NO	序列
	105	ATGGGCACCCGGCTGCTGTGCTGGGCCGCCCTGTGCCTGCTGGGAGCAG AGCTGACAGAGGCAGGAGTGGCCCAGTCCCCACGGTACAAGATCATCG AGAAGAGACAGTCCGTGGCCTTTTGGTGCAACCCCATCTCTGGCCACGC CACCCTGTACTGGTATCAGCAGATCCTGGGCCAGGGCCCTAAGCTGCTG ATCCAGTTCCAGAACAATGGCGTGGTGGACGATTCTCAGCTGCCAAAGG ACAGGTTTAGCGCCGAGCGCCTGAAGGGCGTGGATAGCACCCTGAAGA TCCAGCCTGCCAAGCTGGAGGACAGCGCCGTGTATCTGTGCGCCAGCTC CCAGCGGTCCAATACAGGCGAGCTGTTCTTTGGCGAGGGCTCTAGGCTG ACCGTGCTG
	106	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSQRSNTGELFFGEGSRLTVL
RAS TCR-7α 链	107	MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLDSHVSVSEGTPVLLRCNYSSSYSPSL FWYVQHPNKGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMS DAAEYFCVVSGGGSSNTGKLIFGQGTTLQVKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-7β 链	108	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSQRSNTGELFFGEGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF
RAS TCR-7 肽	109	VVGACGVGK
	110	VVVGACGVGK
RAS TCR-8α 链 CDR1	111	TSINN
RAS TCR-8α 链 CDR2	112	IRSNERE
RAS TCR-8α 链 CDR3	113	CATDAGGGADGLTF
RAS TCR-8β 链 CDR1	114	SGDLS
RAS TCR-8β 链 CDR2	115	YYNGEE
RAS TCR-8β 链 CDR3	116	CASGGRDSTDTQYF
RAS TCR-8α 链可变域	117	ATGGAAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATTCTATGGCTTCAACTGGC TAGGGTGAACAGTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGAGCAT CCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGAACTGCAGTTACAAAACTAGTAT AAACAATTTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGCCTTGTCCAC CTAATTTTAATACGTTCAAATGAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTA AGAGTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCCTTGTTGATCACGG CTTCCCGGGCAGCAGACACTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGGACGCCGG AGGAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCAAAGGGACTCATCTAATCATC CAGCCC

[0460]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-8β 链可变域	118	ATGGAGACACTGCTGGGCGTGTCCCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGG CCAGGGTGAACAGCCAGCAGGGAGAGGAGGACCCCCAGGCCCTGTCTA TCCAGGAGGGCGAGAACGCCACCATGAATTGCTCTTACAAGACAAGCA TCAACAATCTGCAGTGGTATAGACAGAACTCCGGCAGGGGCCTGGTGCA CCTGATCCTGATCCGCTCCAATGAGCGGGAGAAGCACTCTGGCCGGCTG AGAGTGACCCTGGATACATCTAAGAAGTCCTCTAGCCTGCTGATCACCG CCAGCCGGGCAGCAGACACAGCCTCCTACTTTTGTGCCACCGATGCCGG GGGCGGAGCAGACGGACTGACATTCGGGAAGGGGACTCACCTGATTAT CCAGCCA
	119	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDAGGGADGLTFGKGTHLIIQP
	120	ATGGGCTTCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGCCTTTTGTCTCCTGGGAGCAGG CCCAGTGGATTCTGGAGTCACACAAACCCCAAAGCACCTGATCACAGCA ACTGGACAGCGAGTGACGCTGAGATGCTCCCCTAGGTCTGGAGACCTCT CTGTGTACTGGTACCAACAGAGCCTGGACCAGGGCCTCCAGTTCCTCAT TCAGTATTATAATGGAGAAGAGAGAGCAAAAGGAAACATTCTTGAACG ATTCTCCGCACAACAGTTCCCTGACTTGCACTCTGAACTAAACCTGAGCT CTCTGGAGCTGGGGGACTCAGCTTTGTATTTCTGTGCCAGCGGGGGACG GGATTCCACAGATACGCAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTG CTC
	121	ATGGGCTTTCGGCTGCTGTGCTGCGTGGCTTTTTGCCTGCTGGGGGCTGG GCCTGTGGATAGCGGGGTCACTCAGACACCTAAACATCTGATCACCGCA ACAGGACAGAGGGTGACCCTGAGGTGCTCTCCTCGGAGCGGCGACCTG AGCGTGTACTGGTATCAGCAGAGCCTGGATCAGGGCCTGCAGTTCCTGA TCCAGTACTATAACGGCGAGGAGCGCGCCAAGGGCAATATCCTGGAGC GGTTCTCTGCCCAGCAGTTTCCAGACCTGCACAGCGAGCTGAACCTGAG CTCCCTGGAGCTGGGCGATAGCGCCCTGTACTTCTGCGCCTCCGGCGGC AGAGACTCTACCGATACACAGTATTTTGGCCCCGGCACCAGACTGACAG TGCTG
	122	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSV YWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLEL GDSALYFCASGGRDSTDTQYFGPGTRLTVL
RAS TCR-8α 链	123	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDAGGGADGLTFGKGTHLIIQPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLK VAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-8β 链	124	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSV YWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLEL GDSALYFCASGGRDSTDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF
RAS TCR-8 肽	125	VVGAVGVGK
	126	VVVGAVGVGK
Ras TCR-1/2 肽	219	KLVVVGADGV
Ras TCR-1/2 肽	220	LVVVGADGV

[0461]

名称	SEQ ID NO	序列
Ras TCR-1/2 肽	221	KLVVVGAVGV
Ras TCR-1/2 肽	222	LVVVGAVGV
RAS TCR-10α 链 CDR1	239	SVFSS
RAS TCR-10α 链 CDR2	240	VVTGGEV
RAS TCR-10α 链 CDR3	241	AGGPNTGNQFY
RAS TCR-10β 链 CDR1	242	SGHNT
RAS TCR-10β 链 CDR2	243	YYREEE
RAS TCR-10β 链 CDR3	244	ASSTSFWEVNTEAF
RAS TCR-10α 链可变域	245	ATGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGT GAGCACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAG GGAGAAAATCTCACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTT ACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGACA GTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTTCAG TTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCGGCCCAGC CTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGGGCCGAACACCGGTAA CCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTGACGGTCATTCCAAAT
	246	ATGGTGCTGAAGTTTTCCGTGTCTATCCTGTGGATTCAGCTGGCCTGGGT GTCTACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAG GGCGAGAACCTGACAGTGTACTGCAATTCTAGCTCCGTGTTTTCTAGCCT GCAGTGGTATAGGCAGGAGCCAGGAGAGGGACCCGTGCTGCTGGTGAC CGTGGTGACAGGCGGCGAGGTGAAGAAGCTGAAGAGACTGACCTTCCA GTTTGGCGACGCCAGGAAGGATTCCTCTCTGCACATCACCGCAGCACAG CCTGGCGATACAGGACTGTACCTGTGCGCAGGAGGACCAAACACCGGC AATCAGTTCTATTTTGGCACCGGCACATCCCTGACAGTGATCCCTAAT
	247	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQW YRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTG LYLCAGGPNTGNQFYFGTGTSLTVIPN
RAS TCR-10β 链可变域	248	ATGGGCCCTGGGCTCCTCTGCTGGGTGCTGCTTTGTCTCCTGGGAGCAG GCTCAGTGGAGACTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAAC GAGAGGACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTTCTCAGTCTGGGCACAAC ACTGTGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCT TTCAGTATTATAGGGAGGAAGAGAATGGCAGAGGAAACTTCCCTCCTAG ATTCTCAGGTCTCCAGTTCCCTAATTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAACG CCTTGGAGCTGGACGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCACATC TTTTTGGGAGGTGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTC ACAGTTGTA
	249	ATGGGACCAGGACTGCTGTGCTGGGTGCTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAG GCTCCGTGGAGACCGGCGTGACACAGTCTCCCACCCACCTGATCAAGAC AAGAGGCCAGCAGGTGACCCTGAGGTGCAGCTCCCAGTCTGGCCACAA CACAGTGAGCTGGTACCAGCAGGCCCTGGGACAGGGACCTCAGTTCATC TTTCAGTACTATAGGGAGGAGGAGAACGGCCGCGGCAATTTCCCCCCTC GGTTTAGCGGCCTGCAGTTCCCAAACTACTCTAGCGAGCTGAACGTGAA TGCCCTGGAGCTGGACGATAGCGCCCTGTATCTGTGCGCCTCCTCTACCT CCTTTTGGGAAGTGAATACAGAGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCCGCCT GACAGTGGTG

[0462]

名称	SEQ ID NO	序列
	250	MGPGLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSSQSGHNTV SWYQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSELNVNALEL DDSALYLCASSTSFWEVNTEAFFGQGTRLTVV
RAS TCR-10α链	251	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQW YRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTG LYLCAGGPNTGNQFYFGTGTSLTVIPNDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLF TDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDI FKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFN LLMTLRLWSS
RAS TCR-10β链	252	MGPGLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSSQSGHNTV SWYQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSELNVNALEL DDSALYLCASSTSFWEVNTEAFFGQGTRLTVVKDLRNVTPPKVSLFEPSKA EIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYS YCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAE AWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKK KNS
TCR 肽	253	VVGACGVGK
	254	VVVGACGVGK
RAS TCR-11α链 CDR1	255	TSGFNG
RAS TCR-11α链 CDR2	256	NVLDGL
RAS TCR-11α链 CDR3	257	AVREEVLYNQGGKLI
RAS TCR-11β链 CDR1	258	LNHDA
RAS TCR-11β链 CDR2	259	SQIVND
RAS TCR-11β链 CDR3	260	ASSKRGWPYEQY
RAS TCR-11α链可变域	261	ATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAGGCACTAC AGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGCTACGGAAGGTGC CATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTG TTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACA ATGTTCTGGATGGTTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGT CGGTCTAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAG ACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGAGAGAGGAGGTCCTTTATAACCAG GGAGGAAAGCTTATCTTCGGACAGGGAACGGAGTTATCTGTGAAACCC
	262	ATGTGGGGCGTGTTTCTGCTGTACGTGAGCATGAAGATGGGCGGCACCA CAGGCCAGAACATCGACCAGCCAACCGAGATGACCGCCACAGAGGGCG CCATCGTGCAGATCAACTGCACCTACCAGACAAGCGGCTTCAATGGCCT GTTTTGGTATCAGCAGCACGCAGGAGAGGCACCCACATTCCTGTCCTAT AATGTGCTGGACGGCCTGGAGGAGAAGGGCAGGTTCTCCTCTTTTCTGA GCCGCTCCAAGGGCTACTCCTATCTGCTGCTGAAGGAGCTGCAGATGAA GGATTCTGCCAGCTACCTGTGCGCCGTGCGGGAGGAGGTGCTGTATAAT CAGGGCGGCAAGCTGATCTTTGGCCAGGGCACCGAGCTGAGCGTGAAG CCT
	263	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLF WYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDS ASYLCAVREEVLYNQGGKLIFGQGTELSVKP

[0463]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-11β链可变域	264	ATGAGCAACCAGGTGCTCTGCTGTGTGGTCCTTTGTCTCCTGGGAGCAA ACACCGTGGATGGTGGAATCACTCAGTCCCCGAAGTACCTGTTCAGAAA GGAAGGACAGAATGTGACCCTGAGTTGTGAACAGAATTTGAACCACGA TGCCATGTACTGGTACCGACAGGACCCAGGGCAAGGGCTGAGATTGATC TACTACTCACAGATAGTAAATGACTTTCAGAAAGGAGATATAGCTGAAG GGTACAGCGTCTCTCGGGAGAAGAAGGAATCCTTTCCTCTCACTGTGAC ATCGGCCCAAAAGAACCCGACAGCTTTCTATCTCTGTGCCAGTAGTAAA AGGGGATGGCCCTACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACG GTCACA
	265	ATGTCCAACCAGGTGCTGTGCTGCGTGGTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAA ATACCGTGGACGGAGGCATCACACAGTCCCCCAAGTACCTGTTCCGGAA GGAGGGCCAGAACGTGACCCTGTCTTGTGAGCAGAACCTGAATCACGA CGCCATGTACTGGTATAGGCAGGACCCCGGACAGGGACTGAGACTGAT CTACTATAGCCAGATCGTGAACGACTTTCAGAAGGGCGACATCGCCGAG GGCTACAGCGTGTCCCGGGAGAAGAAGGAGTCCTTCCCACTGACCGTGA CATCTGCCCAGAAGAATCCCACCGCCTTTTATCTGTGCGCCAGCTCCAA GAGAGGCTGGCCCTACGAGCAGTATTTCGGCCCTGGCACCAGGCTGACC GTGACA
	266	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDA MYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQ KNPTAFYLCASSKRGWPYEQYFGPGTRLTVT
RAS TCR-11α链	267	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLF WYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDS ASYLCAVREEVLYNQGGKLIFGQGTELSVKPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDS TLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSF TCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKV AGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-11β链	268	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDA MYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQ KNPTAFYLCASSKRGWPYEQYFGPGTRLTVTKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEI ANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
TCR 肽	269	VVGACGVGK
	270	VVVGACGVGK
RAS TCR-12α链 CDR1	271	TSINN
RAS TCR-12α链 CDR2	272	IRSNERE
RAS TCR-12α链 CDR3	273	ATDRQSSGDKLT
RAS TCR-12β链 CDR1	274	SGHAT
RAS TCR-12β链 CDR2	275	FQNNGV
RAS TCR-12β链 CDR3	276	ASSLADIYEQY

[0464]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-12α链可变域	277	ATGGAAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATTCTATGGCTTCAACTGGC TAGGGTGAACAGTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGAGCAT CCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGAACTGCAGTTACAAAACTAGTAT AAACAATTTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGCCTTGTCCAC CTAATTTTAATACGTTCAAATGAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTA AGAGTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCCTTGTTGATCACGG CTTCCCGGGCAGCAGACACTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGGACCGTCAA AGCAGCGGAGACAAGCTGACTTTTGGGACCGGGACTCGTTTAGCAGTTA GGCCC
	278	ATGGAGACCCTGCTGGGCGTGTCCCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGG CCAGGGTGAACAGCCAGCAGGGAGAGGAGGACCCCCAGGCCCTGAGCA TCCAGGAGGGCGAGAACGCCACCATGAATTGCTCTTACAAGACAAGCA TCAACAATCTGCAGTGGTATAGGCAGAACTCCGGCCGCGGACTGGTGCA CCTGATCCTGATCCGGAGCAATGAGAGAGAGAAGCACTCCGGCCGGCT GAGAGTGACCCTGGACACATCTAAGAAGTCCTCTAGCCTGCTGATCACC GCCTCTCGGGCAGCAGATACAGCCAGCTACTTCTGTGCCACCGACAGAC AGTCCTCTGGCGATAAGCTGACCTTTGGCACCGGCACAAGGCTGGCCGT GCGCCCC
	279	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDRQSSGDKLTFGTGTRLAVRP
RAS TCR-12β链可变域	280	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAG AACTCACAGAAGCTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGA GAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGGTGCAATCCTATATCTGGCCATGCT ACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGGCCCAAAGCTTCTGA TTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAGGA TCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATC CAGCCTGCAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCT TAGCCGACATCTACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGT CACA
	281	ATGGGAACAAGGCTGCTGTGCTGGGCCGCCCTGTGCCTGCTGGGAGCAG AGCTGACCGAGGCCGGCGTGGCCCAGAGCCCCCGGTACAAGATCATCG AGAAGAGACAGAGCGTGGCCTTCTGGTGCAACCCTATCTCCGGCCACGC CACACTGTACTGGTATCAGCAGATCCTGGGCCAGGGCCCAAAGCTGCTG ATCCAGTTCCAGAACAATGGCGTGGTGGACGATTCCCAGCTGCCCAAGG ACCGGTTTTCTGCCGAGAGACTGAAGGGCGTGGATTCCACCCTGAAGAT CCAGCCCGCCAAGCTGGAGGACTCTGCCGTGTATCTGTGCGCCAGCTCC CTGGCCGACATCTACGAGCAGTATTTCGGCCCTGGCACAAGGCTGACCG TGACA
	282	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSLADIYEQYFGPGTRLTVT
RAS TCR-12α链	283	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDRQSSGDKLTFGTGTRLAVRPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTL CLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-12β链	284	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSLADIYEQYFGPGTRLTVTKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIA NKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYC LSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAW GRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
TCR 肽	285	VVGACGVGK
	286	VVVGACGVGK

[0465]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-13α 链 CDR1	287	TSESDYY
RAS TCR-13α 链 CDR2	288	QEAYKQQN
RAS TCR-13α 链 CDR3	289	ALYIYGGSQGNLI
RAS TCR-13β 链 CDR1	290	SEHNR
RAS TCR-13β 链 CDR2	291	FQNEAQ
RAS TCR-13β 链 CDR3	292	ASSSTDRIEAF
RAS TCR-13α 链可变域	293	ATGGCATGCCCTGGCTTCCTGTGGGCACTTGTGATCTCCACCTGTCTTGA ATTTAGCATGGCTCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTG CAGGAGGCAGAGACCGTGACCCTGAGCTGCACATATGACACCAGTGAG AGTGATTATTATTTATTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGA TTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACAGAGAA TCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAG ATCTCAGACTCACAGCTGGGGGATGCCGCGATGTATTTCTGTGCTCTCTA TATTTATGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAA CTCTCTGTTAAACCA
	294	ATGGCATGCCCAGGCTTCCTGTGGGCACTGGTCATCAGCACATGTCTGG AGTTTTCTATGGCCCAGACCGTGACACAGTCTCAGCCTGAGATGAGCGT GCAGGAGGCCGAGACCGTGACACTGAGCTGCACCTACGACACATCTGA GAGCGATTACTATCTGTTCTGGTATAAGCAGCCACCCTCCAGACAGATG ATCCTGGTCATCAGGCAGGAGGCCTACAAGCAGCAGAACGCCACCGAG AATCGGTTCTCCGTGAACTTTCAGAAGGCCGCCAAGTCCTTTTCTCTGAA GATCAGCGACTCCCAGCTGGGCGATGCCGCCATGTATTTCTGTGCCCTG TACATCTATGGCGGCTCTCAGGGCAATCTGATCTTTGGCAAGGGCACCA AGCTGAGCGTGAAGCCT
	295	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSESD YYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDS QLGDAAMYFCALYIYGGSQGNLIFGKGTKLSVKP
RAS TCR-13β 链可变域	296	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAG ATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGGACCCCAGACACAAGATCACAA AGAGGGGACAGAATGTAACTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAA CCGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTG ACTTACTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTG ATCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGAT CCAGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCAGC TCCACCGACAGGATTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAG TTGTA
	297	ATGGGCACCTCCCTGCTGTGCTGGATGGCACTGTGCCTGCTGGGAGCAG ACCACGCAGATACAGGCGTGTCTCAGGACCCACGCCACAAGATCACCA AGCGGGGCCAGAACGTGACATTCAGATGCGATCCCATCTCCGAGCACA ATAGGCTGTACTGGTATAGGCAGACCCTGGGACAGGGACCAGAGTTCCT GACATACTTTCAGAACGAGGCCCAGCTGGAGAAGAGCCGGCTGCTGTCC GACAGATTCTCTGCCGAGAGGCCCAAGGGCTCTTTTAGCACCCTGGAGA TCCAGAGAACAGAGCAGGGCGACAGCGCCATGTATCTGTGCGCCAGCT CCTCTACCGATAGGATCGAGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCCGCCTGAC AGTGGTG
	298	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASSSTDRIEAFFGQGTRLTVV

[0466]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-13α链	299	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSESD YYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDS QLGDAAMYFCALYIYGGSQGNLIFGKGTKLSVKPDIQNPEPAVYQLKDPRS QDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQ TSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-13β链	300	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASSSTDRIEAFFGQGTRLTVVKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIA NKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYC LSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAW GRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
TCR 肽	301	VVGADGVGK
	302	VVVGADGVGK
RAS TCR-14α链 CDR1	303	VSNAYN
RAS TCR-14α链 CDR2	304	GSKP
RAS TCR-14α链 CDR3	305	ATYNFNKFY
RAS TCR-14β链 CDR1	306	SGHTS
RAS TCR-14β链 CDR2	307	YDEGEE
RAS TCR-14β链 CDR3	308	ASTTFKTGRAIEKLF
RAS TCR-14α链可变域	309	ATGGCTTTGCAGAGCACTCTGGGGGCGGTGTGGCTAGGGCTTCTCCTCA ACTCTCTCTGGAAGGTTGCAGAAAGCAAGGACCAAGTGTTTCAGCCTTC CACAGTGGCATCTTCAGAGGGAGCTGTGGTGGAAATCTTCTGTAATCAC TCTGTGTCCAATGCTTACAACTTCTTCTGGTACCTTCACTTCCCGGGATG TGCACCAAGACTCCTTGTTAAAGGCTCAAAGCCTTCTCAGCAGGGACGA TACAACATGACCTATGAACGGTTCTCTTCATCGCTGCTCATCCTCCAGGT GCGGGAGGCAGATGCTGCTGTTTACTACTGTGCTACGTACAACTTCAAC AAATTTTACTTTGGATCTGGGACCAAACTCAATGTAAAACCA
	310	ATGGCCCTGCAGTCTACACTGGGAGCCGTGTGGCTGGGACTGCTGCTGA ACTCTCTGTGGAAGGTGGCCGAGAGCAAGGACCAGGTGTTCCAGCCTAG CACCGTGGCCTCCTCTGAGGGAGCAGTGGTGGAGATCTTTTGCAATCAC TCCGTGTCTAACGCCTACAATTTCTTTTGGTATCTGCACTTTCCAGGATG TGCACCAAGGCTGCTGGTGAAGGGCAGCAAGCCATCCCAGCAGGGCCG GTACAACATGACCTATGAGAGATTCAGCTCCTCTCTGCTGATCCTGCAG GTGAGAGAGGCCGATGCCGCCGTGTACTATTGTGCCACCTACAACTTTA ATAAGTTCTATTTTGGCTCCGGCACAAAGCTGAATGTGAAGCCT
	311	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHS VSNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLILQVRE ADAAVYYCATYNFNKFYFGSGTKLNVKP
RAS TCR-14β链可变域	312	ATGGGACCCAGGCTCCTCTTCTGGGCACTGCTTTGTCTCCTCGGAACAG GCCCAGTGGAGGCTGGAGTCACACAAAGTCCCACACACCTGATCAAAA CGAGAGGACAGCAAGCGACTCTGAGATGCTCTCCTATCTCTGGGCACAC CAGTGTGTACTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCTGGGCCTCCAGTTCCTC CTTTGGTATGACGAGGGTGAAGAGAGAAACAGAGGAAACTTCCCTCCT AGATTTTCAGGTCGCCAGTTCCCTAATTATAGCTCTGAGCTGAATGTGA ACGCCTTGGAGCTGGAGGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCACCAC TTTTAAGACGGGACGGGCAATTGAAAAACTGTTTTTTGGCAGTGGAACC CAGCTCTCTGTCTTG

[0467]

名称	SEQ ID NO	序列
	313	ATGGGACCAAGGCTGCTGTTCTGGGCACTGCTGTGCCTGCTGGGAACCG GACCTGTGGAGGCCGGCGTGACCCAGTCTCCAACACACCTGATCAAGAC CAGGGGACAGCAGGCCACACTGAGGTGTAGCCCCATCTCCGGCCACAC AAGCGTGTACTGGTATCAGCAGGCCCTGGGACTGGGACTGCAGTTCCTG CTGTGGTACGACGAGGGCGAGGAGAGGAACCGCGGCAATTTCCCACCT CGGTTCAGCGGCCGGCAGTTTCCCAACTACAGCTCCGAGCTGAACGTGA ATGCCCTGGAGCTGGAGGACAGCGCCCTGTATCTGTGCGCCTCCACCAC ATTCAAGACCGGCAGGGCCATCGAGAAGCTGTTCTTTGGCTCTGGCACC CAGCTGAGCGTGCTG
	314	MGPRLLFWALLCLLGTGPVEAGVTQSPTHLIKTRGQQATLRCSPISGHTSVY WYQQALGLGLQFLLWYDEGEERNRGNFPPRFSGRQFPNYSSELNVNALEL EDSALYLCASTTFKTGRAIEKLFFGSGTQLSVL
RAS TCR-14α 链	315	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQPSTVASSEGAVVEIFCNHS VSNAYNFFWYLHFPGCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLILQVRE ADAAVYYCATYNFNKFYFGSGTKLNVKPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTL CLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-14β 链	316	MGPRLLFWALLCLLGTGPVEAGVTQSPTHLIKTRGQQATLRCSPISGHTSVY WYQQALGLGLQFLLWYDEGEERNRGNFPPRFSGRQFPNYSSELNVNALEL EDSALYLCASTTFKTGRAIEKLFFGSGTQLSVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKA EIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYS YCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAE AWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKK KNS
TCR 肽	317	VVGADGVGK
	318	VVVGADGVGK
RAS TCR-15α 链 CDR1	319	TSGFNG
RAS TCR-15α 链 CDR2	320	NVLDGL
RAS TCR-15α 链 CDR3	321	AVRDRGGSYIPT
RAS TCR-15β 链 CDR1	322	MNHEY
RAS TCR-15β 链 CDR2	323	SMNVEV
RAS TCR-15β 链 CDR3	324	ASSSRGHSGTEAF
RAS TCR-15α 链可变域	325	ATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAGGCACTAC AGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGCTACGGAAGGTGC CATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTG TTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACA ATGTTCTGGATGGTTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGT CGGTCTAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAG ACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGAGAGATCGAGGAGGAAGCTACAT ACCTACATTTGGAAGAGGAACCAGCCTTATTGTTCATCCG
	326	ATGTGGGGCGTGTTTCTGCTGTACGTGTCTATGAAGATGGGCGGCACCA CAGGCCAGAACATCGACCAGCCTACCGAGATGACCGCCACAGAGGGCG CCATCGTGCAGATCAACTGCACCTACCAGACATCTGGCTTCAATGGCCT GTTTTGGTATCAGCAGCACGCCGGCGAGGCCCCAACATTCCTGTCCTAT AATGTGCTGGATGGCCTGGAGGAGAAGGGCAGGTTCTCTAGCTTTCTGT CCCGCTCTAAGGGCTACAGCTATCTGCTGCTGAAGGAGCTGCAGATGAA GGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGTGCGGGATAGAGGAGGCTCCTAT ATCCCTACCTTTGGCCGGGGCACATCTCTGATCGTGCACCCA

[0468]

名称	SEQ ID NO	序列
	327	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLF WYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDS ASYLCAVRDRGGSYIPTFGRGTSLIVHP
RAS TCR-15β 链可变域	328	ATGGGCCCCCAGCTCCTTGGCTATGTGGTCCTTTGCCTTCTAGGAGCAGG CCCCCTGGAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTG ACTGGAAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGT ATATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTA CTATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGGG TACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGGAGT CGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTCCAG GGGGCATTCGGGCACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA
	329	ATGGGACCACAGCTGCTGGGATACGTGGTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAG GACCACTGGAGGCACAGGTGACCCAGAACCCACGGTATCTGATCACCGT GACAGGCAAGAAGCTGACCGTGACATGTTCTCAGAACATGAATCACGA GTACATGAGCTGGTATAGGCAGGACCCTGGACTGGGACTGAGACAGAT CTACTATAGCATGAATGTGGAGGTGACCGACAAGGGCGATGTGCCCGA GGGCTACAAGGTGTCCAGGAAGGAGAAGCGCAACTTCCCTCTGATCCTG GAGTCCCCATCTCCCAATCAGACCAGCCTGTATTTTTGCGCCAGCTCCTC TAGGGGACACTCCGGAACAGAGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCAGGCTG ACAGTGGTG
	330	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPS PNQTSLYFCASSSRGHSGTEAFFGQGTRLTVV
RAS TCR-15α 链	331	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLF WYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDS ASYLCAVRDRGGSYIPTFGRGTSLIVHPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCL FTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQD IFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFN LLMTLRLWSS
RAS TCR-15β 链	332	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPS PNQTSLYFCASSSRGHSGTEAFFGQGTRLTVVKDLRNVTPPKVSLFEPSKAE IANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
TCR 肽	333	VVGADGVGK
	334	VVVGADGVGK
RAS TCR-16α 链 CDR1	335	TSINN
RAS TCR-16α 链 CDR2	336	IRSNERE
RAS TCR-16α 链 CDR3	337	AGLYSSASKII
RAS TCR-16β 链 CDR1	338	MNHEY
RAS TCR-16β 链 CDR2	339	SMNVEV
RAS TCR-16β 链 CDR3	340	ASSSRGHSGTEAF

[0469]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-16α链可变域	341	ATGGAAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATTCTATGGCTTCAACTGGC TAGGGTGAACAGTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGAGCAT CCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGAACTGCAGTTACAAAACTAGTAT AAACAATTTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGCCTTGTCCAC CTAATTTTAATACGTTCAAATGAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTA AGAGTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCCTTGTTGATCACGG CTTCCCGGGCAGCAGACACTGCTTCTTACTTCTGTGCTGGGCTGTACAGC AGTGCTTCCAAGATAATCTTTGGATCAGGGACCAGACTCAGCATCCGGC CA
	342	ATGGAGACACTGCTGGGCGTGTCCCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGG CCAGAGTGAACAGCCAGCAGGGAGAGGAGGACCCTCAGGCCCTGAGCA TCCAGGAGGGCGAGAACGCCACCATGAATTGCTCTTACAAGACAAGCA TCAACAATCTGCAGTGGTATAGGCAGAACTCCGGCCGCGGACTGGTGCA CCTGATCCTGATCAGGTCTAATGAGCGCGAGAAGCACAGCGGCCGGCTG AGAGTGACCCTGGACACAAGCAAGAAGTCTAGCTCCCTGCTGATCACCG CCTCCAGAGCAGCAGATACAGCCTCTTACTTCTGTGCCGGCCTGTATTCT AGCGCCTCCAAGATCATCTTTGGCAGCGGCACCCGGCTGTCCATCAGAC CC
	343	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCAGLYSSASKIIFGSGTRLSIRP
RAS TCR-16β链可变域	344	ATGGGCCCCCAGCTCCTTGGCTATGTGGTCCTTTGCCTTCTAGGAGCAGG CCCCCTGGAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTG ACTGGAAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGT ATATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTA CTATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGGG TACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGGAGT CGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTCCAG GGGGCATTCGGGCACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACA GTTGTA
	345	ATGGGCCCACAGCTGCTGGGCTACGTGGTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAG GACCACTGGAGGCACAGGTGACCCAGAACCCCAGGTATCTGATCACCGT GACAGGCAAGAAGCTGACCGTGACATGTAGCCAGAACATGAATCACGA GTACATGTCCTGGTATAGGCAGGACCCCGGACTGGGACTGAGACAGATC TACTATTCCATGAATGTGGAGGTGACCGACAAGGGCGATGTGCCTGAGG GCTACAAGGTGTCTAGGAAGGAGAAGCGCAACTTCCCACTGATCCTGGA GTCCCCATCTCCCAATCAGACCTCCCTGTATTTTTGCGCCAGCTCCTCTA GGGGCCACTCTGGCACAGAGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCAGGCTGAC AGTGGTG
	346	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPS PNQTSLYFCASSSRGHSGTEAFFGQGTRLTVV
RAS TCR-16α链	347	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCAGLYSSASKIIFGSGTRLSIRPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFT DFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIF KETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS
RAS TCR-16β链	348	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPS PNQTSLYFCASSSRGHSGTEAFFGQGTRLTVVKDLRNVTPPKVSLFEPSKAE IANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
	349	VVGADGVGK

[0470]

名称	SEQ ID NO	序列
TCR 肽	350	VVVGADGVGK
RAS TCR-17α 链 CDR1	351	NIATNDY
RAS TCR-17α 链 CDR2	352	GYKTK
RAS TCR-17α 链 CDR3	353	LANTGGFKTI
RAS TCR-17β 链 CDR1	354	SGHVS
RAS TCR-17β 链 CDR2	355	FQNEAQ
RAS TCR-17β 链 CDR3	356	ATYKVGDEQF
RAS TCR-17α 链可变域	357	ATGAGGCAAGTGGCGAGAGTGATCGTGTTCCTGACCCTGAGTACTTTGA GCCTTGCTAAGACCACCCAGCCCATCTCCATGGACTCATATGAAGGACA AGAAGTGAACATAACCTGTAGCCACAACAACATTGCTACAAATGATTAT ATCACGTGGTACCAACAGTTTCCCAGCCAAGGACCACGATTTATTATTC AAGGATACAAGACAAAAGTTACAAACGAAGTGGCCTCCCTGTTTATCCC TGCCGACAGAAAGTCCAGCACTCTGAGCCTGCCCCGGGTTTCCCTGAGC GACACTGCTGTGTACTACTGCCTCGCTAATACTGGAGGCTTCAAAACTA TCTTTGGAGCAGGAACAAGACTATTTGTTAAAGCA
	358	ATGAGGCAGGTGGCACGCGTGATCGTGTTTCTGACCCTGAGCACACTGT CCCTGGCCAAGACCACACAGCCTATCTCTATGGACAGCTACGAGGGCCA GGAGGTGAACATCACCTGCTCTCACAACAATATCGCCACCAATGATTAC ATCACATGGTATCAGCAGTTCCCCAGCCAGGGCCCTCGGTTTATCATCC AGGGCTATAAGACCAAGGTGACAAACGAGGTGGCCAGCCTGTTCATCC CTGCCGACAGGAAGTCTAGCACCCTGTCCCTGCCACGCGTGAGCCTGTC CGATACAGCCGTGTACTATTGTCTGGCCAATACCGGCGGCTTCAAGACA ATCTTTGGCGCCGGCACCAGACTGTTTGTGAAGGCC
	359	MRQVARVIVFLTLSTLSLAKTTQPISMDSYEGQEVNITCSHNNIATNDYITW YQQFPSQGPRFIIQGYKTKVTNEVASLFIPADRKSSTLSLPRVSLSDTAVYYC LANTGGFKTIFGAGTRLFVKA
RAS TCR-17β 链可变域	360	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAG ATCACACAGGTGCTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAA GAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGGTGTGATCCAATTTCGGGTCATGTA TCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCAGAGTTTCTGA CTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGA TCGCTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATC CAGCGCACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCACCTATA AGGTCGGGGATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCT A
	361	ATGGGAACCAGGCTGCTGTGCTGGGTGGTGCTGGGCTTCCTGGGAACCG ACCACACAGGAGCAGGCGTGTCCCAGTCTCCAAGGTACAAGGTGGCAA AGAGGGGACAGGACGTGGCCCTGAGATGTGATCCTATCTCCGGCCACGT GTCTCTGTTTTGGTACCAGCAGGCCCTGGGACAGGGACCTGAGTTCCTG ACCTATTTTCAGAACGAGGCACAGCTGGACAAGAGCGGACTGCCATCCG ATCGGTTCTTTGCAGAGAGACCAGAGGGCAGCGTGTCCACCCTGAAGAT CCAGAGGACACAGCAGGAGGACTCCGCCGTGTACCTGTGCGCCACATAT AAAGTGGGCGATGAGCAGTTCTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTGC TG
	362	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVS LFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRT QQEDSAVYLCATYKVGDEQFFGPGTRLTVL

[0471]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-17α 链	363	MRQVARVIVFLTLSTLSLAKTTQPISMDSYEGQEVNITCSHNNIATNDYITW YQQFPSQGPRFIIQGYKTKVTNEVASLFIPADRKSSTLSLPRVSLSDTAVYYC LANTGGFKTIFGAGTRLFVKADIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQ INVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNA TYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLR LWSS
RAS TCR-17β 链	364	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVS LFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRT QQEDSAVYLCATYKVGDEQFFGPGTRLTVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEI ANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
TCR 肽	365	VVGADGVGK
	366	VVVGADGVGK
RAS TCR-18α 链 CDR1	367	DSASNY
RAS TCR-18α 链 CDR2	368	IRSNVGE
RAS TCR-18α 链 CDR3	369	AETGFQKLV
RAS TCR-18β 链 CDR1	370	MDHEN
RAS TCR-18β 链 CDR2	371	SYDVKM
RAS TCR-18β 链 CDR3	372	ASSDWLAGAKDEQY
RAS TCR-18α 链可变域	373	ATGACATCCATTCGAGCTGTATTTATATTCCTGTGGCTGCAGCTGGACTT GGTGAATGGAGAGAATGTGGAGCAGCATCCTTCAACCCTGAGTGTCCAG GAGGGAGACAGCGCTGTTATCAAGTGTACTTATTCAGACAGTGCCTCAA ACTACTTCCCTTGGTATAAGCAAGAACTTGGAAAAAGACCTCAGCTTAT TATAGACATTCGTTCAAATGTGGGCGAAAAGAAAGACCAACGAATTGCT GTTACATTGAACAAGACAGCCAAACATTTCTCCCTGCACATCACAGAGA CCCAACCTGAAGACTCGGCTGTCTACTTCTGTGCAGAAACAGGCTTTCA GAAACTTGTATTTGGAACTGGCACCCGACTTCTGGTCAGTCCA
	374	ATGACATCTATCCGCGCCGTGTTCATCTTTCTGTGGCTGCAGCTGGACCT GGTGAACGGCGAGAATGTGGAGCAGCACCCAAGCACCCTGTCCGTGCA GGAGGGCGACAGCGCCGTGATCAAGTGCACATACTCTGATAGCGCCTCC AACTACTTTCCCTGGTATAAGCAGGAGCTGGGCAAGCGGCCTCAGCTGA TCATCGACATCAGATCCAACGTGGGCGAGAAGAAGGATCAGCGGATCG CCGTGACCCTGAATAAGACAGCCAAGCACTTCAGCCTGCACATCACCGA GACACAGCCCGAGGATTCCGCCGTGTATTTTTGTGCCGAGACCGGCTTC CAGAAGCTGGTGTTTGGCACCGGCACAAGACTGCTGGTGTCCCCT
	375	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYF PWYKQELGKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDS AVYFCAETGFQKLVFGTGTRLLVSP
RAS TCR-18β 链可变域	376	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGG CCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGG ACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAA ATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTA TTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGT CCGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTGACTG GCTAGCGGGAGCGAAGGACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCT CACGGTCACA

[0472]

名称	SEQ ID NO	序列
	377	ATGGGCATCCGGCTGCTGTGCAGAGTGGCCTTCTGTTTTCTGGCCGTGG GCCTGGTGGACGTGAAGGTGACCCAGAGCTCCCGGTACCTGGTGAAGA GAACAGGCGAGAAGGTGTTCCTGGAGTGCGTGCAGGACATGGATCACG AGAACATGTTTTGGTATAGGCAGGACCCCGGACTGGGACTGAGACTGAT CTACTTCAGCTATGACGTGAAGATGAAGGAGAAGGGCGACATCCCAGA GGGCTACAGCGTGTCCAGGGAGAAGAAGGAGCGGTTCAGCCTGATCCT GGAGTCTGCCAGCACCAATCAGACAAGCATGTACCTGTGCGCCTCTAGC GACTGGCTGGCCGGAGCAAAGGATGAGCAGTATTTCGGCCCAGGCACC AGGCTGACCGTGACA
	378	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHEN MFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESAST NQTSMYLCASSDWLAGAKDEQYFGPGTRLTVT
RAS TCR-18α链	379	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYF PWYKQELGKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDS AVYFCAETGFQKLVFGTGTRLLVSPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTD FDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFK ETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLL MTLRLWSS
RAS TCR-18β链	380	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHEN MFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESAST NQTSMYLCASSDWLAGAKDEQYFGPGTRLTVTKDLRNVTPPKVSLFEPSK AEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNY SYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVK KKNS
TCR 肽	381	VVGADGVGK
	382	VVVGADGVGK
RAS TCR-19α链 CDR1	383	TSINN
RAS TCR-19α链 CDR2	384	IRSNERE
RAS TCR-19α链 CDR3	385	ATDPLDYKLS
RAS TCR-19β链 CDR1	386	MNHEY
RAS TCR-19β链 CDR2	387	SMNVEV
RAS TCR-19β链 CDR3	388	ASSLVASNEQF
RAS TCR-19α链可变域	389	ATGGAAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATTCTATGGCTTCAACTGGC TAGGGTGAACAGTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGAGCAT CCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGAACTGCAGTTACAAAACTAGTAT AAACAATTTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGCCTTGTCCAC CTAATTTTAATACGTTCAAATGAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTA AGAGTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCCTTGTTGATCACGG CTTCCCGGGCAGCAGACACTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGGACCCCTTA GACTACAAGCTCAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCA

[0473]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-19β链可变域	390	ATGGAGACCCTGCTGGGCGTGTCTCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGG CCAGAGTGAACTCTCAGCAGGGAGAGGAGGACCCTCAGGCCCTGAGCA TCCAGGAGGGCGAGAACGCCACCATGAATTGCTCTTACAAGACAAGCA TCAACAATCTGCAGTGGTATCGGCAGAACTCCGGCAGAGGCCTGGTGCA CCTGATCCTGATCAGGAGCAATGAGCGCGAGAAGCACTCCGGCCGGCT GAGAGTGACCCTGGACACATCTAAGAAGTCCTCTAGCCTGCTGATCACC GCCTCTAGGGCAGCAGATACAGCCAGCTACTTCTGTGCCACCGACCCAC TGGATTATAAGCTGTCCTTTGGCGCCGGCACCACAGTGACCGTGCGCGC C
	391	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDPLDYKLSFGAGTTVTVRA
	392	ATGGGCCCCCAGCTCCTTGGCTATGTGGTCCTTTGCCTTCTAGGAGCAGG CCCCCTGGAAGCCCAAGTGACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTG ACTGGAAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAGAATATGAACCATGAGT ATATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCTA CTATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAGGGAGATGTTCCTGAAGGG TACAAAGTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGGAGT CGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTTGGTG GCTAGCAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTA
	393	ATGGGCCCACAGCTGCTGGGCTACGTGGTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAG GACCACTGGAGGCACAGGTGACCCAGAATCCCCGGTATCTGATCACCGT GACAGGCAAGAAGCTGACCGTGACATGTTCCCAGAACATGAATCACGA GTACATGTCTTGGTATAGGCAGGACCCCGGACTGGGACTGAGGCAGATC TACTATTCTATGAACGTGGAGGTGACAGACAAGGGCGATGTGCCTGAGG GCTACAAGGTGAGCAGGAAGGAGAAGCGCAACTTCCCACTGATCCTGG AGTCCCCATCTCCCAATCAGACCAGCCTGTATTTTTGCGCCAGCTCCCTG GTGGCCTCCAACGAGCAGTTCTTTGGCCCTGGCACCCGGCTGACAGTGC TG
	394	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPS PNQTSLYFCASSLVASNEQFFGPGTRLTVL
RAS TCR-19α链	395	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDPLDYKLSFGAGTTVTVRADIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCL FTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQD IFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFN LLMTLRLWSS
RAS TCR-19β链	396	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSRKEKRNFPLILESPS PNQTSLYFCASSLVASNEQFFGPGTRLTVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIA NKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYC LSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAW GRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
TCR 肽	397	VVGAVGVGK
	398	VVVGAVGVGK
RAS TCR-20α链 CDR1	399	TSESDYY
RAS TCR-20α链 CDR2	400	QEAYKQQN
RAS TCR-20α链 CDR3	401	ACQGGSEKLV
RAS TCR-20β链 CDR1	402	SGHNT

[0474]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-20β 链 CDR2	403	YYREEE
RAS TCR-20β 链 CDR3	404	ASSLGLLLYNEQF
RAS TCR-20α 链可变域	405	ATGGCATGCCCTGGCTTCCTGTGGGCACTTGTGATCTCCACCTGTCTTGA ATTTAGCATGGCTCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTG CAGGAGGCAGAGACCGTGACCCTGAGCTGCACATATGACACCAGTGAG AGTGATTATTATTTATTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGA TTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACAGAGAA TCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAG ATCTCAGACTCACAGCTGGGGGATGCCGCGATGTATTTCTGTGCTTGTC AGGGCGGATCTGAAAAGCTGGTCTTTGGAAAGGGAACGAAACTGACAG TAAACCCA
	406	ATGGCATGCCCAGGCTTCCTGTGGGCACTGGTCATCAGCACCTGTCTGG AGTTTTCTATGGCCCAGACCGTGACACAGAGCCAGCCAGAGATGTCCGT GCAGGAGGCAGAGACCGTGACACTGTCCTGTACCTACGACACAAGCGA GTCCGATTACTATCTGTTCTGGTATAAGCAGCCTCCATCTCGCCAGATGA TCCTGGTCATCCGGCAGGAGGCCTACAAGCAGCAGAACGCCACCGAGA ATCGGTTCTCTGTGAATTTTCAGAAGGCCGCCAAGTCTTTTAGCCTGAAG ATCTCCGACTCTCAGCTGGGCGATGCCGCCATGTATTTCTGCGCATGTCA GGGAGGCAGCGAGAAGCTGGTGTTTGGCAAGGGCACCAAGCTGACAGT GAACCCT
	407	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSESD YYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDS QLGDAAMYFCACQGGSEKLVFGKGTKLTVNP
RAS TCR-20β 链可变域	408	ATGGGCCCTGGGCTCCTCTGCTGGGTGCTGCTTTGTCTCCTGGGAGCAG GCTCAGTGGAGACTGGAGTCACCCAAAGTCCCACACACCTGATCAAAAC GAGAGGACAGCAAGTGACTCTGAGATGCTCTTCTCAGTCTGGGCACAAC ACTGTGTCCTGGTACCAACAGGCCCTGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCT TTCAGTATTATAGGGAGGAAGAGAATGGCAGAGGAAACTTCCCTCCTAG ATTCTCAGGTCTCCAGTTCCCTAATTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAACG CCTTGGAGCTGGACGACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTGGG ACTCCTCCTCTACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACC GTGCTA
	409	ATGGGACCAGGACTGCTGTGCTGGGTGCTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAG GCAGCGTGGAGACCGGCGTGACACAGTCCCCTACCCACCTGATCAAGAC AAGAGGCCAGCAGGTGACCCTGAGGTGCAGCTCCCAGTCTGGCCACAA TACAGTGAGCTGGTACCAGCAGGCCCTGGGACAGGGACCTCAGTTCATC TTTCAGTACTATAGGGAGGAGGAGAACGGCCGCGGCAATTTCCCCCCTC GGTTTAGCGGCCTGCAGTTCCCAAACTATTCTAGCGAGCTGAACGTGAA TGCCCTGGAGCTGGACGATTCCGCCCTGTACCTGTGCGCCTCCTCTCTGG GCCTGCTGCTGTATAACGAGCAGTTCTTTGGCCCCGGCACCAGACTGAC AGTGCTG
	410	MGPGLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSSQSGHNTV SWYQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSELNVNALEL DDSALYLCASSLGLLLYNEQFFGPGTRLTVL
RAS TCR-20α 链	411	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSESD YYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDS QLGDAAMYFCACQGGSEKLVFGKGTKLTVNPDIQNPEPAVYQLKDPRSQD STLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLK VAGFNLLMTLRLWSS

[0475]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-20β链	412	MGPGLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPTHLIKTRGQQVTLRCSSQSGHNTV SWYQQALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSELNVNALEL DDSALYLCASSLGLLLYNEQFFGPGTRLTVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEI ANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
TCR 肽	413	VVGAVGVGK
	414	VVVGAVGVGK
RAS TCR-21α链 CDR1	415	TSINN
RAS TCR-21α链 CDR2	416	IRSNERE
RAS TCR-21α链 CDR3	417	ATDAQTGANNLF
RAS TCR-21β链 CDR1	418	SGHAT
RAS TCR-21β链 CDR2	419	FQNNGV
RAS TCR-21β链 CDR3	420	ASSLGDSYEQYF
RAS TCR-21α链可变域	421	ATGGAAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATTCTATGGCTTCAACTGGC TAGGGTGAACAGTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGAGCAT CCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGAACTGCAGTTACAAAACTAGTAT AAACAATTTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGCCTTGTCCAC CTAATTTTAATACGTTCAAATGAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTA AGAGTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCCTTGTTGATCACGG CTTCCCGGGCAGCAGACACTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGGACGCTCAA ACTGGGGCAAACAACCTCTTCTTTGGGACTGGAACGAGACTCACCGTTA TTCCC
	422	ATGGAGACACTGCTGGGCGTGTCTCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGG CCAGAGTGAATAGCCAGCAGGGAGAGGAGGACCCCCAGGCCCTGTCCA TCCAGGAGGGCGAGAACGCCACCATGAATTGCAGCTACAAGACATCCA TCAACAATCTGCAGTGGTATCGGCAGAACTCTGGCAGAGGCCTGGTGCA CCTGATCCTGATCCGGTCCAATGAGAGAGAGAAGCACTCTGGCCGGCTG AGAGTGACCCTGGATACATCCAAGAAGTCCTCTAGCCTGCTGATCACCG CCAGCCGGGCAGCAGACACAGCCTCCTATTTTTGTGCCACCGATGCCCA GACAGGCGCCAACAATCTGTTCTTTGGCACCGGCACAAGACTGACCGTG ATCCCT
	423	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDAQTGANNLFFGTGTRLTVIP
RAS TCR-21β链可变域	424	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAG AACTCACAGAAGCTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGA GAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGGTGCAATCCTATATCTGGCCATGCT ACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGGCCCAAAGCTTCTGA TTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAGGA TCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATC CAGCCTGCAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCT TA

名称	SEQ ID NO	序列
	425	ATGGGCACCAGGCTGCTGTGCTGGGCCGCCCTGTGCCTGCTGGGAGCAG AGCTGACAGAGGCAGGAGTGGCCCAGAGCCCCAGGTACAAGATCATCG AGAAGCGCCAGTCCGTGGCCTTCTGGTGCAACCCTATCTCTGGCCACGC CACCCTGTACTGGTATCAGCAGATCCTGGGCCAGGGCCCAAAGCTGCTG ATCCAGTTCCAGAACAATGGCGTGGTGGACGATTCTCAGCTGCCCAAGG ACAGGTTTAGCGCCGAGCGCCTGAAGGGCGTGGATTCTACCCTGAAGAT CCAGCCAGCAAAGCTGGAGGACAGCGCCGTGTACCTGTGCGCCAGCTCC CTG
	426	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSL
RAS TCR-21α 链	427	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINN LQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAAD TASYFCATDAQTGANNLFFGTGTRLTVIPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLC LFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQ DIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGF NLLMTLRLWSS
RAS TCR-21β 链	428	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATL YWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAK LEDSAVYLCASSLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRN HFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
TCR 肽	429	VVGAVGVGK
	430	VVVGAVGVGK
RAS TCR-26α 链 CDR1	532	NSMFDY
RAS TCR-26α 链 CDR2	533	ISSIKDK
RAS TCR-26α 链 CDR3	534	AANAGGTSYGKLT
RAS TCR-26β 链 CDR1	535	SNHLY
RAS TCR-26β 链 CDR2	536	FYNNEI
RAS TCR-26β 链 CDR3	537	ASSEWGSTGELF
RAS TCR-26α 链可变域	538	atggccatgctcctgggggcatcagtgctgattctgtggcttcagccagactgggtaaacagtcaacagaagaatgatg accagcaagttaagcaaaattcaccatccctgagcgtccaggaaggaagaatttctattctgaactgtgactatactaaca gcatgtttgattatttcctatggtacaaaaaatacctgctgaaggtcctacattcctgatatctataagttccattaaggataa aaatgaagatggaagattcactgtcttcttaaacaaaagtgccaagcacctctctctgcacattgtgccctcccagcctgg agactctgcagtgtacttctgtgcagcaaatgctggtggtactagctatggaaagctgacatttggacaagggaccatctt gactgtccatccaa
	539	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLH IVPSQPGDSAVYFCAANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP
RAS TCR-26β 链可变域	540	atggatacctggctcgtatgctgggcaatttttagtctcttgaaagcaggactcacagaacctgaagtcacccagactccc agccatcaggtcacacagatgggacaggaagtgatcttgcgctgtgtccccatctctaatcacttatacttctattggtaca gacaaatcttggggcagaaagtcgagtttctggtttccttttataataatgaaatctcagagaagtctgaaatattcgatgat caattctcagttgaaaggcctgatggatcaaatttcactctgaagatccggtccacaaagctggaggactcagccatgta cttctgtgccagcagtgaatggggaagcaccggggagctgtttttggagaaggctctaggctgaccgtactgg
	541	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYF YWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLE DSAMYFCASSEWGSTGELFFGEGSRLTVL

[0476]

[0477]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-26α链	542	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLH IVPSQPGDSAVYFCAANAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPDIQNPEPAVYQLK DPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIA WSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMG LRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-26β链	543	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYF YWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLE DSAMYFCASSEWGSTGELFFGEGSRLTVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIAN KQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLS SRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWG RADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
RAS TCR-26 肽	544	VVGAVGVGK
RAS TCR-27α链 CDR1	545	TTSDR
RAS TCR-27α链 CDR2	546	LLSNGAV
RAS TCR-27α链 CDR3	547	AVDIIGGKST
RAS TCR-27β链 CDR1	548	SNHLY
RAS TCR-27β链 CDR2	549	FYNNEI
RAS TCR-27β链 CDR3	550	ASSEWGSTGELF
RAS TCR-27α链可变域	551	atgaagaagctactagcaatgattctgtggcttcaactagaccggttaagtggagagctgaaagtggaacaaaaccctct gttcctgagcatgcaggagggaaaaaactataccatctactgcaattattcaaccacttcagacagactgtattggtacag gcaggatcctgggaaaagtctggaatctctgtttgtgttgctatcaaatggagcagtgaagcaggagggacgattaatgg cctcacttgataccaaagcccgtctcagcaccctccacatcacagctgccgtgcatgacctctctgccacctacttctgtg ccgtggacatcatcggaggcaaatcaacctttggggatgggactacgctcactgtgaagccaa
	552	MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRL YWYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHD LSATYFCAVDIIGGKSTFGDGTTLTVKP
RAS TCR-27β链可变域	553	atggatacctggctcgtatgctgggcaatttttagtctcttgaaagcaggactcacagaacctgaagtcacccagactccc agccatcaggtcacacagatgggacaggaagtgatcttgcgctgtgtccccatctctaatcacttatacttctattggtaca gacaaatcttggggcagaaagtcgagtttctggtttccttttataataatgaaatctcagagaagtctgaaatattcgatgat caattctcagttgaaaggcctgatggatcaaatttcactctgaagatccggtccacaaagctggaggactcagccatgta cttctgtgccagcagtgaatggggaagcaccggggagctgttttttggagaaggctctaggctgaccgtactgg
	554	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYF YWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLE DSAMYFCASSEWGSTGELFFGEGSRLTVL
RAS TCR-27α链	555	MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRL YWYRQDPGKSLESLFVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHD LSATYFCAVDIIGGKSTFGDGTTLTVKPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCL FTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQD IFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFN LLMTLRLWSS
RAS TCR-27β链	556	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYF YWYRQILGQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLE DSAMYFCASSEWGSTGELFFGEGSRLTVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIAN KQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLS SRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWG RADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS

[0478]

名称	SEQ ID NO	序列
RAS TCR-27 肽	557	VVGAVGVGK
RAS TCR-28α 链 CDR1	558	NSMFDY
RAS TCR-28α 链 CDR2	559	ISSIKDK
RAS TCR-28α 链 CDR3	560	AASAVGQEYGNKLV
RAS TCR-28β 链 CDR1	561	SEHNR
RAS TCR-28β 链 CDR2	562	FQNEAQ
RAS TCR-28β 链 CDR3	563	ASSEYTMGTQY
RAS TCR-28α 链可变域	564	atggccatgctcctgggggcatcagtgctgattctgtggcttcagccagactgggtaaacagtcaacagaagaatgatgaccagcaagttaagcaaaattcaccatccctgagcgtccaggaaggaagaatttctattctgaactgtgactatactaacagcatgtttgattatttcctatggtacaaaaaatacgctgctgaaggtcctacattcctgatatctataagttccattaaggataaaatgaagatggaagattcactgtcttcttaaacaaaagtgccaagcacctctctctgcacattgtgccctcccagcctggagactctgcagtgtacttctgtgcagcaagcgcagtaggtcaggaatatggaaacaagctggtctttggcgcaggaaccattctgagagtcaagtcct
	565	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAASAVGQEYGNKLVFGAGTILRVKS
RAS TCR-28β 链可变域	566	atgggcaccagcctcctctgctggatggccctgtgtctcctgggggcagatcacgcagatactggagtctcccagaaccccagacacaagatcacaaagaggggacagaatgtaactttcaggtgtgatccaatttctgaacacaaccgcctttattggtaccgacagaccctggggcagggcccagagtttctgacttacttccagaatgaagctcaactagaaaaatcaaggctgctcagtgatcggttctctgcagagaggcctaagggatctttctccaccttggagatccagcgcacagagcaggggggactcggccatgtatctctgtgccagcagtgaatatactatggggacccagtacttcgggccaggcacgcggctcctggtgctcg
	567	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSEYTMGTQYFGPGTRLLVL
RAS TCR-28α 链	568	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAASAVGQEYGNKLVFGAGTILRVKSDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
RAS TCR-28β 链	569	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSEYTMGTQYFGPGTRLLVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
RAS TCR-28 肽	600	VVGAVGVGK
GATA3 TCR-1α 链 CDR1	127	NYSPAY
GATA3 TCR-1α 链 CDR2	128	IRENEKE
GATA3 TCR-1α 链 CDR3	129	ALDIYGNNRLA

[0479]

名称	SEQ ID NO	序列
GATA3 TCR-1β链 CDR1	130	MDHEN
GATA3 TCR-1β链 CDR2	131	SYDVKM
GATA3 TCR-1β链 CDR3	132	ASSLDFVLAGSYSYNEQF
GATA3 TCR-1α链可变域	133	ATGGCTTTTTGGCTGAGAAGGCTGGGTCTACATTTCAGGCCACATTTGGG GAGACGAATGGAGTCATTCCTGGGAGGTGTTTTGCTGATTTTGTGGCTTC AAGTGGACTGGGTGAAGAGCCAAAAGATAGAACAGAATTCCGAGGCCC TGAACATTCAGGAGGGTAAAACGGCCACCCTGACCTGCAACTATACAAA CTATTCTCCAGCATACTTACAGTGGTACCGACAAGATCCAGGAAGAGGC CCTGTTTTCTTGCTACTCATACGTGAAAATGAGAAAGAAAAAAGGAAAG AAAGACTGAAGGTCACCTTTGATACCACCCTTAAACAGAGTTTGTTTCAT ATCACAGCCTCCCAGCCTGCAGACTCAGCTACCTACCTCTGTGCTCTAGA CATTTATGGGAACAACAGACTCGCTTTTGGGAAGGGGAACCAAGTGGTG GTCATACCA
	134	ATGGCCTTCTGGCTGAGGAGACTGGGTTTACACTTCAGACCCCATTTAGG CAGAAGAATGGAGAGCTTTTTAGGCGGCGTGCTGCTGATTTTATGGCTG CAAGTTGACTGGGTGAAGAGCCAGAAGATCGAGCAGAACAGCGAGGCT TTAAACATTCAAGAAGGCAAGACAGCCACTTTAACTTGTAACTATACCA ACTACTCCCCCGCTTATTTACAGTGGTACAGACAAGATCCCGGCAGAGG CCCCGTGTTTTTACTGCTGATTCGTGAGAACGAGAAGGAGAAGAGGAAG GAGAGACTGAAGGTGACCTTCGACACCACTTTAAAGCAGTCTTTATTCC ACATCACCGCCAGCCAGCCCGCTGATAGCGCCACCTATTTATGCGCTTTA GACATCTACGGCAACAATCGTCTGGCCTTCGGCAAGGGCAACCAAGTTG TGGTGATCCCC
	135	MAFWLRRLGLHFRPHLGRRMESFLGGVLLILWLQVDWVKSQKIEQNSEAL NIQEGKTATLTCNYTNYSPAYLQWYRQDPGRGPVFLLLIRENEKEKRKERL KVTFDTTLKQSLFHITASQPADSATYLCALDIYGNNRLAFGKGNQVVVIP
GATA3 TCR-1β链可变域	136	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGG CCTCGTAGATGTGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGG ACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGATATGGACCATGAAA ATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCTAT TTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGT ACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTC CGCCAGCACCAACCAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTAGATT TTGTGCTAGCGGGGTCCTACTCCTACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGG ACACGGCTCACCGTGCTA
	137	ATGGGCATTCGTCTGCTGTGTCGTGTGGCCTTCTGCTTTTTAGCCGTGGG TTTAGTGGACGTGAAGGTGACCCAGTCCTCTCGTTATTTAGTGAAGAGG ACCGGCGAGAAGGTGTTTTTAGAATGCGTGCAAGATATGGACCACGAGA ACATGTTCTGGTACAGACAAGATCCCGGACTGGGTTTAAGGCTGATCTA CTTCAGCTACGACGTGAAGATGAAGGAGAAGGGCGACATCCCCGAGGG CTACTCCGTGTCTCGTGAGAAGAAGGAGAGGTTCTCTTTAATTTTAGAGT CCGCCAGCACCAACCAGACCAGCATGTATTTATGCGCCAGCTCTTTAGA CTTTGTGCTGGCCGGCAGCTACAGCTACAACGAGCAGTTCTTCGGCCCCG GCACCAGACTGACCGTGCTG
	138	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHEN MFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESAST NQTSMYLCASSLDFVLAGSYSYNEQFFGPGTRLTVL

[0480]

名称	SEQ ID NO	序列
GATA3 TCR-1α链	139	MAFWLRRLGLHFRPHLGRRMESFLGGVLLILWLQVDWVKSQKIEQNSEAL NIQEGKTATLTCNYTNYSPAYLQWYRQDPGRGPVFLLLIRENEKEKRKERL KVTFDTTLKQSLFHITASQPADSATYLCALDIYGNNRLAFGKGNQVVVIPDI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
GATA3 TCR-1β链	140	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHEN MFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESAST NQTSMYLCASSLDFVLAGSYSYNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQP ALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDF
GATA3 TCR-1肽	141	MLTGPPARV
GATA3 neoORF突变蛋白质	157	MRRLSAARRAGTSCANCQTTTTTLWRRNANGDPVCNACGLYYKLHNINRP LTMKKEGIQTRNRKMSSKSKKCKKVHDSLEDFPKNSSFPGRPLQTHVLPEP HLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPPLQHGHRHGLEPCSMLTGPPAR VPAVPFDLHFCRSSIMKPKRDGYMFLKAESKIMFATLQRSSLWCLCSNH
GATA3 neoORF序列	158	PGRPLQTHVLPEPHLALQPLQPHADHAHADAPAIQPVLWTTPPLQHGHRHG LEPCSMLTGPPARVPAVPFDLHFCRSSIMKPKRDGYMFLKAESKIMFATLQR SSLWCLCSNH
GATA3 TCR-2α链 CDR1	189	NSMFDY
GATA3 TCR-2α链 CDR2	190	ISSIKDK
GATA3 TCR-2α链 CDR3	191	AASASNNDMR
GATA3 TCR-2β链 CDR1	192	SEHNR
GATA3 TCR-2β链 CDR2	193	FQNEAQ
GATA3 TCR-2β链 CDR3	194	ASSQSGQGPYEQY
GATA3 TCR-2α链可变域	195	ATGGCCATGCTCCTGGGGGCATCAGTGCTGATTCTGTGGCTTCAGCCAGA CTGGGTAAACAGTCAACAGAAGAATGATGACCAGCAAGTTAAGCAAAA TTCACCATCCCTGAGCGTCCAGGAAGGAAGAATTTCTATTCTGAACTGTG ACTATACTAACAGCATGTTTGATTATTTCCTATGGTACAAAAAATACCCT GCTGAAGGTCCTACATTCCTGATATCTATAAGTTCCATTAAGGATAAAAA TGAAGATGGAAGATTCACTGTCTTCTTAAACAAAAGTGCCAAGCACCTC TCTCTGCACATTGTGCCCTCCCAGCCTGGAGACTCTGCAGTGTACTTCTG TGCAGCAAGCGCGTCAAACAATGACATGCGCTTTGGAGCAGGGACCAGA CTGACAGTAAAACCA
	196	ATGGCAATGCTGCTGGGAGCCTCTGTGCTGATCCTGTGGCTGCAGCCAG ATTGGGTGAACTCCCAGCAGAAGAATGACGATCAGCAGGTGAAGCAGA ATAGCCCCTCCCTGTCTGTGCAGGAGGGCAGAATCAGCATCCTGAACTG CGACTACACCAATTCCATGTTCGATTATTTTCTGTGGTACAAGAAGTATC CAGCCGAGGGCCCCACCTTTCTGATCAGCATCTCCTCTATCAAGGACAA GAACGAGGATGGCAGGTTCACAGTGTTTCTGAATAAGTCTGCCAAGCAC CTGAGCCTGCACATCGTGCCATCCCAGCCTGGCGACTCTGCCGTGTACTT CTGTGCCGCCAGCGCCTCCAACAATGATATGAGATTTGGCGCCGGCACC AGGCTGACAGTGAAGCCC

[0481]

名称	SEQ ID NO	序列
	197	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLHI VPSQPGDSAVYFCAASASNNDMRFGAGTRLTVKP
GATA3 TCR-2β链可变域	198	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAG ATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGGACCCCAGACACAAGATCACAAA GAGGGGACAGAATGTAACTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAAC CGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGA CTTACTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGA TCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGATCC AGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCAGCCA ATCGGGACAGGGGCCCTACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTC ACGGTCACAGAG
	199	ATGGGCACCTCTCTGCTGTGCTGGATGGCACTGTGCCTGCTGGGAGCAG ACCACGCAGATACAGGCGTGAGCCAGGACCCCCGCCACAAGATCACCA AGCGGGGCCAGAACGTGACATTCAGATGCGATCCTATCTCCGAGCACAA TAGGCTGTACTGGTATAGGCAGACCCTGGGACAGGGACCAGAGTTCCTG ACATACTTTCAGAACGAGGCCCAGCTGGAGAAGAGCCGGCTGCTGTCCG ACAGATTCTCTGCCGAGAGGCCTAAGGGCAGCTTTTCCACCCTGGAGAT CCAGAGGACAGAGCAGGGCGATTCTGCCATGTATCTGTGCGCCAGCTCC CAGAGCGGACAGGGACCTTACGAGCAGTATTTCGGACCAGGAACCAGG CTGACCGTGACAGAG
	200	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASSQSGQGPYEQYFGPGTRLTVTE
GATA3 TCR-2α链	201	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCD YTNSMFDYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKSAKHLSLHI VPSQPGDSAVYFCAASASNNDMRFGAGTRLTVKPDIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFR ILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
GATA3 TCR-2β链	202	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASSQSGQGPYEQYFGPGTRLTVTEEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQI VSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKDF
GATA3 TCR-2肽	203	KPKRDGYMF
GATA3 TCR-3α链 CDR1	204	YGGTVN
GATA3 TCR-3α链 CDR2	205	YFSGDPLV
GATA3 TCR-3α链 CDR3	206	AVISVTGNNRKLI
GATA3 TCR-3β链 CDR1	207	LNHDA
GATA3 TCR-3β链 CDR2	208	SQIVND
GATA3 TCR-3β链 CDR3	209	ASSRTAMNTEAF

[0482]

名称	SEQ ID NO	序列
GATA3 TCR-3α链可变域	210	ATGCTCCTGTTGCTCATACCAGTGCTGGGGATGATTTTTGCCCTGAGAGA TGCCAGAGCCCAGTCTGTGAGCCAGCATAACCACCACGTAATTCTCTCTG AAGCAGCCTCACTGGAGTTGGGATGCAACTATTCCTATGGTGGAACTGT TAATCTCTTCTGGTATGTCCAGTACCCTGGTCAACACCTTCAGCTTCTCCT CAAGTACTTTTCAGGGGATCCACTGGTTAAAGGCATCAAGGGCTTTGAG GCTGAATTTATAAAGAGTAAATTCTCCTTTAATCTGAGGAAACCCTCTGT GCAGTGGAGTGACACAGCTGAGTACTTCTGTGCCGTGATCTCCGTGACT GGCAACAACCGTAAGCTGATTTGGGGATTGGGAACAAGCCTGGCAGTAA ATCCG
	211	ATGCTGCTGCTGCTGATCCCTGTGCTGGGCATGATCTTTGCACTGAGGGA CGCAAGAGCACAGTCCGTGTCTCAGCACAACCACCACGTGATCCTGAGC GAGGCAGCCTCCCTGGAGCTGGGCTGCAACTACTCTTATGGCGGCACAG TGAATCTGTTCTGGTACGTGCAGTATCCAGGCCAGCACCTGCAGCTGCTG CTGAAGTACTTTAGCGGCGACCCCCTGGTGAAGGGCATCAAGGGCTTCG AGGCCGAGTTTATCAAGTCCAAGTTCTCTTTTAACCTGCGGAAGCCATCT GTGCAGTGGAGCGATACCGCCGAGTATTTCTGTGCCGTGATCAGCGTGA CAGGCAACAATAGAAAGCTGATCTGGGGACTGGGCACCTCCCTGGCCGT GAATCCC
	212	MLLLLIPVLGMIFALRDARAQSVSQHNHHVILSEAASLELGCNYSYGGTVNL FWYVQYPGQHLQLLLKYFSGDPLVKGIKGFEAEFIKSKFSFNLRKPSVQWSD TAEYFCAVISVTGNNRKLIWGLGTSLAVNP
GATA3 TCR-3β链可变域	213	ATGAGCAACCAGGTGCTCTGCTGTGTGGTCCTTTGTCTCCTGGGAGCAAA CACCGTGGATGGTGGAATCACTCAGTCCCCGAAGTACCTGTTCAGAAAG GAAGGACAGAATGTGACCCTGAGTTGTGAACAGAATTTGAACCACGATG CCATGTACTGGTACCGACAGGACCCAGGGCAAGGGCTGAGATTGATCTA CTACTCACAGATAGTAAATGACTTTCAGAAAGGAGATATAGCTGAAGGG TACAGCGTCTCTCGGGAGAAGAAGGAATCCTTTCCTCTCACTGTGACATC GGCCCAAAAGAACCCGACAGCTTTCTATCTCTGTGCCAGTAGTCGGACT GCAATGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTG TA
	214	ATGTCCAACCAGGTGCTGTGCTGCGTGGTGCTGTGCCTGCTGGGAGCAA ATACCGTGGACGGAGGCATCACACAGTCCCCCAAGTACCTGTTCAGGAA GGAGGGCCAGAACGTGACCCTGTCTTGTGAGCAGAACCTGAATCACGAC GCCATGTACTGGTATAGGCAGGACCCCGGACAGGGACTGAGACTGATCT ACTATAGCCAGATCGTGAATGACTTTCAGAAGGGCGACATCGCCGAGGG CTACTCCGTGTCTAGGGAGAAGAAGGAGAGCTTCCCCCTGACCGTGACA TCCGCCCAGAAGAACCCTACAGCCTTTTATCTGTGCGCCAGCTCCCGCAC CGCCATGAATACAGAGGCCTTCTTTGGCCAGGGCACCAGGCTGACAGTG GTG
	215	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDA MYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQ KNPTAFYLCASSRTAMNTEAFFGQGTRLTVV
GATA3 TCR-3α链	216	MLLLLIPVLGMIFALRDARAQSVSQHNHHVILSEAASLELGCNYSYGGTVNL FWYVQYPGQHLQLLLKYFSGDPLVKGIKGFEAEFIKSKFSFNLRKPSVQWSD TAEYFCAVISVTGNNRKLIWGLGTSLAVNPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLK VAGFNLLMTLRLWSS
GATA3 TCR-3β链	217	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDA MYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQ KNPTAFYLCASSRTAMNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALND SRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF

[0483]

名称	SEQ ID NO	序列
GATA3 TCR-3肽	218	ESKIMFATL
TMPRSS2:ERG TCR-1α链CDR1	142	TRDTTYY
TMPRSS2:ERG TCR-1α链CDR2	143	RNSFDEQN
TMPRSS2:ERG TCR-1α链CDR3	144	ALSEARVFNGANSKLT
TMPRSS2:ERG TCR-1β链CDR1	145	SGHDN
TMPRSS2:ERG TCR-1β链CDR2	146	FVKESK
TMPRSS2:ERG TCR-1β链CDR3	147	ASSQADSPLH
TMPRSS2:ERG TCR-1α链可变域	148	ATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGT ATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTG GTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATA CTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTT TTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCG GTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTGAG GCCCGCGTTTTCAATGGAGCCAATAGTAAGCTGACATTTGGAAAAGGAA TAACTCTGAGTGTTAGACCA
	149	ATGCTGACCGCCAGCCTGCTGAGGGCTGTGATCGCCAGCATCTGCGTCG TGTCCAGCATGGCTCAAAAGGTCACACAGGCCCAGACAGAGATCTCCGT CGTCGAGAAAGAGGACGTGACCCTCGACTGCGTGTATGAGACCAGGGAC ACCACATACTACCTGTTTTGGTACAAGCAGCCCCCCAGCGGAGAGCTCG TGTTTCTGATCAGAAGGAACAGCTTTGATGAACAGAATGAGATCTCCGG CAGGTACTCCTGGAACTTCCAGAAGAGCACCTCCAGCTTCAACTTCACA ATTACAGCTTCCCAGGTGGTGGATAGCGCCGTGTATTTCTGCGCTCTCAG CGAGGCCAGGGTGTTCAACGGCGCCAATTCCAAACTGACCTTCGGCAAA GGCATCACACTGTCCGTGAGACCC
	150	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALSEARVFNGANSKLTFGKGITLSVRP
TMPRSS2:ERG TCR-1β链可变域	151	ATGGTTTCCAGGCTTCTCAGTTTAGTGTCCCTTTGTCTCCTGGGAGCAAA GCACATAGAAGCTGGAGTTACTCAGTTCCCCAGCCACAGCGTAATAGAG AAGGGCCAGACTGTGACTCTGAGATGTGACCCAATTTCTGGACATGATA ATCTTTATTGGTATCGACGTGTTATGGGAAAAGAAATAAAATTTCTGTTA CATTTTGTGAAAGAGTCTAAACAGGATGAATCCGGTATGCCCAACAATC GATTCTTAGCTGAAAGGACTGGAGGGACGTATTCTACTCTGAAGGTGCA GCCTGCAGAACTGGAGGATTCTGGAGTTTATTTCTGTGCCAGCAGCCAA GCGGATTCACCCCTCCACTTTGGGAATGGGACCAGGCTCACTGTGACA

[0484]

名称	SEQ ID NO	序列
	152	ATGGTCTCCAGGCTGCTCTCCCTCGTGAGCCTGTGTCTCCTGGGAGCCAA GCACATTGAGGCCGGCGTGACCCAATTCCCCAGCCACAGCGTGATTGAG AAGGGACAGACCGTCACCCTGAGGTGTGATCCTATCAGCGGCCACGACA ACCTCTACTGGTATAGGAGAGTCATGGGCAAGGAAATTAAATTTCTGCT GCATTTCGTGAAAGAGTCCAAACAGGACGAAAGCGGCATGCCCAATAAT AGGTTCCTCGCCGAGAGGACCGGCGGCACATATTCCACCCTGAAGGTCC AGCCCGCTGAGCTCGAAGACTCCGGCGTCTATTTCTGTGCCTCCAGCCAG GCTGACTCCCCTCTCCATTTCGGAAACGGCACCAGGCTCACCGTGACC
	153	MVSRLLSLVSLCLLGAKHIEAGVTQFPSHSVIEKGQTVTLRCDPISGHDNLY WYRRVMGKEIKFLLHFVKESKQDESGMPNNRFLAERTGGTYSTLKVQPAE LEDSGVYFCASSQADSPLHFGNGTRLTVT
TMPRSS2:ERG TCR-1α 链	154	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALSEARVFNGANSKLTFGKGITLSVRPDIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFR ILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
TMPRSS2:ERG TCR-1β 链	155	MVSRLLSLVSLCLLGAKHIEAGVTQFPSHSVIEKGQTVTLRCDPISGHDNLY WYRRVMGKEIKFLLHFVKESKQDESGMPNNRFLAERTGGTYSTLKVQPAEL EDSGVYFCASSQADSPLHFGNGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRK DF
TMPRSS2:ERG TCR-1 肽	156	ALNSEALSV
BTK TCR-1α 链 CDR1	159	DRGSQS
BTK TCR-1α 链 CDR2	160	IYSNGD
BTK TCR-1α 链 CDR3	161	AVNDYGGSQGNLIF
BTK TCR-1β 链 CDR1	162	SEHNR
BTK TCR-1β 链 CDR2	163	FQNEAQ
BTK TCR-1β 链 CDR3	164	ASSFGPDEKLFF
BTK TCR-1α 链可变域	165	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTC AGTGTTCCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCG AGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTG AGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTT TACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGA GACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACGATTA TGGAGGAAGCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTCT GTTAAACCA

[0485]

名称	SEQ ID NO	序列
	166	ATGATGAAGAGCCTGCGGGTGCTGCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGT CTTGGGTGTGGAGCCAGCAGAAGGAGGTGGAGCAGAACTCCGGACCAC TGTCTGTGCCTGAGGGAGCCATCGCCAGCCTGAATTGCACCTACTCCGAC AGAGGCTCCCAGTCTTTCTTTTGGTACAGGCAGTATAGCGGCAAGTCCCC CGAGCTGATCATGTTCATCTACTCCAACGGCGACAAGGAGGATGGCCGC TTTACAGCCCAGCTGAATAAGGCCAGCCAGTACGTGAGCCTGCTGATCC GGGACTCTCAGCCAAGCGATTCCGCCACCTACCTGTGCGCCGTGAACGA TTATGGCGGCAGCCAGGGCAATCTGATCTTTGGCAAGGGCACAAAGCTG TCCGTGAAGCCC
	167	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDR GSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQ PSDSATYLCAVNDYGGSQGNLIFGKGTKLSVKP
BTK TCR-1β 链可变域	168	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAG ATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGAACCCCAGACACAAGATCACAAA GAGGGGACAGAATGTAACTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAAC CGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGA CTTACTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGA TCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGATCC AGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCAGCTT CGGACCTGATGAAAAACTGTTTTTTGGCAGTGGAACCCAGCTCTCTGTCT TG
	169	ATGGGCACCTCTCTGCTGTGCTGGATGGCACTGTGCCTGCTGGGAGCAG ACCACGCAGATACAGGCGTGAGCCAGAACCCACGCCACAAGATCACCA AGCGGGGCCAGAATGTGACATTCAGATGCGACCCCATCAGCGAGCACAA CAGGCTGTACTGGTATAGGCAGACCCTGGGACAGGGACCAGAGTTCCTG ACATACTTTCAGAATGAGGCCCAGCTGGAGAAGTCTCGGCTGCTGAGCG ATAGATTCTCCGCCGAGAGGCCTAAGGGCTCCTTTTCTACCCTGGAGATC CAGAGGACAGAGCAGGGCGACTCCGCCATGTATCTGTGCGCCAGCTCCT TCGGCCCTGATGAGAAGCTGTTCTTTGGCTCTGGCACCCAGCTGAGCGTG CTG
	170	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASSFGPDEKLFFGSGTQLSVL
BTK TCR-1α 链	171	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDR GSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQ PSDSATYLCAVNDYGGSQGNLIFGKGTKLSVKPDIQNPDPAVYQLRDSKSS DKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
BTK TCR-1β 链	172	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNR LYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTE QGDSAMYLCASSFGPDEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDF
BTK TCR-1 肽	173	SLLNYLREM
BTK TCR-2α 链 CDR1	174	DRGSQS
BTK TCR-2α 链 CDR2	175	IYSNGD
BTK TCR-2α 链 CDR3	176	AVNEGDSSYKLI

[0486]

名称	SEQ ID NO	序列
BTK TCR-2β 链 CDR1	177	SGDLS
BTK TCR-2β 链 CDR2	178	YYNGEE
BTK TCR-2β 链 CDR3	179	ASSPGANEKLF
BTK TCR-2α 链可变域	180	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTC AGTGTTCCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCG AGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTG AGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTT TACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGA GACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACGAGG GGGATAGCAGCTATAAATTGATCTTCGGGAGTGGGACCAGACTGCTGGT CAGGCCT
	181	ATGATGAAGAGCCTGCGGGTGCTGCTGGTCATCCTGTGGCTGCAGCTGA GCTGGGTGTGGTCCCAGCAGAAGGAGGTGGAGCAGAACTCTGGACCACT GAGCGTGCCTGAGGGAGCCATCGCCTCCCTGAATTGCACCTACTCTGAC AGAGGCAGCCAGTCCTTCTTTTGGTACAGGCAGTATTCCGGCAAGTCTCC CGAGCTGATCATGTTCATCTACAGCAACGGCGACAAGGAGGATGGCCGC TTTACAGCCCAGCTGAATAAGGCCTCCCAGTACGTGAGCCTGCTGATCC GGGACTCTCAGCCATCTGATAGCGCCACCTACCTGTGCGCCGTGAACGA GGGCGATAGCTCCTATAAGCTGATCTTTGGCAGCGGCACAAGACTGCTG GTGAGGCCC
	182	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDR GSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQ PSDSATYLCAVNEGDSSYKLIFGSGTRLLVRP
BTK TCR-2β 链可变域	183	ATGGGCTTCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGCCTTTTGTCTCCTGGGAGCAGG CCCAGTGGATTCTGGAGTCACACAAACCCCAAAGCACCTGATCACAGCA ACTGGACAGCGAGTGACGCTGAGATGCTCCCCTAGGTCTGGAGACCTCT CTGTGTACTGGTACCAACAGAGCCTGGACCAGGGCCTCCAGTTCCTCATT CAGTATTATAATGGAGAAGAGAGAGCAAAAGGAAACATTCTTGAACGA TTCTCCGCACAACAGTTCCCTGACTTGCACTCTGAACTAAACCTGAGCTC TCTGGAGCTGGGGGACTCAGCTTTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCCGGGG GCTAATGAAAAACTGTTTTTTGGCAGTGGAACCCAGCTCTCTGTCTTG
	184	ATGGGCTTCCGGCTGCTGTGCTGCGTGGCATTTTGCCTGCTGGGAGCAGG ACCAGTGGACTCCGGCGTGACCCAGACACCCAAGCACCTGATCACCGCA ACAGGACAGAGGGTGACCCTGAGATGTTCCCCTAGGTCTGGCGACCTGA GCGTGTACTGGTATCAGCAGTCCCTGGATCAGGGCCTGCAGTTCCTGATC CAGTACTATAACGGCGAGGAGCGCGCCAAGGGCAATATCCTGGAGCGGT TCTCCGCCCAGCAGTTTCCCGACCTGCACTCTGAGCTGAACCTGAGCTCC CTGGAGCTGGGCGATAGCGCCCTGTACTTCTGCGCCTCTAGCCCTGGCGC CAATGAGAAGCTGTTCTTTGGCAGCGGCACCCAGCTGTCCGTGCTG
	185	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSV YWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELG DSALYFCASSPGANEKLFFGSGTQLSVL
BTK TCR-2α 链	186	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDR GSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQ PSDSATYLCAVNEGDSSYKLIFGSGTRLLVRPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS

[0487]

名称	SEQ ID NO	序列
BTK TCR-2β 链	187	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSV YWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELG DSALYFCASSPGANEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRK DF
BTK TCR-2 肽	188	SLLNYLREM
EGFR TCR-1α 链 CDR1	447	TRDTTYY
EGFR TCR-1α 链 CDR2	448	RNSFDEQN
EGFR TCR-1α 链 CDR3	449	ALKGANTGFQKLV
EGFR TCR-1β 链 CDR1	450	SGHDY
EGFR TCR-1β 链 CDR2	451	FNNNVP
EGFR TCR-1β 链 CDR3	452	ASGGGLGLFETQY
EGFR TCR-1α 链可变域	453	ATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGT ATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTG GTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATA CTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTT TTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCG GTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAAAGG GGCGAACACAGGCTTTCAGAAACTTGTATTTGGAACTGGCACCCGACTT CTGGTCAGTCCA
	454	ATGCTGACAGCCTCCCTGCTGAGGGCCGTGATCGCCTCTATCTGCGTGGT GTCTAGCATGGCCCAGAAGGTGACCCAGGCCCAGACAGAGATCAGCGTG GTGGAGAAGGAGGACGTGACCCTGGATTGCGTGTACGAGACACGGGAC ACCACATACTATCTGTTTTGGTATAAGCAGCCACCCAGCGGCGAGCTGG TGTTCCTGATCAGGCGCAATTCCTTTGATGAGCAGAACGAGATCTCCGGC AGATACTCTTGGAATTTCCAGAAGTCCACCTCCTCTTTCAACTTTACCAT CACAGCCTCCCAGGTGGTGGACTCTGCCGTGTATTTTTGTGCCCTGAAGG GCGCCAACACAGGCTTCCAGAAGCTGGTGTTTGGCACCGGCACAAGACT GCTGGTGAGCCCT
	455	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALKGANTGFQKLVFGTGTRLLVSP
EGFR TCR-1β 链可变域	456	ATGGACTCCTGGACCCTCTGCTGTGTGTCCCTTTGCATCCTGGTAGCAAA GCACACAGATGCTGGAGTTATCCAGTCACCCCGGCACGAGGTGACAGAG ATGGGACAAGAAGTGACTCTGAGATGTAAACCAATTTCAGGACACGACT ACCTTTTCTGGTACAGACAGACCATGATGCGGGGACTGGAGTTGCTCATT TACTTTAACAACAACGTTCCGATAGATGATTCAGGGATGCCCGAGGATC GATTCTCAGCTAAGATGCCTAATGCATCATTCTCCACTCTGAAGATCCAG CCCTCAGAACCCAGGGACTCAGCTGTGTACTTCTGTGCCAGCGGAGGGG GACTAGGTCTATTTGAGACCCAGTACTTCGGGCCAGGCACGCGGCTCCT GGTGCTC

[0488]

名称	SEQ ID NO	序列
	457	ATGGACAGCTGGACCCTGTGCTGCGTGAGCCTGTGCATCCTGGTGGCCA AGCACACAGATGCAGGCGTGATCCAGTCCCCAAGGCACGAGGTGACCG AGATGGGACAGGAGGTGACACTGAGGTGTAAGCCTATCTCTGGCCACGA CTACCTGTTCTGGTATCGGCAGACCATGATGAGAGGCCTGGAGCTGCTG ATCTACTTTAACAATAACGTGCCTATCGACGATTCTGGCATGCCAGAGG ACAGGTTCAGCGCCAAGATGCCTAATGCCAGCTTTTCCACCCTGAAGAT CCAGCCAAGCGAGCCAAGGGATTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCTCCGGA GGAGGACTGGGACTGTTCGAGACCCAGTATTTTGGCCCAGGCACAAGGC TGCTGGTGCTG
	458	MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYL FWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEP RDSAVYFCASGGGLGLFETQYFGPGTRLLVL
EGFR TCR-1α链	459	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALKGANTGFQKLVFGTGTRLLVSPDIQNPEPAVYQLKDPRSQD STLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSF TCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKV AGFNLLMTLRLWSS
EGFR TCR-1β链	460	MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYL FWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEP RDSAVYFCASGGGLGLFETQYFGPGTRLLVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEI ANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
肽	461	QLIMQLMPF
	462	LIMQLMPFGC
	463	MQLMPFGCLL
EGFR TCR2α链 CDR1	464	DSSSTY
EGFR TCR2α链 CDR2	465	IFSNMDM
EGFR TCR2α链 CDR3	466	AEWANTDKLI
EGFR TCR2β链 CDR1	467	DFQATT
EGFR TCR2β链 CDR2	468	SNEGSKA
EGFR TCR2β链 CDR3	469	SARRREGEIEQY
EGFR TCR2α链可变域	470	ATGAAGACATTTGCTGGATTTTCGTTCCTGTTTTTGTGGCTGCAGCTGGA CTGTATGAGTAGAGGAGAGGATGTGGAGCAGAGTCTTTTCCTGAGTGTC CGAGAGGGAGACAGCTCCGTTATAAACTGCACTTACACAGACAGCTCCT CCACCTACTTATACTGGTATAAGCAAGAACCTGGAGCAGGTCTCCAGTT GCTGACGTATATTTTTTCAAATATGGACATGAAACAAGACCAAAGACTC ACTGTTCTATTGAATAAAAAGGATAAACATCTGTCTCTGCGCATTGCAGA CACCCAGACTGGGGACTCAGCTATCTACTTCTGTGCAGAGTGGGCTAAC ACCGACAAGCTCATCTTTGGGACTGGGACCAGATTACAAGTCTTTCCA

[0489]

名称	SEQ ID NO	序列
EGFR TCR2β链可变域	471	ATGAAGACCTTCGCCGGCTTCTCCTTTCTGTTCCTGTGGCTGCAGCTGGA CTGCATGAGCCGGGGAGAGGATGTGGAGCAGTCCCTGTTCCTGTCTGTG AGGGAGGGCGACTCCTCTGTGATCAACTGTACATATACCGATAGCTCCT CTACCTACCTGTATTGGTACAAGCAGGAGCCAGGAGCAGGACTGCAGCT GCTGACATACATCTTTAGCAACATGGACATGAAGCAGGATCAGCGCCTG ACCGTGCTGCTGAATAAGAAGGACAAGCACCTGTCTCTGCGGATCGCCG ACACACAGACCGGCGATAGCGCCATCTACTTCTGTGCCGAGTGGGCCAA TACCGATAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACCCGGCTGCAGGTGTTCCCT
	472	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTY LYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQT GDSAIYFCAEWANTDKLIFGTGTRLQVFP
	473	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGT CGTCTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGA AGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTAT CGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGG GCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCTCAT CAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATC CTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGAAGGCGGGAGGGGGA GATCGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACA
	474	ATGTTATTACTGCTGCTGCTGCTGGGACCAGGCTCCGGACTGGGAGCCGT GGTGTCCCAGCACCCTTCTTGGGTCATCTGCAAGTCCGGCACATCTGTGA AGATCGAGTGTCGCTCTCTGGACTTTCAGGCCACCACAATGTTTTGGTAT CGGCAGTTCCCCAAGCAGAGCCTGATGCTGATGGCCACAAGCAACGAGG GCTCCAAGGCCACCTACGAGCAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTCCTGAT CAATCACGCCTCTCTGACCCTGAGCACCCTGACAGTGACCTCCGCCCACC CTGAGGATAGCTCCTTTTATATCTGCTCTGCCCGGAGAAGGGAGGGCGA GATCGAGCAGTACTTCGGCCCAGGCACAAGACTGACAGTGACC
	475	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYR QFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDS SFYICSARRREGEIEQYFGPGTRLTVT
EGFR TCR2α链	476	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTY LYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQT GDSAIYFCAEWANTDKLIFGTGTRLQVFPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLC LFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQ DIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGF NLLMTLRLWSS
EGFR TCR2β链	477	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYR QFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDS SFYICSARRREGEIEQYFGPGTRLTVTKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQK ATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRL RVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRAD CGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
肽	478	QLIMQLMPF
	479	LIMQLMPFGC
	480	MQLMPFGCLL
EGFR TCR3α链 CDR1	481	TRDTTYY
EGFR TCR3α链 CDR2	482	RNSFDEQN
EGFR TCR3α链 CDR3	483	ALTPFPNAGGTSYGKLT
EGFR TCR3β链 CDR1	484	SGHNS
EGFR TCR3β链 CDR2	485	FNNNVP

[0490]

名称	SEQ ID NO	序列
EGFR TCR3β 链 CDR3	486	ASSLAYLTGRVEAF
EGFR TCR3α 链可变域	487	ATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGT ATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTG GTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATA CTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTT TTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCG GTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGACTCCC TTCCCCAATGCTGGTGGTACTAGCTATGGAAAGCTGACATTTGGACAAG GGACCATCTTGACTGTCCATCCA
	488	ATGCTGACAGCCTCTCTGCTGAGGGCCGTGATCGCCAGCATCTGCGTGGT GTCCTCTATGGCCCAGAAGGTGACCCAGGCCCAGACAGAGATCAGCGTG GTGGAGAAGGAGGACGTGACCCTGGATTGCGTGTACGAGACACGGGAC ACCACATACTATCTGTTCTGGTATAAGCAGCCACCCTCCGGCGAGCTGGT GTTCCTGATCAGGCGCAATTCTTTTGATGAGCAGAACGAGATCTCTGGCA GATACAGCTGGAATTTTCAGAAGTCTACCAGCTCCTTCAACTTTACCATC ACAGCCTCTCAGGTGGTGGATAGCGCCGTGTACTTCTGTGCCCTGACACC ATTTCCCAATGCCGGCGGCACCAGCTATGGCAAGCTGACATTCGGCCAG GGCACCATCCTGACAGTGCACCCT
	489	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALTPFPNAGGTSYGKLTFGQGTILTVHP
EGFR TCR3β 链可变域	490	ATGGACTCCTGGACCTTCTGCTGTGTGTCCCTTTGCATCCTGGTAGCGAA GCATACAGATGCTGGAGTTATCCAGTCACCCCGCCATGAGGTGACAGAG ATGGGACAAGAAGTGACTCTGAGATGTAAACCAATTTCAGGCCACAACT CCCTTTTCTGGTACAGACAGACCATGATGCGGGGACTGGAGTTGCTCATT TACTTTAACAACAACGTTCCGATAGATGATTCAGGGATGCCCGAGGATC GATTCTCAGCTAAGATGCCTAATGCATCATTCTCCACTCTGAAGATCCAG CCCTCAGAACCCAGGGACTCAGCTGTGTACTTCTGTGCCAGCAGTTTAGC CTACCTGACAGGGAGGGTTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTC ACAGTTGTA
	491	ATGGACTCCTGGACCTTCTGCTGCGTGAGCCTGTGCATCCTGGTGGCCAA GCACACAGATGCAGGCGTGATCCAGTCCCCAAGGCACGAGGTGACCGA GATGGGACAGGAGGTGACACTGAGGTGTAAGCCCATCAGCGGCCACAA TTCCCTGTTCTGGTACCGGCAGACCATGATGAGAGGCCTGGAGCTGCTG ATCTACTTCAACAATAACGTGCCCATCGACGATAGCGGCATGCCTGAGG ACCGGTTCTCCGCCAAGATGCCCAACGCCTCTTTTAGCACCCTGAAGATC CAGCCTTCCGAGCCAAGGGATTCTGCCGTGTACTTCTGCGCCAGCTCCCT GGCCTATCTGACCGGAAGGGTGGAGGCCTTCTTTGGACAGGGCACCAGG CTGACAGTGGTG
	492	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLF WYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPR DSAVYFCASSLAYLTGRVEAFFGQGTRLTVV
EGFR TCR3α 链	493	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALTPFPNAGGTSYGKLTFGQGTILTVHPDIQNPEPAVYQLKDPR SQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSN QTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS

[0491]

名称	SEQ ID NO	序列
EGFR TCR3β链	494	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLF WYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPR DSAVYFCASSLAYLTGRVEAFFGQGTRLTVVKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEI ANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKK NS
肽	495	QLIMQLMPF
	496	LIMQLMPFGC
	497	MQLMPFGCLL
EGFR TCR4α链 CDR1	498	TRDTTYY
EGFR TCR4α链 CDR2	499	RNSFDEQN
EGFR TCR4α链 CDR3	500	ALIRGSYQLI
EGFR TCR4β链 CDR1	501	DFQATT
EGFR TCR4β链 CDR2	502	SNEGSKA
EGFR TCR4β链 CDR3	503	SAQGSSGRIEQF
EGFR TCR4α链可变域	504	ATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGT ATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTG GTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATA CTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTT TTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCG GTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCA CAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGATTCGA GGGAGCTATCAGTTAATCTGGGGCGCTGGGACCAAGCTAATTATAAAGC CA
	505	ATGCTGACCGCCTCTCTGCTGAGGGCCGTGATCGCCAGCATCTGCGTGGT GAGCTCCATGGCCCAGAAGGTGACACAGGCCCAGACCGAGATCAGCGT GGTGGAGAAGGAGGACGTGACACTGGATTGCGTGTACGAGACCCGCGA CACCACATACTATCTGTTTTGGTATAAGCAGCCACCCTCCGGCGAGCTGG TGTTCCTGATCAGGCGCAACTCTTTTGATGAGCAGAATGAGATCTCTGGC CGGTACAGCTGGAACTTCCAGAAGAGCACATCTAGCTTCAACTTCACCA TCACCGCCAGCCAGGTGGTGGACTCCGCCGTGTACTTTTGTGCCCTGATC AGAGGCTCCTATCAGCTGATCTGGGGCGCCGGCACCAAGCTGATCATCA AGCCC
	506	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALIRGSYQLIWGAGTKLIIKP
EGFR TCR4β链可变域	507	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGT CGTCTCTCAACATCCGAGCAGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTG AAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTA TCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAG GGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCTCA TCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCAT CCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCAGGGGAGTAGCGGGA GGATTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTA

[0492]

名称	SEQ ID NO	序列
	508	ATGTTATTACTGCTGCTGCTGCTGGGACCAGGCTCCGGACTGGGAGCAG TGGTGTCTCAGCACCCAAGCAGAGTGATCTGCAAGTCTGGCACCAGCGT GAAGATCGAGTGTAGGTCCCTGGACTTCCAGGCCACCACAATGTTCTGG TACCGCCAGTTTCCAAAGCAGTCTCTGATGCTGATGGCCACATCCAACG AGGGCTCTAAGGCCACCTATGAGCAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTCCT GATCAATCACGCCAGCCTGACCCTGTCCACCCTGACAGTGACCAGCGCC CACCCAGAGGATAGCTCCTTTTACATCTGCTCCGCCCAGGGCTCTAGCGG CCGGATCGAGCAGTTCTTTGGCCCTGGCACACGGCTGACCGTGCTG
	509	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQ FPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSS FYICSAQGSSGRIEQFFGPGTRLTVL
EGFR TCR4α链	510	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTT YYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQV VDSAVYFCALIRGSYQLIWGAGTKLIIKPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCL FTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDI FKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSS
EGFR TCR4β链	511	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQ FPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSS FYICSAQGSSGRIEQFFGPGTRLTVLKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKA TLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLR VSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADC GITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
肽	512	QLIMQLMPF
	513	LIMQLMPFGC
	514	MQLMPFGCLL
EGFR TCR5α链 CDR1	515	DSVNN
EGFR TCR5α链 CDR2	516	IPSGT
EGFR TCR5α链 CDR3	517	AVMDSSYKLI
EGFR TCR5β链 CDR1	518	DFQATT
EGFR TCR5β链 CDR2	519	SNEGSKA
EGFR TCR5β链 CDR3	520	SALPGFSYEQY
EGFR TCR5α链可变域	521	ATGAAGAGGATATTGGGAGCTCTGCTGGGGCTCTTGAGTGCCCAGGTTT GCTGTGTGAGAGGAATACAAGTGGAGCAGAGTCCTCCAGACCTGATTCT CCAGGAGGGAGCCAATTCCACGCTGCGGTGCAATTTTTCTGACTCTGTGA ACAATTTGCAGTGGTTTCATCAAAACCCTTGGGGACAGCTCATCAACCTG TTTTACATTCCCTCAGGGACAAAACAGAATGGAAGATTAAGCGCCACGA CTGTCGCTACGGAACGCTACAGCTTATTGTACATTTCCTCTTCCCAGACC ACAGACTCAGGCGTTTATTTCTGTGCTGTGATGGATAGCAGCTATAAATT GATCTTCGGGAGTGGGACCAGACTGCTGGTCAGGCCT
	522	ATGAAGAGAATCCTGGGCGCCCTGCTGGGACTGCTGTCCGCCCAGGTGT GCTGCGTGCGGGGCATCCAGGTGGAGCAGAGCCCACCAGACCTGATCCT GCAGGAGGGAGCCAACTCCACCCTGAGATGCAATTTCTCCGATTCTGTG AACAATCTGCAGTGGTTTCACCAGAACCCTTGGGGCCAGCTGATCAATC TGTTTTACATCCCATCCGGCACAAAGCAGAACGGCAGGCTGTCTGCCAC CACAGTGGCCACCGAGCGGTACTCTCTGCTGTATATCTCCTCTAGCCAGA CCACAGACAGCGGCGTGTACTTCTGTGCCGTGATGGATTCCTCTTATAAG CTGATCTTTGGCAGCGGCACCAGGCTGCTGGTGCGCCCT

[0493]

名称	SEQ ID NO	序列
	523	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNL QWFHQNPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGV YFCAVMDSSYKLIFGSGTRLLVRP
EGFR TCR5β 链可变域	524	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGT CGTCTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGA AGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTAT CGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGG GCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCTCAT CAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATC CTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCTCTGCCCGGATTCTCCTAC GAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACA
	525	ATGTTATTACTGCTGCTGCTGCTGGGACCAGGCAGCGGACTGGGAGCAG TGGTGAGCCAGCACCCTTCCTGGGTCATCTGCAAGAGCGGCACATCCGT GAAGATCGAGTGTCGGTCTCTGGACTTCCAGGCCACCACAATGTTCTGGT ACAGACAGTTTCCTAAGCAGTCCCTGATGCTGATGGCCACATCTAACGA GGGCAGCAAGGCCACCTATGAGCAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTCCT GATCAATCACGCCTCCCTGACCCTGTCTACCCTGACAGTGACCTCCGCCC ACCCAGAGGATAGCTCCTTTTACATCTGCTCTGCCCTGCCAGGCTTCAGC TACGAGCAGTATTTTGGCCCCGGCACACGGCTGACAGTGACC
	526	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYR QFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDS SFYICSALPGFSYEQYFGPGTRLTVT
EGFR TCR5α 链	527	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNL QWFHQNPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGV YFCAVMDSSYKLIFGSGTRLLVRPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDF DSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKET NATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMT LRLWSS
EGFR TCR5β 链	528	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYR QFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDS SFYICSALPGFSYEQYFGPGTRLTVTKDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKA TLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLR VSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADC GITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
肽	529	QLIMQLMPF
	530	LIMQLMPFGC
	531	MQLMPFGCLL

[0494] 实施方案

[0495] 在本公开中设想了以下实施方案：

[0496] 1.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:3、18、33、49、65、81、97、113、241、257、273,289、305、321、337、353、369、385、401、417、534、547和560的氨基酸序列具有至少84％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3),并且/或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6、21、36、52、68、84、100、116、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、537、550和563的氨基酸序列具有至少84％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0497] 2.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自RAS的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自RAS的表位包含与选自SEQ ID NO:15、30、45、46、61、62、77、78、93、94、109、110、125、126、219-222、253、254、269、270、285、286、301、302、317、318、333、334、349、350、365、366、381、382、397、398、413、414、429、430、544、557和600的氨基酸序列具有至少70％序列同一性或100％序列同一性的区域。

[0498] 3.一种核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含

[0499] a.TCRα链构建体,和/或

[0500] b.TCRβ链构建体

[0501] 其中所述TCR特异性结合与由HLA-A03:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0502] 4.一种核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含

[0503] a.TCRα链构建体,和/或

[0504] b.TCRβ链构建体

[0505] 其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0506] 5.一种核酸或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码至少一种T细胞受体(TCR),该T细胞受体包含

[0507] a.TCRα链构建体,和/或

[0508] b.TCRβ链构建体

[0509] 其中所述TCR特异性结合与由HLA-A11:01等位基因编码的人MHC复合的来自RAS的表位。

[0510] 6.段落3中的实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:71、87、103、295、311、327、343、359和391的氨基酸序列具有至少80％或至少90％或100％序列同一性的可变区。

[0511] 7.段落4中的实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:9和24的氨基酸序列具有至少80％或至少90％或100％序列同一性的可变区。

[0512] 8.段落5中的实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:39、55、119、247、263、279、375、407、423、539、552和565的氨基酸序列具有至少80％或至少90％或100％序列同一性的可变区。

[0513] 9.段落3中的实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:74、90、106、298、314、330、346、362和394的氨基酸序列具有至少80％或至少90％或100％序列同一性的可变区。

[0514] 10.实施方案4的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:12和27的氨基酸序列具有至少80％或至少90％或100％序列同一性的可变区。

[0515] 11.实施方案5的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:42、58、122、250、266、282、378、410、426、541、554和567的氨基酸序列具有至少80％或至少90％或100％序列同一性的可变区。

[0516] 12.段落1-3和6中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:63、79、95、287、303、319、335、351和383的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0517] 13.段落1-3和6中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:66、82、98、290、306、322、338、354和386的氨基酸序列具有至少90％序列同一性

或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0518] 14.段落1-2、4和7中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:1和16的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0519] 15.段落1-2、4和10中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:4和19的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0520] 16.段落1-2、5和8中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:31、47、111、239、255、271、367、399、415、532、545和558的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0521] 17.段落1-2、5和11中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:34、50、114、242、258、274、370、402、418、53、548和561的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0522] 18.段落1-3、6和12中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:64、80、96、288、304、320、336、352和384的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0523] 19.段落1-3、6和13中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:67、83、99、291、307、323、339、355和387的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0524] 20.段落1-2、4、7和14中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:2和17的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0525] 21.段落1-2、4、10和15中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:5和20的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0526] 22.段落1-2、5、8和16中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:32、48、112、240、256、272、368、400、416、533、546和559的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0527] 23.段落1-2、5、11和17中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:35、51、115、243、259、275、371、403、419、536、549和562的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0528] 24.段落1-3、6、12和18中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:65、81、97、289、305、321、337、353和385的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0529] 25.段落1-3、6、13和19中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:68、84、100、292、308、324、340、356和388的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0530] 26.实施方案1-2、4、7、14和20中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:3和18的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一

性的互补决定区3(CDR3)。

[0531] 27.段落1-2、4、10、15和21中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:6和21的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0532] 28.段落1-2、5、8、16和22中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:33、49、113、241、257、273、369、401、417、534、547和560的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0533] 29.段落1-2、5、11、17和23中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:36、52、116、244、260、276、372、404、420、537、550和563的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0534] 30.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0535] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:9具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0536] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:12具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0537] 31.段落1-5或30中的任一项实施方案的核酸,其中

[0538] a.所述TCRα链构建体包含

[0539] i.SEQ ID NO:1的CDR1,

[0540] ii.SEQ ID NO:2的CDR2,和

[0541] iii.SEQ ID NO:3的CDR3;并且

[0542] b.所述TCRβ链构建体包含

[0543] i.SEQ ID NO:4的CDR1,

[0544] ii.SEQ ID NO:5的CDR2,和

[0545] iii.SEQ ID NO:6的CDR3。

[0546] 32.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0547] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:24具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0548] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:27具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0549] 33.段落1-5和32中的任一项实施方案的核酸,其中

[0550] a.所述TCRα链构建体包含

[0551] i.SEQ ID NO:16的CDR1,

[0552] ii.SEQ ID NO:17的CDR2,和

[0553] iii.SEQ ID NO:18的CDR3;并且

[0554] b.所述TCRβ链构建体包含

[0555] i.SEQ ID NO:19的CDR1,

[0556] ii.SEQ ID NO:20的CDR2,和

[0557] iii.SEQ ID NO:21的CDR3。

[0558] 34.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0559] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:39具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0560] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:42具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0561] 35.段落1-5和34中的任一项实施方案的核酸,其中

[0562] a.所述TCRα链构建体包含

[0563] i.SEQ ID NO:31的CDR1,

[0564] ii.SEQ ID NO:32的CDR2,和

[0565] iii.SEQ ID NO:33的CDR3;并且

[0566] b.所述TCRβ链构建体包含

[0567] i.SEQ ID NO:34的CDR1,

[0568] ii.SEQ ID NO:35的CDR2,和

[0569] iii.SEQ ID NO:36的CDR3。

[0570] 36.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0571] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:55具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0572] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:58具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0573] 37.段落1-5和36中的任一项实施方案的核酸,其中

[0574] a.所述TCRα链构建体包含

[0575] i.SEQ ID NO:47的CDR1,

[0576] ii.SEQ ID NO:48的CDR2,和

[0577] iii.SEQ ID NO:49的CDR3;并且

[0578] b.所述TCRβ链构建体包含

[0579] i.SEQ ID NO:50的CDR1,

[0580] ii.SEQ ID NO:51的CDR2,和

[0581] iii.SEQ ID NO:52的CDR3。

[0582] 38.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0583] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:71具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0584] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:74具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0585] 39.段落1-5和38中的任一项实施方案的核酸,其中

[0586] a.所述TCRα链构建体包含

[0587] i.SEQ ID NO:63的CDR1,

[0588] ii.SEQ ID NO:64的CDR2,和

[0589] iii.SEQ ID NO:65的CDR3;并且

[0590] b.所述TCRβ链构建体包含

[0591] i.SEQ ID NO:66的CDR1,

[0592] ii.SEQ ID NO:67的CDR2,和

[0593] iii.SEQ ID NO:68的CDR3。

[0594] 40.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0595] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:87具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0596] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:90具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0597] 41.段落1-5和40中的任一项实施方案的核酸,其中

[0598] a.所述TCRα链构建体包含

[0599] i.SEQ ID NO:79的CDR1,

[0600] ii.SEQ ID NO:80的CDR2,和

[0601] iii.SEQ ID NO:81的CDR3;并且

[0602] b.所述TCRβ链构建体包含

[0603] i.SEQ ID NO:82的CDR1,

[0604] ii.SEQ ID NO:83的CDR2,和

[0605] iii.SEQ ID NO:84的CDR3。

[0606] 42.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0607] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:103具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0608] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:106具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0609] 43.段落1-5和42中的任一项实施方案的核酸,其中

[0610] a.所述TCRα链构建体包含

[0611] i.SEQ ID NO:95的CDR1,

[0612] ii.SEQ ID NO:96的CDR2,和

[0613] iii.SEQ ID NO:97的CDR3;并且

[0614] b.所述TCRβ链构建体包含

[0615] i.SEQ ID NO:98的CDR1,

[0616] ii.SEQ ID NO:99的CDR2,和

[0617] iii.SEQ ID NO:100的CDR3。

[0618] 44.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0619] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:119具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0620] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:122具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0621] 45.段落1-5和44中的任一项实施方案的核酸,其中

[0622] a.所述TCRα链构建体包含

[0623] i.SEQ ID NO:111的CDR1,

[0624] ii.SEQ ID NO:112的CDR2,和

[0625] iii.SEQ ID NO:113的CDR3;并且

[0626] b.所述TCRβ链构建体包含

[0627] i.SEQ ID NO:114的CDR1,

[0628] ii.SEQ ID NO:115的CDR2,和

[0629] iii.SEQ ID NO:116的CDR3。

[0630] 46.实施方案1-5中任一项的核酸,其中

[0631] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:247具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0632] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:250具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0633] 47.段落1-5和46中的任一项实施方案的核酸,其中

[0634] a.所述TCRα链构建体包含

[0635] i.SEQ ID NO:239的CDR1,

[0636] ii.SEQ ID NO:240的CDR2,和

[0637] iii.SEQ ID NO:241的CDR3;并且

[0638] b.所述TCRβ链构建体包含

[0639] i.SEQ ID NO:242的CDR1,

[0640] ii.SEQ ID NO:243的CDR2,和

[0641] iii.SEQ ID NO:244的CDR3。

[0642] 48.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0643] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:263具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0644] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:266具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0645] 49.段落1-5和48中的任一项实施方案的核酸,其中

[0646] a.所述TCRα链构建体包含

[0647] i.SEQ ID NO:255的CDR1,

[0648] ii.SEQ ID NO:256的CDR2,和

[0649] iii.SEQ ID NO:257的CDR3;并且

[0650] b.所述TCRβ链构建体包含

[0651] i.SEQ ID NO:258的CDR1,

[0652] ii.SEQ ID NO:259的CDR2,和

[0653] iii.SEQ ID NO:260的CDR3。

[0654] 50.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0655] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:279具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0656] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:282具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0657] 51.段落1-5和50中的任一项实施方案的核酸,其中

[0658] a.所述TCRα链构建体包含

[0659] i.SEQ ID NO:271的CDR1,

[0660] ii.SEQ ID NO:272的CDR2,和

[0661] iii.SEQ ID NO:273的CDR3;并且

[0662] b.所述TCRβ链构建体包含

[0663] i.SEQ ID NO:274的CDR1,

[0664] ii.SEQ ID NO:275的CDR2,和

[0665] iii.SEQ ID NO:276的CDR3。

[0666] 52.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0667] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:295具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0668] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:298具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0669] 53.段落1-5和52中的任一项实施方案的核酸,其中

[0670] a.所述TCRα链构建体包含

[0671] i.SEQ ID NO:287的CDR1,

[0672] ii.SEQ ID NO:288的CDR2,和

[0673] iii.SEQ ID NO:289的CDR3;并且

[0674] b.所述TCRβ链构建体包含

[0675] i.SEQ ID NO:290的CDR1,

[0676] ii.SEQ ID NO:291的CDR2,和

[0677] iii.SEQ ID NO:292的CDR3。

[0678] 54.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0679] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:311具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0680] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:314具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0681] 55.段落1-5和54中的任一项实施方案的核酸,其中

[0682] a.所述TCRα链构建体包含

[0683] i.SEQ ID NO:303的CDR1,

[0684] ii.SEQ ID NO:304的CDR2,和

[0685] iii.SEQ ID NO:305的CDR3;并且

[0686] b.所述TCRβ链构建体包含

[0687] i.SEQ ID NO:306的CDR1,

[0688] ii.SEQ ID NO:307的CDR2,和

[0689] iii.SEQ ID NO:308的CDR3。

[0690] 56.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0691] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:327具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0692] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:330具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0693] 57.段落1-5和56中的任一项实施方案的核酸,其中

[0694] a.所述TCRα链构建体包含

[0695] i.SEQ ID NO:319的CDR1,

[0696] ii.SEQ ID NO:320的CDR2,和

[0697] iii.SEQ ID NO:321的CDR3;并且

[0698] b.所述TCRβ链构建体包含

[0699] i.SEQ ID NO:322的CDR1,

[0700] ii.SEQ ID NO:323的CDR2,和

[0701] iii.SEQ ID NO:324的CDR3。

[0702] 58.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0703] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:343具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0704] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:346具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0705] 59.段落1-5和58中的任一项实施方案的核酸,其中

[0706] a.所述TCRα链构建体包含

[0707] i.SEQ ID NO:335的CDR1,

[0708] ii.SEQ ID NO:336的CDR2,和

[0709] iii.SEQ ID NO:337的CDR3;并且

[0710] b.所述TCRβ链构建体包含

[0711] i.SEQ ID NO:338的CDR1,

[0712] ii.SEQ ID NO:339的CDR2,和

[0713] iii.SEQ ID NO:340的CDR3。

[0714] 60.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0715] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:359具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0716] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:361具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0717] 61.段落1-5和60中的任一项实施方案的核酸,其中

[0718] a.所述TCRα链构建体包含

[0719] i.SEQ ID NO:351的CDR1,

[0720] ii.SEQ ID NO:352的CDR2,和

[0721] iii.SEQ ID NO:353的CDR3;并且

[0722] b.所述TCRβ链构建体包含

[0723] i.SEQ ID NO:354的CDR1,

[0724] ii.SEQ ID NO:355的CDR2,和

[0725] iii.SEQ ID NO:356的CDR3。

[0726] 62.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0727] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:375具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0728] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:378具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0729] 63.段落1-5和62中的任一项实施方案的核酸,其中

[0730] a.所述TCRα链构建体包含

[0731] i.SEQ ID NO:367的CDR1,

[0732] ii.SEQ ID NO:368的CDR2,和

[0733] iii.SEQ ID NO:369的CDR3;并且

[0734] b.所述TCRβ链构建体包含

[0735] i.SEQ ID NO:370的CDR1,

[0736] ii.SEQ ID NO:371的CDR2,和

[0737] iii.SEQ ID NO:372的CDR3。

[0738] 64.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0739] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:391具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0740] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:394具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0741] 65.段落1-5和64中的任一项实施方案的核酸,其中

[0742] a.所述TCRα链构建体包含

[0743] i.SEQ ID NO:383的CDR1,

[0744] ii.SEQ ID NO:384的CDR2,和

[0745] iii.SEQ ID NO:385的CDR3;并且

[0746] b.所述TCRβ链构建体包含

[0747] i.SEQ ID NO:386的CDR1,

[0748] ii.SEQ ID NO:387的CDR2,和

[0749] iii.SEQ ID NO:388的CDR3。

[0750] 66.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0751] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:407具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0752] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:410具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0753] 67.段落1-5和66中的任一项实施方案的核酸,其中

[0754] a.所述TCRα链构建体包含

[0755] i.SEQ ID NO:399的CDR1,

[0756] ii.SEQ ID NO:400的CDR2,和

[0757] iii.SEQ ID NO:401的CDR3;并且

[0758] b.所述TCRβ链构建体包含

[0759] i.SEQ ID NO:402的CDR1,

[0760] ii.SEQ ID NO:403的CDR2,和

[0761] iii.SEQ ID NO:404的CDR3。

[0762] 68.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0763] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:423具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0764] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:426具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0765] 69.段落1-5和68中的任一项实施方案的核酸,其中

[0766] a.所述TCRα链构建体包含

[0767] i.SEQ ID NO:415的CDR1,

[0768] ii.SEQ ID NO:416的CDR2,和

[0769] iii.SEQ ID NO:417的CDR3;并且

[0770] b.所述TCRβ链构建体包含

[0771] i.SEQ ID NO:418的CDR1,

[0772] ii.SEQ ID NO:419的CDR2,和

[0773] iii.SEQ ID NO:420的CDR3。

[0774] 70.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0775] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:542具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0776] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:543具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0777] 71.段落1-5和70中的任一项实施方案的核酸,其中

[0778] a.所述TCRα链构建体包含

[0779] i.SEQ ID NO:532的CDR1,

[0780] ii.SEQ ID NO:533的CDR2,和

[0781] iii.SEQ ID NO:534的CDR3;并且

[0782] b.所述TCRβ链构建体包含

[0783] i.SEQ ID NO:535的CDR1,

[0784] ii.SEQ ID NO:536的CDR2,和

[0785] iii.SEQ ID NO:537的CDR3。

[0786] 72.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0787] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:555具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0788] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:556具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0789] 73.段落1-5和72中的任一项实施方案的核酸,其中

[0790] a.所述TCRα链构建体包含

[0791] i.SEQ ID NO:545的CDR1,

[0792] ii.SEQ ID NO:546的CDR2,和

[0793] iii.SEQ ID NO:547的CDR3;并且

[0794] b.所述TCRβ链构建体包含

[0795] i.SEQ ID NO:548的CDR1,

[0796] ii.SEQ ID NO:549的CDR2,和

[0797] iii.SEQ ID NO:550的CDR3。

[0798] 74.段落1-5中的任一项实施方案的核酸,其中

[0799] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:568具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0800] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:569具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0801] 75.段落1-5和74中的任一项实施方案的核酸,其中

[0802] a.所述TCRα链构建体包含

[0803] i.SEQ ID NO:558的CDR1,

[0804] ii.SEQ ID NO:559的CDR2,和

[0805] iii.SEQ ID NO:560的CDR3;并且

[0806] b.所述TCRβ链构建体包含

[0807] i.SEQ ID NO:561的CDR1,

[0808] ii.SEQ ID NO:562的CDR2,和

[0809] iii.SEQ ID NO:563的CDR3。

[0810] 76.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:147的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0811] 77.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自TMPRSS2:ERG的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自TMPRSS2:ERG的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:156具有至少90%序列同一性的区域。

[0812] 78.段落76或77中的实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0813] 79.段落76或77中的实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0814] 80.段落76-80中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含分别与SEQ ID NO:142或SEQ ID NO:145具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0815] 81.段落76-80中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:146具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0816] 82.段落76-81中的任一项实施方案的核酸,其中

[0817] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:150具有至少80%序列同一性或100%序

列同一性的可变区;并且

[0818] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:153具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0819] 83.段落76-82中的任一项实施方案的核酸,其中

[0820] a.所述TCRα链构建体包含

[0821] i.SEQ ID NO:142的CDR1,

[0822] ii.SEQ ID NO:143的CDR2,和

[0823] iii.SEQ ID NO:144的CDR3;并且

[0824] b.所述TCRβ链构建体包含

[0825] i.SEQ ID NO:145的CDR1,

[0826] ii.SEQ ID NO:146的CDR2,和

[0827] iii.SEQ ID NO:147的CDR3。

[0828] 84.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:129、132、191、194、206和209的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0829] 85.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变GATA3肽,其中所述TCR包含

[0830] a.TCRα链构建体,和/或

[0831] b.TCRβ链构建体。

[0832] 86.一种重组核酸,或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中该TCR

[0833] a.特异性结合与HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01蛋白复合的突变GATA3肽;

[0834] b.包含与SEQ ID NO:129、132、191、194、206或209具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的α链互补决定区3(CDR3);并且/或者

[0835] c.特异性结合包含与SEQ ID NO:141、203或218具有至少70％序列同一性或100％序列同一性的区域的突变GATA3肽。

[0836] 87.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自GATA3的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自GATA3的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:141、203或218具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的区域。

[0837] 88.段落84-87中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:135、197或212具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0838] 89.段落84-87中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:138、200或215具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0839] 90.段落84-87中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:127、130、189、192、204和207的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0840] 91.段落84-87中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链

构建体包含与选自SEQ ID NO:128、131、190、193、205和208的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0841] 92.段落84-87中的任一项实施方案的核酸,其中

[0842] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:135具有至少80％序列同一性的可变区;并且

[0843] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:138具有至少80％序列同一性的可变区。

[0844] 93.段落86中的实施方案的核酸,其中

[0845] a.所述TCRα链构建体包含

[0846] i.SEQ ID NO:127的CDR1,

[0847] ii.SEQ ID NO:128的CDR2,和

[0848] iii.SEQ ID NO:129的CDR3;并且

[0849] b.所述TCRβ链构建体包含

[0850] i.SEQ ID NO:130的CDR1,

[0851] ii.SEQ ID NO:131的CDR2,和

[0852] iii.SEQ ID NO:132的CDR3。

[0853] 94.段落84-87中的任一项实施方案的核酸,其中

[0854] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:197具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0855] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:200具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0856] 95.段落94中的实施方案的核酸,其中

[0857] a.所述TCRα链构建体包含

[0858] i.SEQ ID NO:189的CDR1,

[0859] ii.SEQ ID NO:190的CDR2,和

[0860] iii.SEQ ID NO:191的CDR3;并且

[0861] b.所述TCRβ链构建体包含

[0862] i.SEQ ID NO:192的CDR1,

[0863] ii.SEQ ID NO:193的CDR2,和

[0864] iii.SEQ ID NO:194的CDR3。

[0865] 96.段落78-85中的任一项实施方案的核酸,其中

[0866] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:212具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0867] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:215具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0868] 97.段落90中的实施方案的核酸,其中

[0869] a.所述TCRα链构建体包含

[0870] i.SEQ ID NO:204的CDR1,

[0871] ii.SEQ ID NO:205的CDR2,和

[0872] iii.SEQ ID NO:206的CDR3;并且

[0873] b.所述TCRβ链构建体包含

[0874] i.SEQ ID NO:207的CDR1,

[0875] ii.SEQ ID NO:208的CDR2,和

[0876] iii.SEQ ID NO:209的CDR3。

[0877] 98.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:161和SEQ ID NO:176的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:179的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0878] 99.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变BTK肽,其中所述TCR包含

[0879] (a)TCRα链构建体,和/或

[0880] (b)TCRβ链构建体。

[0881] 100.一种重组核酸,或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中该TCR

[0882] a.特异性结合与HLA-A02:01蛋白复合的突变BTK肽;

[0883] b.包含与SEQ ID NO:161、164、176或179具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者

[0884] c.特异性结合包含与SEQ ID NO:173或188具有至少70%序列同一性或100%序列同一性的区域的突变BTK肽。

[0885] 101.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自BTK的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自BTK的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:173或188具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的区域。

[0886] 102.段落98-101中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0887] 103.段落98-102中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区。

[0888] 104.段落98-103中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:159、162、174和177的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0889] 105.段落98-104中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:160、163、175和178的氨基酸序列具有至少90%序列同一性或100%序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0890] 106.段落98-105中的任一项实施方案的核酸,其中

[0891] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:167或182具有至少80%序列同一性或100%序列同一性的可变区;并且

[0892] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:170或185具有至少80%序列同一性或

100％序列同一性的可变区。

[0893] 107.段落98-106中的任一项实施方案的核酸,其中

[0894] a.所述TCRα链构建体包含

[0895] i.SEQ ID NO:159或174的CDR1,

[0896] ii.SEQ ID NO:160或175的CDR2,和

[0897] iii.SEQ ID NO:161或176的CDR3;并且

[0898] b.所述TCRβ链构建体包含

[0899] i.SEQ ID NO:162或177的CDR1,

[0900] ii.SEQ ID NO:163或178的CDR2,和

[0901] iii.SEQ ID NO:164或179的CDR3。

[0902] 108.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该T细胞受体包含能够特异性结合与人MHC复合的来自EGFR的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中该TCRα链构建体包含与选自SEQ ID NO:449、SEQ ID NO:466、SEQ ID NO:483、SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:517的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3),或者其中该TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:452、SEQ ID NO:469、SEQ ID NO:486、SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:520的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3)。

[0903] 109.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR能够特异性结合与由癌症受试者的HLA等位基因编码的蛋白质复合的突变EGFR肽,其中所述TCR包含

[0904] a.TCRα链构建体,和/或

[0905] b.TCRβ链构建体。

[0906] 110.一种重组核酸,或包含重组核酸的细胞,其中所述核酸编码包含TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体的T细胞受体(TCR),其中该TCR

[0907] a.特异性结合与HLA-A02:01蛋白复合的突变EGFR肽;

[0908] b.包含与SEQ ID NO:449、466、483、500、517、452、469、486、503或520具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区3(CDR3);并且/或者

[0909] c.特异性结合包含与SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531具有至少70％序列同一性或100％序列同一性的区域的突变EGFR肽。

[0910] 111.一种编码至少一种T细胞受体(TCR)的核酸,该TCR包含能够特异性结合与人MHC复合的来自EGFR的表位的TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体,其中所述来自EGFR的表位包含与氨基酸序列SEQ ID NO:461、462、463、478、479、480、495、496、497、512、513、514、529、530或531具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的区域。

[0911] 112.段落108-111中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:455、472、489、506或526具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0912] 113.段落108-112中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:458、475、492、509或526具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区。

[0913] 114.段落108-113中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:447、464、481、498、515、450、467、484、501和518的氨基酸

序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区1(CDR1)。

[0914] 115.段落108-114中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCRα链构建体和/或TCRβ链构建体包含与选自SEQ ID NO:448、465、482、499、516、451、468、485、502和519的氨基酸序列具有至少90％序列同一性或100％序列同一性的互补决定区2(CDR2)。

[0915] 116.段落108-115中的任一项实施方案的核酸,其中

[0916] a.所述TCRα链构建体包含与SEQ ID NO:455、472、489、506或523具有至少80％序列同一性或100％序列同一性的可变区;并且

[0917] b.所述TCRβ链构建体包含与SEQ ID NO:458、475、492、509或526具有至少80％序列同一性的可变区。

[0918] 117.段落108-116中的任一项实施方案的核酸,其中

[0919] a.所述TCRα链构建体包含

[0920] i.SEQ ID NO:447、464、481、498或515的CDR1,

[0921] ii.SEQ ID NO:449、466、483、500或517的CDR2,和

[0922] iii.SEQ ID NO:449、466、483、500或517的CDR3;并且

[0923] b.所述TCRβ链构建体包含

[0924] i.SEQ ID NO:450、467、484、501或518的CDR1,

[0925] ii.SEQ ID NO:451、468、485、502或519的CDR2,和

[0926] iii.SEQ ID NO:452、469、486、503或520的CDR3。

[0927] 118.段落1-117中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位包含选自点突变、剪接位点突变、移码突变、通读突变、抗性突变、基因融合突变及其任意组合的突变。

[0928] 119.实施方案1-69中任一项的核酸,其中所述人MHC由HLA-A02:01等位基因或HLA-A03:01等位基因或HLA-A11:01等位基因编码。

[0929] 120.段落1-69中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位包含点突变。

[0930] 121.段落120中的实施方案的核酸,其中所述点突变是G12V突变。

[0931] 122.段落120中的实施方案的核酸,其中所述点突变是G12C突变。

[0932] 123.段落120中的实施方案的核酸,其中所述点突变是G12D突变。

[0933] 124.段落76-83中的任一项实施方案的核酸,其中所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0934] 125.段落76-83和124中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位包含基因融合突变。

[0935] 126.段落84-97中的任一项实施方案的核酸,其中所述人MHC由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码。

[0936] 127.段落84-97和126中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位包含移码突变。

[0937] 128.段落98-107中的任一项实施方案的核酸,其中所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0938] 129.段落98-107和128中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位包含点突变。

[0939] 130.段落129中的实施方案的核酸,其中所述点突变是C481S突变。

[0940] 131.段落108-117中的任一项实施方案的核酸,其中所述人MHC由HLA-A02:01等位基因编码。

[0941] 132.段落108-117中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位包含点突变。

[0942] 133.段落132中的实施方案的核酸,其中所述点突变是T790M。

[0943] 134.段落1-130中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位的长度为至少8个氨基酸。

[0944] 135.段落1-134中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位的长度为至少16个氨基酸。

[0945] 136.实施方案1-135中任一项的核酸,其中所述表位的长度为8-25个氨基酸。

[0946] 137.实施方案1-136中任一项的核酸,其中所述表位的长度为8-12个氨基酸。

[0947] 138.段落1-136中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位的长度为16-25个氨基酸。

[0948] 139.段落1-136中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位的长度为7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个氨基酸。

[0949] 140.段落1-139中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位以比相应的野生型表位更高的亲和力与人MHC结合。

[0950] 141.段落1-140中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的KD或IC50与人MHC结合。

[0951] 142.实施方案108-141中任一项的核酸,其中所述突变不存在于受试者的非癌细胞中。

[0952] 143.段落1-142中的任一项实施方案的核酸,其中所述表位由受试者癌细胞的基因或表达的基因编码。

[0953] 144.段落1-143中的任一项实施方案的核酸,其中所述TCR以小于500nM、250nM、150nM、100nM、50nM、25nM或10nM的KD或IC50与MHC-肽复合物结合。

[0954] 145.段落1-144中的任一项实施方案的核酸,其中所述核酸可操作地连接至启动子。

[0955] 146.一种载体,其包含段落1-145中的任一项实施方案的核酸。

[0956] 147.段落146中的实施方案的载体,其中所述载体是自扩增RNA复制子、质粒、噬菌体、转座子、粘粒、病毒或病毒体。

[0957] 148.段落146或147中的实施方案的载体,其中所述载体是病毒载体。

[0958] 149.段落148中的实施方案的载体,其中所述载体衍生自逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺伴随病毒、疱疹病毒、痘病毒、甲病毒、痘苗病毒、乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒或其假型。

[0959] 150.段落146或147中的实施方案的载体,其中所述载体是非病毒载体。

[0960] 151.段落150中的实施方案的载体,其中所述非病毒载体是纳米颗粒、阳离子脂质、阳离子聚合物、金属纳米聚合物、纳米棒、脂质体、胶束、微泡、细胞穿透肽或脂球(liposphere)。

[0961] 152.由段落1-145中的任一项实施方案的核酸编码的蛋白质。

[0962] 153.一种细胞,其包含段落1-149中的任一项实施方案的核酸、实施方案144-149中任一项的载体或实施方案146的蛋白质。

[0963] 154.实施方案153的细胞,其中所述细胞是CD4+T细胞。

[0964] 155.实施方案153的细胞,其中所述细胞是CD8+T细胞。

[0965] 156.实施方案153的细胞,其中所述细胞是自体细胞。

[0966] 157.实施方案153的细胞,其中所述细胞是同种异体细胞。

[0967] 158.实施方案153的细胞,其中所述细胞是自然杀伤细胞、B细胞或无限增殖化细胞系。

[0968] 159.段落153-156中的任一项实施方案的细胞,其中所述细胞是人细胞。

[0969] 160.一种药物组合物,其包含段落1-143中的任一项实施方案的核酸、段落146-151中的任一项实施方案的载体、段落152中的实施方案的蛋白质或段落153-159中的任一项实施方案的细胞;以及药学上可接受的赋形剂或稀释剂。

[0970] 161.段落160中的实施方案的药物组合物,其进一步包含免疫调节剂或佐剂。

[0971] 162.段落161中的实施方案的药物组合物,其中所述免疫调节剂是细胞因子。

[0972] 163.段落160-162中的任一项实施方案的药物组合物,其中所述佐剂是聚I:C。

[0973] 164.段落160-163中的任一项实施方案的药物组合物,其用于治疗免疫疾病或癌症。

[0974] 165.段落160-164中的任一项实施方案的药物组合物在治疗免疫疾病或癌症中的用途。

[0975] 166.段落1-145中的任一项实施方案的核酸、段落146-151中的任一项实施方案的载体、段落152中的实施方案的蛋白质或实施方案153-159中任一项的细胞在制备用于治疗免疫疾病或癌症的药物中的用途。

[0976] 167.段落166中的实施方案的用途,其中所述药物是过继性T细胞疗法或TCR基因疗法。

[0977] 168.一种治疗患有疾病或病况的受试者的方法,其包括向所述受试者施用段落160-164中的任一项实施方案的药物组合物。

[0978] 169.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用段落160-164中的任一项实施方案的药物组合物。

[0979] 170.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用段落160-164中的任一项实施方案的药物组合物;其中该受试者表达或被鉴定为表达由受试者基因组的HLA-A02:01等位基因、HLA-B07:02、HLA-B08:01、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质。

[0980] 171.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用TCR或表达该TCR的T细胞,其中该TCR特异性结合与由HLA-A02:01、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01编码的蛋白质复合的突变RAS肽;其中该受试者表达或被鉴定为表达由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质,其中该受试者表达该HLA等位基因。

[0981] 172.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用段落154-158

中的任一项实施方案的药物组合物;其中TCR结合与HLA-A02:01、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01复合的在G12处包含突变的突变RAS肽;其中该受试者被鉴定为表达由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质。

[0982] 173.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变GATA3肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变GATA3肽包含至少一个突变氨基酸,并且是由癌细胞的GATA3基因中的突变产生的突变GATA3蛋白的至少8个连续氨基酸的片段;其中所述突变GATA3肽与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0983] 174.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变GATA3肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变GATA3肽包含由GATA3 neoORF序列编码的一个或多个突变GATA3氨基酸,其中所述突变GATA3肽与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0984] 175.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用TCR或表达该TCR的T细胞;其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质复合的突变GATA3肽;其中所述受试者表达或被鉴定为表达由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质。

[0985] 176.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变TMPRSS2:ERG肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变TMPRSS2:ERG肽包含至少一个突变氨基酸,并且是TMPRSS2:ERG基因融合突变的片段;其中所述突变TMPRSS2:ERG肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0986] 177.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变BTK肽包含至少一个突变氨基酸;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0987] 178.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变BTK肽包含抗性突变或点突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0988] 179.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR)的组合物;其中所述突变BTK肽包含C481S突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0989] 180.一种治疗患有癌症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用包含T细胞受体(TCR)或表达该TCR的T细胞的组合物,其中所述TCR特异性结合与由HLA-A02:01编码的蛋白质复合的突变EGFR肽;其中所述突变EGFR肽包含抗性突变或点突变,其中所述受试者表达或被鉴定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质。

[0990] 181.段落178中的实施方案的方法,其中所述突变EGFR肽包含T790M突变。

[0991] 182.一种预防对癌症疗法的抗性的方法,该方法包括向有需要的受试者施用段落

160-164中的任一项实施方案的药物组合物。

[0992] 183.一种诱导免疫应答的方法,该方法包括向有需要的受试者施用段落160-164中的任一项实施方案的药物组合物。

[0993] 184.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因、HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂是段落160-164中的任一项实施方案的药物组合物。

[0994] 185.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变GATA3肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变GATA3肽包含至少一个突变氨基酸,并且是由癌细胞的GATA3基因中的突变产生的突变GATA3蛋白的至少8个连续氨基酸的片段;其中所述突变GATA3肽与由HLA-A02:01、HLA-B07:02或HLA-B08:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0995] 186.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的在G12处包含突变的突变RAS肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变RAS肽与由HLA-A03:01等位基因、HLA-A11:01等位基因、HLA-A03:02等位基因、HLA-A30:01等位基因、HLA-A31:01等位基因、HLA-A33:01等位基因、HLA-A33:03等位基因、HLA-A68:01等位基因或HLA-A74:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0996] 187.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变TMPRSS2:ERG肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变TMPRSS2:ERG肽包含至少一个突变氨基酸,并且是TMPRSS2:ERG基因融合突变的片段;其中所述突变TMPRSS2:ERG肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0997] 188.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变BTK肽包含至少一个突变氨基酸;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0998] 189.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变BTK肽包含抗性突变或点突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[0999] 190.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变BTK肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变BTK肽包含C481S突变;其中所述突变BTK肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[1000] 191.一种将患有癌症的受试者鉴定为治疗剂的候选者的方法,该方法包括将所述受试者确定为表达由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质的受试者,其中所述治疗剂包含对与HLA蛋白质复合的突变EGFR肽具有特异性的T细胞受体(TCR);其中所述突变EGFR肽包含至少一个突变氨基酸T790M;其中所述突变EGFR肽与由HLA-A02:01等位基因编码的蛋白质结合。

[1001] 192.段落162-185中的任一项实施方案的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、结直肠癌、子宫癌、黑素瘤、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和肝癌。

[1002] 193.段落162-185中的任一项实施方案的方法,其中所述受试者患有对于抗雌激素疗法具有抗性的乳腺癌、为MSI乳腺癌、为转移性乳腺癌、为Her2阴性乳腺癌、为Her2阳性乳腺癌、为ER阴性乳腺癌、为ER阳性乳腺癌、为复发性乳腺癌、为转移性乳腺癌或其任意组合。

[1003] 194.实施方案193的方法,其中所述乳腺癌表达具有突变的雌激素受体。

[1004] 195.段落169-191中的任一项实施方案的方法,其中所述受试者患有对于抗雌激素疗法具有抗性的乳腺癌。

[1005] 196.段落195中的实施方案的方法,其中所述乳腺癌表达具有突变的雌激素受体。

[1006] 197.段落169-196中的任一项实施方案的方法,其中所述受试者患有对于依鲁替尼疗法具有抗性的CLL。

[1007] 198.段落197中的实施方案的方法,其中所述CLL表达具有突变如C481S突变的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)。

[1008] 199.段落169-197中的任一项实施方案的方法,其中所述受试者患有对酪氨酸激酶抑制剂具有抗性的肺癌。

[1009] 200.段落199中的实施方案的方法,其中所述肺癌表达具有突变如T790M、L792F或C797S突变的表皮生长因子受体(EGFR)。

[1010] 201.段落169-200中的任一项实施方案的方法,其进一步包括施用至少一种附加治疗剂或治疗方式。

[1011] 202.段落168-200中的任一项实施方案的方法,其中在所述受试者中引发免疫应答。

[1012] 203.段落200中的实施方案的方法,其中所述免疫应答是体液应答。

[1013] 204.段落200中的实施方案的方法,其中所述免疫应答是细胞毒性T细胞应答。

[1014] 205.段落168-204中的任一项实施方案的方法,其进一步包括施用至少一种附加治疗剂或治疗方式。

[1015] 206.段落205中的实施方案的方法,其中所述至少一种附加治疗剂或治疗方式是手术、检查点抑制剂、抗体或其片段、化疗剂、辐射、疫苗、小分子、T细胞、载体和APC、多核苷酸、溶瘤病毒或其任意组合。

[1016] 207.段落206中的实施方案的方法,其中所述至少一种附加治疗剂是抗PD-1剂和抗PD-L1剂、抗CTLA-4剂或抗CD40剂。

[1017] 208.段落206或207中的实施方案的方法,其中在施用实施方案160-164中任一项的药物组合物之前、同时或之后施用所述附加治疗剂。

[1018] 209.段落169-183中的任一项实施方案或段落201-208中的任一项实施方案的方法,其中施用包括皮下或静脉内施用。

[1019] 210.段落169-209中的任一项实施方案的方法,其中所述受试者是在内分泌疗法联合CDK 4/6抑制剂后疾病进展的受试者。

[1020] 211.一种方法,其包括:

[1021] a.从包含T细胞群体的样品中鉴定新抗原特异性T细胞;

[1022] b.鉴定由抗原呈递细胞(APC)呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽;

[1023] c.从所述新抗原特异性T细胞中鉴定T细胞受体(TCR)的可变序列;

[1024] d.表达包含在TCR细胞中鉴定的TCR的可变序列的重组TCR;以及

[1025] e.进行功能测定,其中所述功能测定包括使所述TCR细胞与包含所鉴定的一种或多种肽中的肽的肽-MHC复合物接触。

[1026] 212.段落211中的实施方案的方法,其中所述方法包括获得包含细胞群体的样品,该细胞群体包含新抗原特异性T细胞。

[1027] 213.段落212中的实施方案的方法,其中获得样品包括从健康受试者或从患有癌症的受试者获得T细胞样品。

[1028] 214.段落213中的实施方案的方法,其中所述T细胞样品来自健康供体。

[1029] 215.段落213或214中的实施方案的方法,其中所述T细胞样品是外周血单核细胞(PBMC)样品。

[1030] 216.段落211-215中的任一项实施方案的方法,其中鉴定新抗原特异性T细胞包括使T细胞群体与至少一种包含新抗原肽的肽-MHC多聚体复合物接触。

[1031] 217.段落205-209中的任一项实施方案的方法,其中鉴定新抗原特异性T细胞包括使T细胞群体与包含新抗原肽的肽-MHC复合物接触。

[1032] 218.段落211中的实施方案的方法,其中鉴定新抗原特异性T细胞包括使T细胞群体与包含肽-MHC复合物的APC接触。

[1033] 219.段落216-218中的任一项实施方案的方法,其中鉴定新抗原特异性T细胞进一步包括分离对肽-MHC复合物具有特异性的T细胞群体的T细胞。

[1034] 220.实施方案216-218中任一项的方法,其中鉴定新抗原特异性T细胞进一步包括基于TCR克隆性鉴定或预测对肽-MHC复合物具有特异性的T细胞群体的T细胞。

[1035] 221.段落220中的实施方案的方法,其中在鉴定新抗原特异性T细胞之前,从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列。

[1036] 222.段落211-221中的任一项实施方案的方法,其中从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括对来自编码该可变序列的一个或多个新抗原特异性T细胞的DNA、RNA或其扩增产物进行测序。

[1037] 223.段落211-222中的任一项实施方案的方法,其中从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括对来自编码该可变序列的单个新抗原特异性T细胞的DNA、RNA或其扩增产物进行测序。

[1038] 224.段落215-223中的任一项实施方案的方法,其中从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括对来自编码该可变序列的一个或多个新抗原特异性T细胞的条形码化DNA、条形码化RNA或其扩增产物进行测序。

[1039] 225.段落221-224中的任一项实施方案的方法,其中从新抗原特异性T细胞鉴定TCR的可变序列包括将TCR-α链与TCR-β链进行配对。

[1040] 226.段落211-225中的任一项实施方案的方法,其中表达重组TCR包括表达从多核苷酸鉴定的可变序列,该多核苷酸包含编码所鉴定的可变序列的序列。

[1041] 227.段落226中的实施方案的方法,其中所述多核苷酸是载体。

[1042] 228.段落227中的实施方案的方法,其中所述载体是病毒载体。

[1043] 229.段落228中的实施方案的方法,其中所述病毒载体是慢病毒载体。

[1044] 230.段落226-229中的任一项实施方案的方法,其中表达重组TCR包括将所述多核苷酸转导或转染到细胞中。

[1045] 231.段落230中的实施方案的方法,其中所述细胞是T细胞系或健康供体PMBC。

[1046] 232.段落211-231中的任一项实施方案的方法,其中鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括在细胞中表达所述一种或多种肽。

[1047] 233.段落211-231中的任一项实施方案的方法,其中鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括将所述一种或多种肽加载到细胞的MHC上。

[1048] 234.段落211-233中的任一项实施方案的方法,其中鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括从肽MHC复合物洗脱或分离所述一种或多种肽中的肽。

[1049] 235.段落211-234中的任一项实施方案的方法,其中鉴定由APC呈递的肽-MHC复合物的一种或多种肽包括对从肽-MHC复合物分离或洗脱的所述一种或多种肽中的肽进行质谱分析。

[1050] 236.段落211-235中的任一项实施方案的方法,其中进行功能测定包括确定一种或多种细胞标志物的表达。

[1051] 237.段落236中的实施方案的方法,所述一种或多种细胞标志物包括TNF-α、IFN-γ、LAMP-1、4-1BB、IL-2、IL-17A、酶B、PD-1、CD25、CD69、TIM3、LAG3、CTLA-4、CD62L、CD45RA、CD45RO、FoxP3或其任何组合。

<110> 内恩疗法公司（NEON THERAPEUTICS, INC.）

<120> T细胞受体构建体及其用途

<130> 50401-726.601

<140> PCT/US2019/046876
<141> 2019-08-16

<150> 62/810,112
<151> 2019-02-25

<150> 62/764,817
<151> 2018-08-16

<160> 621

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
[0001] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1
Ser Ile Phe Asn Thr
1 5

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 2

Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu
1 5

<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 3
Cys Ala Gly Arg Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0002]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 4
Asp Phe Gln Ala Thr Thr
1 5

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 5
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
1 5

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 6
Ser Ala Arg Asp Arg Gly Leu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Ala Phe
1 5 10 15

Phe

<210> 7
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

[0003]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 7
atgctccttg aacatttatt aataatcttg tggatgcagc tgacatgggt cagtggtcaa 60

cagctgaatc agagtcctca atctatgttt atccaggaag gagaagatgt ctccatgaac 120

tgcacttctt caagcatatt taacacctgg ctatggtaca agcaggaccc tggggaaggt 180

cctgtcctct tgatagcctt atataaggct ggtgaattga cctcaaatgg aagactgact 240

gctcagtttg gtataaccag aaaggacagc ttcctgaata tctcagcatc catacctagt 300

gatgtaggca tctacttctg tgctgggaga aactttggaa atgagaaatt aacctttggg 360

actggaacaa gactcaccat cataccc 387

<210> 8

<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 8
atgctccttg aacatttatt aataatcttg tggatgcagc tgacatgggt cagtggtcaa 60

cagctgaatc agagtcctca atctatgttt atccaggaag gagaagatgt ctccatgaac 120

tgcacttctt caagcatatt taacacctgg ctatggtaca agcaggaccc tggggaaggt 180

cctgtcctct tgatagcctt atataaggct ggtgaattga cctcaaatgg aagactgact 240

gctcagtttg gtataaccag aaaggacagc ttcctgaata tctcagcatc catacctagt 300

gatgtaggca tctacttctg tgctgggaga aactttggaa atgagaaatt aacctttggg 360

[0004] actggaacaa gactcaccat cataccc 387

<210> 9
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 9
Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp
1 5 10 15

Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln
20 25 30

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

Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
50 55 60

Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr
65 70 75 80

Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala
85 90 95

Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Arg Asn Phe
100 105 110

Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile
115 120 125

Pro

[0005]

<210> 10
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 10
atgctgctgc ttctgctgct tctggggcca ggctccgggc ttggtgctgt cgtctctcaa 60

catccgagca gggttatctg taagagtgga acctctgtga agatcgagtg ccgttccctg 120

gactttcagg ccacaactat gttttggtat cgtcagttcc cgaaacagag tctcatgctg 180

atggcaactt ccaatgaggg ctccaaggcc acatacgagc aaggcgtcga gaaggacaag 240

tttctcatca accatgcaag cctgaccttg tccactctga cagtgaccag tgcccatcct 300

gaagacagca gcttctacat ctgcagtgct cgcgacaggg ggcttgtatc gttgccgtcg 360

gtagaagctt tctttggaca aggcaccaga ctcacagttg tactg 405

<210> 11
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 11
atgctgctgc ttctgctgct tctggggcca ggctccgggc ttggtgctgt cgtctctcaa 60

catccgagca gggttatctg taagagtgga acctctgtga agatcgagtg ccgttccctg 120

gactttcagg ccacaactat gttttggtat cgtcagttcc cgaaacagag tctcatgctg 180

atggcaactt ccaatgaggg ctccaaggcc acatacgagc aaggcgtcga gaaggacaag 240

[0006]

tttctcatca accatgcaag cctgaccttg tccactctga cagtgaccag tgcccatcct 300

gaagacagca gcttctacat ctgcagtgct cgcgacaggg ggcttgtatc gttgccgtcg 360

gtagaagctt tctttggaca aggcaccaga ctcacagttg tactg 405

<210> 12
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 12
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50 55 60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Asp
100 105 110

[0007]

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

Thr Arg Leu Thr Val Val
130

<210> 13
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 13
Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp
1 5 10 15

```
Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln
            20                  25                  30

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

Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
    50                  55                  60

Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala
                85                  90                  95

Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Arg Asn Phe
            100                 105                 110
```

[0008]

```
Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile
        115                 120                 125

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

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

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
                165                 170                 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
            180                 185                 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
```

195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

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

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe 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> 14
<211> 312
[0009] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 14
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50 55 60

```
Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
                85                  90                  95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Asp
            100                 105                 110

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

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

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145                 150                 155                 160
```

[0010]

```
Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser
            180                 185                 190

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

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
    210                 215                 220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
225                 230                 235                 240

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
```

245 250 255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser
260 265 270

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

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

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
[0011] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 15
Lys Leu Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val
1 5 10

<210> 16
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 16
Val Ser Gly Asn Pro Tyr
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 17
Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val
1 5

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
[0012] 肽

<400> 18
Cys Ala Val Arg Asp Gln Ser Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 19
Ser Glu His Asn Arg
1 5

<210> 20

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 20
Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

<210> 21
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0013]

<400> 21
Ala Ser Tyr Leu Ser Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 22
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 22
atggcctctg cacccatctc gatgcttgcg atgctcttca cattgagtgg gctgagagct 60

cagtcagtgg ctcagccgga agatcaggtc aacgttgctg aagggaatcc tctgactgtg 120

aaatgcacct attcagtctc tggaaaccct tatcttttt ggtatgttca ataccccaac 180

cgaggcctcc agttccttct gaaatacatc acaggggata acctggttaa aggcagctat 240

ggctttgaag ctgaatttaa caagagccaa acctccttcc acctgaagaa accatctgcc 300

cttgtgagcg actccgcttt gtacttctgt gctgtgagag accaaagtgg ggcaaacaac 360

ctcttctttg ggactggaac gagactcacc gttattccc 399

<210> 23
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 23
atggcttctg cgcctatatc aatgcttgcc atgctgttta cactgtccgg tctgagggct 60

caaagcgtgg cccaacctga ggatcaggtg aatgtagcgg agggcaatcc gttgacagtt 120

[0014] aagtgtacat actccgtatc aggcaatccg tacttgtttt ggtatgtgca gtaccccaat 180

cgggggcttc aattcttgct gaagtacatt acaggcgata atctggtaaa aggtagttat 240

ggttttgagg ccgaattcaa caaatcacaa acatcatttc atcttaaaaa gccaagcgca 300

cttgtcagtg actcagcgct ttatttctgt gcagtcagag accaatcagg ggcaaataat 360

ctgttctttg ggacagggac tagattgact gttataccc 399

<210> 24
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 24
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
[0015] 100 105 110

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

Leu Thr Val Ile Pro
130

<210> 25
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 25
atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

actggagtct cccaggaccc cagacacaag atcacaaaga ggggacagaa tgtaactttc 120

aggtgtgatc caatttctga acacaaccgc ctttattggt accgacagac cctggggcag 180

ggcccagagt ttctgactta cttccagaat gaagctcaac tagaaaaatc aaggctgctc 240

agtgatcggt tctctgcaga gaggcctaag ggatctttct ccaccttgga gatccagcgc 300

acagagcagg gggactcggc catgtatctc tgtgccagct acctgagcgg ttccatttac 360

aatgagcagt tcttcgggcc agggacacgg ctcaccgtgc ta 402

<210> 26
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0016] <400> 26
atgggcacta gcctcttgtg ttggatggca ctttgccttc ttggcgcgga tcacgccgat 60

acaggcgtct cccaagatcc cagacataaa atcacaaaac ggggccagaa cgttaccttt 120

cgctgcgatc cgatatcaga gcataatcga ctgtattggt ataggcaaac tctcgggcaa 180

gggcctgagt tcctcactta tttccaaaat gaggcgcaac tggaaaagag ccggttgttg 240

agtgataggt tttccgcaga gcgacccaag gggagcttct caacactgga gatacaaagg 300

accgaacaag gtgattccgc aatgtatctc tgtgctagtt atttgagcgg ctccatatat 360

aacgaacagt ttttcggacc gggcactcgc ctgaccgtac ta 402

<210> 27
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多肽

<400> 27

```
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
```

[0017]

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

Thr Arg Leu Thr Val Leu
    130
```

<210> 28
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 28

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

[0018]

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

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

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

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr

165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

[0019]

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

Ser Ser

<210> 29
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 29
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
```

[0020]

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

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr
            180                 185                 190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
```

195 200 205

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

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
225 230 235 240

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

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr
260 265 270

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

[0021]

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

Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 30
Leu Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val
1 5

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 31
Asn Ser Met Phe Asp Tyr
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0022]

<400> 32
Ile Ser Ser Ile Lys Asp Lys
1 5

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 33
Ala Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 34
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 34
Met Asn His Asn Tyr
1 5

<210> 35
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 35
Ser Val Gly Ala Gly Ile
[0023] 1 5

<210> 36
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 36
Ala Ser Ser Tyr Ser Thr Glu Arg Gly Thr Ile Tyr
1 5 10

<210> 37
<211> 417
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 37
atggccatgc tcctgggggc atcagtgctg attctgtggc ttcagccaga ctgggtaaac 60

agtcaacaga agaatgatga ccagcaagtt aagcaaaatt caccatccct gagcgtccag 120

gaaggaagaa tttctattct gaactgtgac tatactaaca gcatgtttga ttatttccta 180

tggtacaaaa aataccctgc tgaaggtcct acattcctga tatctataag ttccattaag 240

gataaaaatg aagatggaag attcactgtc ttcttaaaca aaagtgccaa gcacctctct 300

ctgcacattg tgccctccca gcctggagac tctgcagtgt acttctgtgc agcaagcggg 360

ggaggaggtg ctgacggact caccttggc aaagggactc atctaatcat ccagccc 417

<210> 38
<211> 417
<212> DNA
[0024] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 38
atggccatgc tgctgggcgc cagcgtgctg attttatggc tgcagcccga ctgggtgaac 60

agccagcaga agaacgacga ccagcaagtg aagcagaact ccccttcttt aagcgtgcaa 120

gaaggtcgta tcagcatttt aaactgcgac tacaccaaca gcatgttcga ctacttttta 180

tggtacaaga agtaccccgc cgagggcccc accttttaa tcagcatcag cagcatcaag 240

gacaagaacg aggacggtcg tttcaccgtg tttttaaaca agagcgccaa gcatttatct 300

ttacacatcg tgccctccca gcccggtgat agcgccgtgt acttctgcgc cgccagcgga 360

ggaggaggcg ccgatggact gaccttcggc aagggcaccc atttaatcat ccagccc 417

<210> 39

<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 39

```
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1               5                  10                  15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
            20                  25                  30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
    50                  55                  60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65                  70                  75                  80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
                85                  90                  95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr
        115                 120                 125

Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro
    130                 135
```

[0025]

<210> 40
<211> 486
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 40
atgaggtctc agaatgactt ccttgagagt cctgttcccc tttcatcaat gcacagatac 60

agaagacccc tccgtcctgg agcacctgcc atgagcatca gcctcctgtg ctgtgcagcc 120

tttcctctcc tgtgggcagg tccagtgaat gctggtgtca ctcagacccc aaaattccgc 180

atcctgaaga taggacagag catgacactg cagtgtaccc aggatatgaa ccataactac 240

atgtactggt atcgacaaga cccaggcatg gggctgaagc tgatttatta ttcagttggt 300

gctggtatca ctgataaagg agaagtcccg aatggctaca acgtctccag atcaaccaca 360

[0026]

gaggatttcc cgctcaggct ggagttggct gctccctccc agacatctgt gtacttctgt 420

gccagcagtt actcgacgga acgcgggacc atatattttg gagagggaag ttggctcact 480

gttgta 486

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 41
atgaggagcc agaacgactt tttagagagc cccgtgcctc tgagcagcat gcataggtat 60

aggaggcctc tgagacccgg tgcccccgct atgagcatct ctttactgtg ctgtgctgcc 120

tttcctttac tgtgggctgg ccccgttaac gctggcgtga cccagacccc caagtttagg 180

attttaaaga tcggccagtc catgacttta cagtgcaccc aagatatgaa ccacaactac 240

atgtactggt atcgtcaaga tcccggcatg ggtttaaagc tgatttacta cagcgtggga 300

gccggcatca ccgacaaggg cgaggtgccc aacggctaca atgtgtctcg tagcaccacc 360

gaggacttcc ctctgagact ggagctggcc gcccctagcc agacaagcgt gtacttctgc 420

gcctcctcct acagcaccga gaggggcacc atctacttcg gcgagggcag ctggctgacc 480

gtggtg 486

<210> 42
<211> 162
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0027] <400> 42

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

Met His Arg Tyr Arg Arg Pro Leu Arg Pro Gly Ala Pro Ala Met Ser
20 25 30

Ile Ser Leu Leu Cys Cys Ala Ala Phe Pro Leu Leu Trp Ala Gly Pro
35 40 45

Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Ile Leu Lys Ile
50 55 60

Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Thr Gln Asp Met Asn His Asn Tyr
65 70 75 80

Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Lys Leu Ile Tyr
85 90 95

Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro Asn Gly
100 105 110

Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Glu
115 120 125

Leu Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr
130 135 140

Ser Thr Glu Arg Gly Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Trp Leu Thr
145 150 155 160

Val Val

<210> 43
[0028] <211> 280
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 43
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys

```
     50                  55                  60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65                  70                  75                  80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
                85                  90                  95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr
        115                 120                 125

Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asp Ile Gln Asn Pro
    130                 135                 140
```

[0029]

```
Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser
145                 150                 155                 160

Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser
                165                 170                 175

Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg
            180                 185                 190

Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser
        195                 200                 205

Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu
225                 230                 235                 240
```

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
245 250 255

Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
260 265 270

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275 280

<210> 44
<211> 339
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0030] <400> 44
Met Arg Ser Gln Asn Asp Phe Leu Glu Ser Pro Val Pro Leu Ser Ser
1 5 10 15

Met His Arg Tyr Arg Arg Pro Leu Arg Pro Gly Ala Pro Ala Met Ser
20 25 30

Ile Ser Leu Leu Cys Cys Ala Ala Phe Pro Leu Leu Trp Ala Gly Pro
35 40 45

Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Ile Leu Lys Ile
50 55 60

Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Thr Gln Asp Met Asn His Asn Tyr
65 70 75 80

Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Lys Leu Ile Tyr

85 90 95

Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro Asn Gly
100 105 110

Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Glu
115 120 125

Leu Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr
130 135 140

Ser Thr Glu Arg Gly Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Trp Leu Thr
145 150 155 160

Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
165 170 175

[0031]

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
180 185 190

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
195 200 205

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
210 215 220

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
225 230 235 240

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
245 250 255

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
260 265 270

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
275 280 285

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val
290 295 300

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
305 310 315 320

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
325 330 335

Lys Asp Phe

[0032]

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 45
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 46
Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 47
Thr Ser Ile Asn Asn
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
[0033] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 48
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu
1 5

<210> 49
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 49
Ala Thr Asp Arg Gln Ser Ser Gly Asp Lys Leu Thr
1 5 10

<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 50
Ser Gly His Ala Thr
1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0034]

<400> 51
Phe Gln Asn Asn Gly Val
1 5

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

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 52
Ala Ser Ser Leu Ala Asp Ile Tyr Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 53

<210> 396
<211> DNA
<212> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 53
atggaaactc tcctgggagt gtctttggtg attctatggc ttcaactggc tagggtgaac 60

agtcaacagg gagaagagga tcctcaggcc ttgagcatcc aggagggtga aaatgccacc 120

atgaactgca gttacaaaac tagtataaac aatttacagt ggtatagaca aaattcaggt 180

agaggccttg tccacctaat tttaatacgt tcaaatgaaa gagagaaaca cagtggaaga 240

ttaagagtca cgcttgacac ttccaagaaa agcagttcct tgttgatcac ggcttcccgg 300

gcagcagaca ctgcttctta cttctgtgct acggaccgtc aaagcagcgg agacaagctg 360

acttttggga ccgggactcg tttagcagtt aggccc 396

[0035]

<210> 54
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 54
atggagactt tactgggcgt gtctttagtg attttatggc tgcagctggc tcgtgtgaat 60

agccagcaag gtgaagagga cccccaagct ttaagcatcc aagaaggcga gaacgccacc 120

atgaactgct cctacaagac cagcatcaac aatttacagt ggtatcgtca gaacagcggt 180

cgtggtttag tgcatttaat tttaattcgt agcaacgaga gggagaagca cagcggtcgt 240

ctgagggtga ctttagacac cagcaagaag agcagctctt tactgatcac agcctctagg 300

gccgctgaca ccgctagcta cttctgcgcc accgacagac agagcagcgg cgacaagctg 360

accttcggca ccggcacaag actggccgtg agaccc 396

<210> 55
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 55
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

[0036] Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Arg Gln Ser Ser Gly Asp Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ala Val Arg Pro
130

<210> 56
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 56
atgggcacca ggctcctctg ctgggcggcc ctctgtctcc tgggagcaga actcacagaa 60

gctggagttg cccagtctcc cagatataag attatagaga aaaggcagag tgtggctttt 120

tggtgcaatc ctatatctgg ccatgctacc ctttactggt accagcagat cctgggacag 180

ggcccaaagc ttctgattca gtttcagaat aacggtgtag tggatgattc acagttgcct 240

[0037]

aaggatcgat tttctgcaga gaggctcaaa ggagtagact ccactctcaa gatccagcct 300

gcaaagcttg aggactcggc cgtgtatctc tgtgccagca gcttagccga catctacgag 360

cagtacttcg ggccgggcac caggctcacg gtcaca 396

<210> 57
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 57
atgggcacca gactgctgtg ctgggccgct ctgtgtctgc tgggcgctga gctgacagaa 60

gctggcgtgg cccagagccc tcgttacaag atcatcgaga agaggcagag cgtggccttc 120

tggtgcaacc ccatcagcgg ccacgccact ttatactggt accagcagat tttaggccaa 180

ggtcccaagc tgctgatcca gttccagaac aacggcgtgg tggacgacag ccagctgccc 240

aaggatcgtt tcagcgccga gaggctgaag ggcgtggaca gcactttaaa aatccagccc 300

gctaagctgg aggacagcgc cgtgtattta tgcgctagct ctttagccga catctacgag 360

cagtacttcg gccccggcac tcgtctgacc gtgacc 396

<210> 58
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 58
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

[0038]

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala

100 105 110

Ser Ser Leu Ala Asp Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 59
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 59
[0039] Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Arg Gln Ser Ser Gly Asp Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

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

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

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

[0040]

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe 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> 60
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 60

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

[0041]

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Ala Asp Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

```
Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
    130                 135                 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro
            180                 185                 190

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

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

[0042]

```
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

Lys Arg Lys Asp Phe
```

305

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 61
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0043]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 62
Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 63
Thr Ser Gly Phe Asn Gly
1 5

<210> 64
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 64
Asn Val Leu Asp Gly Leu
1 5

<210> 65
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0044]

<400> 65
Cys Ala Pro Gly Asp Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe
1 5 10

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 66
Ser Gly His Arg Ser
1 5

<210> 67
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 67
Tyr Phe Ser Glu Thr Gln
1 5

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 68
[0045] Cys Ala Ser Ser Ala Arg Asn Asp Glu Ala Phe Phe
1 5 10

<210> 69
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 69
atgtggggag ttttccttct ttatgtttcc atgaagatgg gaggcactac aggacaaaac 60

attgaccagc ccactgagat gacagctacg gaaggtgcca ttgtccagat caactgcacg 120

taccagacat ctgggttcaa cgggctgttc tggtaccagc aacatgctgg cgaagcaccc 180

acatttctgt cttacaatgt tctggatggt ttggaggaga aaggtcgttt ttcttcattc 240

cttagtcggt ctaaagggta cagttacctc cttttgaagg agctccagat gaaagactct 300

gcctcttacc tctgtgctcc cggggacaac ttcaacaaat tttactttgg atctgggacc 360

aaactcaatg taaaacca 378

<210> 70
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 70
atgtggggcg tgtttctgct gtacgtgtcc atgaagatgg gcggcaccac aggccagaac 60

atcgaccagc caaccgagat gaccgccaca gagggcgcca tcgtgcagat caactgcacc 120

taccagacat ctggcttcaa tggcctgttt tggtatcagc agcacgcagg agaggcaccc 180

acattcctga gctataatgt gctggatggc ctggaggaga agggcaggtt ctcctctttt 240

[0046]

ctgtctcgca gcaagggcta ctcctatctg ctgctgaagg agctgcagat gaaggactcc 300

gcctcttacc tgtgcgcccc tggcgataac tttaataagt tctatttcgg ctctggcacc 360

aagctgaatg tgaagcca 378

<210> 71
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 71
Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly

20 25 30

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

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

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

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Pro Gly Asp Asn Phe Asn
100 105 110

[0047]

Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro
115 120 125

<210> 72
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 72
atgggctcca ggctgctctg ttgggtgctg ctttgtctcc tgggagcagg cccagtaaag 60

gctggagtca ctcaaactcc aagatatctg atcaaaacga gaggacagca agtgacactg 120

agctgctccc ctatctctgg gcataggagt gtatcctggt accaacagac cccaggacag 180

ggccttcagt tcctctttga atacttcagt gagacacaga gaaacaaagg aaacttccct 240

ggtcgattct cagggcgcca gttctctaac tctcgctctg agatgaatgt gagcaccttg 300

gagctggggg actcggccct ttatctttgc gccagcagcg cgagaaatga tgaagctttc 360

tttggacaag gcaccagact cacagttgta 390

<210> 73
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 73
atgggcagcc ggctgctgtg ctgggtgctg ctgtgcctgc tgggagcagg accagtgaag 60

gcaggcgtga cccagacacc tcggtacctg atcaagacca gaggccagca ggtgacactg 120

[0048] agctgctccc caatctccgg ccacagatct gtgagctggt accagcagac cccaggacag 180

ggactgcagt tcctgtttga gtatttctcc gagacacaga ggaacaaggg caatttccct 240

ggccggtttt ctggcagaca gttttccaac tctcgcagcg agatgaatgt gagcaccctg 300

gagctgggcg actccgccct gtacctgtgc gccagctccg ccaggaacga tgaggccttc 360

tttggccagg gcacccggct gacagtggtg 390

<210> 74
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 74
Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

[0049]

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

Val Val
130

<210> 75
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 75
Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

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

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95

[0050]

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Pro Gly Asp Asn Phe Asn
100 105 110

Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro Asp Ile
115 120 125

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

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

Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
165 170 175

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
180 185 190

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
195 200 205

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
210 215 220

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

Leu Ser Val Ile Gly Phe 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

[0051]

<210> 76
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 76
Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130 135 140

[0052]

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

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

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

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

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

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

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

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val 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 Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Phe
305

[0053]

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 77
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 78

Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 79
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 79
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0054]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 80
Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 81
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 81
Cys Ala Val Lys Ser Arg Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 82
Ser Gly His Asn Ser
1 5

<210> 83
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0055]

<400> 83
Phe Asn Asn Asn Val Pro
1 5

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 84
Cys Ala Ser Ser Leu Gly Asp Ser Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 85
<211> 399

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 85
atgaaatcct tgagagtttt actagtgatc ctgtggcttc agttgagctg ggtttggagc 60

caacagaagg aggtggagca gaattctgga cccctcagtg ttccagaggg agccattgcc 120

tctctcaact gcacttacag tgaccgaggt tcccagtcct tcttctggta cagacaatat 180

tctgggaaaa gccctgagtt gataatgttc atatactcca atggtgacaa agaagatgga 240

aggtttacag cacagctcaa taaagccagc cagtatgttt ctctgctcat cagagactcc 300

cagcccagtg attcagccac ctacctctgt gccgtgaagt caagggctgg gagttaccaa 360

ctcactttcg ggaaggggac caaactctcg gtcatacca 399

[0056]

<210> 86
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 86
atgaagagcc tgcgggtgct gctggtcatc ctgtggctgc agctgtcctg ggtgtggtct 60

cagcagaagg aggtggagca gaatagcgga ccactgtccg tgccagaggg agccatcgcc 120

tccctgaact gcacatactc tgacaggggc tcccagtctt tcttttggta ccgccagtat 180

agcggcaagt cccccgagct gatcatgttc atctactcta atggcgacaa ggaggatggc 240

aggtttaccg cccagctgaa caaggcctct cagtatgtga gcctgctgat ccgcgacagc 300

cagcctagcg attccgccac atacctgtgc gcagtgaagt cccgggcagg ctcttatcag 360

ctgacctttg gcaagggcac aaagctgagc gtgatccca 399

<210> 87
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 87
Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

[0057] Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

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

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

Leu Ser Val Ile Pro
130

<210> 88
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 88
atggactcct ggaccttctg ctgtgtgtcc ctttgcatcc tggtagcgaa gcatacagat 60

gctggagtta tccagtcacc ccgccatgag gtgacagaga tgggacaaga agtgactctg 120

agatgtaaac caatttcagg ccacaactcc cttttctggt acagacagac catgatgcgg 180

ggactggagt tgctcattta ctttaacaac aacgttccga tagatgattc agggatgccc 240

[0058]

gaggatcgat tctcagctaa gatgcctaat gcatcattct ccactctgaa gatccagccc 300

tcagaaccca gggactcagc tgtgtacttc tgtgccagca gtctcgggga cagcgagcag 360

tacttcgggc cgggcaccag gctcacggtc aca 393

<210> 89
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 89
atggacagct ggaccttctg ctgcgtgagc ctgtgcatcc tggtggccaa gcacacagat 60

gcaggcgtga tccagtcccc aaggcacgag gtgaccgaga tgggacagga ggtgacactg 120

aggtgtaagc ctatctctgg ccacaatagc ctgttctggt acaggcagac catgatgcgc 180

ggcctggagc tgctgatcta cttcaacaat aacgtgccta tcgacgattc cggcatgcca 240

gaggacagat tctctgccaa gatgcccaac gcctcctttt ctacactgaa gatccagcca 300

agcgagccta gggactccgc cgtgtacttc tgcgccagct ccctgggcga tagcgagcag 360

tattttggcc ctggcacccg gctgaccgtg aca 393

<210> 90
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 90
Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

[0059]

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

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

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Gly Asp Ser Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Thr
130

<210> 91
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 91
Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

[0060]

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

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

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val

100 105 110

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

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

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

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

[0061]

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

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

Ser Ser

<210> 92
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 92

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

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
            20                  25                  30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
        35                  40                  45
```

[0062]

```
Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
    50                  55                  60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Ser Leu Gly Asp Ser Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
        115                 120                 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
```

130 135 140

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

Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

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

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

[0063]

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val 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 Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Phe
305

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 93
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
[0064] 肽

<400> 94
Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 95
Ser Ser Tyr Ser Pro Ser
1 5

<210> 96

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 96
Tyr Thr Ser Ala Ala Thr Leu Val
1 5

<210> 97
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0065] <400> 97
Cys Val Val Ser Gly Gly Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 98
Ser Gly His Ala Thr
1 5

<210> 99
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 99
Phe Gln Asn Asn Gly Val
1 5

<210> 100
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 100
Cys Ala Ser Ser Gln Arg Ser Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10

[0066]

<210> 101
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 101
atgctcctgc tgctcgtccc agtgctcgag gtgattttta ctctgggagg aaccagagcc 60

cagtcggtga cccagcttga cagccacgtc tctgtctctg aaggaacccc ggtgctgctg 120

aggtgcaact actcatcttc ttattcacca tctctcttct ggtatgtgca acaccccaac 180

aaaggactcc agcttctcct gaagtacaca tcagcggcca ccctggttaa aggcatcaac 240

ggttttgagg ctgaatttaa gaagagtgaa acctccttcc acctgacgaa accctcagcc 300

catatgagcg acgcggctga gtacttctgt gttgtgagtg ggggaggctc tagcaacaca 360

ggcaaactaa tctttgggca agggacaact ttacaagtaa aacca 405

<210> 102
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 102
atgctgctgc tgctggtgcc cgtgctggaa gtgatcttca ccctgggagg aacaagggca 60

cagagcgtga cccagctgga ctcccacgtg tccgtgtctg agggcacacc cgtgctgctg 120

agatgcaact actcctctag ctatagcccc tccctgttct ggtacgtgca gcaccctaat 180

aagggcctgc agctgctgct gaagtatacc tccgccgcca cactggtgaa gggcatcaac 240

[0067] ggcttcgagg ccgagtttaa gaagagcgag acctccttcc acctgacaaa gccttctgcc 300

cacatgagcg atgccgccga gtacttttgc gtggtgagcg gcggcggctc ctctaatacc 360

ggcaagctga tcttcggcca gggcaccaca ctgcaggtga agcca 405

<210> 103
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 103
Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Leu Glu Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser His Val Ser Val
20 25 30

Ser Glu Gly Thr Pro Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Tyr
35 40 45

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

Leu Leu Leu Lys Tyr Thr Ser Ala Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Val Val
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly
[0068] 115 120 125

Thr Thr Leu Gln Val Lys Pro
130 135

<210> 104
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 104
atgggcacca ggctcctctg ctgggcggcc ctctgtctcc tgggagcaga actcacagaa 60

gctggagttg cccagtctcc cagatataag attatagaga aaaggcagag tgtggctttt 120

tggtgcaatc ctatatctgg ccatgctacc ctttactggt accagcagat cctgggacag 180

ggcccaaagc ttctgattca gtttcagaat aacggtgtag tggatgattc acagttgcct 240

aaggatcgat tttctgcaga gaggctcaaa ggagtagact ccactctcaa gatccaacct 300

gcaaagcttg aggactcggc cgtgtatctc tgtgccagca gccagaggtc gaacaccggg 360

gagctgtttt ttggagaagg ctctaggctg accgtactg 399

<210> 105
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 105
atgggcaccc ggctgctgtg ctgggccgcc ctgtgcctgc tgggagcaga gctgacagag 60

[0069] gcaggagtgg cccagtcccc acggtacaag atcatcgaga agagacagtc cgtggccttt 120

tggtgcaacc ccatctctgg ccacgccacc ctgtactggt atcagcagat cctgggccag 180

ggccctaagc tgctgatcca gttccagaac aatggcgtgg tggacgattc tcagctgcca 240

aaggacaggt ttagcgccga gcgcctgaag ggcgtggata gcaccctgaa gatccagcct 300

gccaagctgg aggacagcgc cgtgtatctg tgcgccagct cccagcggtc caatacaggc 360

gagctgttct ttggcgaggg ctctaggctg accgtgctg 399

<210> 106
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 106

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

[0070]

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

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

Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 107
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 107

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Leu Glu Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser His Val Ser Val
20 25 30

Ser Glu Gly Thr Pro Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Tyr
35 40 45

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

Leu Leu Leu Lys Tyr Thr Ser Ala Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
65 70 75 80

[0071] Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr
85 90 95

Lys Pro Ser Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Val Val
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly
115 120 125

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

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

[0072]

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 108
<211> 310
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 108
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

[0073]

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

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

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

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
260 265 270

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

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

[0074]

Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

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

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 109
Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 110
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 110
Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 111
Thr Ser Ile Asn Asn
[0075] 1 5

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 112
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu
1 5

<210> 113
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 113
Cys Ala Thr Asp Ala Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 114
Ser Gly Asp Leu Ser
1 5

[0076]

<210> 115
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 115
Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu
1 5

<210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 116
Cys Ala Ser Gly Gly Arg Asp Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 117
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 117
atggaaactc tcctgggagt gtctttggtg attctatggc ttcaactggc tagggtgaac 60

agtcaacagg gagaagagga tcctcaggcc ttgagcatcc aggagggtga aaatgccacc 120

atgaactgca gttacaaaac tagtataaac aatttacagt ggtatagaca aaattcaggt 180

agaggccttg tccacctaat tttaatacgt tcaaatgaaa gagagaaaca cagtggaaga 240

[0077]

ttaagagtca cgcttgacac ttccaagaaa agcagttcct tgttgatcac ggcttcccgg 300

gcagcagaca ctgcttctta cttctgtgct acggacgccg gaggaggtgc tgacggactc 360

acctttggca aagggactca tctaatcatc cagccc 396

<210> 118
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 118
atggagacac tgctgggcgt gtccctggtc atcctgtggc tgcagctggc cagggtgaac 60

agccagcagg gagaggagga cccccaggcc ctgtctatcc aggagggcga gaacgccacc 120

atgaattgct cttacaagac aagcatcaac aatctgcagt ggtatagaca gaactccggc 180

aggggcctgg tgcacctgat cctgatccgc tccaatgagc gggagaagca ctctggccgg 240

ctgagagtga ccctggatac atctaagaag tcctctagcc tgctgatcac cgccagccgg 300

gcagcagaca cagcctccta cttttgtgcc accgatgccg ggggcggagc agacggactg 360

acattcggga aggggactca cctgattatc cagcca 396

<210> 119
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 119
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

[0078]

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp

100 105 110

Ala Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu
115 120 125

Ile Ile Gln Pro
130

<210> 120
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 120
[0079] atgggcttca ggctcctctg ctgtgtggcc ttttgtctcc tgggagcagg cccagtggat 60

tctggagtca cacaaacccc aaagcacctg atcacagcaa ctggacagcg agtgacgctg 120

agatgctccc ctaggtctgg agacctctct gtgtactggt accaacagag cctggaccag 180

ggcctccagt tcctcattca gtattataat ggagaagaga gagcaaaagg aaacattctt 240

gaacgattct ccgcacaaca gttccctgac ttgcactctg aactaaacct gagctctctg 300

gagctggggg actcagcttt gtatttctgt gccagcgggg gacgggattc cacagatacg 360

cagtattttg gcccaggcac ccggctgaca gtgctc 396

<210> 121
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 121
atgggctttc ggctgctgtg ctgcgtggct ttttgcctgc tgggggctgg gcctgtggat 60

agcggggtca ctcagacacc taaacatctg atcaccgcaa caggacagag ggtgaccctg 120

aggtgctctc ctcggagcgg cgacctgagc gtgtactggt atcagcagag cctggatcag 180

ggcctgcagt tcctgatcca gtactataac ggcgaggagc gcgccaaggg caatatcctg 240

gagcggttct ctgcccagca gtttccagac ctgcacagcg agctgaacct gagctccctg 300

gagctgggcg atagcgccct gtacttctgc gcctccggcg gcagagactc taccgataca 360

cagtattttg gccccggcac cagactgaca gtgctg 396

<210> 122
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

[0080]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 122
Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Gly Gly Arg Asp Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 123
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

[0081]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 123
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Ala Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu
115 120 125

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

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

[0082]

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe 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> 124
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 124
Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

[0083]

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Gly Gly Arg Asp Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

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

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro
180 185 190

[0084]

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

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

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

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

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

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

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

Lys Arg Lys Asp Phe
305

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 125
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

[0085]

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 126
Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 127
Asn Tyr Ser Pro Ala Tyr
1 5

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 128
Ile Arg Glu Asn Glu Lys Glu
1 5

[0086]

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 129
Ala Leu Asp Ile Tyr Gly Asn Asn Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 130
Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 131
Ser Tyr Asp Val Lys Met
1 5

<210> 132
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

[0087] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 132
Ala Ser Ser Leu Asp Phe Val Leu Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Asn Glu
1 5 10 15

Gln Phe

<210> 133
<211> 453
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 133

atggcttttt ggctgagaag gctgggtcta catttcaggc cacatttggg gagacgaatg 60

gagtcattcc tgggaggtgt tttgctgatt ttgtggcttc aagtggactg ggtgaagagc 120

caaaagatag aacagaattc cgaggccctg aacattcagg agggtaaaac ggccaccctg 180

acctgcaact atacaaacta ttctccagca tacttacagt ggtaccgaca agatccagga 240

agaggccctg ttttcttgct actcatacgt gaaaatgaga aagaaaaaag gaaagaaaga 300

ctgaaggtca cctttgatac cacccttaaa cagagtttgt ttcatatcac agcctcccag 360

cctgcagact cagctaccta cctctgtgct ctagacattt atgggaacaa cagactcgct 420

tttgggaagg ggaaccaagt ggtggtcata cca 453

<210> 134
<211> 453
<212> DNA
<213> 人工序列

[0088] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 134
atggccttct ggctgaggag actgggttta cacttcagac cccatttagg cagaagaatg 60

gagagctttt taggcggcgt gctgctgatt ttatggctgc aagttgactg ggtgaagagc 120

cagaagatcg agcagaacag cgaggcttta aacattcaag aaggcaagac agccacttta 180

acttgtaact ataccaacta ctccccccgct tatttacagt ggtacagaca agatcccggc 240

agaggccccg tgtttttact gctgattcgt gagaacgaga aggagaagag gaaggagaga 300

ctgaaggtga ccttcgacac cactttaaag cagtctttat tccacatcac cgccagccag 360

cccgctgata gcgccaccta tttatgcgct ttagacatct acggcaacaa tcgtctggcc 420

ttcggcaagg gcaaccaagt tgtggtgatc ccc 453

<210> 135

<211> 151
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 135
Met Ala Phe Trp Leu Arg Arg Leu Gly Leu His Phe Arg Pro His Leu
1 5 10 15

Gly Arg Arg Met Glu Ser Phe Leu Gly Gly Val Leu Leu Ile Leu Trp
20 25 30

Leu Gln Val Asp Trp Val Lys Ser Gln Lys Ile Glu Gln Asn Ser Glu
35 40 45

[0089] Ala Leu Asn Ile Gln Glu Gly Lys Thr Ala Thr Leu Thr Cys Asn Tyr
50 55 60

Thr Asn Tyr Ser Pro Ala Tyr Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly
65 70 75 80

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

Arg Lys Glu Arg Leu Lys Val Thr Phe Asp Thr Thr Leu Lys Gln Ser
100 105 110

Leu Phe His Ile Thr Ala Ser Gln Pro Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Leu
115 120 125

Cys Ala Leu Asp Ile Tyr Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly
130 135 140

Asn Gln Val Val Val Ile Pro
145 150

<210> 136
<211> 414
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 136
atgggaatca ggctcctctg tcgtgtggcc ttttgtttcc tggctgtagg cctcgtagat 60

gtgaaagtaa cccagagctc gagatatcta gtcaaaagga cgggagagaa agtttttctg 120

gaatgtgtcc aggatatgga ccatgaaaat atgttctggt atcgacaaga cccaggtctg 180

gggctacggc tgatctattt ctcatatgat gttaaaatga aagaaaaagg agatattcct 240

[0090]

gaggggtaca gtgtctctag agagaagaag gagcgcttct ccctgattct ggagtccgcc 300

agcaccaacc agacatctat gtacctctgt gccagcagtt tagattttgt gctagcgggg 360

tcctactcct acaatgagca gttcttcggg ccagggacac ggctcaccgt gcta 414

<210> 137
<211> 414
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 137
atgggcattc gtctgctgtg tcgtgtggcc ttctgctttt tagccgtggg tttagtggac 60

gtgaaggtga cccagtcctc tcgttattta gtgaagagga ccggcgagaa ggtgttttta 120

gaatgcgtgc aagatatgga ccacgagaac atgttctggt acagacaaga tcccggactg 180

ggtttaaggc tgatctactt cagctacgac gtgaagatga aggagaaggg cgacatcccc 240

gagggctact ccgtgtctcg tgagaagaag gagaggttct ctttaatttt agagtccgcc 300

agcaccaacc agaccagcat gtatttatgc gccagctctt tagactttgt gctggccggc 360

agctacagct acaacgagca gttcttcggc cccggcacca gactgaccgt gctg 414

<210> 138
<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 138
Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

[0091]

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

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

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

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

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

Ser Leu Asp Phe Val Leu Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Asn Glu Gln Phe
115 120 125

Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
130 135

<210> 139
<211> 292
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 139
Met Ala Phe Trp Leu Arg Arg Leu Gly Leu His Phe Arg Pro His Leu
1 5 10 15

[0092]

Gly Arg Arg Met Glu Ser Phe Leu Gly Gly Val Leu Leu Ile Leu Trp
20 25 30

Leu Gln Val Asp Trp Val Lys Ser Gln Lys Ile Glu Gln Asn Ser Glu
35 40 45

Ala Leu Asn Ile Gln Glu Gly Lys Thr Ala Thr Leu Thr Cys Asn Tyr
50 55 60

Thr Asn Tyr Ser Pro Ala Tyr Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly
65 70 75 80

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

Arg Lys Glu Arg Leu Lys Val Thr Phe Asp Thr Thr Leu Lys Gln Ser

100 105 110

Leu Phe His Ile Thr Ala Ser Gln Pro Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Leu
115 120 125

Cys Ala Leu Asp Ile Tyr Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe Gly Lys Gly
130 135 140

Asn Gln Val Val Val Ile Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
145 150 155 160

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
165 170 175

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
180 185 190

[0093]

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
195 200 205

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
210 215 220

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
225 230 235 240

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
245 250 255

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
260 265 270

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
275 280 285

Leu Trp Ser Ser
290

<210> 140
<211> 315
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 140
Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

[0094]

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

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

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

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

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

Ser Leu Asp Phe Val Leu Ala Gly Ser Tyr Ser Tyr Asn Glu Gln Phe

115 120 125

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

Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
145 150 155 160

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

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

Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn
195 200 205

[0095]

Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe
210 215 220

Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly
225 230 235 240

Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr
245 250 255

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
260 265 270

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

Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
290 295 300

Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310 315

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 141
Met Leu Thr Gly Pro Pro Ala Arg Val
1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
[0096] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 142
Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 143
Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 144
Ala Leu Ser Glu Ala Arg Val Phe Asn Gly Ala Asn Ser Lys Leu Thr
1 5 10 15

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0097]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 145
Ser Gly His Asp Asn
1 5

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 146
Phe Val Lys Glu Ser Lys
1 5

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 147
Ala Ser Ser Gln Ala Asp Ser Pro Leu His
1 5 10

<210> 148
<211> 417
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0098]

<400> 148
atgctgactg ccagcctgtt gagggcagtc atagcctcca tctgtgttgt atccagcatg 60

gctcagaagg taactcaagc gcagactgaa atttctgtgg tggagaagga ggatgtgacc 120

ttggactgtg tgtatgaaac ccgtgatact acttattact tattctggta caagcaacca 180

ccaagtggag aattggtttt ccttattcgt cggaactctt ttgatgagca aaatgaaata 240

agtggtcggt attcttggaa cttccagaaa tccaccagtt ccttcaactt caccatcaca 300

gcctcacaag tcgtggactc agcagtatac ttctgtgctc tgagtgaggc ccgcgttttc 360

aatggagcca atagtaagct gacatttgga aaaggaataa ctctgagtgt tagacca 417

<210> 149
<211> 417
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 149
atgctgaccg ccagcctgct gagggctgtg atcgccagca tctgcgtcgt gtccagcatg 60

gctcaaaagg tcacacaggc ccagacagag atctccgtcg tcgagaaaga ggacgtgacc 120

ctcgactgcg tgtatgagac cagggacacc acatactacc tgttttggta caagcagccc 180

cccagcggag agctcgtgtt tctgatcaga aggaacagct ttgatgaaca gaatgagatc 240

tccggcaggt actcctggaa cttccagaag agcacctcca gcttcaactt cacaattaca 300

gcttcccagg tggtggatag cgccgtgtat ttctgcgctc tcagcgaggc cagggtgttc 360

aacggcgcca attccaaact gaccttcggc aaaggcatca cactgtccgt gagaccc 417

<210> 150
<211> 139
[0099] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 150
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Ser Glu Ala Arg Val Phe Asn Gly Ala Asn Ser Lys Leu Thr
115 120 125

Phe Gly Lys Gly Ile Thr Leu Ser Val Arg Pro
130 135

<210> 151
[0100] <211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 151
atggtttcca ggcttctcag tttagtgtcc ctttgtctcc tgggagcaaa gcacatagaa 60

gctggagtta ctcagttccc cagccacagc gtaatagaga agggccagac tgtgactctg 120

agatgtgacc caatttctgg acatgataat ctttattggt atcgacgtgt tatgggaaaa 180

gaaataaaat ttctgttaca ttttgtgaaa gagtctaaac aggatgaatc cggtatgccc 240

aacaatcgat tcttagctga aaggactgga gggacgtatt ctactctgaa ggtgcagcct 300

gcagaactgg aggattctgg agtttatttc tgtgccagca gccaagcgga ttcacccctc 360

cactttggga atgggaccag gctcactgtg aca 393

<210> 152
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 152
atggtctcca ggctgctctc cctcgtgagc ctgtgtctcc tgggagccaa gcacattgag 60

gccggcgtga cccaattccc cagccacagc gtgattgaga agggacagac cgtcaccctg 120

aggtgtgatc ctatcagcgg ccacgacaac ctctactggt ataggagagt catgggcaag 180

gaaattaaat ttctgctgca tttcgtgaaa gagtccaaac aggacgaaag cggcatgccc 240

aataataggt tcctcgccga gaggaccggc ggcacatatt ccaccctgaa ggtccagccc 300

gctgagctcg aagactccgg cgtctatttc tgtgcctcca gccaggctga ctcccctctc 360

[0101] catttcggaa acggcaccag gctcaccgtg acc 393

<210> 153
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 153
Met Val Ser Arg Leu Leu Ser Leu Val Ser Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Lys His Ile Glu Ala Gly Val Thr Gln Phe Pro Ser His Ser Val Ile
20 25 30

Glu Lys Gly Gln Thr Val Thr Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asp Asn Leu Tyr Trp Tyr Arg Arg Val Met Gly Lys Glu Ile Lys Phe
50 55 60

Leu Leu His Phe Val Lys Glu Ser Lys Gln Asp Glu Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

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

Lys Val Gln Pro Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

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

Thr Val Thr
[0102] 130

<210> 154
<211> 280
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 154
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg

35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Ser Glu Ala Arg Val Phe Asn Gly Ala Asn Ser Lys Leu Thr
115 120 125

[0103]

Phe Gly Lys Gly Ile Thr Leu Ser Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro
130 135 140

Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser
145 150 155 160

Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg
180 185 190

Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser
195 200 205

Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu
225 230 235 240

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
245 250 255

Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
260 265 270

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275 280

<210> 155
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

[0104] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 155
Met Val Ser Arg Leu Leu Ser Leu Val Ser Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Lys His Ile Glu Ala Gly Val Thr Gln Phe Pro Ser His Ser Val Ile
20 25 30

Glu Lys Gly Gln Thr Val Thr Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Asp Asn Leu Tyr Trp Tyr Arg Arg Val Met Gly Lys Glu Ile Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Lys Val Gln Pro Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

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

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

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

[0105]

Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

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

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

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val 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 Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Phe
305

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0106]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 156
Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val
1 5

<210> 157
<211> 201
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 157
Met Arg Arg Leu Ser Ala Ala Arg Arg Ala Gly Thr Ser Cys Ala Asn
1 5 10 15

Cys Gln Thr Thr Thr Thr Thr Leu Trp Arg Arg Asn Ala Asn Gly Asp
20 25 30

Pro Val Cys Asn Ala Cys Gly Leu Tyr Tyr Lys Leu His Asn Ile Asn
35 40 45

Arg Pro Leu Thr Met Lys Lys Glu Gly Ile Gln Thr Arg Asn Arg Lys
50 55 60

Met Ser Ser Lys Ser Lys Lys Cys Lys Lys Val His Asp Ser Leu Glu
65 70 75 80

Asp Phe Pro Lys Asn Ser Ser Phe Pro Gly Arg Pro Leu Gln Thr His
85 90 95

[0107] Val Leu Pro Glu Pro His Leu Ala Leu Gln Pro Leu Gln Pro His Ala
100 105 110

Asp His Ala His Ala Asp Ala Pro Ala Ile Gln Pro Val Leu Trp Thr
115 120 125

Thr Pro Pro Leu Gln His Gly His Arg His Gly Leu Glu Pro Cys Ser
130 135 140

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

His Phe Cys Arg Ser Ser Ile Met Lys Pro Lys Arg Asp Gly Tyr Met
165 170 175

Phe Leu Lys Ala Glu Ser Lys Ile Met Phe Ala Thr Leu Gln Arg Ser
180 185 190

Ser Leu Trp Cys Leu Cys Ser Asn His
195 200

<210> 158
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 158
Pro Gly Arg Pro Leu Gln Thr His Val Leu Pro Glu Pro His Leu Ala
1 5 10 15

Leu Gln Pro Leu Gln Pro His Ala Asp His Ala His Ala Asp Ala Pro
20 25 30

[0108]

Ala Ile Gln Pro Val Leu Trp Thr Thr Pro Pro Leu Gln His Gly His
35 40 45

Arg His Gly Leu Glu Pro Cys Ser Met Leu Thr Gly Pro Pro Ala Arg
50 55 60

Val Pro Ala Val Pro Phe Asp Leu His Phe Cys Arg Ser Ser Ile Met
65 70 75 80

Lys Pro Lys Arg Asp Gly Tyr Met Phe Leu Lys Ala Glu Ser Lys Ile
85 90 95

Met Phe Ala Thr Leu Gln Arg Ser Ser Leu Trp Cys Leu Cys Ser Asn
100 105 110

His

<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 159
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 160
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0109]

<400> 160
Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 161
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 161
Ala Val Asn Asp Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 162
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 162
Ser Glu His Asn Arg
1 5

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0110]

<400> 163
Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

<210> 164
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 164
Ala Ser Ser Phe Gly Pro Asp Glu Lys Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 165
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 165
atgatgaaat ccttgagagt tttactagtg atcctgtggc ttcagttgag ctgggtttgg 60

agccaacaga aggaggtgga gcagaattct ggacccctca gtgttccaga gggagccatt 120

gcctctctca actgcactta cagtgaccga ggttcccagt ccttcttctg gtacagacaa 180

tattctggga aaagccctga gttgataatg ttcatatact ccaatggtga caaagaagat 240

ggaaggttta cagcacagct caataaagcc agccagtatg tttctctgct catcagagac 300

tcccagccca gtgattcagc cacctacctc tgtgccgtga acgattatgg aggaagccaa 360

ggaaatctca tctttggaaa aggcactaaa ctctctgtta aacca 405

<210> 166
[0111] <211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 166
atgatgaaga gcctgcgggt gctgctggtc atcctgtggc tgcagctgtc ttgggtgtgg 60

agccagcaga aggaggtgga gcagaactcc ggaccactgt ctgtgcctga gggagccatc 120

gccagcctga attgcaccta ctccgacaga ggctcccagt ctttcttttg gtacaggcag 180

tatagcggca agtcccccga gctgatcatg ttcatctact ccaacggcga caaggaggat 240

ggccgcttta cagcccagct gaataaggcc agccagtacg tgagcctgct gatccgggac 300

tctcagccaa gcgattccgc cacctacctg tgcgccgtga acgattatgg cggcagccag 360

ggcaatctga tctttggcaa gggcacaaag ctgtccgtga agccc 405

<210> 167
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 167

```
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 Asn Ser Gly Pro
            20                  25                  30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
        35                  40                  45
```

[0112]

```
Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys
    50                  55                  60

Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp
65                  70                  75                  80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu
                85                  90                  95

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

Val Asn Asp Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly
        115                 120                 125

Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
    130                 135
```

<210> 168
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 168
atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

actggagtct cccagaaccc cagacacaag atcacaaaga ggggacagaa tgtaactttc 120

aggtgtgatc caatttctga acacaaccgc ctttattggt accgacagac cctggggcag 180

ggcccagagt ttctgactta cttccagaat gaagctcaac tagaaaaatc aaggctgctc 240

agtgatcggt tctctgcaga gaggcctaag ggatctttct ccaccttgga gatccagcgc 300

acagagcagg gggactcggc catgtatctc tgtgccagca gcttcggacc tgatgaaaaa 360

[0113] ctgtttttttg gcagtggaac ccagctctct gtcttg 396

<210> 169
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 169
atgggcacct ctctgctgtg ctggatggca ctgtgcctgc tgggagcaga ccacgcagat 60

acaggcgtga gccagaaccc acgccacaag atcaccaagc ggggccagaa tgtgacattc 120

agatgcgacc ccatcagcga gcacaacagg ctgtactggt ataggcagac cctgggacag 180

ggaccagagt tcctgacata ctttcagaat gaggcccagc tggagaagtc tcggctgctg 240

agcgatagat tctccgccga gaggcctaag ggctcctttt ctaccctgga gatccagagg 300

acagagcagg gcgactccgc catgtatctg tgcgccagct ccttcggccc tgatgagaag 360

ctgttctttg gctctggcac ccagctgagc gtgctg 396

<210> 170
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 170
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

[0114]

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 Phe Gly Pro Asp Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln

115 120 125

Leu Ser Val Leu
130

<210> 171
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 171
Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

[0115] Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu
85 90 95

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

Val Asn Asp Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

[0116]

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 172

<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 172

```
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
```

[0117]

```
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 Phe Gly Pro Asp Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
        115                 120                 125

Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
    130                 135                 140
```

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro
180 185 190

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

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

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

[0118]

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

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

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

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

Lys Arg Lys Asp Phe
305

<210> 173

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 173
Ser Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Glu Met
1 5

<210> 174
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0119] <400> 174
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5

<210> 175
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 175
Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 176
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 176
Ala Val Asn Glu Gly Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile
1 5 10

<210> 177
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 177
Ser Gly Asp Leu Ser
1 5

[0120]

<210> 178
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 178
Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu
1 5

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

肽

<400> 179
Ala Ser Ser Pro Gly Ala Asn Glu Lys Leu Phe
1 5 10

<210> 180
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 180
atgatgaaat ccttgagagt tttactagtg atcctgtggc ttcagttgag ctgggtttgg 60

agccaacaga aggaggtgga gcagaattct ggacccctca gtgttccaga gggagccatt 120

gcctctctca actgcactta cagtgaccga ggttcccagt ccttcttctg gtacagacaa 180

[0121]

tattctggga aaagccctga gttgataatg ttcatatact ccaatggtga caaagaagat 240

ggaaggttta cagcacagct caataaagcc agccagtatg tttctctgct catcagagac 300

tcccagccca gtgattcagc cacctacctc tgtgccgtga acgaggggga tagcagctat 360

aaattgatct tcgggagtgg gaccagactg ctggtcaggc ct 402

<210> 181
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 181
atgatgaaga gcctgcgggt gctgctggtc atcctgtggc tgcagctgag ctgggtgtgg 60

tcccagcaga aggaggtgga gcagaactct ggaccactga gcgtgcctga gggagccatc 120

gcctccctga attgcaccta ctctgacaga ggcagccagt ccttcttttg gtacaggcag 180

tattccggca agtctcccga gctgatcatg ttcatctaca gcaacggcga caaggaggat 240

ggccgcttta cagcccagct gaataaggcc tcccagtacg tgagcctgct gatccgggac 300

tctcagccat ctgatagcgc cacctacctg tgcgccgtga acgagggcga tagctcctat 360

aagctgatct ttggcagcgg cacaagactg ctggtgaggc cc 402

<210> 182
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 182
[0122] 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 Asn Ser Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu
85 90 95

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

Val Asn Glu Gly Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Leu Val Arg Pro
130

<210> 183
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0123]
<400> 183
atgggcttca ggctcctctg ctgtgtggcc ttttgtctcc tgggagcagg cccagtggat 60

tctggagtca cacaaacccc aaagcacctg atcacagcaa ctggacagcg agtgacgctg 120

agatgctccc ctaggtctgg agacctctct gtgtactggt accaacagag cctggaccag 180

ggcctccagt tcctcattca gtattataat ggagaagaga gagcaaaagg aaacattctt 240

gaacgattct ccgcacaaca gttccctgac ttgcactctg aactaaacct gagctctctg 300

gagctggggg actcagcttt gtatttctgt gccagcagcc cgggggctaa tgaaaaactg 360

ttttttggca gtggaaccca gctctctgtc ttg 393

<210> 184
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多核苷酸

<400> 184
atgggcttcc ggctgctgtg ctgcgtggca ttttgcctgc tgggagcagg accagtggac 60

tccggcgtga cccagacacc caagcacctg atcaccgcaa caggacagag ggtgaccctg 120

agatgttccc ctaggtctgg cgacctgagc gtgtactggt atcagcagtc cctggatcag 180

ggcctgcagt tcctgatcca gtactataac ggcgaggagc gcgccaaggg caatatcctg 240

gagcggttct ccgcccagca gtttcccgac ctgcactctg agctgaacct gagctccctg 300

gagctgggcg atagcgccct gtacttctgc gcctctagcc ctggcgccaa tgagaagctg 360

ttctttggca gcggcaccca gctgtccgtg ctg 393

<210> 185
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

[0124]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 185
Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu

65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

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

Ser Val Leu
130

<210> 186
<211> 275
[0125] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 186
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 Asn Ser Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu
85 90 95

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

Val Asn Glu Gly Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

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

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

[0126]

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile

245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260 265 270

Trp Ser Ser
275

<210> 187
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 187
[0127] Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

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

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

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

Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

[0128]

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

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

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val 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 Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Phe
305

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 188
Ser Leu Leu Asn Tyr Leu Arg Glu Met
[0129] 1 5

<210> 189
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 189
Asn Ser Met Phe Asp Tyr
1 5

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 190
Ile Ser Ser Ile Lys Asp Lys
1 5

<210> 191
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 191
Ala Ala Ser Ala Ser Asn Asn Asp Met Arg
1 5 10

[0130]

<210> 192
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 192
Ser Glu His Asn Arg
1 5

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 193
Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

<210> 194
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 194
Ala Ser Ser Gln Ser Gly Gln Gly Pro Tyr Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 195
<211> 411
<212> DNA
[0131] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 195
atggccatgc tcctgggggc atcagtgctg attctgtggc ttcagccaga ctgggtaaac 60

agtcaacaga agaatgatga ccagcaagtt aagcaaaatt caccatccct gagcgtccag 120

gaaggaagaa tttctattct gaactgtgac tatactaaca gcatgtttga ttatttccta 180

tggtacaaaa aataccctgc tgaaggtcct acattcctga tatctataag ttccattaag 240

gataaaaatg aagatggaag attcactgtc ttcttaaaca aaagtgccaa gcacctctct 300

ctgcacattg tgccctccca gcctggagac tctgcagtgt acttctgtgc agcaagcgcg 360

tcaaacaatg acatgcgctt tggagcaggg accagactga cagtaaaacc a 411

<210> 196

<211> 411
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 196
atggcaatgc tgctgggagc ctctgtgctg atcctgtggc tgcagccaga ttgggtgaac 60

tcccagcaga agaatgacga tcagcaggtg aagcagaata gcccctccct gtctgtgcag 120

gagggcagaa tcagcatcct gaactgcgac tacaccaatt ccatgttcga ttattttctg 180

tggtacaaga agtatccagc cgagggcccc acctttctga tcagcatctc ctctatcaag 240

gacaagaacg aggatggcag gttcacagtg tttctgaata agtctgccaa gcacctgagc 300

ctgcacatcg tgccatccca gcctggcgac tctgccgtgt acttctgtgc cgccagcgcc 360

tccaacaatg atatgagatt tggcgccggc accaggctga cagtgaagcc c 411

[0132]

<210> 197
<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 197
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Ala Ser Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly
115 120 125

Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro
[0133] 130 135

<210> 198
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 198
atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

actggagtct cccaggaccc cagacacaag atcacaaaga ggggacagaa tgtaactttc 120

aggtgtgatc caatttctga acacaaccgc ctttattggt accgacagac cctggggcag 180

ggcccagagt ttctgactta cttccagaat gaagctcaac tagaaaaatc aaggctgctc 240

agtgatcggt tctctgcaga gaggcctaag ggatctttct ccaccttgga gatccagcgc 300

acagagcagg gggactcggc catgtatctc tgtgccagca gccaatcggg acaggggccc 360

tacgagcagt acttcgggcc gggcaccagg ctcacggtca cagag 405

<210> 199
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 199
atgggcacct ctctgctgtg ctggatggca ctgtgcctgc tgggagcaga ccacgcagat 60

acaggcgtga gccaggaccc ccgccacaag atcaccaagc ggggccagaa cgtgacattc 120

agatgcgatc ctatctccga gcacaatagg ctgtactggt ataggcagac cctgggacag 180

ggaccagagt tcctgacata ctttcagaac gaggcccagc tggagaagag ccggctgctg 240

[0134]

tccgacagat tctctgccga gaggcctaag ggcagctttt ccaccctgga gatccagagg 300

acagagcagg gcgattctgc catgtatctg tgcgccagct cccagagcgg acagggacct 360

tacgagcagt atttcggacc aggaaccagg ctgaccgtga cagag 405

<210> 200
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 200
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

[0135]

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

Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu
130 135

<210> 201
<211> 278
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 201
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

```
Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
            20                  25                  30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
    50                  55                  60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65                  70                  75                  80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
                85                  90                  95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
            100                 105                 110
```

[0136]

```
Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Ala Ser Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly
        115                 120                 125

Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro
    130                 135                 140

Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
145                 150                 155                 160

Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met
            180                 185                 190

Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe
```

195 200 205

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

Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser
225 230 235 240

Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly
245 250 255

Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
260 265 270

Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

[0137]

<210> 202
<211> 312
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 202
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 Gln Ser Gly Gln Gly Pro Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
        115                 120                 125

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

[0138]

```
Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145                 150                 155                 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser
            180                 185                 190

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

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
    210                 215                 220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
```

225 230 235 240

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

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser
260 265 270

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

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

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

[0139]

<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 203
Lys Pro Lys Arg Asp Gly Tyr Met Phe
1 5

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 204
Tyr Gly Gly Thr Val Asn
1 5

<210> 205
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 205
Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val
1 5

<210> 206
<211> 13
<212> PRT
[0140] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 206
Ala Val Ile Ser Val Thr Gly Asn Asn Arg Lys Leu Ile
1 5 10

<210> 207
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 207
Leu Asn His Asp Ala

1 5

<210> 208
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 208
Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

<210> 209
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

[0141]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 209
Ala Ser Ser Arg Thr Ala Met Asn Thr Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 210
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 210
atgctcctgt tgctcatacc agtgctgggg atgatttttg ccctgagaga tgccagagcc 60

cagtctgtga gccagcataa ccaccacgta attctctctg aagcagcctc actggagttg 120

ggatgcaact attcctatgg tggaactgtt aatctcttct ggtatgtcca gtaccctggt 180

caacaccttc agcttctcct caagtacttt tcaggggatc cactggttaa aggcatcaag 240

ggctttgagg ctgaatttat aaagagtaaa ttctccttta atctgaggaa accctctgtg 300

cagtggagtg acacagctga gtacttctgt gccgtgatct ccgtgactgg caacaaccgt 360

aagctgattt ggggattggg aacaagcctg gcagtaaatc cg 402

<210> 211
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 211
[0142] atgctgctgc tgctgatccc tgtgctgggc atgatctttg cactgaggga cgcaagagca 60

cagtccgtgt ctcagcacaa ccaccacgtg atcctgagcg aggcagcctc cctggagctg 120

ggctgcaact actcttatgg cggcacagtg aatctgttct ggtacgtgca gtatccaggc 180

cagcacctgc agctgctgct gaagtacttt agcggcgacc ccctggtgaa gggcatcaag 240

ggcttcgagg ccgagtttat caagtccaag ttctctttta acctgcggaa gccatctgtg 300

cagtggagcg ataccgccga gtatttctgt gccgtgatca gcgtgacagg caacaataga 360

aagctgatct ggggactggg cacctccctg gccgtgaatc cc 402

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

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 212

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

Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu
20 25 30

Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly
35 40 45

Thr Val Asn Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Gln His Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val Lys Gly Ile Lys
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Ile Lys Ser Lys Phe Ser Phe Asn Leu Arg
[0143] 85 90 95

Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Ile Ser Val Thr Gly Asn Asn Arg Lys Leu Ile Trp Gly Leu Gly Thr
115 120 125

Ser Leu Ala Val Asn Pro
130

<210> 213
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 213
atgagcaacc aggtgctctg ctgtgtggtc ctttgtctcc tgggagcaaa caccgtggat 60

ggtggaatca ctcagtcccc gaagtacctg ttcagaaagg aaggacagaa tgtgaccctg 120

agttgtgaac agaatttgaa ccacgatgcc atgtactggt accgacagga cccagggcaa 180

gggctgagat tgatctacta ctcacagata gtaaatgact ttcagaaagg agatatagct 240

gaagggtaca gcgtctctcg ggagaagaag gaatcctttc ctctcactgt gacatcggcc 300

caaaagaacc cgacagcttt ctatctctgt gccagtagtc ggactgcaat gaacactgaa 360

gctttctttg gacaaggcac cagactcaca gttgta 396

<210> 214
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

[0144]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 214
atgtccaacc aggtgctgtg ctgcgtggtg ctgtgcctgc tgggagcaaa taccgtggac 60

ggaggcatca cacagtcccc caagtacctg ttcaggaagg agggccagaa cgtgaccctg 120

tcttgtgagc agaacctgaa tcacgacgcc atgtactggt ataggcagga ccccggacag 180

ggactgagac tgatctacta tagccagatc gtgaatgact ttcagaaggg cgacatcgcc 240

gagggctact ccgtgtctag ggagaagaag gagagcttcc ccctgaccgt gacatccgcc 300

cagaagaacc ctacagcctt ttatctgtgc gccagctccc gcaccgccat gaatacagag 360

gccttctttg gccagggcac caggctgaca gtggtg 396

<210> 215
<211> 132
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 215

```
Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Leu 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
```

[0145]

```
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 Arg Thr Ala Met Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Thr Val Val
    130
```

<210> 216
<211> 275

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 216

```
Met Leu Leu Leu Leu Ile Pro Val Leu Gly Met Ile Phe Ala Leu Arg
1               5                  10                  15

Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu
            20                  25                  30

Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly
        35                  40                  45

Thr Val Asn Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Gln His Leu Gln
    50                  55                  60
```

[0146]

```
Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val Lys Gly Ile Lys
65                  70                  75                  80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Ile Lys Ser Lys Phe Ser Phe Asn Leu Arg
                85                  90                  95

Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
            100                 105                 110

Ile Ser Val Thr Gly Asn Asn Arg Lys Leu Ile Trp Gly Leu Gly Thr
        115                 120                 125

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

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
```

145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225 230 235 240

[0147]

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260 265 270

Trp Ser Ser
275

<210> 217
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 217

```
Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Leu 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
```

[0148]

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

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

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

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145                 150                 155                 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr 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 Ser Thr Asp Pro
```

180 185 190

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

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

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

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

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

[0149]

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

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

Lys Arg Lys Asp Phe
305

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 218

Glu Ser Lys Ile Met Phe Ala Thr Leu
1 5

<210> 219
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 219
Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val
1 5 10

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0150]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 220
Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val
1 5

<210> 221
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 221
Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val
1 5 10

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 222
Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val
1 5

<210> 223

<400> 223
000

[0151]

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

[0152]

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239
[0153] <211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 239
Ser Val Phe Ser Ser
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 240

Val Val Thr Gly Gly Glu Val
1 5

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 241
Ala Gly Gly Pro Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr
1 5 10

<210> 242
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0154]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 242
Ser Gly His Asn Thr
1 5

<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 243
Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu
1 5

<210> 244
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 244
Ala Ser Ser Thr Ser Phe Trp Glu Val Asn Thr Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 245
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
[0155] 多核苷酸

<400> 245
atggtcctga aattctccgt gtccattctt tggattcagt tggcatgggt gagcacccag 60

ctgctggagc agagccctca gtttctaagc atccaagagg gagaaaatct cactgtgtac 120

tgcaactcct caagtgtttt ttccagctta caatggtaca gacaggagcc tggggaaggt 180

cctgtcctcc tggtgacagt agttacgggt ggagaagtga agaagctgaa gagactaacc 240

tttcagtttg gtgatgcaag aaaggacagt tctctccaca tcactgcggc ccagcctggt 300

gatacaggcc tctacctctg tgcaggaggg ccgaacaccg gtaaccagtt ctattttggg 360

acagggacaa gtttgacggt cattccaaat 390

<210> 246
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 246
atggtgctga agttttccgt gtctatcctg tggattcagc tggcctgggt gtctacccag 60

ctgctggagc agagccccca gttcctgtcc atccaggagg gcgagaacct gacagtgtac 120

tgcaattcta gctccgtgtt ttctagcctg cagtggtata ggcaggagcc aggagaggga 180

cccgtgctgc tggtgaccgt ggtgacaggc ggcgaggtga agaagctgaa gagactgacc 240

ttccagtttg gcgacgccag gaaggattcc tctctgcaca tcaccgcagc acagcctggc 300

gatacaggac tgtacctgtg cgcaggagga ccaaacaccg gcaatcagtt ctattttggc 360

accggcacat ccctgacagt gatccctaat 390

[0156]

<210> 247
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 247
Met Val Leu Lys Phe Ser Val Ser Ile Leu Trp Ile Gln Leu Ala Trp
1 5 10 15

Val Ser Thr Gln Leu Leu Glu Gln Ser Pro Gln Phe Leu Ser Ile Gln
20 25 30

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

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

Val Thr Val Val Thr Gly Gly Glu Val Lys Lys Leu Lys Arg Leu Thr
65 70 75 80

Phe Gln Phe Gly Asp Ala Arg Lys Asp Ser Ser Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Gln Pro Gly Asp Thr Gly Leu Tyr Leu Cys Ala Gly Gly Pro Asn
100 105 110

Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile
115 120 125

Pro Asn
130

[0157]

<210> 248
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 248
atgggccctg ggctcctctg ctgggtgctg ctttgtctcc tgggagcagg ctcagtggag 60

actggagtca cccaaagtcc cacacacctg atcaaaacga gaggacagca agtgactctg 120

agatgctctt ctcagtctgg gcacaacact gtgtcctggt accaacaggc cctgggtcag 180

gggccccagt ttatctttca gtattatagg gaggaagaga atggcagagg aaacttccct 240

cctagattct caggtctcca gttccctaat tatagctctg agctgaatgt gaacgccttg 300

gagctggacg actcggccct gtatctctgt gccagcagca catcttttg ggaggtgaac 360

actgaagctt tctttggaca aggcaccaga ctcacagttg ta 402

<210> 249
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 249
atgggaccag gactgctgtg ctgggtgctg ctgtgcctgc tgggagcagg ctccgtggag 60

accggcgtga cacagtctcc cacccacctg atcaagacaa gaggccagca ggtgaccctg 120

aggtgcagct cccagtctgg ccacaacaca gtgagctggt accagcaggc cctgggacag 180

ggacctcagt tcatctttca gtactatagg gaggaggaga acggccgcgg caatttcccc 240

cctcggttta gcggcctgca gttcccaaac tactctagcg agctgaacgt gaatgccctg 300

gagctggacg atagcgccct gtatctgtgc gcctcctcta cctccttttg ggaagtgaat 360

[0158]
acagaggcct tctttggcca gggcacccgc ctgacagtgg tg 402

<210> 250
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 250
Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Ser Gln Ser Gly His

35 40 45

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu Asn Gly Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Leu Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Thr Ser Phe Trp Glu Val Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly
115 120 125

[0159]

Thr Arg Leu Thr Val Val
130

<210> 251
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 251
Met Val Leu Lys Phe Ser Val Ser Ile Leu Trp Ile Gln Leu Ala Trp
1 5 10 15

Val Ser Thr Gln Leu Leu Glu Gln Ser Pro Gln Phe Leu Ser Ile Gln
20 25 30

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

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

Val Thr Val Val Thr Gly Gly Glu Val Lys Lys Leu Lys Arg Leu Thr
65                  70                  75                  80

Phe Gln Phe Gly Asp Ala Arg Lys Asp Ser Ser Leu His Ile Thr Ala
                85                  90                  95

Ala Gln Pro Gly Asp Thr Gly Leu Tyr Leu Cys Ala Gly Gly Pro Asn
            100                 105                 110

Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile
        115                 120                 125
```

[0160]

```
Pro Asn Asp 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 Thr 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 Ser Val Met Gly 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> 252
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0161] <223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 252
Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Ser Gln Ser Gly His
35 40 45

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu Asn Gly Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Leu Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Thr Ser Phe Trp Glu Val Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Val Lys 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

[0162]

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser 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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
[0163] 肽

<400> 253
Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 254
Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 255
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 255
Thr Ser Gly Phe Asn Gly
1 5

<210> 256
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0164]
<400> 256
Asn Val Leu Asp Gly Leu
1 5

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 257
Ala Val Arg Glu Glu Val Leu Tyr Asn Gln Gly Gly Lys Leu Ile
1 5 10 15

<210> 258
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 258
Leu Asn His Asp Ala
1 5

<210> 259
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 259
Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

[0165]

<210> 260
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 260
Ala Ser Ser Lys Arg Gly Trp Pro Tyr Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 261
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 261
atgtggggag ttttccttct ttatgtttcc atgaagatgg gaggcactac aggacaaaac 60

attgaccagc ccactgagat gacagctacg gaaggtgcca ttgtccagat caactgcacg 120

taccagacat ctgggttcaa cgggctgttc tggtaccagc aacatgctgg cgaagcaccc 180

acatttctgt cttacaatgt tctggatggt ttggaggaga aaggtcgttt ttcttcattc 240

cttagtcggt ctaaagggta cagttacctc cttttgaagg agctccagat gaaagactct 300

gcctcttacc tctgtgctgt gagagaggag gtcctttata accagggagg aaagcttatc 360

ttcggacagg gaacggagtt atctgtgaaa ccc 393

<210> 262
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

[0166]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 262
atgtggggcg tgtttctgct gtacgtgagc atgaagatgg gcggcaccac aggccagaac 60

atcgaccagc caaccgagat gaccgccaca gagggcgcca tcgtgcagat caactgcacc 120

taccagacaa gcggcttcaa tggcctgttt tggtatcagc agcacgcagg agaggcaccc 180

acattcctgt cctataatgt gctggacggc ctggaggaga agggcaggtt ctcctctttt 240

ctgagccgct ccaagggcta ctcctatctg ctgctgaagg agctgcagat gaaggattct 300

gccagctacc tgtgcgccgt gcgggaggag gtgctgtata atcagggcgg caagctgatc 360

tttggccagg gcaccgagct gagcgtgaag cct 393

<210> 263
<211> 131
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 263

```
Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1               5                  10                  15

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

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

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
    50                  55                  60
```

[0167]

```
Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
65                  70                  75                  80

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
                85                  90                  95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Glu Glu Val Leu
            100                 105                 110

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

Val Lys Pro
    130
```

<210> 264
<211> 396

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 264
atgagcaacc aggtgctctg ctgtgtggtc ctttgtctcc tgggagcaaa caccgtggat 60

ggtggaatca ctcagtcccc gaagtacctg ttcagaaagg aaggacagaa tgtgaccctg 120

agttgtgaac agaatttgaa ccacgatgcc atgtactggt accgacagga cccagggcaa 180

gggctgagat tgatctacta ctcacagata gtaaatgact ttcagaaagg agatatagct 240

gaagggtaca gcgtctctcg ggagaagaag gaatcctttc ctctcactgt gacatcggcc 300

caaaagaacc cgacagcttt ctatctctgt gccagtagta aaaggggatg gccctacgag 360

cagtacttcg ggccgggcac caggctcacg gtcaca 396

[0168]

<210> 265
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 265
atgtccaacc aggtgctgtg ctgcgtggtg ctgtgcctgc tgggagcaaa taccgtggac 60

ggaggcatca cacagtcccc caagtacctg ttccggaagg agggccagaa cgtgaccctg 120

tcttgtgagc agaacctgaa tcacgacgcc atgtactggt ataggcagga ccccggacag 180

ggactgagac tgatctacta tagccagatc gtgaacgact ttcagaaggg cgacatcgcc 240

gagggctaca gcgtgtcccg ggagaagaag gagtccttcc cactgaccgt gacatctgcc 300

cagaagaatc ccaccgcctt ttatctgtgc gccagctcca agagaggctg gccctacgag 360

cagtatttcg gccctggcac caggctgacc gtgaca 396

<210> 266
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 266

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Leu 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

[0169] 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 Lys Arg Gly Trp Pro Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 267
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 267
Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1 5 10 15

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

[0170]

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

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
50 55 60

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

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
85 90 95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Glu Glu Val Leu
100 105 110

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

Val Lys Pro Asp 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 Thr 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

[0171]

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

Asn Leu Ser Val Met Gly 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> 268
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 268

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Leu 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

[0172] 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 Lys Arg Gly Trp Pro Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Lys 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 Ser 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 His Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

[0173]

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

Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 269
Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 270
Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5 10

[0174]

<210> 271
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 271
Thr Ser Ile Asn Asn
1 5

<210> 272
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 272
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

1 5

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 273
Ala Thr Asp Arg Gln Ser Ser Gly Asp Lys Leu Thr
1 5 10

<210> 274
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0175]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 274
Ser Gly His Ala Thr
1 5

<210> 275
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 275
Phe Gln Asn Asn Gly Val
1 5

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 276
Ala Ser Ser Leu Ala Asp Ile Tyr Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 277
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0176]

<400> 277
atggaaactc tcctgggagt gtctttggtg attctatggc ttcaactggc tagggtgaac 60

agtcaacagg gagaagagga tcctcaggcc ttgagcatcc aggagggtga aaatgccacc 120

atgaactgca gttacaaaac tagtataaac aatttacagt ggtatagaca aaattcaggt 180

agaggccttg tccacctaat tttaatacgt tcaaatgaaa gagagaaaca cagtggaaga 240

ttaagagtca cgcttgacac ttccaagaaa agcagttcct tgttgatcac ggcttcccgg 300

gcagcagaca ctgcttctta cttctgtgct acggaccgtc aaagcagcgg agacaagctg 360

acttttggga ccgggactcg tttagcagtt aggccc 396

<210> 278
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 278
atggagaccc tgctgggcgt gtccctggtc atcctgtggc tgcagctggc cagggtgaac 60

agccagcagg gagaggagga cccccaggcc ctgagcatcc aggagggcga gaacgccacc 120

atgaattgct cttacaagac aagcatcaac aatctgcagt ggtataggca gaactccggc 180

cgcggactgg tgcacctgat cctgatccgg agcaatgaga gagagaagca ctccggccgg 240

ctgagagtga ccctggacac atctaagaag tcctctagcc tgctgatcac cgcctctcgg 300

gcagcagata cagccagcta cttctgtgcc accgacagac agtcctctgg cgataagctg 360

acctttggca ccggcacaag gctggccgtg cgcccc 396

<210> 279
<211> 132
[0177] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 279
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Arg Gln Ser Ser Gly Asp Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ala Val Arg Pro
130

<210> 280
[0178] <211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 280
atgggcacca ggctcctctg ctgggcggcc ctctgtctcc tgggagcaga actcacagaa 60

gctggagttg cccagtctcc cagatataag attatagaga aaaggcagag tgtggctttt 120

tggtgcaatc ctatatctgg ccatgctacc ctttactggt accagcagat cctgggacag 180

ggcccaaagc ttctgattca gtttcagaat aacggtgtag tggatgattc acagttgcct 240

aaggatcgat tttctgcaga gaggctcaaa ggagtagact ccactctcaa gatccagcct 300

gcaaagcttg aggactcggc cgtgtatctc tgtgccagca gcttagccga catctacgag 360

cagtacttcg ggccgggcac caggctcacg gtcaca 396

<210> 281
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 281
atgggaacaa ggctgctgtg ctgggccgcc ctgtgcctgc tgggagcaga gctgaccgag 60

gccggcgtgg cccagagccc ccggtacaag atcatcgaga agagacagag cgtggccttc 120

tggtgcaacc ctatctccgg ccacgccaca ctgtactggt atcagcagat cctgggccag 180

ggcccaaagc tgctgatcca gttccagaac aatggcgtgg tggacgattc ccagctgccc 240

aaggaccggt tttctgccga gagactgaag ggcgtggatt ccaccctgaa gatccagccc 300

gccaagctgg aggactctgc cgtgtatctg tgcgccagct ccctggccga catctacgag 360

[0179] cagtatttcg gccctggcac aaggctgacc gtgaca 396

<210> 282
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 282
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Ala Asp Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
[0180] 130

<210> 283
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 283
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Arg Gln Ser Ser Gly Asp Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

[0181]

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

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

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

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

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

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

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

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

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

<210> 284
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0182] <400> 284
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu

85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Ala Asp Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr Lys 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

[0183]

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser 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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0184] <400> 285
Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 286
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 286
Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 287
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 287
Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 288
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 288
Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn
[0185] 1 5

<210> 289
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 289
Ala Leu Tyr Ile Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile
1 5 10

<210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 290
Ser Glu His Asn Arg
1 5

<210> 291
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 291
Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

[0186]

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 292
Ala Ser Ser Ser Thr Asp Arg Ile Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 293
<211> 408
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 293
atggcatgcc ctggcttcct gtgggcactt gtgatctcca cctgtcttga atttagcatg 60

gctcagacag tcactcagtc tcaaccagag atgtctgtgc aggaggcaga gaccgtgacc 120

ctgagctgca catatgacac cagtgagagt gattattatt tattctggta caagcagcct 180

cccagcaggc agatgattct cgttattcgc caagaagctt ataagcaaca gaatgcaaca 240

gagaatcgtt tctctgtgaa cttccagaaa gcagccaaat ccttcagtct caagatctca 300

gactcacagc tgggggatgc cgcgatgtat ttctgtgctc tctatattta tggaggaagc 360

caaggaaatc tcatctttgg aaaaggcact aaactctctg ttaaacca 408

<210> 294
<211> 408
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0187] <223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 294
atggcatgcc caggcttcct gtgggcactg gtcatcagca catgtctgga gttttctatg 60

gcccagaccg tgacacagtc tcagcctgag atgagcgtgc aggaggccga gaccgtgaca 120

ctgagctgca cctacgacac atctgagagc gattactatc tgttctggta taagcagcca 180

ccctccagac agatgatcct ggtcatcagg caggaggcct acaagcagca gaacgccacc 240

gagaatcggt tctccgtgaa ctttcagaag gccgccaagt ccttttctct gaagatcagc 300

gactcccagc tgggcgatgc cgccatgtat ttctgtgccc tgtacatcta tggcggctct 360

cagggcaatc tgatctttgg caagggcacc aagctgagcg tgaagcct 408

<210> 295
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 295

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

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

[0188]

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
130 135

<210> 296
<211> 396
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 296
atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

actggagtct cccaggaccc cagacacaag atcacaaaga ggggacagaa tgtaactttc 120

aggtgtgatc caatttctga acacaaccgc ctttattggt accgacagac cctggggcag 180

ggcccagagt ttctgactta cttccagaat gaagctcaac tagaaaaatc aaggctgctc 240

agtgatcggt tctctgcaga gaggcctaag ggatctttct ccaccttgga gatccagcgc 300

acagagcagg gggactcggc catgtatctc tgtgccagca gctccaccga caggattgaa 360

gctttctttg gacaaggcac cagactcaca gttgta 396

[0189] <210> 297
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 297
atgggcacct ccctgctgtg ctggatggca ctgtgcctgc tgggagcaga ccacgcagat 60

acaggcgtgt ctcaggaccc acgccacaag atcaccaagc ggggccagaa cgtgacattc 120

agatgcgatc ccatctccga gcacaatagg ctgtactggt ataggcagac cctgggacag 180

ggaccagagt tcctgacata ctttcagaac gaggcccagc tggagaagag ccggctgctg 240

tccgacagat tctctgccga gaggcccaag ggctctttta gcaccctgga gatccagaga 300

acagagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgcgccagct cctctaccga taggatcgag 360

gccttctttg gccagggcac ccgcctgaca gtggtg 396

<210> 298
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 298

```
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
```

[0190]

```
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 Ser Thr Asp Arg Ile Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
        115                 120                 125

Leu Thr Val Val
```

130

<210> 299
<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 299
Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

[0191] Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro Asp 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 Thr 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

[0192]

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 Ser Val Met Gly 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> 300
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 300

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

[0193] 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 Ser Thr Asp Arg Ile Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Val Lys 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 Ser 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

[0194]

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 301
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 301
Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 302
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 302
Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

[0195]

<210> 303
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 303
Val Ser Asn Ala Tyr Asn
1 5

<210> 304
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 304
Gly Ser Lys Pro
1

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 305
Ala Thr Tyr Asn Phe Asn Lys Phe Tyr
1 5

[0196]

<210> 306
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 306
Ser Gly His Thr Ser
1 5

<210> 307
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 307
Tyr Asp Glu Gly Glu Glu

1 5

<210> 308
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 308
Ala Ser Thr Thr Phe Lys Thr Gly Arg Ala Ile Glu Lys Leu Phe
1 5 10 15

<210> 309
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

[0197] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 309
atggctttgc agagcactct gggggcggtg tggctagggc ttctcctcaa ctctctctgg 60

aaggttgcag aaagcaagga ccaagtgttt cagccttcca cagtggcatc ttcagaggga 120

gctgtggtgg aaatcttctg taatcactct gtgtccaatg cttacaactt cttctggtac 180

cttcacttcc cgggatgtgc accaagactc cttgttaaag gctcaaagcc ttctcagcag 240

ggacgataca acatgaccta tgaacggttc tcttcatcgc tgctcatcct ccaggtgcgg 300

gaggcagatg ctgctgttta ctactgtgct acgtacaact tcaacaaatt ttactttgga 360

tctgggacca aactcaatgt aaaacca 387

<210> 310
<211> 387
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 310
atggccctgc agtctacact gggagccgtg tggctgggac tgctgctgaa ctctctgtgg 60

aaggtggccg agagcaagga ccaggtgttc cagcctagca ccgtggcctc ctctgaggga 120

gcagtggtgg agatcttttg caatcactcc gtgtctaacg cctacaattt cttttggtat 180

ctgcactttc caggatgtgc accaaggctg ctggtgaagg gcagcaagcc atcccagcag 240

ggccggtaca acatgaccta tgagagattc agctcctctc tgctgatcct gcaggtgaga 300

gaggccgatg ccgccgtgta ctattgtgcc acctacaact ttaataagtt ctattttggc 360

tccggcacaa agctgaatgt gaagcct 387

[0198] <210> 311
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 311
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 Thr Tyr
100 105 110

Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys
115 120 125

Pro

[0199]

<210> 312
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 312
atgggaccca ggctcctctt ctgggcactg ctttgtctcc tcggaacagg cccagtggag 60

gctggagtca cacaaagtcc cacacacctg atcaaaacga gaggacagca agcgactctg 120

agatgctctc ctatctctgg gcacaccagt gtgtactggt accaacaggc cctgggtctg 180

ggcctccagt tcctcctttg gtatgacgag ggtgaagaga gaaacagagg aaacttccct 240

cctagatttt caggtcgcca gttccctaat tatagctctg agctgaatgt gaacgccttg 300

gagctggagg actcggccct gtatctctgt gccagcacca cttttaagac gggacgggca 360

attgaaaaac tgtttttgg cagtggaacc cagctctctg tcttg 405

<210> 313
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 313
atgggaccaa ggctgctgtt ctgggcactg ctgtgcctgc tgggaaccgg acctgtggag 60

gccggcgtga cccagtctcc aacacacctg atcaagacca ggggacagca ggccacactg 120

aggtgtagcc ccatctccgg ccacacaagc gtgtactggt atcagcaggc cctgggactg 180

ggactgcagt tcctgctgtg gtacgacgag ggcgaggaga ggaaccgcgg caatttccca 240

[0200] cctcggttca gcggccggca gtttcccaac tacagctccg agctgaacgt gaatgccctg 300

gagctggagg acagcgccct gtatctgtgc gcctccacca cattcaagac cggcagggcc 360

atcgagaagc tgttctttgg ctctggcacc cagctgagcg tgctg 405

<210> 314
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 314
Met Gly Pro Arg Leu Leu Phe Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Thr Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Leu Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Leu Trp Tyr Asp Glu Gly Glu Glu Arg Asn Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

[0201]

Gly Thr Gln Leu Ser Val Leu
130 135

<210> 315
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 315
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 Thr Tyr
100 105 110

[0202]

Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 316
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

[0203]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 316
Met Gly Pro Arg Leu Leu Phe Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Thr Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Leu Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Leu Trp Tyr Asp Glu Gly Glu Glu Arg Asn Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

Gly Thr Gln Leu Ser Val Leu Lys 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

[0204]

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 Ser
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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Lys Lys Asn Ser
305

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0205]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 317
Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 318
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 318
Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 319
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 319
Thr Ser Gly Phe Asn Gly
1 5

<210> 320
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0206]

<400> 320
Asn Val Leu Asp Gly Leu
1 5

<210> 321
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 321
Ala Val Arg Asp Arg Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr
1 5 10

<210> 322
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 322
Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 323
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 323
Ser Met Asn Val Glu Val
[0207] 1 5

<210> 324
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 324
Ala Ser Ser Ser Arg Gly His Ser Gly Thr Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 325
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 325
atgtggggag ttttccttct ttatgtttcc atgaagatgg gaggcactac aggacaaaac 60

attgaccagc ccactgagat gacagctacg gaaggtgcca ttgtccagat caactgcacg 120

taccagacat ctgggttcaa cgggctgttc tggtaccagc aacatgctgg cgaagcaccc 180

acatttctgt cttacaatgt tctggatggt ttggaggaga aaggtcgttt ttcttcattc 240

cttagtcggt ctaaagggta cagttacctc cttttgaagg agctccagat gaaagactct 300

gcctcttacc tctgtgctgt gagagatcga ggaggaagct acatacctac atttggaaga 360

ggaaccagcc ttattgttca tccg 384

<210> 326
<211> 384
<212> DNA
[0208] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 326
atgtggggcg tgtttctgct gtacgtgtct atgaagatgg gcggcaccac aggccagaac 60

atcgaccagc ctaccgagat gaccgccaca gagggcgcca tcgtgcagat caactgcacc 120

taccagacat ctggcttcaa tggcctgttt tggtatcagc agcacgccgg cgaggcccca 180

acattcctgt cctataatgt gctggatggc ctggaggaga agggcaggtt ctctagcttt 240

ctgtcccgct ctaagggcta cagctatctg ctgctgaagg agctgcagat gaaggacagc 300

gcctcctacc tgtgcgccgt gcgggataga ggaggctcct atatccctac ctttggccgg 360

ggcacatctc tgatcgtgca ccca 384

<210> 327

<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 327

```
Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1               5                  10                  15

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

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

Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
    50                  55                  60

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

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
                85                  90                  95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Asp Arg Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val His Pro
        115                 120                 125
```

[0209]

<210> 328
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 328
atgggccccc agctccttgg ctatgtggtc ctttgccttc taggagcagg ccccctggaa 60

gcccaagtga cccagaaccc aagatacctc atcacagtga ctggaaagaa gttaacagtg 120

acttgttctc agaatatgaa ccatgagtat atgtcctggt atcgacaaga cccagggctg 180

ggcttaaggc agatctacta ttcaatgaat gttgaggtga ctgataaggg agatgttcct 240

gaagggtaca aagtctctcg aaaagagaag aggaatttcc ccctgatcct ggagtcgccc 300

agccccaacc agacctctct gtacttctgt gccagcagtt ccaggggggca ttcgggcact 360

gaagctttct ttggacaagg caccagactc acagttgta 399

[0210]
<210> 329
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 329
atgggaccac agctgctggg atacgtggtg ctgtgcctgc tgggagcagg accactggag 60

gcacaggtga cccagaaccc acggtatctg atcaccgtga caggcaagaa gctgaccgtg 120

acatgttctc agaacatgaa tcacgagtac atgagctggt ataggcagga ccctggactg 180

ggactgagac agatctacta tagcatgaat gtggaggtga ccgacaaggg cgatgtgccc 240

gagggctaca aggtgtccag gaaggagaag cgcaacttcc ctctgatcct ggagtcccca 300

tctcccaatc agaccagcct gtatttttgc gccagctcct ctaggggaca ctccggaaca 360

gaggccttct ttggccaggg caccaggctg acagtggtg 399

<210> 330
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 330
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

[0211]

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 Ser Arg Gly His Ser Gly Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Val
130

<210> 331
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 331

```
Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
1               5                  10                  15

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

Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly
        35                  40                  45
```

[0212]

```
Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
    50                  55                  60

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

Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
                85                  90                  95

Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Arg Asp Arg Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val His Pro
        115                 120                 125

Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
```

130 135 140

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

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

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

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

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

[0213]

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

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

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 332
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 332

```
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
```

[0214]

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

Ser Ser Arg Gly His Ser Gly Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr
        115                 120                 125

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

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

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

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
```

180 185 190

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

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

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

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

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

[0215]

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

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 333

Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 334
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 334
Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0216]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 335
Thr Ser Ile Asn Asn
1 5

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 336
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu
1 5

<210> 337
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 337
Ala Gly Leu Tyr Ser Ser Ala Ser Lys Ile Ile
1 5 10

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0217]

<400> 338
Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 339
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 339
Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 340
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 340
Ala Ser Ser Ser Arg Gly His Ser Gly Thr Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 341
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 341
[0218] atggaaactc tcctgggagt gtctttggtg attctatggc ttcaactggc tagggtgaac 60

agtcaacagg gagaagagga tcctcaggcc ttgagcatcc aggagggtga aaatgccacc 120

atgaactgca gttacaaaac tagtataaac aatttacagt ggtatagaca aaattcaggt 180

agaggccttg tccacctaat tttaatacgt tcaaatgaaa gagagaaaca cagtggaaga 240

ttaagagtca cgcttgacac ttccaagaaa agcagttcct tgttgatcac ggcttcccgg 300

gcagcagaca ctgcttctta cttctgtgct gggctgtaca gcagtgcttc caagataatc 360

tttggatcag ggaccagact cagcatccgg cca 393

<210> 342
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 342
atggagacac tgctgggcgt gtccctggtc atcctgtggc tgcagctggc cagagtgaac 60

agccagcagg gagaggagga ccctcaggcc ctgagcatcc aggagggcga gaacgccacc 120

atgaattgct cttacaagac aagcatcaac aatctgcagt ggtataggca gaactccggc 180

cgcggactgg tgcacctgat cctgatcagg tctaatgagc gcgagaagca cagcggccgg 240

ctgagagtga ccctggacac aagcaagaag tctagctccc tgctgatcac cgcctccaga 300

gcagcagata cagcctctta cttctgtgcc ggcctgtatt ctagcgcctc caagatcatc 360

tttggcagcg gcacccggct gtccatcaga ccc 393

<210> 343
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

[0219]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 343
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Gly Leu
100 105 110

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

Ile Arg Pro
130

<210> 344
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

[0220] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 344
atgggccccc agctccttgg ctatgtggtc ctttgccttc taggagcagg ccccctggaa 60

gcccaagtga cccagaaccc aagatacctc atcacagtga ctggaaagaa gttaacagtg 120

acttgttctc agaatatgaa ccatgagtat atgtcctggt atcgacaaga cccagggctg 180

ggcttaaggc agatctacta ttcaatgaat gttgaggtga ctgataaggg agatgttcct 240

gaagggtaca aagtctctcg aaaagagaag aggaatttcc ccctgatcct ggagtcgccc 300

agccccaacc agacctctct gtacttctgt gccagcagtt ccaggggga ttcgggcact 360

gaagctttct ttggacaagg caccagactc acagttgta 399

<210> 345
<211> 399

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 345
atgggcccac agctgctggg ctacgtggtg ctgtgcctgc tgggagcagg accactggag 60

gcacaggtga cccagaaccc caggtatctg atcaccgtga caggcaagaa gctgaccgtg 120

acatgtagcc agaacatgaa tcacgagtac atgtcctggt ataggcagga ccccggactg 180

ggactgagac agatctacta ttccatgaat gtggaggtga ccgacaaggg cgatgtgcct 240

gagggctaca aggtgtctag gaaggagaag cgcaacttcc cactgatcct ggagtcccca 300

tctcccaatc agacctccct gtatttttgc gccagctcct ctaggggcca ctctggcaca 360

gaggccttct ttggccaggg caccaggctg acagtggtg 399

[0221]

<210> 346
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 346
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 Ser Arg Gly His Ser Gly Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Val
130

[0222]

<210> 347
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 347
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Gly Leu
100 105 110

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

[0223]

Ile Arg Pro Asp 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 Thr 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 Ser Val Met Gly 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> 348
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0224]

<400> 348
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 Ser Arg Gly His Ser Gly Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

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

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

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

[0225]

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0226] <400> 349
Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 350
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 350
Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 351
Asn Ile Ala Thr Asn Asp Tyr
1 5

<210> 352
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 352
Gly Tyr Lys Thr Lys
1 5

[0227]

<210> 353
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 353
Leu Ala Asn Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile
1 5 10

<210> 354
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 354
Ser Gly His Val Ser
1 5

<210> 355
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 355
Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

<210> 356
<211> 10
<212> PRT
[0228] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 356
Ala Thr Tyr Lys Val Gly Asp Glu Gln Phe
1 5 10

<210> 357
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 357
atgaggcaag tggcgagagt gatcgtgttc ctgaccctga gtactttgag ccttgctaag 60

accacccagc ccatctccat ggactcatat gaaggacaag aagtgaacat aacctgtagc 120

cacaacaaca ttgctacaaa tgattatatc acgtggtacc aacagtttcc cagccaagga 180

ccacgattta ttattcaagg atacaagaca aaagttacaa acgaagtggc ctccctgttt 240

atccctgccg acagaaagtc cagcactctg agcctgcccc gggtttccct gagcgacact 300

gctgtgtact actgcctcgc taatactgga ggcttcaaaa ctatctttgg agcaggaaca 360

agactatttg ttaaagca 378

<210> 358
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0229]

<400> 358
atgaggcagg tggcacgcgt gatcgtgttt ctgaccctga gcacactgtc cctggccaag 60

accacacagc ctatctctat ggacagctac gagggccagg aggtgaacat cacctgctct 120

cacaacaata tcgccaccaa tgattacatc acatggtatc agcagttccc cagccagggc 180

cctcggttta tcatccaggg ctataagacc aaggtgacaa acgaggtggc cagcctgttc 240

atccctgccg acaggaagtc tagcaccctg tccctgccac gcgtgagcct gtccgataca 300

gccgtgtact attgtctggc caataccggc ggcttcaaga caatctttgg cgccggcacc 360

agactgtttg tgaaggcc 378

<210> 359
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 359

Met Arg Gln Val Ala Arg Val Ile Val Phe Leu Thr Leu Ser Thr Leu
1 5 10 15

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

Gln Glu Val Asn Ile Thr Cys Ser His Asn Asn Ile Ala Thr Asn Asp
35 40 45

Tyr Ile Thr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Ser Gln Gly Pro Arg Phe Ile
50 55 60

Ile Gln Gly Tyr Lys Thr Lys Val Thr Asn Glu Val Ala Ser Leu Phe
65 70 75 80

[0230]

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

Leu Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Ala Asn Thr Gly Gly Phe
100 105 110

Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Phe Val Lys Ala
115 120 125

<210> 360
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 360
atgggcacca ggctcctctg ctgggtggtc ctgggtttcc tagggacaga tcacacaggt 60

gctggagtct cccagtcccc taggtacaaa gtcgcaaaga gaggacagga tgtagctctc 120

aggtgtgatc caatttcggg tcatgtatcc ctttttttggt accaacaggc cctggggcag 180

gggccagagt ttctgactta tttccagaat gaagctcaac tagacaaatc ggggctgccc 240

agtgatcgct tctttgcaga aaggcctgag ggatccgtct ccactctgaa gatccagcgc 300

acacagcagg aggactccgc cgtgtatctc tgtgccacct ataaggtcgg ggatgagcag 360

ttcttcgggc cagggacacg gctcaccgtg cta 393

<210> 361
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0231] <223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 361
atgggaacca ggctgctgtg ctgggtggtg ctgggcttcc tgggaaccga ccacacagga 60

gcaggcgtgt cccagtctcc aaggtacaag gtggcaaaga ggggacagga cgtggccctg 120

agatgtgatc ctatctccgg ccacgtgtct ctgttttggt accagcaggc cctgggacag 180

ggacctgagt tcctgaccta ttttcagaac gaggcacagc tggacaagag cggactgcca 240

tccgatcggt tctttgcaga gagaccagag ggcagcgtgt ccaccctgaa gatccagagg 300

acacagcagg aggactccgc cgtgtacctg tgcgccacat ataaagtggg cgatgagcag 360

ttctttggcc caggcacccg gctgacagtg ctg 393

<210> 362
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 362

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15

Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Ala
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Val Ser Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

[0232]

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80

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

Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

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

Thr Val Leu
130

<210> 363
<211> 263
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 363

```
Met Arg Gln Val Ala Arg Val Ile Val Phe Leu Thr Leu Ser Thr Leu
1               5                  10                  15

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

Gln Glu Val Asn Ile Thr Cys Ser His Asn Asn Ile Ala Thr Asn Asp
        35                  40                  45

Tyr Ile Thr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Ser Gln Gly Pro Arg Phe Ile
    50                  55                  60
```

[0233]

```
Ile Gln Gly Tyr Lys Thr Lys Val Thr Asn Glu Val Ala Ser Leu Phe
65                  70                  75                  80

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

Leu Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Ala Asn Thr Gly Gly Phe
            100                 105                 110

Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Phe Val Lys Ala Asp 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 Thr 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 Ser Val Met
225 230 235 240

Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
[0234] 245 250 255

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260

<210> 364
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 364
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15

Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Ala

20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Val Ser Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80

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

Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

[0235]

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

Thr Val Leu Lys 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 Ser 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 His 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

[0236]

Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 365
Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 366
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 366
Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 367
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 367
Asp Ser Ala Ser Asn Tyr
1 5

[0237]

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 368
Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 369
Ala Glu Thr Gly Phe Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 370
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 370
Met Asp His Glu Asn
1 5

[0238]

<210> 371
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 371
Ser Tyr Asp Val Lys Met
1 5

<210> 372
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 372
Ala Ser Ser Asp Trp Leu Ala Gly Ala Lys Asp Glu Gln Tyr

1 5 10

<210> 373
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 373
atgacatcca ttcgagctgt atttatattc ctgtggctgc agctggactt ggtgaatgga 60

gagaatgtgg agcagcatcc ttcaaccctg agtgtccagg agggagacag cgctgttatc 120

aagtgtactt attcagacag tgcctcaaac tacttccctt ggtataagca agaacttgga 180

aaaagacctc agcttattat agacattcgt tcaaatgtgg gcgaaaagaa agaccaacga 240

attgctgtta cattgaacaa gacagccaaa catttctccc tgcacatcac agagacccaa 300

[0239]

cctgaagact cggctgtcta cttctgtgca gaaacaggct ttcagaaact tgtatttgga 360

actggcaccc gacttctggt cagtcca 387

<210> 374
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 374
atgacatcta tccgcgccgt gttcatcttt ctgtggctgc agctggacct ggtgaacggc 60

gagaatgtgg agcagcaccc aagcaccctg tccgtgcagg agggcgacag cgccgtgatc 120

aagtgcacat actctgatag cgcctccaac tactttccct ggtataagca ggagctgggc 180

aagcggcctc agctgatcat cgacatcaga tccaacgtgg gcgagaagaa ggatcagcgg 240

atcgccgtga ccctgaataa gacagccaag cacttcagcc tgcacatcac cgagacacag 300

cccgaggatt ccgccgtgta tttttgtgcc gagaccggct tccagaagct ggtgtttggc 360

accggcacaa gactgctggt gtcccct 387

<210> 375
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 375
Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

[0240] Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
50 55 60

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

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

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

Gly Phe Gln Lys Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Leu Val Ser
115 120 125

Pro

<210> 376
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 376
atgggaatca ggctcctctg tcgtgtggcc ttttgtttcc tggctgtagg cctcgtagat 60

gtgaaagtaa cccagagctc gagatatcta gtcaaaagga cgggagagaa agtttttctg 120

[0241]

gaatgtgtcc aggatatgga ccatgaaaat atgttctggt atcgacaaga cccaggtctg 180

gggctacggc tgatctattt ctcatatgat gttaaaatga aagaaaaagg agatattcct 240

gaggggtaca gtgtctctag agagaagaag gagcgcttct ccctgattct ggagtccgcc 300

agcaccaacc agacatctat gtacctctgt gccagcagtg actggctagc gggagcgaag 360

gacgagcagt acttcgggcc gggcaccagg ctcacggtca ca 402

<210> 377
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 377
atgggcatcc ggctgctgtg cagagtggcc ttctgttttc tggccgtggg cctggtggac 60

gtgaaggtga cccagagctc ccggtacctg gtgaagagaa caggcgagaa ggtgttcctg 120

gagtgcgtgc aggacatgga tcacgagaac atgttttggt ataggcagga ccccggactg 180

ggactgagac tgatctactt cagctatgac gtgaagatga aggagaaggg cgacatccca 240

gagggctaca gcgtgtccag ggagaagaag gagcggttca gcctgatcct ggagtctgcc 300

agcaccaatc agacaagcat gtacctgtgc gcctctagcg actggctggc cggagcaaag 360

gatgagcagt atttcggccc aggcaccagg ctgaccgtga ca 402

<210> 378
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0242]

<400> 378

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

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

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

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

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

85 90 95

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

Ser Asp Trp Leu Ala Gly Ala Lys Asp Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr
130

<210> 379
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0243] <223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 379
Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

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

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
50 55 60

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

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

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

Gly Phe Gln Lys Leu Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Leu Val Ser
115 120 125

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

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

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

[0244]

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

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

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

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

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

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 380
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 380
Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

[0245] Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

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

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

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

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

Ser Asp Trp Leu Ala Gly Ala Lys Asp Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

```
Thr Arg Leu Thr Val Thr Lys 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 Ser 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
```

[0246]

```
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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
    290                 295                 300

Lys Asn Ser
```

305

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 381
Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0247]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 382
Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 383
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 383
Thr Ser Ile Asn Asn
1 5

<210> 384
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 384
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu
1 5

<210> 385
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0248]

<400> 385
Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Lys Leu Ser
1 5 10

<210> 386
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 386
Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 387
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 387
Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 388
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 388
[0249] Ala Ser Ser Leu Val Ala Ser Asn Glu Gln Phe
1 5 10

<210> 389
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 389
atggaaactc tcctgggagt gtctttggtg attctatggc ttcaactggc tagggtgaac 60

agtcaacagg gagaagagga tcctcaggcc ttgagcatcc aggagggtga aaatgccacc 120

atgaactgca gttacaaaac tagtataaac aatttacagt ggtatagaca aaattcaggt 180

agaggccttg tccacctaat tttaatacgt tcaaatgaaa gagagaaaca cagtggaaga 240

ttaagagtca cgcttgacac ttccaagaaa agcagttcct tgttgatcac ggcttcccgg 300

gcagcagaca ctgcttctta cttctgtgct acggacccct tagactacaa gctcagcttt 360

ggagccggaa ccacagtaac tgtaagagca 390

<210> 390
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 390
atggagaccc tgctgggcgt gtctctggtc atcctgtggc tgcagctggc cagagtgaac 60

tctcagcagg gagaggagga ccctcaggcc ctgagcatcc aggagggcga gaacgccacc 120

atgaattgct cttacaagac aagcatcaac aatctgcagt ggtatcggca gaactccggc 180

agaggcctgg tgcacctgat cctgatcagg agcaatgagc gcgagaagca ctccggccgg 240

[0250]

ctgagagtga ccctggacac atctaagaag tcctctagcc tgctgatcac cgcctctagg 300

gcagcagata cagccagcta cttctgtgcc accgacccac tggattataa gctgtccttt 360

ggcgccggca ccacagtgac cgtgcgcgcc 390

<210> 391
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 391
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

[0251]

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

Arg Ala
130

<210> 392
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 392
atgggccccc agctccttgg ctatgtggtc ctttgccttc taggagcagg ccccctggaa 60

gcccaagtga cccagaaccc aagatacctc atcacagtga ctggaaagaa gttaacagtg 120

acttgttctc agaatatgaa ccatgagtat atgtcctggt atcgacaaga cccagggctg 180

ggcttaaggc agatctacta ttcaatgaat gttgaggtga ctgataaggg agatgttcct 240

gaagggtaca aagtctctcg aaaagagaag aggaatttcc ccctgatcct ggagtcgccc 300

agccccaacc agacctctct gtacttctgt gccagcagtt tggtggctag caatgagcag 360

ttcttcgggc cagggacacg gctcaccgtg cta 393

<210> 393
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 393
[0252] atgggcccac agctgctggg ctacgtggtg ctgtgcctgc tgggagcagg accactggag 60

gcacaggtga cccagaatcc ccggtatctg atcaccgtga caggcaagaa gctgaccgtg 120

acatgttccc agaacatgaa tcacgagtac atgtcttggt ataggcagga ccccggactg 180

ggactgaggc agatctacta ttctatgaac gtggaggtga cagacaaggg cgatgtgcct 240

gagggctaca aggtgagcag gaaggagaag cgcaacttcc cactgatcct ggagtcccca 300

tctcccaatc agaccagcct gtatttttgc gccagctccc tggtggcctc caacgagcag 360

ttctttggcc ctggcacccg gctgacagtg ctg 393

<210> 394
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 394

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
[0253] 85 90 95

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

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

Thr Val Leu
130

<210> 395
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 395

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

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

[0254] Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

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

Arg Ala Asp 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 Thr 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 Ser Val Met Gly 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

[0255]

<210> 396
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 396
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 Leu Val Ala Ser Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

[0256] Thr Val Leu Lys 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 Ser 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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

[0257]

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 397
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 398
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 398

Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 399
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 399
Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 400
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0258]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 400
Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn
1 5

<210> 401
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 401
Ala Cys Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val
1 5 10

<210> 402
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 402
Ser Gly His Asn Thr
1 5

<210> 403
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0259]

<400> 403
Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu
1 5

<210> 404
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 404
Ala Ser Ser Leu Gly Leu Leu Leu Tyr Asn Glu Gln Phe
1 5 10

<210> 405
<211> 399

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 405
atggcatgcc ctggcttcct gtgggcactt gtgatctcca cctgtcttga atttagcatg 60

gctcagacag tcactcagtc tcaaccagag atgtctgtgc aggaggcaga gaccgtgacc 120

ctgagctgca catatgacac cagtgagagt gattattatt tattctggta caagcagcct 180

cccagcaggc agatgattct cgttattcgc caagaagctt ataagcaaca gaatgcaaca 240

gagaatcgtt tctctgtgaa cttccagaaa gcagccaaat ccttcagtct caagatctca 300

gactcacagc tgggggatgc cgcgatgtat ttctgtgctt gtcagggcgg atctgaaaag 360

ctggtctttg gaaagggaac gaaactgaca gtaaaccca 399

[0260]

<210> 406
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 406
atggcatgcc caggcttcct gtgggcactg gtcatcagca cctgtctgga gttttctatg 60

gcccagaccg tgacacagag ccagccagag atgtccgtgc aggaggcaga gaccgtgaca 120

ctgtcctgta cctacgacac aagcgagtcc gattactatc tgttctggta taagcagcct 180

ccatctcgcc agatgatcct ggtcatccgg caggaggcct acaagcagca gaacgccacc 240

gagaatcggt tctctgtgaa ttttcagaag gccgccaagt cttttagcct gaagatctcc 300

gactctcagc tgggcgatgc cgccatgtat ttctgcgcat gtcagggagg cagcgagaag 360

ctggtgtttg gcaagggcac caagctgaca gtgaaccct 399

<210> 407
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 407
Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

[0261] Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Leu Thr Val Asn Pro
130

<210> 408
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 408
atgggccctg ggctcctctg ctgggtgctg ctttgtctcc tgggagcagg ctcagtggag 60

actggagtca cccaaagtcc cacacacctg atcaaaacga gaggacagca agtgactctg 120

agatgctctt ctcagtctgg gcacaacact gtgtcctggt accaacaggc cctgggtcag 180

gggccccagt ttatctttca gtattatagg gaggaagaga atggcagagg aaacttccct 240

[0262]

cctagattct caggtctcca gttccctaat tatagctctg agctgaatgt gaacgccttg 300

gagctggacg actcggccct gtatctctgt gccagcagct tgggactcct cctctacaat 360

gagcagttct tcgggccagg gacacggctc accgtgcta 399

<210> 409
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 409
atgggaccag gactgctgtg ctgggtgctg ctgtgcctgc tgggagcagg cagcgtggag 60

accggcgtga cacagtcccc tacccacctg atcaagacaa gaggccagca ggtgaccctg 120

aggtgcagct cccagtctgg ccacaataca gtgagctggt accagcaggc cctgggacag 180

ggacctcagt tcatctttca gtactatagg gaggaggaga acggccgcgg caatttcccc 240

cctcggttta gcggcctgca gttcccaaac tattctagcg agctgaacgt gaatgccctg 300

gagctggacg attccgccct gtacctgtgc gcctcctctc tgggcctgct gctgtataac 360

gagcagttct ttggccccgg caccagactg acagtgctg 399

<210> 410
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 410
Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

[0263]

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Ser Gln Ser Gly His
35 40 45

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu Asn Gly Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Leu Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 411
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 411
Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

[0264]

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys

100 105 110

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

Leu Thr Val Asn Pro Asp 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 Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190

[0265]

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 Ser Val Met Gly 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> 412
<211> 306

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 412

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

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Ser Gln Ser Gly His
        35                  40                  45

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
    50                  55                  60
```

[0266]

```
Ile Phe Gln Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu Asn Gly Arg Gly Asn Phe Pro
65                  70                  75                  80

Pro Arg Phe Ser Gly Leu Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
                85                  90                  95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
            100                 105                 110

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

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

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
```

145 150 155 160

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

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

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

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

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

[0267]

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

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

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

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 413
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 413
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 414
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0268]

<400> 414
Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 415
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 415
Thr Ser Ile Asn Asn
1 5

<210> 416
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 416
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu
1 5

<210> 417
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 417
Ala Thr Asp Ala Gln Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe
1 5 10

[0269]

<210> 418
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 418
Ser Gly His Ala Thr
1 5

<210> 419
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 419
Phe Gln Asn Asn Gly Val
1 5

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 420
Ala Ser Ser Leu Gly Asp Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

[0270]

<210> 421
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 421
atggaaactc tcctgggagt gtctttggtg attctatggc ttcaactggc tagggtgaac 60

agtcaacagg gagaagagga tcctcaggcc ttgagcatcc aggagggtga aaatgccacc 120

atgaactgca gttacaaaac tagtataaac aatttacagt ggtatagaca aaattcaggt 180

agaggccttg tccacctaat tttaatacgt tcaaatgaaa gagagaaaca cagtggaaga 240

ttaagagtca cgcttgacac ttccaagaaa agcagttcct tgttgatcac ggcttcccgg 300

gcagcagaca ctgcttctta cttctgtgct acggacgctc aaactggggc aaacaacctc 360

ttctttggga ctggaacgag actcaccgtt attccc 396

<210> 422
<211> 396
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 422
atggagacac tgctgggcgt gtctctggtc atcctgtggc tgcagctggc cagagtgaat 60

agccagcagg gagaggagga cccccaggcc ctgtccatcc aggagggcga gaacgccacc 120

atgaattgca gctacaagac atccatcaac aatctgcagt ggtatcggca gaactctggc 180

agaggcctgg tgcacctgat cctgatccgg tccaatgaga gagagaagca ctctggccgg 240

ctgagagtga ccctggatac atccaagaag tcctctagcc tgctgatcac cgccagccgg 300

gcagcagaca cagcctccta tttttgtgcc accgatgccc agacaggcgc caacaatctg 360

[0271] ttctttggca ccggcacaag actgaccgtg atccct 396

<210> 423
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 423
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Ala Gln Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Ile Pro
[0272] 130

<210> 424
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 424
atgggcacca ggctcctctg ctgggcggcc ctctgtctcc tgggagcaga actcacagaa 60

gctggagttg cccagtctcc cagatataag attatagaga aaaggcagag tgtggctttt 120

tggtgcaatc ctatatctgg ccatgctacc ctttactggt accagcagat cctgggacag 180

ggcccaaagc ttctgattca gtttcagaat aacggtgtag tggatgattc acagttgcct 240

aaggatcgat tttctgcaga gaggctcaaa ggagtagact ccactctcaa gatccagcct 300

gcaaagcttg aggactcggc cgtgtatctc tgtgccagca gctta 345

<210> 425
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 425
atgggcacca ggctgctgtg ctgggccgcc ctgtgcctgc tgggagcaga gctgacagag 60

gcaggagtgg cccagagccc caggtacaag atcatcgaga agcgccagtc cgtggccttc 120

tggtgcaacc ctatctctgg ccacgccacc ctgtactggt atcagcagat cctgggccag 180

ggcccaaagc tgctgatcca gttccagaac aatggcgtgg tggacgattc tcagctgccc 240

[0273]

aaggacaggt ttagcgccga gcgcctgaag ggcgtggatt ctaccctgaa gatccagcca 300

gcaaagctgg aggacagcgc cgtgtacctg tgcgccagct ccctg 345

<210> 426
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 426
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu
115

[0274]

<210> 427
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 427
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Ala Gln Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
115 120 125

[0275]

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

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

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

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

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

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

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

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

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

<210> 428
<211> 288
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0276]

<400> 428
Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Lys 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 Ser Thr Asp Pro Gln
165 170 175

[0277]

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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 429
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0278]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 430
Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436
000

[0279]

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
[0280] 000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

肽

<400> 447
Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 448
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 448
Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn
1 5

<210> 449
[0281] <211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 449
Ala Leu Lys Gly Ala Asn Thr Gly Phe Gln Lys Leu Val
1 5 10

<210> 450
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 450

Ser Gly His Asp Tyr
1 5

<210> 451
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 451
Phe Asn Asn Asn Val Pro
1 5

<210> 452
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

[0282]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 452
Ala Ser Gly Gly Gly Leu Gly Leu Phe Glu Thr Gln Tyr
1 5 10

<210> 453
<211> 408
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 453
atgctgactg ccagcctgtt gagggcagtc atagcctcca tctgtgttgt atccagcatg 60

gctcagaagg taactcaagc gcagactgaa atttctgtgg tggagaagga ggatgtgacc 120

ttggactgtg tgtatgaaac ccgtgatact acttattact tattctggta caagcaacca 180

ccaagtggag aattggtttt ccttattcgt cggaactctt ttgatgagca aaatgaaata 240

agtggtcggt attcttggaa cttccagaaa tccaccagtt ccttcaactt caccatcaca 300

gcctcacaag tcgtggactc agcagtatac ttctgtgctc tgaaaggggc gaacacaggc 360

tttcagaaac ttgtatttgg aactggcacc cgacttctgg tcagtcca 408

<210> 454
<211> 408
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 454
[0283] atgctgacag cctccctgct gagggccgtg atcgcctcta tctgcgtggt gtctagcatg 60

gcccagaagg tgacccaggc ccagacagag atcagcgtgg tggagaagga ggacgtgacc 120

ctggattgcg tgtacgagac acgggacacc acatactatc tgttttggta taagcagcca 180

cccagcggcg agctggtgtt cctgatcagg cgcaattcct ttgatgagca gaacgagatc 240

tccggcagat actcttggaa tttccagaag tccacctcct ctttcaactt taccatcaca 300

gcctcccagg tggtggactc tgccgtgtat ttttgtgccc tgaagggcgc caacacaggc 360

ttccagaagc tggtgtttgg caccggcaca agactgctgg tgagccct 408

<210> 455
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 455

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

[0284]

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Lys Gly Ala Asn Thr Gly Phe Gln Lys Leu Val Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Ser Pro
130 135

<210> 456
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多核苷酸

<400> 456
atggactcct ggaccctctg ctgtgtgtcc ctttgcatcc tggtagcaaa gcacacagat 60

gctggagtta tccagtcacc ccggcacgag gtgacagaga tgggacaaga agtgactctg 120

agatgtaaac caatttcagg acacgactac cttttctggt acagacagac catgatgcgg 180

ggactggagt tgctcattta ctttaacaac aacgttccga tagatgattc agggatgccc 240

gaggatcgat tctcagctaa gatgcctaat gcatcattct ccactctgaa gatccagccc 300

tcagaaccca gggactcagc tgtgtacttc tgtgccagcg gaggggggact aggtctattt 360

gagacccagt acttcgggcc aggcacgcgg ctcctggtgc tc 402

<210> 457
<211> 402
<212> DNA
<213> 人工序列

[0285]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 457
atggacagct ggaccctgtg ctgcgtgagc ctgtgcatcc tggtggccaa gcacacagat 60

gcaggcgtga tccagtcccc aaggcacgag gtgaccgaga tgggacagga ggtgacactg 120

aggtgtaagc ctatctctgg ccacgactac ctgttctggt atcggcagac catgatgaga 180

ggcctggagc tgctgatcta ctttaacaat aacgtgccta tcgacgattc tggcatgcca 240

gaggacaggt tcagcgccaa gatgcctaat gccagctttt ccaccctgaa gatccagcca 300

agcgagccaa gggattccgc cgtgtacttc tgcgcctccg gaggaggact gggactgttc 360

gagacccagt attttggccc aggcacaagg ctgctggtgc tg 402

<210> 458
<211> 134

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 458

```
Met Asp Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1               5                  10                  15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
            20                  25                  30

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

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
    50                  55                  60
```

[0286]

```
Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Leu Gly Leu Phe Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
        115                 120                 125

Thr Arg Leu Leu Val Leu
    130
```

<210> 459

<211> 273
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 459

```
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1               5                  10                  15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
            20                  25                  30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
        35                  40                  45
```

[0287]

```
Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
    50                  55                  60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65                  70                  75                  80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
                85                  90                  95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
            100                 105                 110

Ala Leu Lys Gly Ala Asn Thr Gly Phe Gln Lys Leu Val Phe Gly Thr
        115                 120                 125

Gly Thr Arg Leu Leu Val Ser Pro Asp 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 Thr 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

[0288]

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly 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> 460
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 460

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

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

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

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

[0289] Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Leu Gly Leu Phe Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Leu Val Leu Lys 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 Ser 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 His Gln Gly Val
260 265 270

[0290]

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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
290 295 300

Lys Asn Ser
305

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 461
Gln Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe
1 5

<210> 462
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 462
Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys
1 5 10

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
[0291] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 463
Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu
1 5 10

<210> 464
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 464
Asp Ser Ser Ser Thr Tyr
1 5

<210> 465
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 465
Ile Phe Ser Asn Met Asp Met
1 5

<210> 466
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0292]

<400> 466
Ala Glu Trp Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile
1 5 10

<210> 467
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 467
Asp Phe Gln Ala Thr Thr
1 5

<210> 468

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 468
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
1 5

<210> 469
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0293]

<400> 469
Ser Ala Arg Arg Arg Glu Gly Glu Ile Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 470
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 470
atgaagacat ttgctggatt ttcgttcctg tttttgtggc tgcagctgga ctgtatgagt 60

agaggagagg atgtggagca gagtcttttc ctgagtgtcc gagagggaga cagctccgtt 120

ataaactgca cttacacaga cagctcctcc acctacttat actggtataa gcaagaacct 180

ggagcaggtc tccagttgct gacgtatatt ttttcaaata tggacatgaa acaagaccaa 240

agactcactg ttctattgaa taaaaaggat aaacatctgt ctctgcgcat tgcagacacc 300

cagactgggg actcagctat ctacttctgt gcagagtggg ctaacaccga caagctcatc 360

tttgggactg ggaccagatt acaagtcttt cca 393

<210> 471
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 471
atgaagacct tcgccggctt ctcctttctg ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc 60

cggggagagg atgtggagca gtccctgttc ctgtctgtga gggagggcga ctcctctgtg 120

[0294] atcaactgta catataccga tagctcctct acctacctgt attggtacaa gcaggagcca 180

ggagcaggac tgcagctgct gacatacatc tttagcaaca tggacatgaa gcaggatcag 240

cgcctgaccg tgctgctgaa taagaaggac aagcacctgt ctctgcggat cgccgacaca 300

cagaccggcg atagcgccat ctacttctgt gccgagtggg ccaataccga taagctgatc 360

tttggcacag gcacccggct gcaggtgttc cct 393

<210> 472
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 472
Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
[0295] 100 105 110

Trp Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln
115 120 125

Val Phe Pro
130

<210> 473
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 473
atgctgctgc ttctgctgct tctggggcca ggctccgggc ttggtgctgt cgtctctcaa 60

catccgagct gggttatctg taagagtgga acctctgtga agatcgagtg ccgttccctg 120

gactttcagg ccacaactat gttttggtat cgtcagttcc cgaaacagag tctcatgctg 180

atggcaactt ccaatgaggg ctccaaggcc acatacgagc aaggcgtcga gaaggacaag 240

tttctcatca accatgcaag cctgaccttg tccactctga cagtgaccag tgcccatcct 300

gaagacagca gcttctacat ctgcagtgct agaaggcggg aggggggagat cgagcagtac 360

ttcgggccgg gcaccaggct cacggtcaca 390

<210> 474
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0296] <400> 474
atgttattac tgctgctgct gctgggacca ggctccggac tgggagccgt ggtgtcccag 60

caccettctt gggtcatctg caagtccggc acatctgtga agatcgagtg tcgctctctg 120

gactttcagg ccaccacaat gttttggtat cggcagttcc ccaagcagag cctgatgctg 180

atggccacaa gcaacgaggg ctccaaggcc acctacgagc agggcgtgga gaaggacaag 240

ttcctgatca atcacgcctc tctgaccctg agcaccctga cagtgacctc cgcccaccct 300

gaggatagct ccttttatat ctgctctgcc cggagaaggg agggcgagat cgagcagtac 360

ttcggcccag gcacaagact gacagtgacc 390

<210> 475
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多肽

<400> 475

```
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1               5                  10                  15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
            20                  25                  30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
        35                  40                  45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
    50                  55                  60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65                  70                  75                  80
```

[0297]

```
Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
                85                  90                  95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Arg
            100                 105                 110

Arg Glu Gly Glu Ile Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
        115                 120                 125

Val Thr
    130
```

<210> 476
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 476

```
Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1               5                  10                  15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
            20                  25                  30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
        35                  40                  45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
    50                  55                  60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65                  70                  75                  80
```

[0298]

```
Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
                85                  90                  95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
            100                 105                 110

Trp Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln
        115                 120                 125

Val Phe Pro Asp 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 Thr 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 Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

[0299]

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

<210> 477
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 477
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

```
Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
        35                  40                  45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
    50                  55                  60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
                85                  90                  95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Arg
            100                 105                 110

Arg Glu Gly Glu Ile Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
        115                 120                 125
```

[0300]

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

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

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

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

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

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
```

210 215 220

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

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

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

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

Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

[0301]

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 478
Gln Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe
1 5

<210> 479
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 479
Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys
1 5 10

<210> 480
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 480
Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu
1 5 10

[0302]

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 481
Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 482
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 482
Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 483
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 483
Ala Leu Thr Pro Phe Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 484
[0303] <211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 484
Ser Gly His Asn Ser
1 5

<210> 485
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 485

Phe Asn Asn Asn Val Pro
1 5

<210> 486
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 486
Ala Ser Ser Leu Ala Tyr Leu Thr Gly Arg Val Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 487
<211> 420
<212> DNA
<213> 人工序列

[0304]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 487
atgctgactg ccagcctgtt gagggcagtc atagcctcca tctgtgttgt atccagcatg 60

gctcagaagg taactcaagc gcagactgaa atttctgtgg tggagaagga ggatgtgacc 120

ttggactgtg tgtatgaaac ccgtgatact acttattact tattctggta caagcaacca 180

ccaagtggag aattggtttt ccttattcgt cggaactctt ttgatgagca aaatgaaata 240

agtggtcggt attcttggaa cttccagaaa tccaccagtt ccttcaactt caccatcaca 300

gcctcacaag tcgtggactc agcagtatac ttctgtgctc tgactccctt ccccaatgct 360

ggtggtacta gctatggaaa gctgacattt ggacaaggga ccatcttgac tgtccatcca 420

<210> 488
<211> 420

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 488
atgctgacag cctctctgct gagggccgtg atcgccagca tctgcgtggt gtcctctatg 60

gcccagaagg tgacccaggc ccagacagag atcagcgtgg tggagaagga ggacgtgacc 120

ctggattgcg tgtacgagac acgggacacc acatactatc tgttctggta taagcagcca 180

ccctccggcg agctggtgtt cctgatcagg cgcaattctt ttgatgagca gaacgagatc 240

tctggcagat acagctggaa ttttcagaag tctaccagct ccttcaactt taccatcaca 300

gcctctcagg tggtggatag cgccgtgtac ttctgtgccc tgacaccatt tcccaatgcc 360

ggcggcacca gctatggcaa gctgacattc ggccagggca ccatcctgac agtgcaccct 420

[0305]

<210> 489
<211> 140
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 489
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Thr Pro Phe Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu
115 120 125

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro
130 135 140

[0306]

<210> 490
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 490
atggactcct ggaccttctg ctgtgtgtcc ctttgcatcc tggtagcgaa gcatacagat 60

gctggagtta tccagtcacc ccgccatgag gtgacagaga tgggacaaga agtgactctg 120

agatgtaaac caatttcagg ccacaactcc cttttctggt acagacagac catgatgcgg 180

ggactggagt tgctcattta ctttaacaac aacgttccga tagatgattc agggatgccc 240

gaggatcgat tctcagctaa gatgcctaat gcatcattct ccactctgaa gatccagccc 300

tcagaaccca gggactcagc tgtgtacttc tgtgccagca gtttagccta cctgacaggg 360

agggttgaag ctttctttgg acaaggcacc agactcacag ttgta 405

<210> 491
<211> 405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 491
atggactcct ggaccttctg ctgcgtgagc ctgtgcatcc tggtggccaa gcacacagat 60

gcaggcgtga tccagtcccc aaggcacgag gtgaccgaga tgggacagga ggtgacactg 120

aggtgtaagc ccatcagcgg ccacaattcc ctgttctggt accggcagac catgatgaga 180

ggcctggagc tgctgatcta cttcaacaat aacgtgccca tcgacgatag cggcatgcct 240

[0307] gaggaccggt tctccgccaa gatgcccaac gcctctttta gcaccctgaa gatccagcct 300

tccgagccaa gggattctgc cgtgtacttc tgcgccagct ccctggccta tctgaccgga 360

agggtggagg ccttctttgg acagggcacc aggctgacag tggtg 405

<210> 492
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 492
Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

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

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Leu Ala Tyr Leu Thr Gly Arg Val Glu Ala Phe Phe Gly Gln
[0308] 115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
130 135

<210> 493
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 493
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser

20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

[0309]

Ala Leu Thr Pro Phe Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu
115 120 125

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asp Ile Gln Asn
130 135 140

Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser
145 150 155 160

Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys
165 170 175

Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
180 185 190

Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln
195 200 205

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

Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

[0310]

<210> 494
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 494
Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

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

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu

50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

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

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

[0311]

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 Ser
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 His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Lys Lys Asn Ser
305

[0312]

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 495
Gln Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe
1 5

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 496
Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys
1 5 10

<210> 497
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 497
Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu
1 5 10

<210> 498
<211> 7
<212> PRT
[0313] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 498
Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 499
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 499
Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn
1 5

<210> 500
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 500
Ala Leu Ile Arg Gly Ser Tyr Gln Leu Ile
1 5 10

<210> 501
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0314]

<400> 501
Asp Phe Gln Ala Thr Thr
1 5

<210> 502
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 502
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
1 5

<210> 503

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 503
Ser Ala Gln Gly Ser Ser Gly Arg Ile Glu Gln Phe
1 5 10

<210> 504
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0315] <400> 504
atgctgactg ccagcctgtt gagggcagtc atagcctcca tctgtgttgt atccagcatg 60

gctcagaagg taactcaagc gcagactgaa atttctgtgg tggagaagga ggatgtgacc 120

ttggactgtg tgtatgaaac ccgtgatact acttattact tattctggta caagcaacca 180

ccaagtggag aattggtttt ccttattcgt cggaactctt ttgatgagca aaatgaaata 240

agtggtcggt attcttggaa cttccagaaa tccaccagtt ccttcaactt caccatcaca 300

gcctcacaag tcgtggactc agcagtatac ttctgtgctc tgattcgagg gagctatcag 360

ttaatctggg gcgctgggac caagctaatt ataaagcca 399

<210> 505
<211> 399
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多核苷酸

<400> 505
atgctgaccg cctctctgct gagggccgtg atcgccagca tctgcgtggt gagctccatg 60

gcccagaagg tgacacaggc ccagaccgag atcagcgtgg tggagaagga ggacgtgaca 120

ctggattgcg tgtacgagac ccgcgacacc acatactatc tgttttggta taagcagcca 180

ccctccggcg agctggtgtt cctgatcagg cgcaactctt ttgatgagca gaatgagatc 240

tctggccggt acagctggaa cttccagaag agcacatcta gcttcaactt caccatcacc 300

gccagccagg tggtggactc cgccgtgtac ttttgtgccc tgatcagagg ctcctatcag 360

ctgatctggg gcgccggcac caagctgatc atcaagccc 399

<210> 506
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

[0316]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 506
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Leu Ile Ile Lys Pro
130

<210> 507
<211> 390
<212> DNA
[0317] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 507
atgctgctgc ttctgctgct tctggggcca ggctccgggc ttggtgctgt cgtctctcaa 60

catccgagca gggttatctg taagagtgga acctctgtga agatcgagtg ccgttccctg 120

gactttcagg ccacaactat gttttggtat cgtcagttcc cgaaacagag tctcatgctg 180

atggcaactt ccaatgaggg ctccaaggcc acatacgagc aaggcgtcga gaaggacaag 240

tttctcatca accatgcaag cctgaccttg tccactctga cagtgaccag tgcccatcct 300

gaagacagca gcttctacat ctgcagcgcc caggggagta gcgggaggat tgagcagttc 360

ttcgggccag ggacacggct caccgtgcta 390

<210> 508

<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 508
atgttattac tgctgctgct gctgggacca ggctccggac tgggagcagt ggtgtctcag 60

cacccaagca gagtgatctg caagtctggc accagcgtga agatcgagtg taggtccctg 120

gacttccagg ccaccacaat gttctggtac cgccagtttc caaagcagtc tctgatgctg 180

atggccacat ccaacgaggg ctctaaggcc acctatgagc agggcgtgga gaaggacaag 240

ttcctgatca atcacgccag cctgaccctg tccaccctga cagtgaccag cgcccaccca 300

gaggatagct ccttttacat ctgctccgcc cagggctcta gcggccggat cgagcagttc 360

[0318] tttggccctg gcacacggct gaccgtgctg 390

<210> 509
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 509
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35 40 45

```
Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
    50                  55                  60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
                85                  90                  95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gln Gly
            100                 105                 110

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

Val Leu
    130
```

[0319]

<210> 510
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 510

```
Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1               5                   10                  15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
            20                  25                  30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
        35                  40                  45
```

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

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

[0320]

Leu Ile Ile Lys Pro Asp 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 Thr 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 Ser Val Met Gly 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> 511
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0321]

<400> 511
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50 55 60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gln Gly
100 105 110

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

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

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

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

[0322]

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 512
Gln Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe
1 5

[0323]

<210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 513
Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys
1 5 10

<210> 514
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 514
Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu
1 5 10

<210> 515
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 515
Asp Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 516
<211> 5
<212> PRT
[0324] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 516
Ile Pro Ser Gly Thr
1 5

<210> 517
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 517
Ala Val Met Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile

1 5 10

<210> 518
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 518
Asp Phe Gln Ala Thr Thr
1 5

<210> 519
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0325]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 519
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
1 5

<210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 520
Ser Ala Leu Pro Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 521
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 521
atgaagagga tattgggagc tctgctgggg ctcttgagtg cccaggtttg ctgtgtgaga 60

ggaatacaag tggagcagag tcctccagac ctgattctcc aggagggagc caattccacg 120

ctgcggtgca atttttctga ctctgtgaac aatttgcagt ggtttcatca aaacccttgg 180

ggacagctca tcaacctgtt ttacattccc tcagggacaa aacagaatgg aagattaagc 240

gccacgactg tcgctacgga acgctacagc ttattgtaca tttcctcttc ccagaccaca 300

gactcaggcg tttatttctg tgctgtgatg gatagcagct ataaattgat cttcgggagt 360

[0326]
gggaccagac tgctggtcag gcct 384

<210> 522
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 522
atgaagagaa tcctgggcgc cctgctggga ctgctgtccg cccaggtgtg ctgcgtgcgg 60

ggcatccagg tggagcagag cccaccagac ctgatcctgc aggagggagc caactccacc 120

ctgagatgca atttctccga ttctgtgaac aatctgcagt ggtttcacca gaacccttgg 180

ggccagctga tcaatctgtt ttacatccca tccggcacaa agcagaacgg caggctgtct 240

gccaccacag tggccaccga gcggtactct ctgctgtata tctcctctag ccagaccaca 300

gacagcggcg tgtacttctg tgccgtgatg gattcctctt ataagctgat ctttggcagc 360

ggcaccaggc tgctggtgcg ccct 384

<210> 523
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 523

```
Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1               5                  10                  15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
            20                  25                  30
```

[0327]

```
Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
        35                  40                  45

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

Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
65                  70                  75                  80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
                85                  90                  95

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

Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro
        115                 120                 125
```

<210> 524
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 524
atgctgctgc ttctgctgct tctggggcca ggctccgggc ttggtgctgt cgtctctcaa 60

catccgagct gggttatctg taagagtgga acctctgtga agatcgagtg ccgttccctg 120

gactttcagg ccacaactat gttttggtat cgtcagttcc cgaaacagag tctcatgctg 180

atggcaactt ccaatgaggg ctccaaggcc acatacgagc aaggcgtcga gaaggacaag 240

tttctcatca accatgcaag cctgaccttg tccactctga cagtgaccag tgcccatcct 300

[0328] gaagacagca gcttctacat ctgcagtgct ctgcccggat tctcctacga gcagtacttc 360

gggccgggca ccaggctcac ggtcaca 387

<210> 525
<211> 387
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 525
atgttattac tgctgctgct gctgggacca ggcagcggac tgggagcagt ggtgagccag 60

caccettcct gggtcatctg caagagcggc acatccgtga agatcgagtg tcggtctctg 120

gacttccagg ccaccacaat gttctggtac agacagtttc ctaagcagtc cctgatgctg 180

atggccacat ctaacgaggg cagcaaggcc acctatgagc agggcgtgga gaaggacaag 240

ttcctgatca atcacgcctc cctgaccctg tctaccctga cagtgacctc cgcccaccca 300

gaggatagct ccttttacat ctgctctgcc ctgccaggct tcagctacga gcagtatttt 360

ggccccggca cacggctgac agtgacc 387

<210> 526
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 526
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

[0329] Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50 55 60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Leu Pro
100 105 110

Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Thr

<210> 527
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 527
Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1 5 10 15

[0330]

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
35 40 45

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

Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
65 70 75 80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
85 90 95

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

Ser Tyr Lys Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

[0331]

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

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

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

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 528
<211> 302
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 528

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50 55 60

[0332] Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Leu Pro
100 105 110

Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Thr Lys 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 Ser 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

[0333]

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 529
Gln Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe
1 5

<210> 530
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 530
Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys
1 5 10

[0334]

<210> 531
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 531
Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu
1 5 10

<210> 532
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 532
Asn Ser Met Phe Asp Tyr

1 5

<210> 533
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 533
Ile Ser Ser Ile Lys Asp Lys
1 5

<210> 534
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

[0335]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 534
Ala Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr
1 5 10

<210> 535
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 535
Ser Asn His Leu Tyr
1 5

<210> 536
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 536
Phe Tyr Asn Asn Glu Ile
1 5

<210> 537
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0336]

<400> 537
Ala Ser Ser Glu Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe
1 5 10

<210> 538
<211> 421
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 538
atggccatgc tcctgggggc atcagtgctg attctgtggc ttcagccaga ctgggtaaac 60

agtcaacaga agaatgatga ccagcaagtt aagcaaaatt caccatccct gagcgtccag 120

gaaggaagaa tttctattct gaactgtgac tatactaaca gcatgtttga ttatttccta 180

tggtacaaaa aataccctgc tgaaggtcct acattcctga tatctataag ttccattaag 240

gataaaaatg aagatggaag attcactgtc ttcttaaaca aaagtgccaa gcacctctct 300

ctgcacattg tgccctccca gcctggagac tctgcagtgt acttctgtgc agcaaatgct 360

ggtggtacta gctatggaaa gctgacattt ggacaaggga ccatcttgac tgtccatcca 420

a 421

<210> 539
<211> 140
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 539

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

[0337]

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala

100 105 110

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro
130 135 140

<210> 540
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 540
[0338] atggatacct ggctcgtatg ctgggcaatt tttagtctct tgaaagcagg actcacagaa 60

cctgaagtca cccagactcc cagccatcag gtcacacaga tgggacagga agtgatcttg 120

cgctgtgtcc ccatctctaa tcacttatac ttctattggt acagacaaat cttggggcag 180

aaagtcgagt ttctggtttc cttttataat aatgaaatct cagagaagtc tgaaatattc 240

gatgatcaat tctcagttga aaggcctgat ggatcaaatt tcactctgaa gatccggtcc 300

acaaagctgg aggactcagc catgtacttc tgtgccagca gtgaatgggg aagcaccggg 360

gagctgtttt ttggagaagg ctctaggctg accgtactgg 400

<210> 541
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 541

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
[0339] 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 Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu
130

<210> 542
<211> 277
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 542

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65 70 75 80

[0340] Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Ile Leu Thr Val His Pro Asp Ile Gln Asn
130 135 140

Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser
145 150 155 160

Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys
165 170 175

Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
180 185 190

Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln
195 200 205

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

Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

[0341]

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 543
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 543
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

[0342]

Ser Ser Glu Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

[0343]

Asn Ser
305

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 544
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 545
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 545
Thr Thr Ser Asp Arg
1 5

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0344]

<400> 546
Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val
1 5

<210> 547
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 547
Ala Val Asp Ile Ile Gly Gly Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 548
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 548
Ser Asn His Leu Tyr
1 5

<210> 549
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 549
Phe Tyr Asn Asn Glu Ile
1 5

[0345]

<210> 550
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 550
Ala Ser Ser Glu Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe
1 5 10

<210> 551
<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 551
atgaagaagc tactagcaat gattctgtgg cttcaactag accggttaag tggagagctg 60

aaagtggaac aaaaccctct gttcctgagc atgcaggagg gaaaaaacta taccatctac 120

tgcaattatt caaccacttc agacagactg tattggtaca ggcaggatcc tgggaaaagt 180

ctggaatctc tgtttgtgtt gctatcaaat ggagcagtga agcaggaggg acgattaatg 240

gcctcacttg ataccaaagc ccgtctcagc accctccaca tcacagctgc cgtgcatgac 300

ctctctgcca cctacttctg tgccgtggac atcatcggag gcaaatcaac ctttggggat 360

gggactacgc tcactgtgaa gccaa 385

<210> 552
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

[0346]
<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 552
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 Asp Ile Ile
100 105 110

Gly Gly Lys Ser Thr Phe Gly Asp Gly Thr Thr Leu Thr Val Lys Pro
115 120 125

<210> 553
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0347] <400> 553
atggatacct ggctcgtatg ctgggcaatt tttagtctct tgaaagcagg actcacagaa 60

cctgaagtca cccagactcc cagccatcag gtcacacaga tgggacagga agtgatcttg 120

cgctgtgtcc ccatctctaa tcacttatac ttctattggt acagacaaat cttggggcag 180

aaagtcgagt ttctggtttc cttttataat aatgaaatct cagagaagtc tgaaatattc 240

gatgatcaat tctcagttga aaggcctgat ggatcaaatt tcactctgaa gatccggtcc 300

acaaagctgg aggactcagc catgtacttc tgtgccagca gtgaatgggg aagcaccggg 360

gagctgtttt ttggagaagg ctctaggctg accgtactgg 400

<210> 554
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 554

```
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 Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser
        115                 120                 125

Arg Leu Thr Val Leu
    130
```

[0348]

<210> 555
<211> 265
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 555

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

[0349] 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 Asp Ile Ile
100 105 110

Gly Gly Lys Ser Thr Phe Gly Asp Gly Thr Thr Leu Thr Val Lys Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

[0350]

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 556
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 556
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

[0351]

Ser Ser Glu Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

[0352]

Asn Ser
305

<210> 557
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 557
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 558
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 558
Asn Ser Met Phe Asp Tyr
1 5

<210> 559
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 559
Ile Ser Ser Ile Lys Asp Lys
[0353] 1 5

<210> 560
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 560
Ala Ala Ser Ala Val Gly Gln Glu Tyr Gly Asn Lys Leu Val
1 5 10

<210> 561
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 561
Ser Glu His Asn Arg
1 5

<210> 562
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 562
Phe Gln Asn Glu Ala Gln
1 5

[0354]

<210> 563
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 563
Ala Ser Ser Glu Tyr Thr Met Gly Thr Gln Tyr
1 5 10

<210> 564
<211> 424
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 564
atggccatgc tcctgggggc atcagtgctg attctgtggc ttcagccaga ctgggtaaac 60

agtcaacaga agaatgatga ccagcaagtt aagcaaaatt caccatccct gagcgtccag 120

gaaggaagaa tttctattct gaactgtgac tatactaaca gcatgtttga ttatttccta 180

tggtacaaaa aataccctgc tgaaggtcct acattcctga tatctataag ttccattaag 240

gataaaaatg aagatggaag attcactgtc ttcttaaaca aaagtgccaa gcacctctct 300

ctgcacattg tgccctccca gcctggagac tctgcagtgt acttctgtgc agcaagcgca 360

gtaggtcagg aatatggaaa caagctggtc tttggcgcag gaaccattct gagagtcaag 420

tcct 424

<210> 565
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

[0355]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 565
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Ala Val Gly Gln Glu Tyr Gly Asn Lys
115 120 125

Leu Val Phe Gly Ala Gly Thr Ile Leu Arg Val Lys Ser
130 135 140

<210> 566
<211> 397
<212> DNA
[0356] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 566
atgggcacca gcctcctctg ctggatggcc ctgtgtctcc tgggggcaga tcacgcagat 60

actggagtct cccagaaccc cagacacaag atcacaaaga ggggacagaa tgtaactttc 120

aggtgtgatc caatttctga acacaaccgc ctttattggt accgacagac cctggggcag 180

ggcccagagt ttctgactta cttccagaat gaagctcaac tagaaaaatc aaggctgctc 240

agtgatcggt tctctgcaga gaggcctaag ggatctttct ccaccttgga gatccagcgc 300

acagagcagg gggactcggc catgtatctc tgtgccagca gtgaatatac tatggggacc 360

cagtacttcg ggccaggcac gcggctcctg gtgctcg 397

<210> 567

<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 567

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

[0357] 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 Glu Tyr Thr Met Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Leu Val Leu
130

<210> 568
<211> 278
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 568

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1 5 10 15

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

[0358]

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Ala Val Gly Gln Glu Tyr Gly Asn Lys
115 120 125

Leu Val Phe Gly Ala Gly Thr Ile Leu Arg Val Lys Ser Asp Ile Gln
130 135 140

Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp
145 150 155 160

Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro
165 170 175

Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp
180 185 190

Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn
195 200 205

Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr
210 215 220

Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser
225 230 235 240

[0359]

Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly
245 250 255

Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
260 265 270

Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 569
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 569

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

[0360] 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 Glu Tyr Thr Met Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Leu Val Leu Lys 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 Ser 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 His Gln Gly Val Leu Ser
[0361] 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 Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

[0362]

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582

<400> 582
[0363] 000

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

[0364]
<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

[0365]

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 600
Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 601
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 601
Ser Gly Ser Gly
1

<210> 602
<211> 8
<212> PRT
[0366] <213> Influenza virus

<400> 602
Gly Ile Leu Gly Phe Val Thr Leu
1 5

<210> 603
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 603
Cys Ala Val Lys Gly Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe
1 5 10 15

<210> 604

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 604
Cys Ala Val Gly Asn Asn Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 605
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0367] <400> 605
Cys Ala Gly Pro Asn Thr Asn Ala Gly Lys Ser Thr Phe
1 5 10

<210> 606
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 606
Cys Ala Ala Ser Ile Ala Asp Gly Gln Lys Leu Leu Phe
1 5 10

<210> 607
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 607
Cys Ala Tyr Ile Asp Ala Gly Asn Gln Phe Tyr Phe
1 5 10

<210> 608
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 608
Cys Ala Val Arg Gly Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
1 5 10 15

[0368]

<210> 609
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 609
Cys Ala Val Asp Ile Ile Gly Gly Lys Ser Thr Phe
1 5 10

<210> 610
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

肽

<400> 610
Cys Ala Ala Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys Leu Thr Phe
1 5 10 15

<210> 611
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 611
Cys Ala Ser Ser Phe Phe Pro Thr Ser Thr Gly Arg Thr Asp Thr Gln
1 5 10 15

Tyr Phe

[0369]

<210> 612
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 612
Cys Ala Ser Ser Gly Pro Gly Pro Arg Gly Phe Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10 15

<210> 613
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 613
Cys Ala Ser Ser Leu Gly Gln Asp Thr Glu Ala Phe Phe
1 5 10

<210> 614
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 614
Cys Ala Ser Ser Glu Ser Gly Ser Gly Glu Lys Leu Phe Phe
1 5 10

[0370]

<210> 615
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 615
Cys Ala Ser Ile Thr Pro Arg Asp Glu Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 616
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 616
Cys Ala Ser Ser Glu Trp Gly Ser Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 617
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 617
Cys Ala Met Arg Glu Gly Arg Gly Ala Gly Asn Asn Arg Lys Leu Ile
1 5 10 15

Trp

[0371]

<210> 618
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 618
Cys Ala Leu Ser Glu Ala Gly Leu Gly Gly Gly Lys Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 619
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 619
Cys Ala Ala Ser Ala Val Gly Gln Glu Tyr Gly Asn Lys Leu Val Phe
1 5 10 15

<210> 620
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 620
[0372] Cys Ala Ser Ser Gln Asp Arg Leu Ala Gly Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 621
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 621
Cys Ala Ser Ser Glu Tyr Thr Met Gly Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

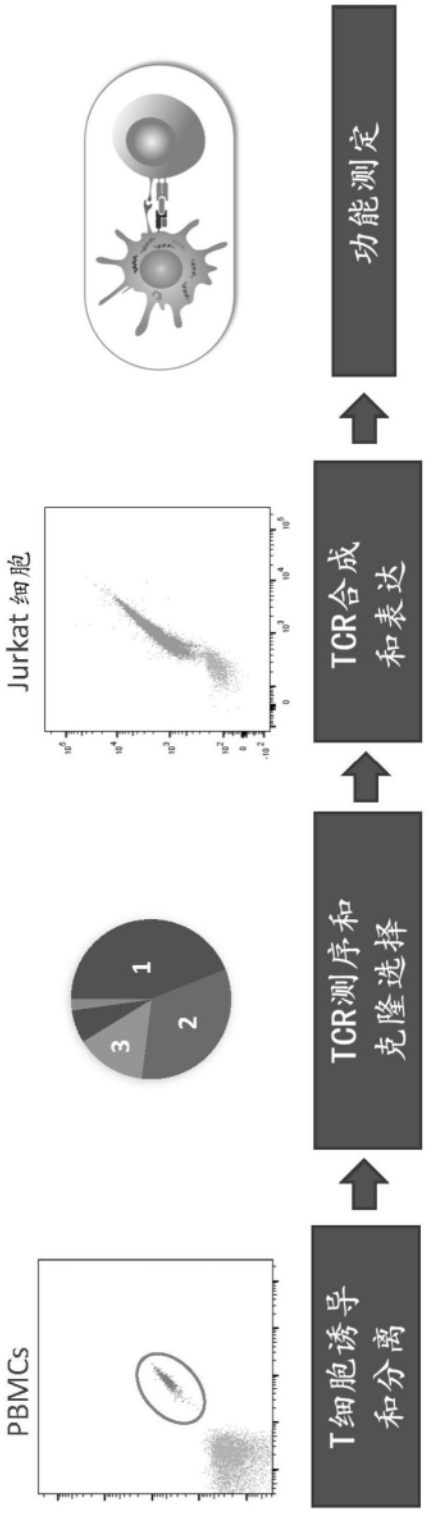


图1

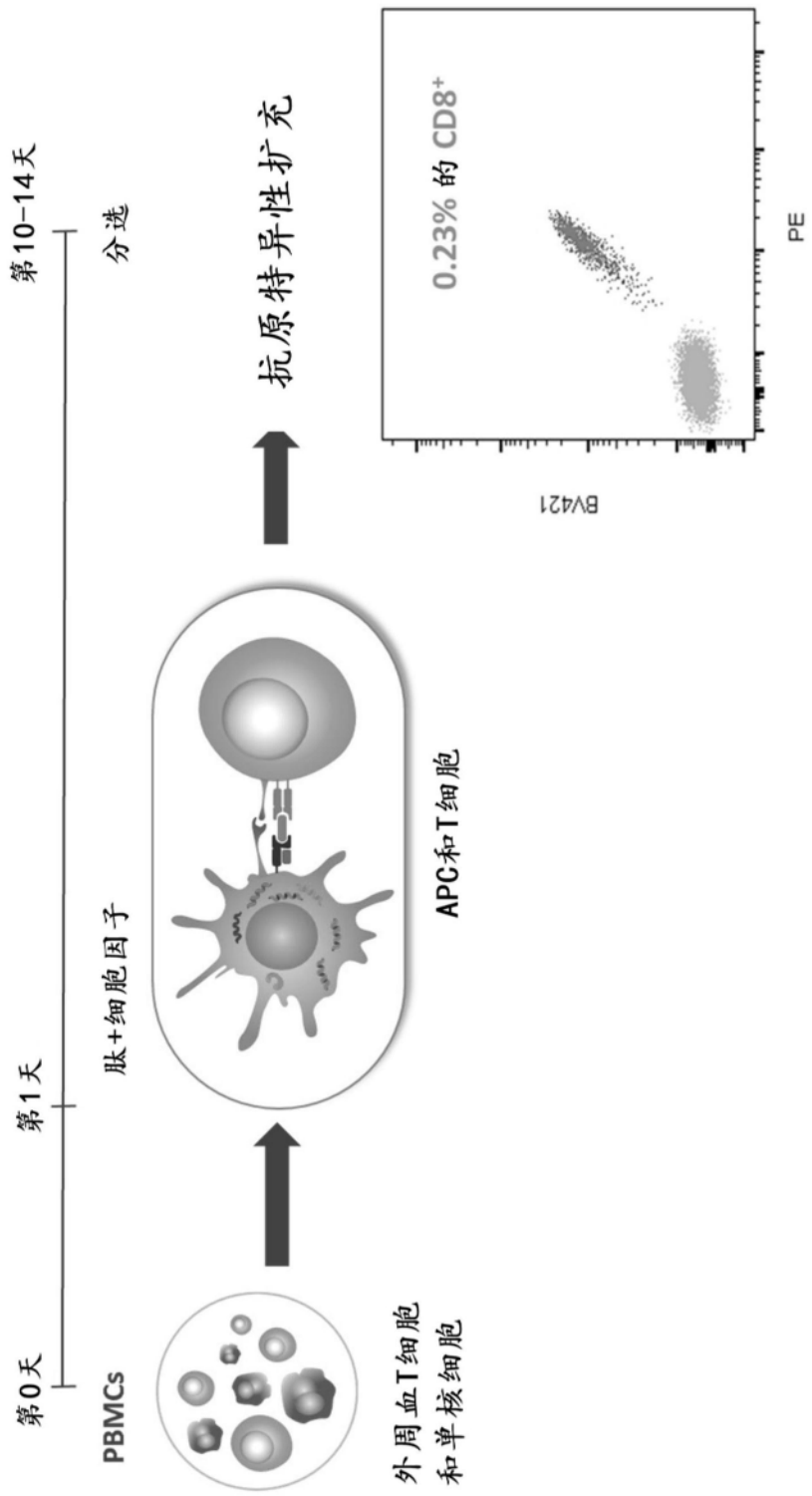

第0天
第1天
第10-14天
PBMCs
肽+细胞因子
分选
外周血T细胞
和单核细胞
APC和T细胞
抗原特异性扩充
0.23% 的 CD8+
BV421
PE

图2

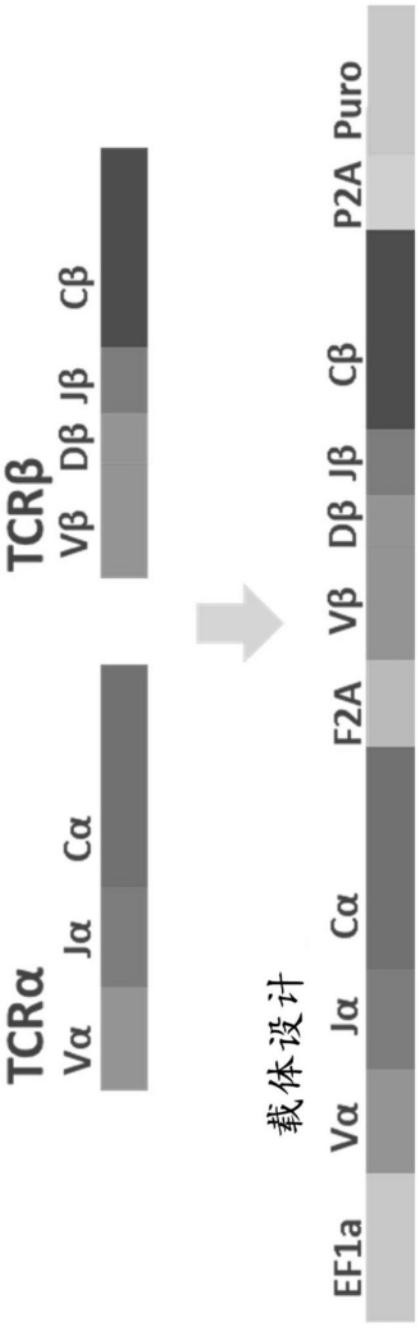

TCRβ
Vβ
Dβ
Jβ
Cβ
TCRα
Vα
Jα
Cα
载体设计
EF1a
Vα
Jα
Cα
F2A
Vβ
Dβ
Jβ
Cβ
P2A
Puro

图3A

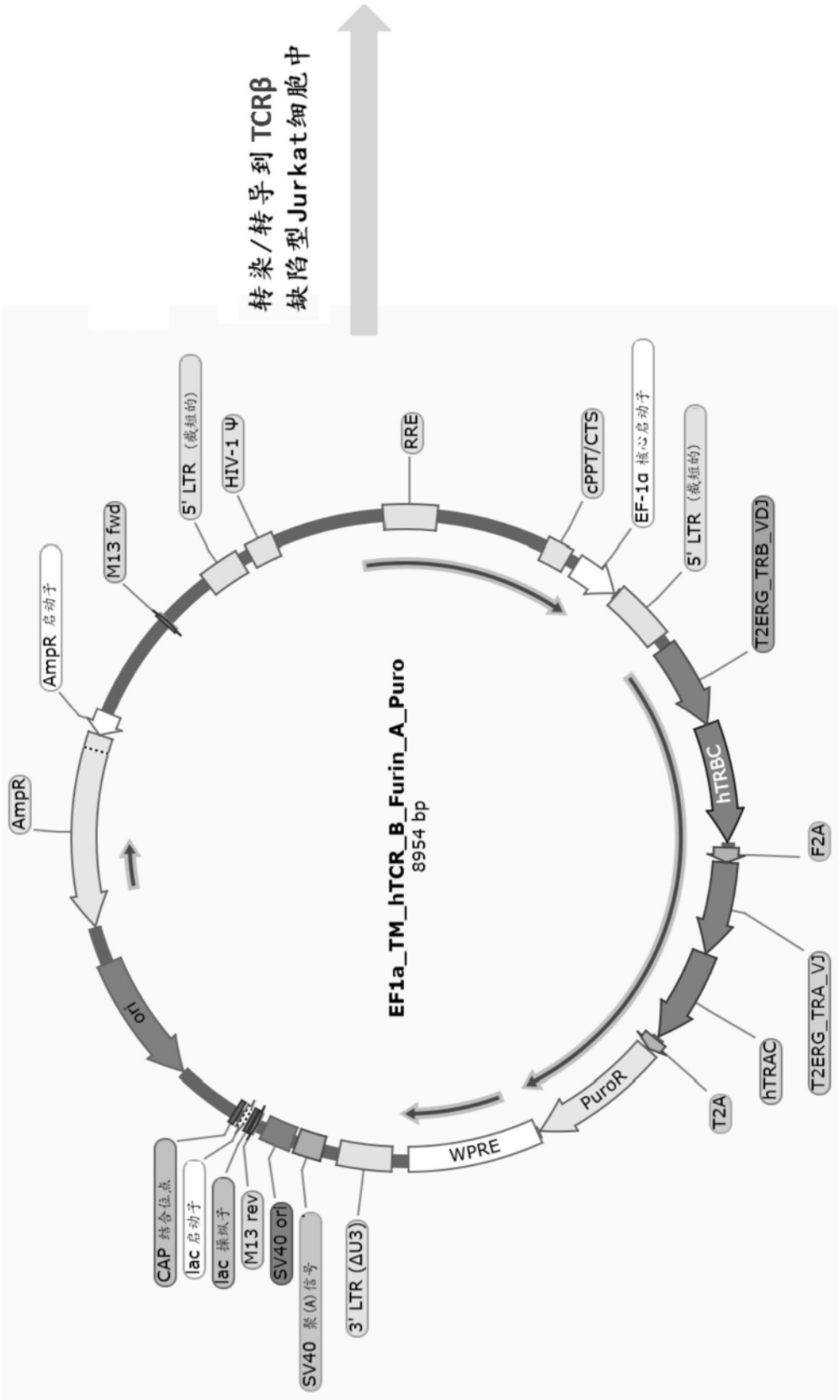

转染/转导到 TCRβ
缺陷型Jurkat细胞中
EF1a_TM_hTCR_B_Furin_A_Puro
8954 bp
RRE
cPPT/CTS
EF-1α 核心启动子
5' LTR (截短的)
T2ERG_TRB_VDJ
hTRBC
F2A
T2ERG_TRA_VJ
hTRAC
T2A
PuroR
WPRE
3' LTR (ΔU3)
SV40 聚(A)信号
SV40 ori
M13 rev
lac 操纵子
lac 启动子
CAP 结合位点
ori
AmpR
AmpR 启动子
M13 fwd
5' LTR (截短的)
HIV-1 Ψ

图3B

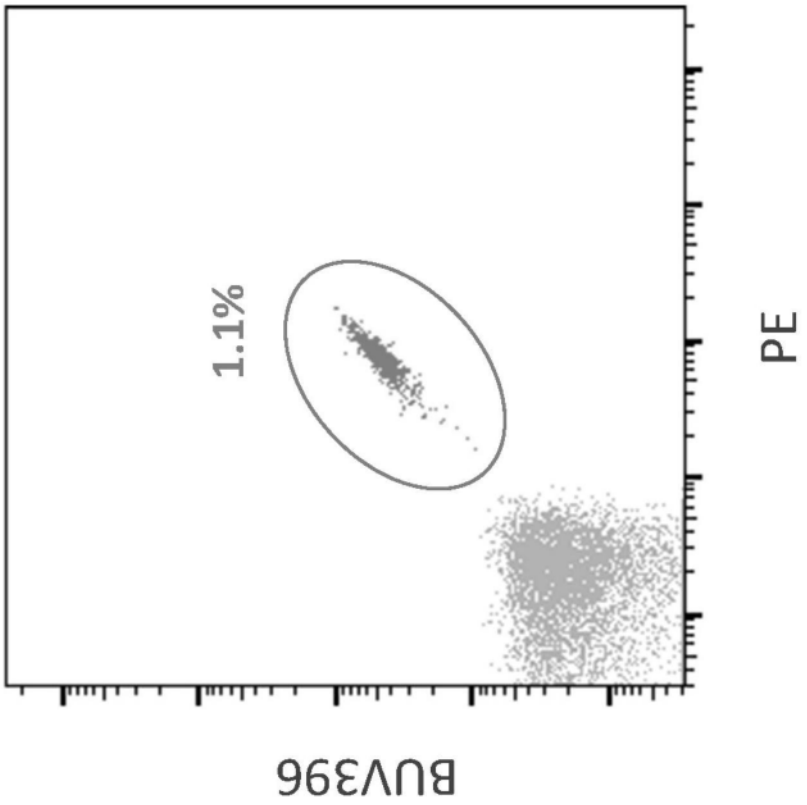


图4A

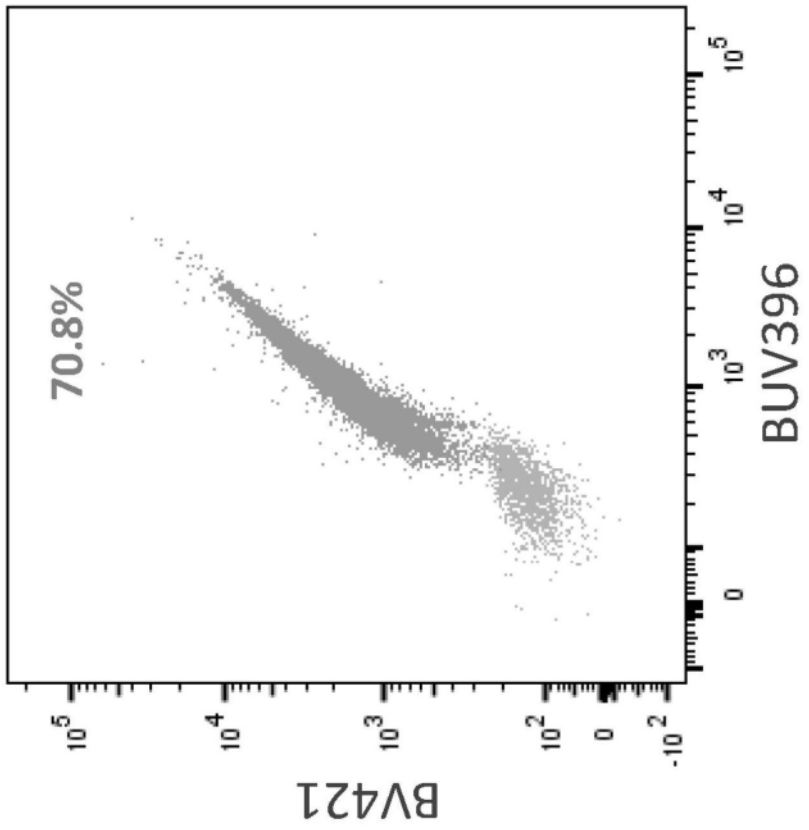


图4B

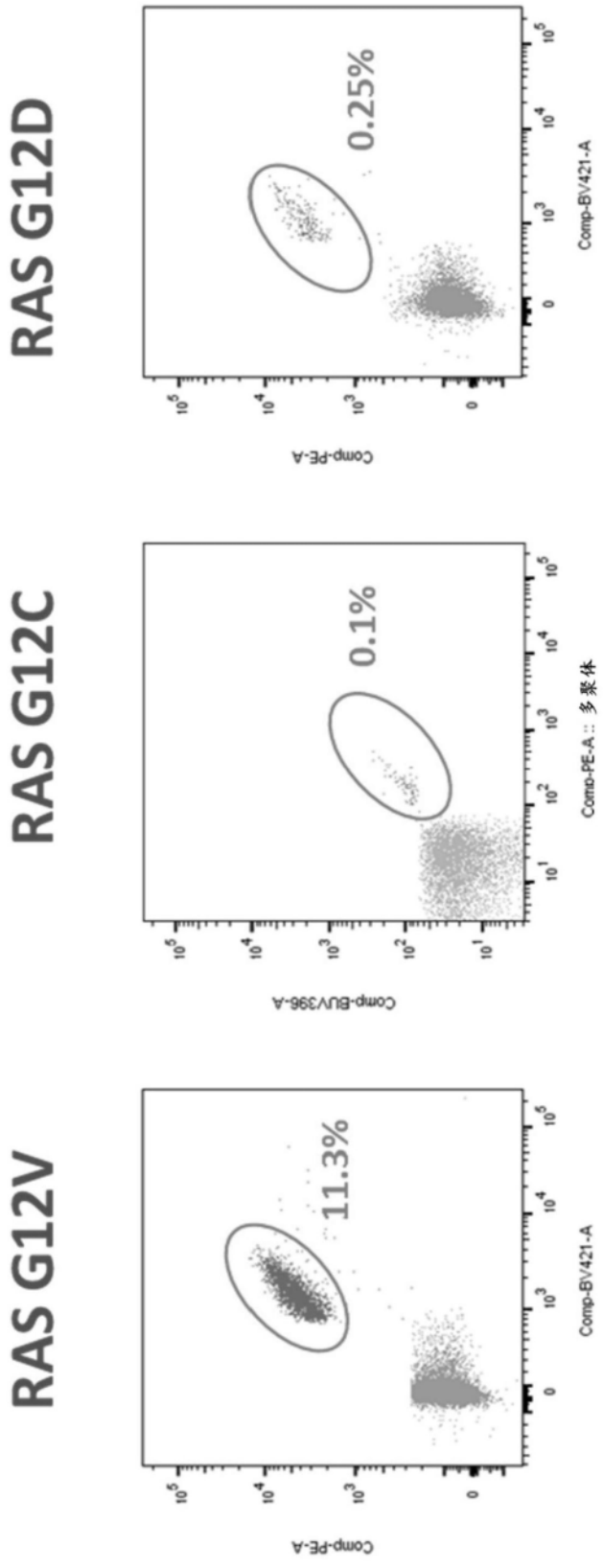

RAS G12D
0.25%
Comp-PE-A
Comp-BV421-A
RAS G12C
0.1%
Comp-BUV396-A
Comp-PE-A :: 多聚体
RAS G12V
11.3%
Comp-PE-A
Comp-BV421-A

图5

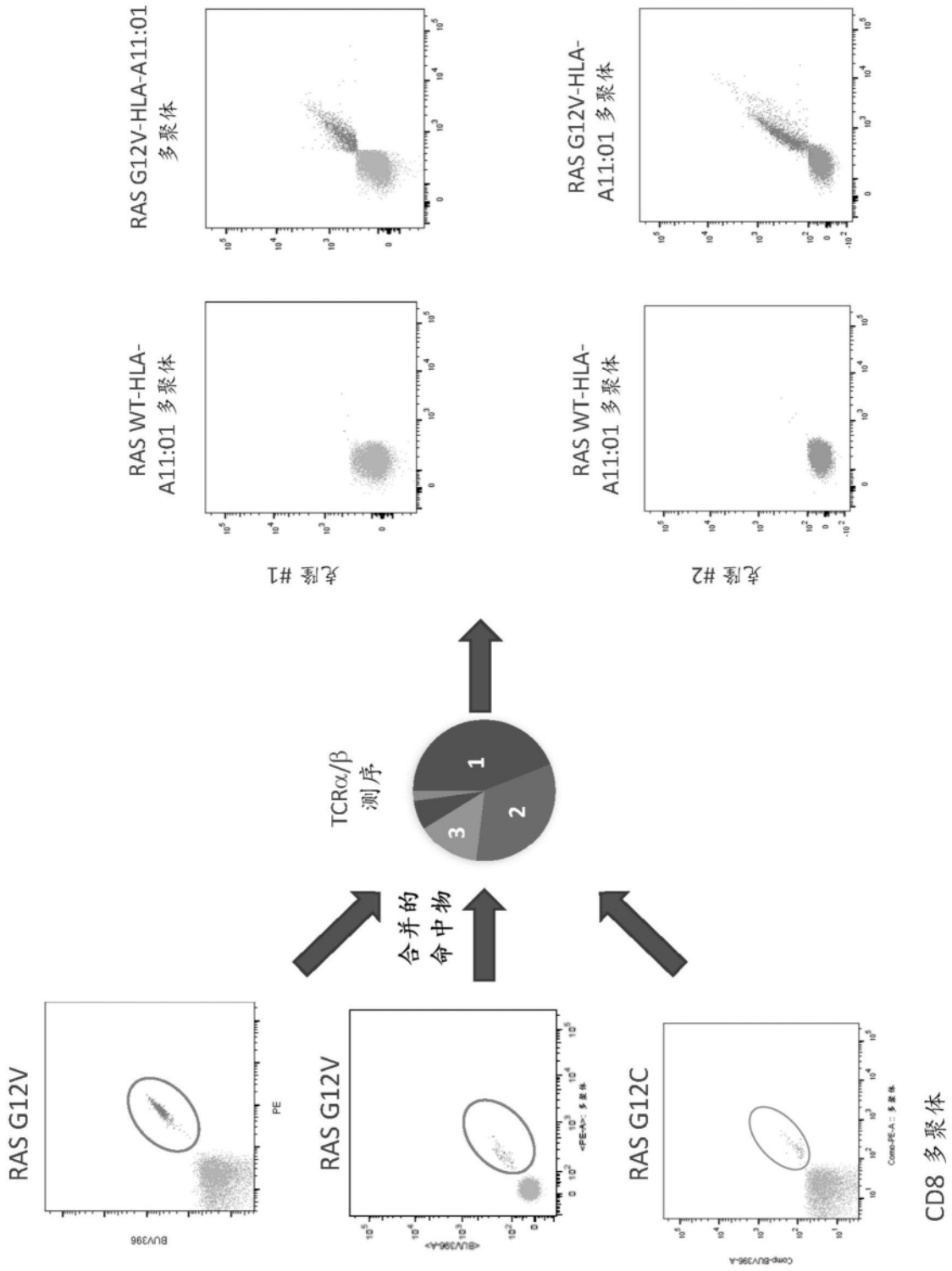

RAS G12V
RAS G12V
RAS G12C
CD8 多聚体
合并的命中物
TCRα/β 测序
1
2
3
克隆 #1
克隆 #2
RAS WT-HLA-A11:01 多聚体
RAS G12V-HLA-A11:01 多聚体
RAS WT-HLA-A11:01 多聚体
RAS G12V-HLA-A11:01 多聚体

图6A

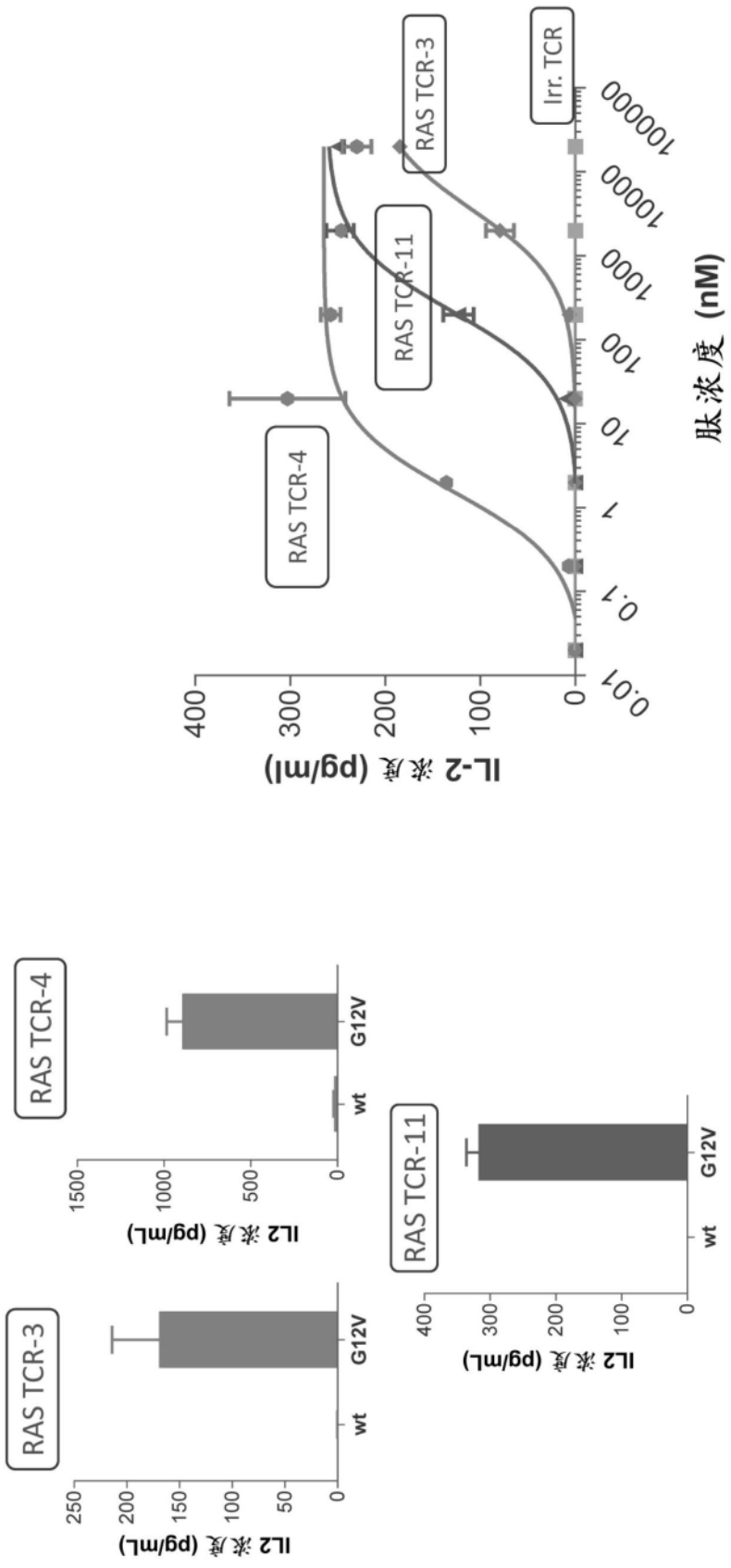

RAS TCR-3
RAS TCR-4
RAS TCR-11
Irr. TCR
wt
G12V
IL2 浓度 (pg/mL)
IL-2 浓度 (pg/ml)
肽浓度 (nM)
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000

图6B

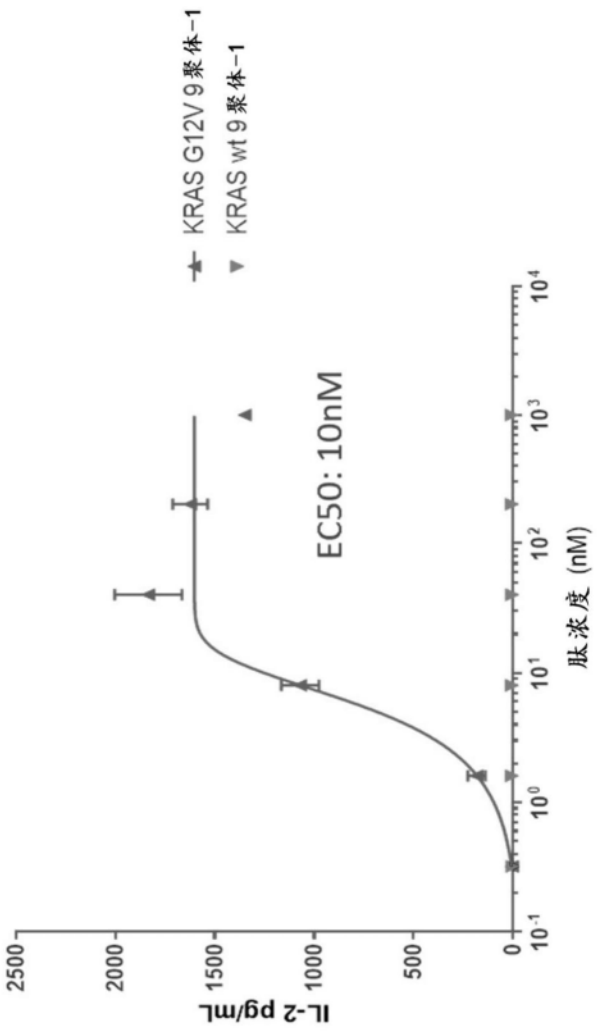

KRAS G12V 9聚体-1
KRAS wt 9聚体-1
EC50: 10nM
IL-2 pg/mL
2500
2000
1500
1000
500
0
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
肽浓度 (nM)

图7A

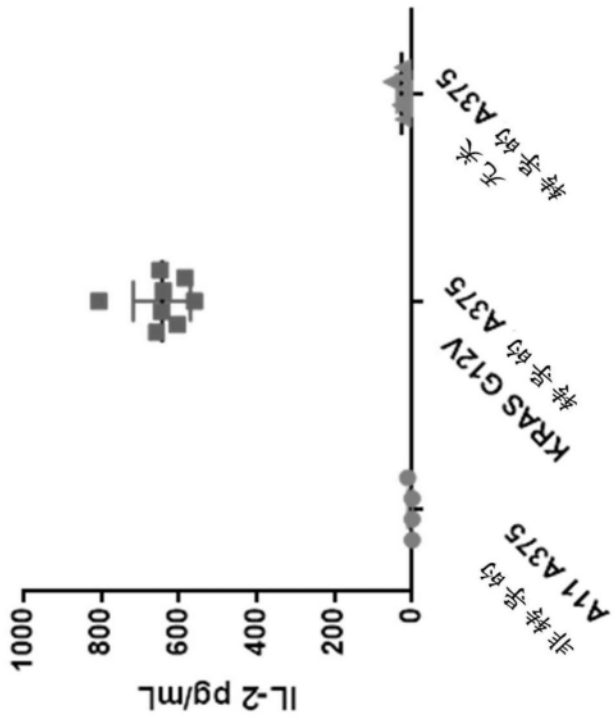

IL-2 pg/mL
1000
800
600
400
200
0
非转导的
A11 A375
KRAS G12V
转导的 A375
无关
转导的 A375

图7B

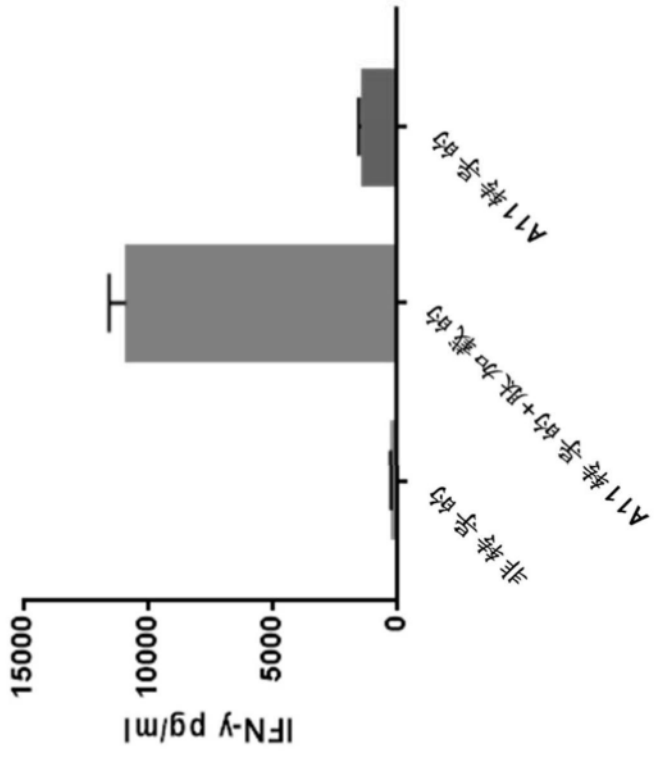

IFN-γ pg/ml
15000
10000
5000
0
非转导的
A11转导的+肽冲载的
A11转导的

图8A

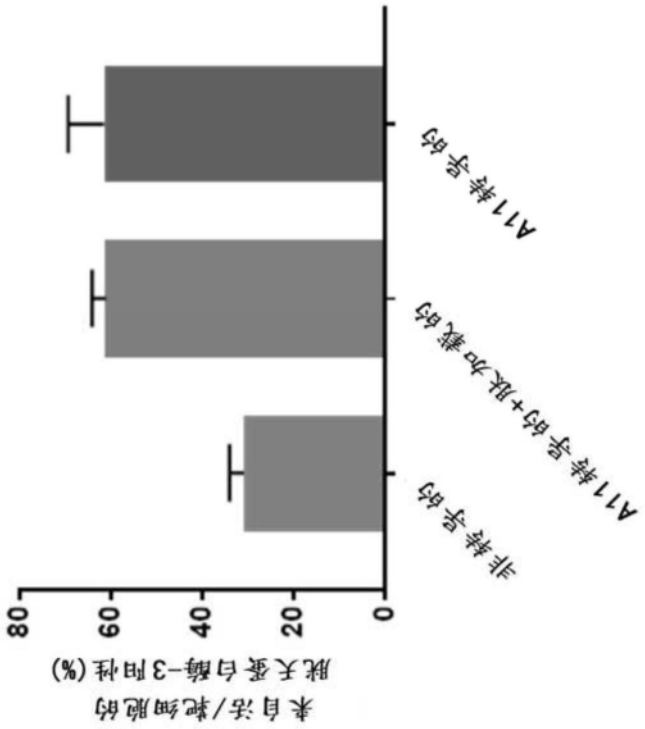


图8B

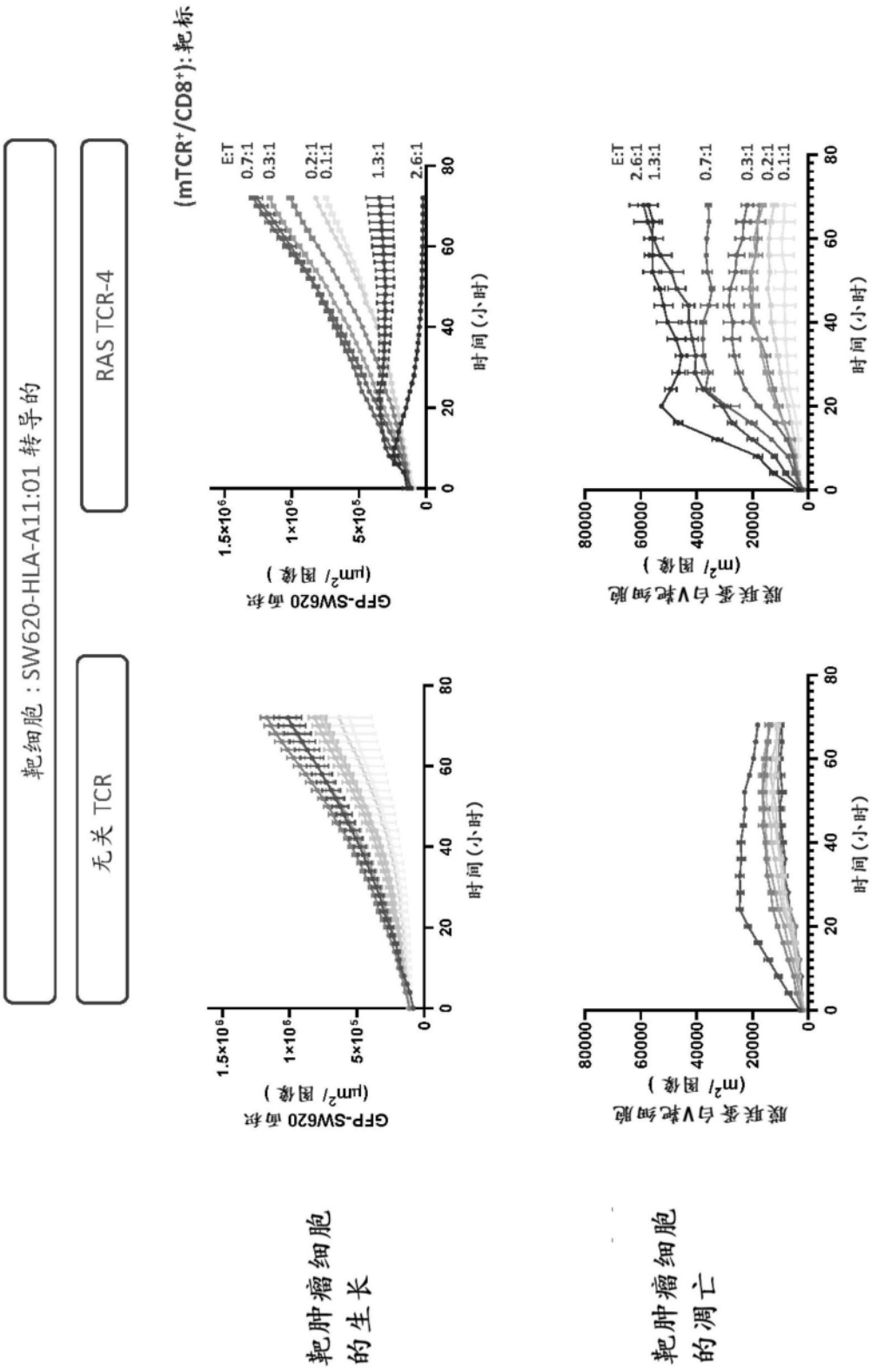

靶细胞：SW620-HLA-A11:01 转导的
无关 TCR
RAS TCR-4
(mTCR+/CD8+):靶标
E:T
0.7:1
0.3:1
0.2:1
0.1:1
1.3:1
2.6:1
GFP-SW620 面积 (μm2/ 图像)
时间 (小时)
靶肿瘤细胞的生长
膜联蛋白V靶细胞 (m2/ 图像)
E:T
2.6:1
1.3:1
0.7:1
0.3:1
0.2:1
0.1:1
靶肿瘤细胞的凋亡

图8C

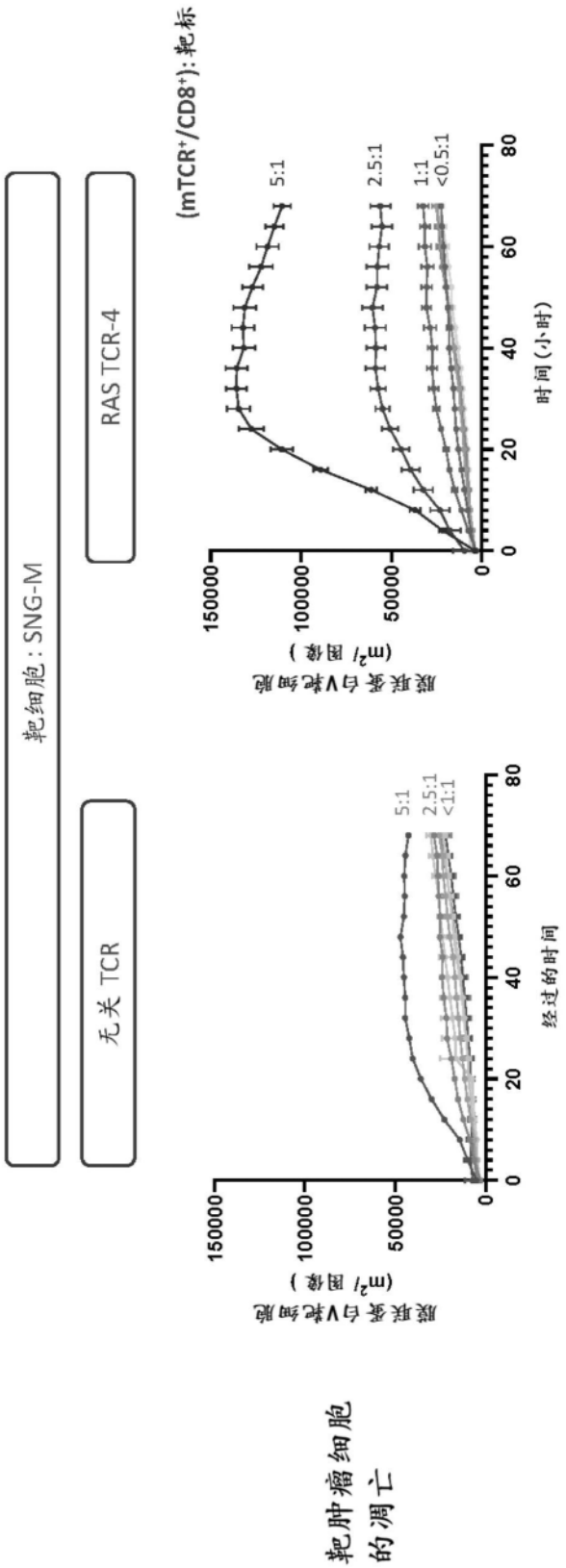

靶细胞：SNG-M
无关 TCR
RAS TCR-4
(mTCR+/CD8+):靶标
5:1
2.5:1
1:1
<0.5:1
150000
100000
50000
0
0
20
40
60
80
时间(小时)
经过的时间
5:1
2.5:1
<1:1
疫苗蛋白V靶细胞
(m2/ 图像)
靶肿瘤细胞
的凋亡

图8D

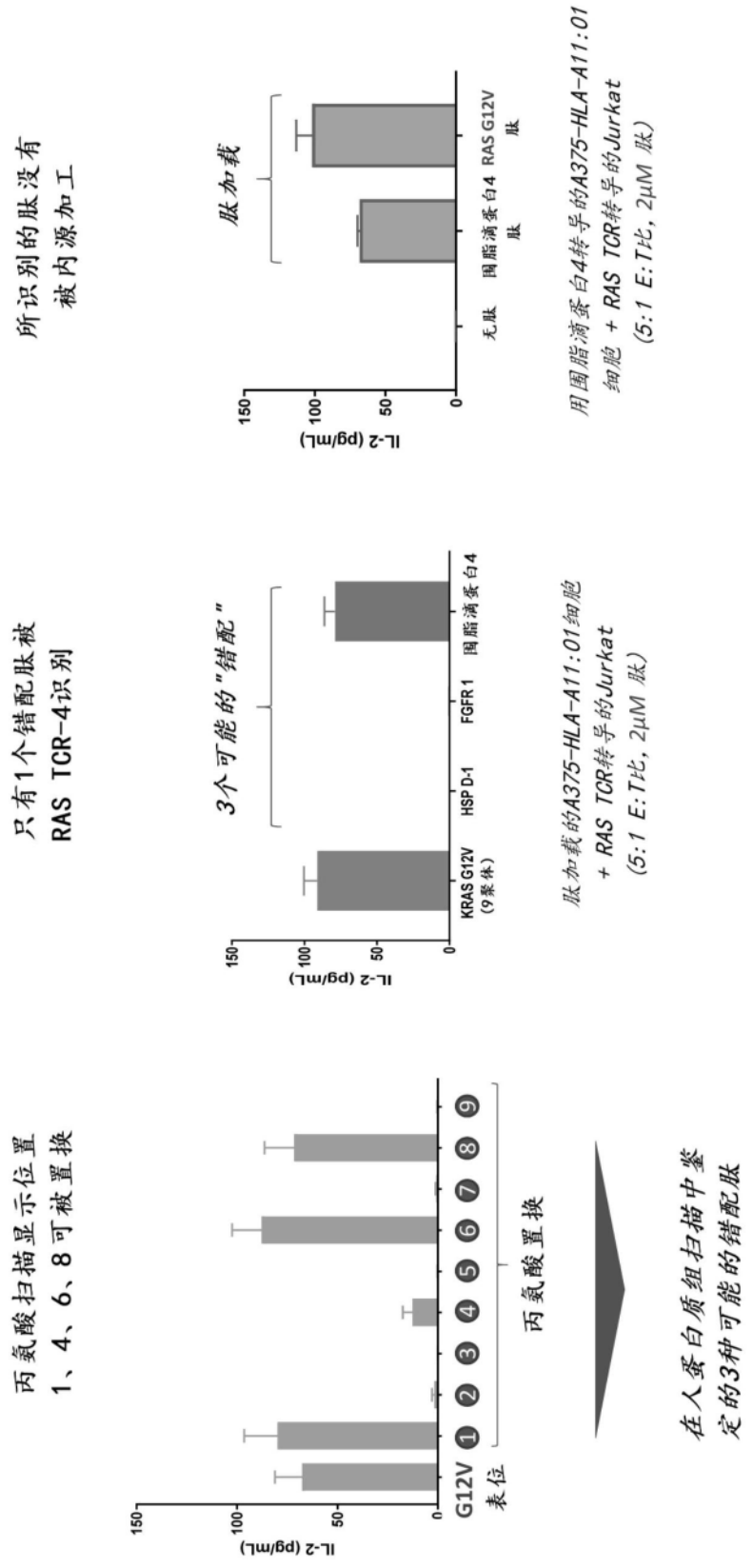

丙氨酸扫描显示位置
1、4、6、8可被置换
IL-2 (pg/mL)
150
100
50
0
G12V
表位
1 2 3 4 5 6 7 8 9
丙氨酸置换
在人蛋白质组扫描中鉴
定的3种可能的错配肽
只有1个错配肽被
RAS TCR-4识别
3个可能的"错配"
KRAS G12V
(9聚体)
HSP D-1
FGFR 1
围脂滴蛋白4
肽加载的A375-HLA-A11:01细胞
+ RAS TCR转导的Jurkat
(5:1 E:T比，2μM 肽)
所识别的肽没有
被内源加工
肽加载
无肽
围脂滴蛋白4
肽
RAS G12V
肽
用围脂滴蛋白4转导的A375-HLA-A11:01
细胞 + RAS TCR转导的Jurkat
(5:1 E:T比，2μM 肽)

图8E

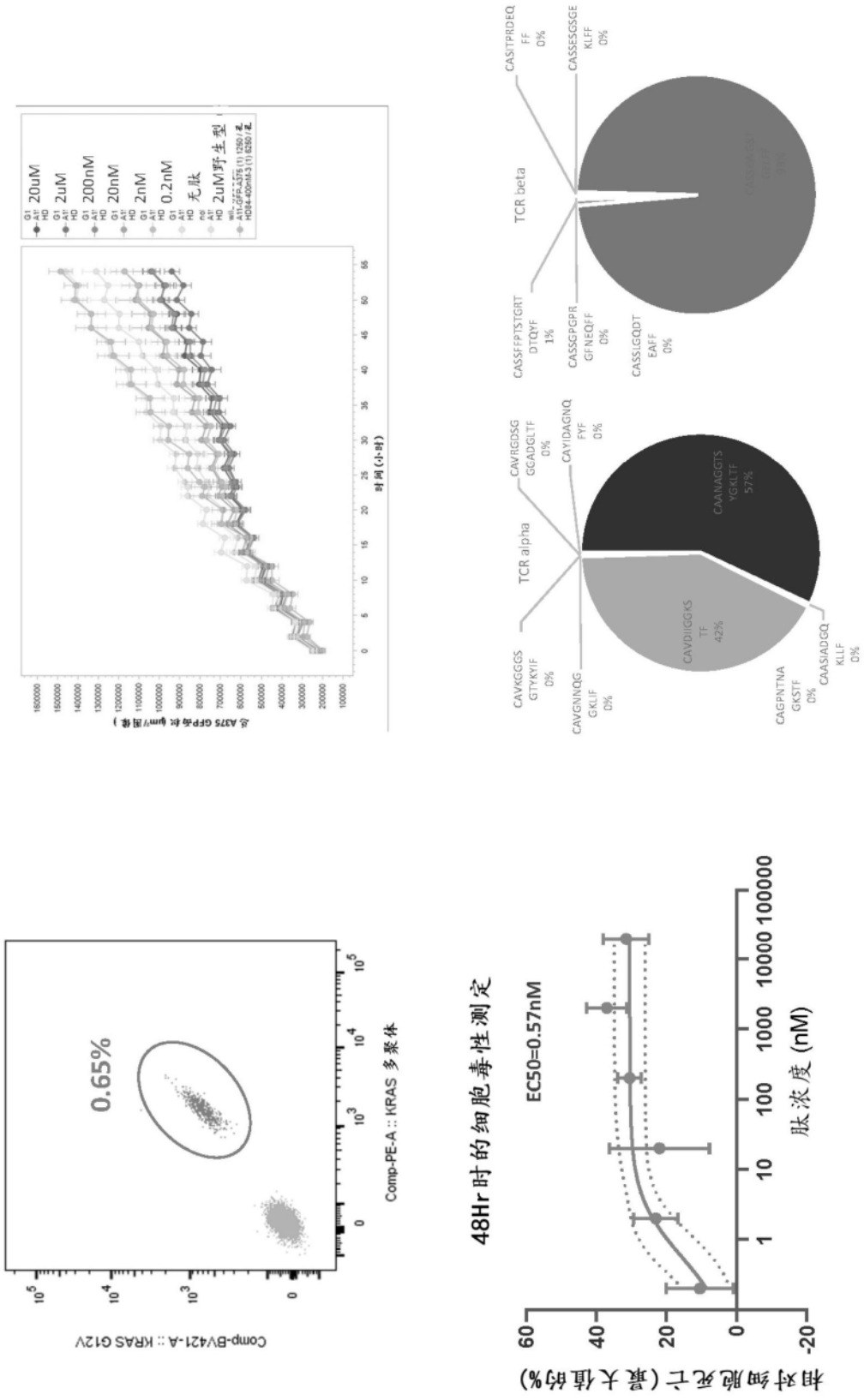
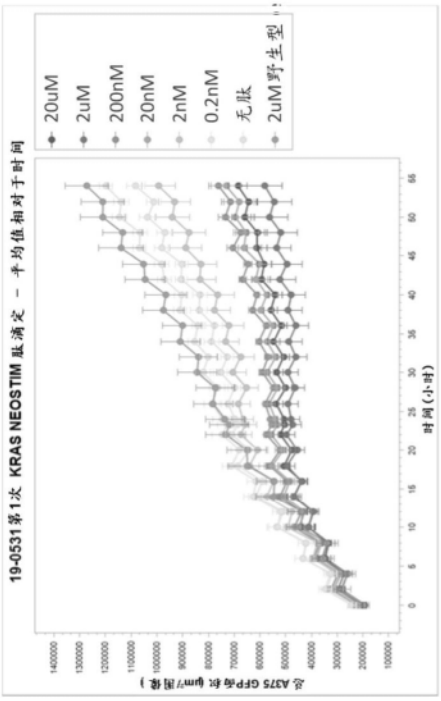
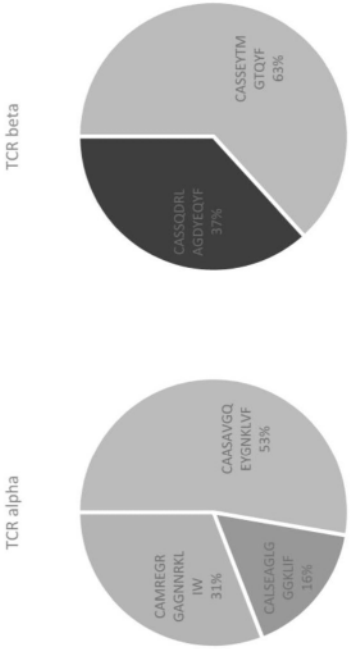
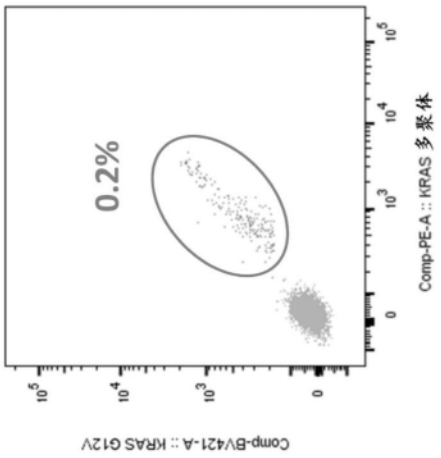

20uM
2uM
200nM
20nM
2nM
0.2nM
无肽
2uM野生型
时间(小时)
TCR alpha
TCR beta
CAVKGGGS GTYKYIF 0%
CAVGNNQG GKLIF 0%
CAVDIGGKS TF 42%
CAANAGGTS YGKLTF 57%
CAGPNTNA GKSTF 0%
CAASIADGQ KLLF 0%
CASSFPTSTGRT DTQYF 1%
CASSGPGPR GFNEQFF 0%
CASSLGQDT EAFF 0%
CASSESGSGE KLFF 0%
CASITPRDEQ FF 0%
0.65%
Comp-BV421-A :: KRAS G12V
Comp-PE-A :: KRAS 多聚体
48Hr时的细胞毒性测定
EC50=0.57nM
相对细胞死亡（最大值的%）
肽浓度 (nM)

图8F


19-0531第1次 KRAS NEOSTIM 肽滴定 – 平均值相对于时间
20uM
2uM
200nM
20nM
2nM
0.2nM
无肽
2uM野生型
时间(小时)
总 A375 GFP灶 (μm²/孔)


TCR alpha
CAMREGR GAGNNRKL IW 31%
CALSEAGLG GGKLIF 16%
CAASAVGQ EYGNKLVF 53%
TCR beta
CASSQDRL AGDYEQYF 37%
CASSEYTM GTQYF 63%


0.2%
Comp-BV421-A :: KRAS G12V
Comp-PE-A :: KRAS 多聚体

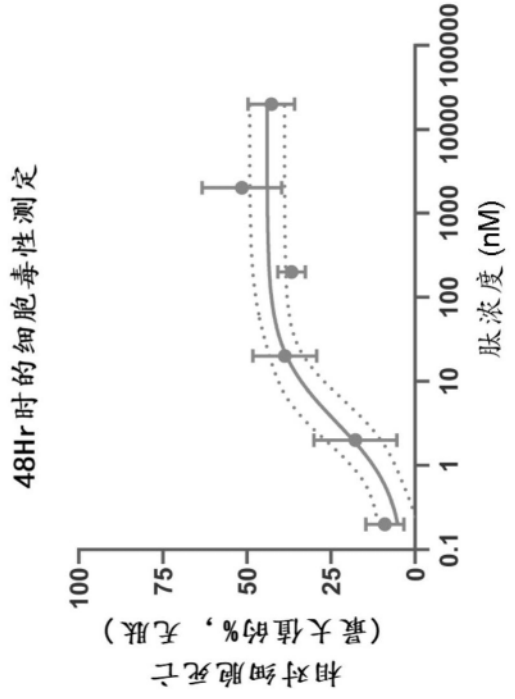

48Hr 时的细胞毒性测定
相对细胞死亡
(最大值的%，无肽)
肽浓度 (nM)
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
0
25
50
75
100

图8G

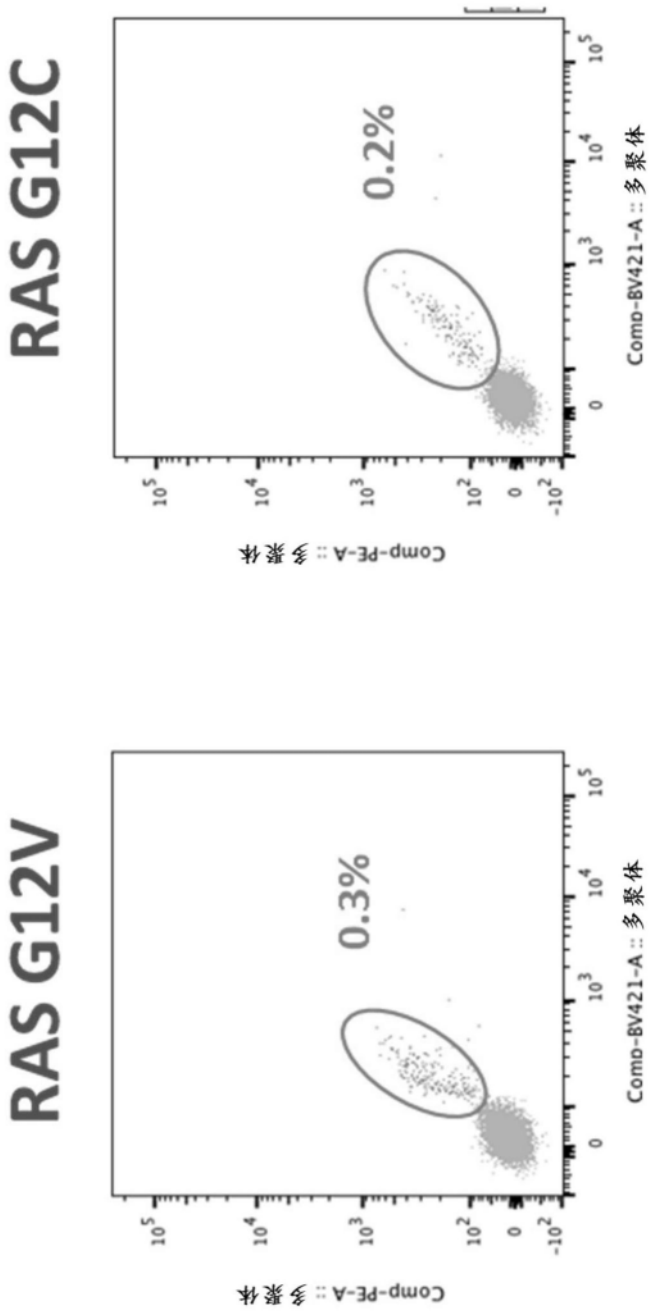

RAS G12C
0.2%
Comp-BV421-A :: 多聚体
Comp-PE-A :: 多聚体
RAS G12V
0.3%
Comp-BV421-A :: 多聚体
Comp-PE-A :: 多聚体

图9

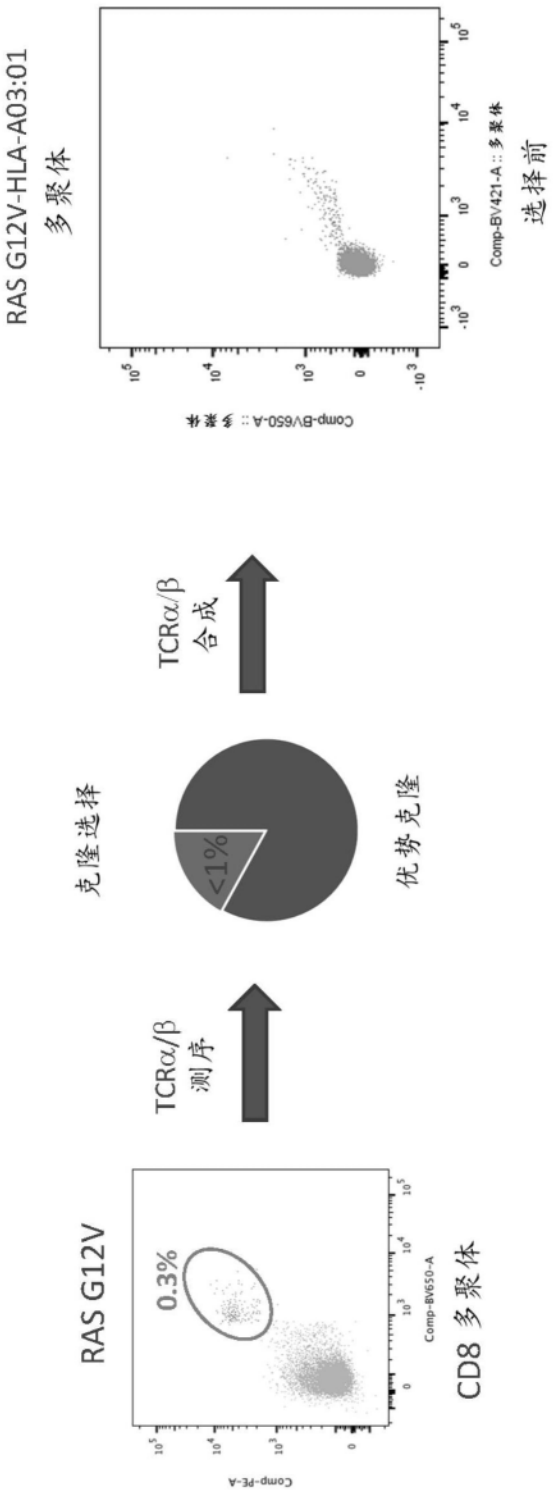

RAS G12V-HLA-A03:01
多聚体
选择前
Comp-BV421-A :: 多聚体
Comp-BV650-A :: 多聚体
TCRα/β
合成
克隆选择
<1%
优势克隆
TCRα/β
测序
RAS G12V
0.3%
CD8 多聚体
Comp-PE-A
Comp-BV650-A

图10A

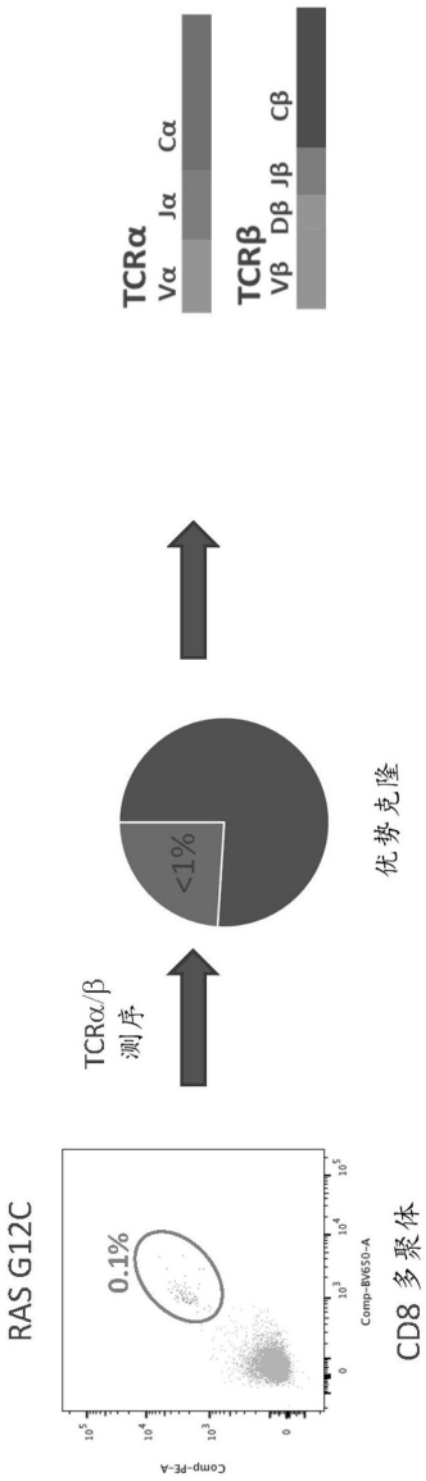

TCRα
Vα
Jα
Cα
TCRβ
Vβ
Dβ
Jβ
Cβ
优势克隆
<1%
TCRα/β
测序
RAS G12C
0.1%
CD8 多聚体
Comp-PE-A
Comp-BV650-A

图10B

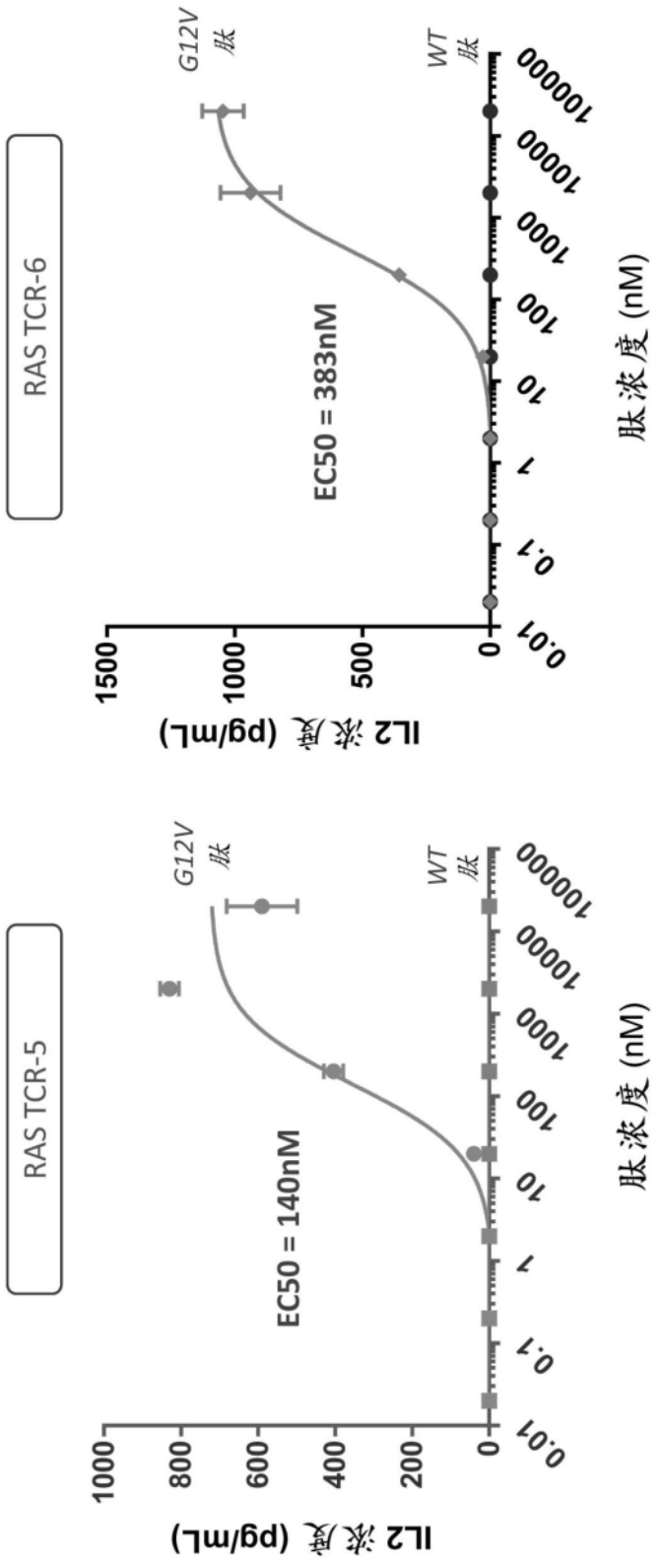
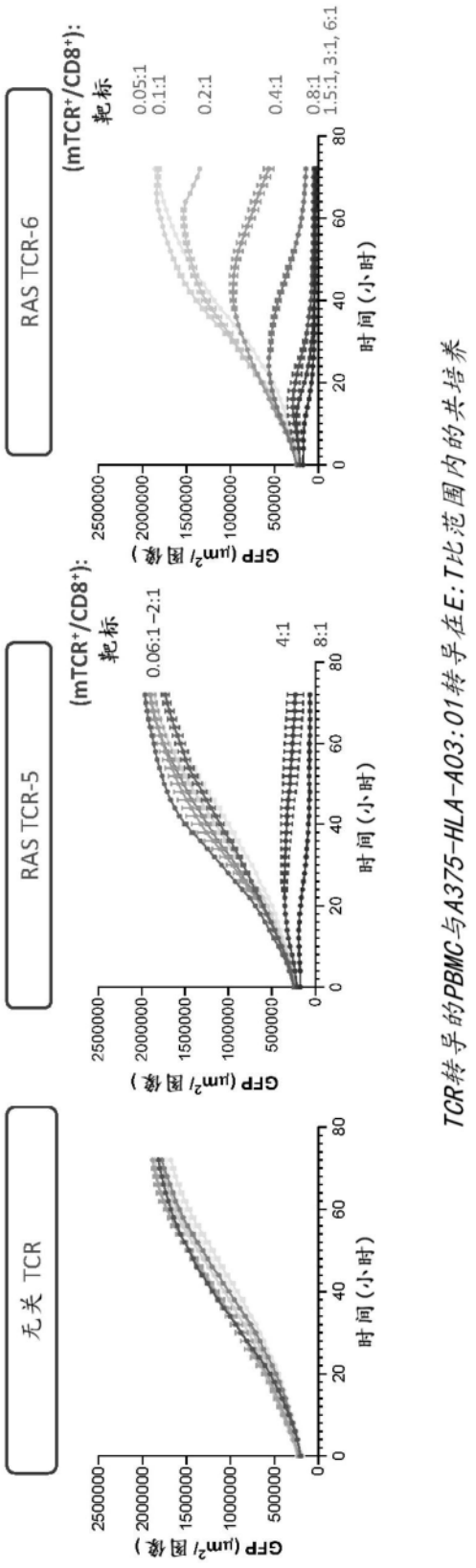

RAS TCR-6
G12V 肽
WT 肽
EC50 = 383nM
IL2 浓度 (pg/mL)
肽浓度 (nM)
RAS TCR-5
G12V 肽
WT 肽
EC50 = 140nM
IL2 浓度 (pg/mL)
肽浓度 (nM)

图10C



TCR转导的PBMC与A375-HLA-A03:01转导在E:T比范围内的共培养

图10D

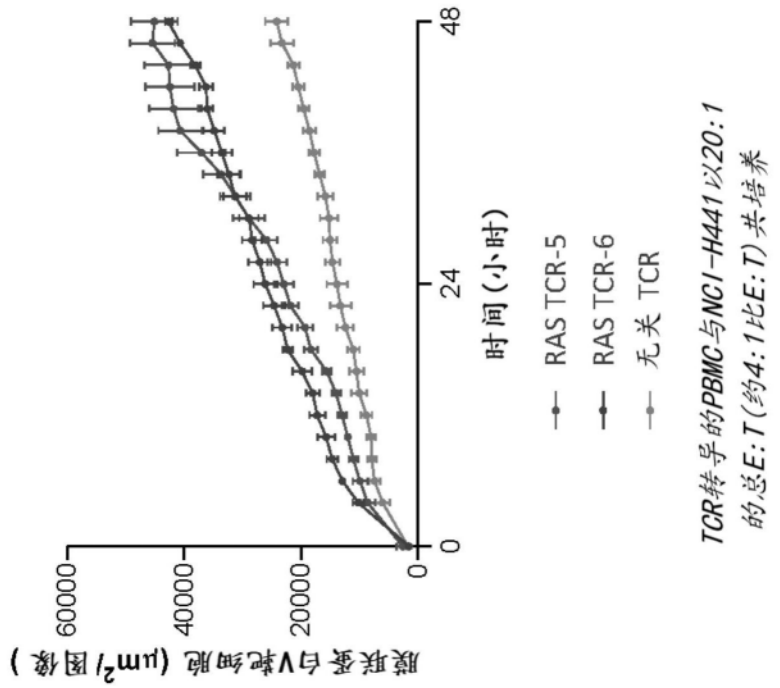

膜联蛋白V靶细胞 (μm²/图像)
60000
40000
20000
0
0
24
48
时间(小时)
RAS TCR-5
RAS TCR-6
无关 TCR
TCR转导的PBMC与NCI-H441以20:1
的总E:T(约4:1比E:T)共培养

图10E

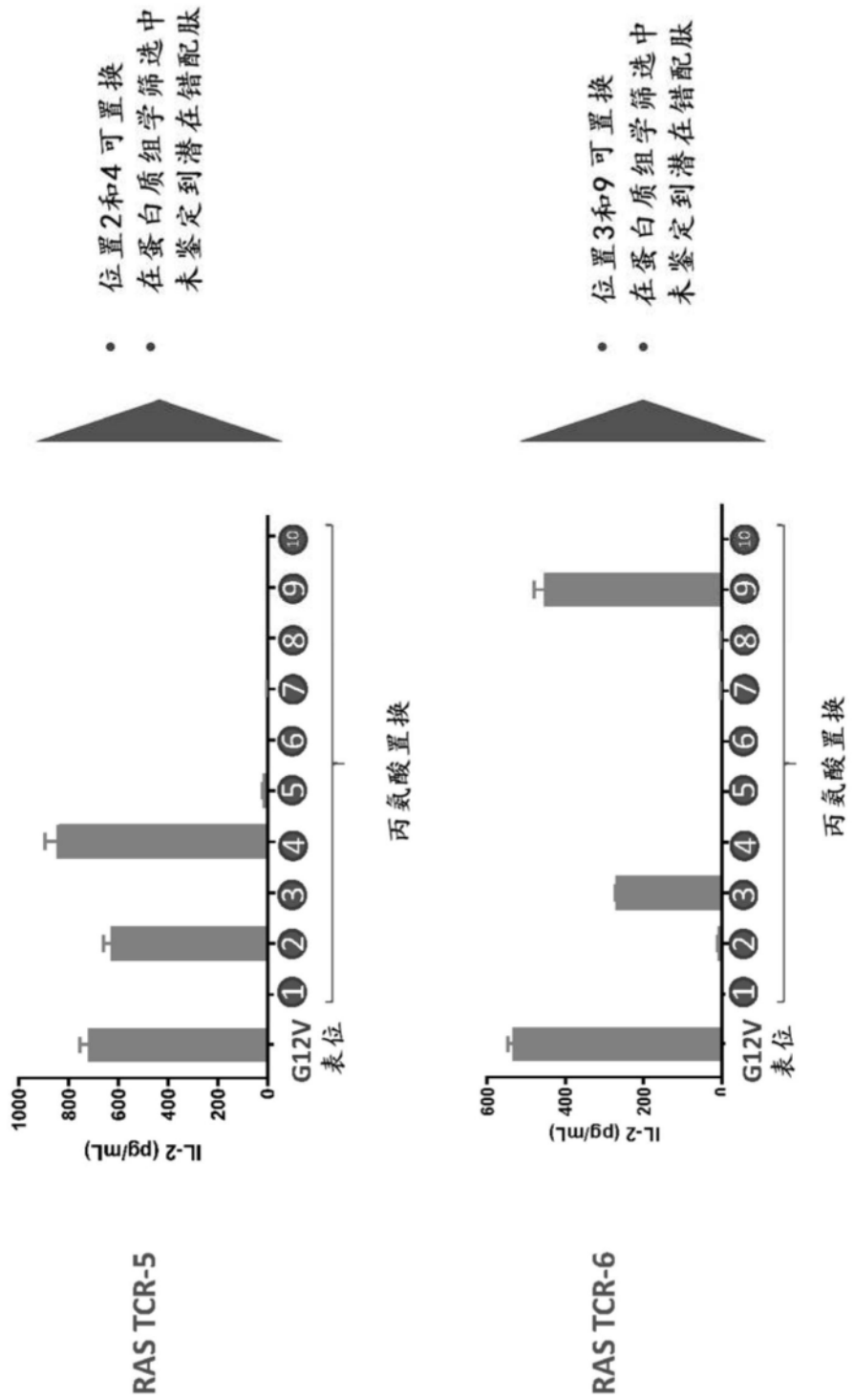

RAS TCR-5
IL-2 (pg/mL)
1000
800
600
400
200
0
G12V
表位
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
丙氨酸置换
位置2和4可置换
在蛋白质组学筛选中
未鉴定到潜在错配肽
RAS TCR-6
IL-2 (pg/mL)
600
400
200
0
G12V
表位
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
丙氨酸置换
位置3和9可置换
在蛋白质组学筛选中
未鉴定到潜在错配肽

图10F

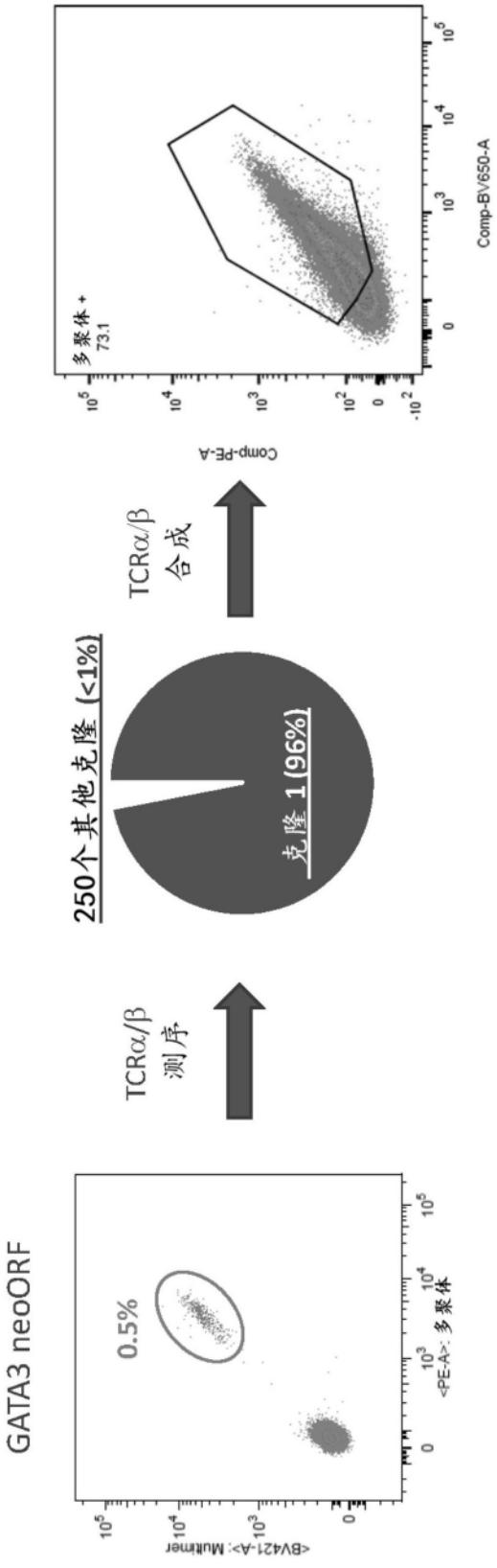

GATA3 neoORF
0.5%
<BV421-A>: Multimer
<PE-A>: 多聚体
TCRα/β
测序
250个其他克隆 (<1%)
克隆 1 (96%)
TCRα/β
合成
Comp-PE-A
多聚体+
73.1
Comp-BV650-A

图11

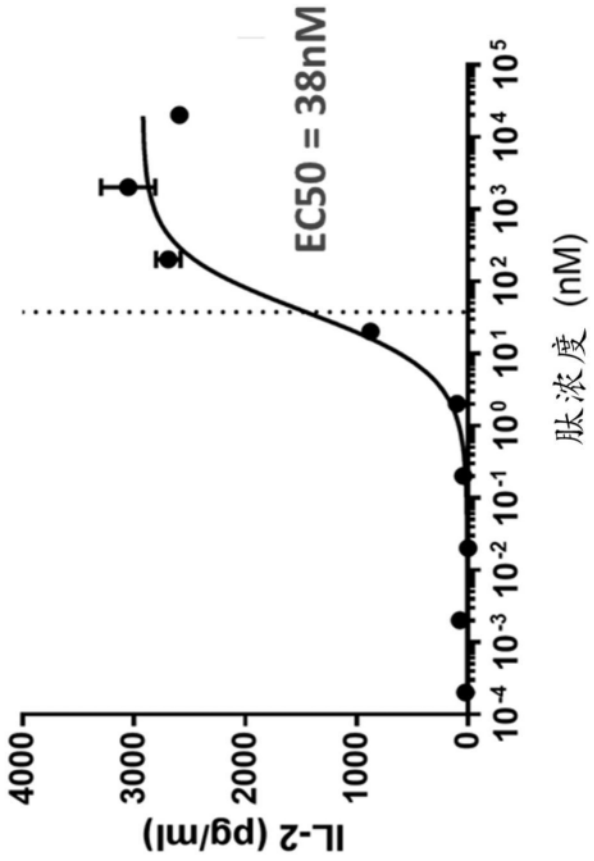

EC50 = 38nM
IL-2 (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3} 10^{4} 10^{5}
肽浓度 (nM)

图12A

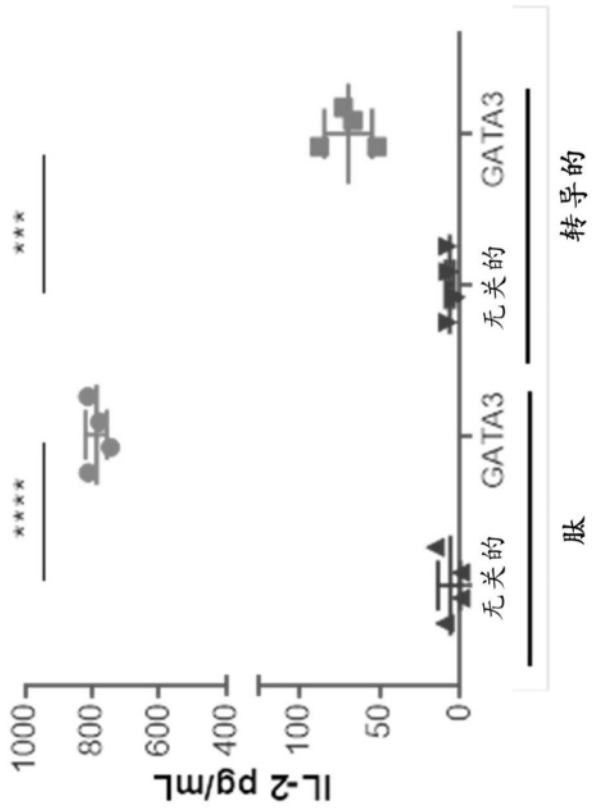

IL-2 pg/mL
1000
800
600
400
100
50
0
****
***
无关的
GATA3
无关的
GATA3
肽
转导的

图12B

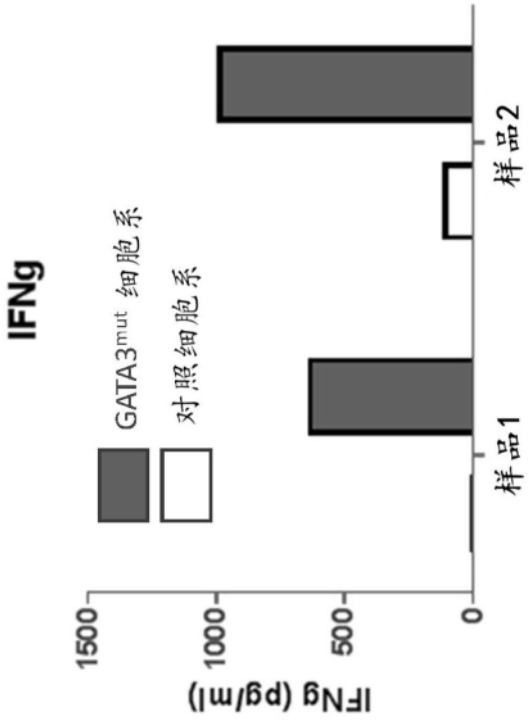

IFNg
GATA3mut 细胞系
对照细胞系
IFNg (pg/ml)
1500
1000
500
0
样品1
样品2

图12C

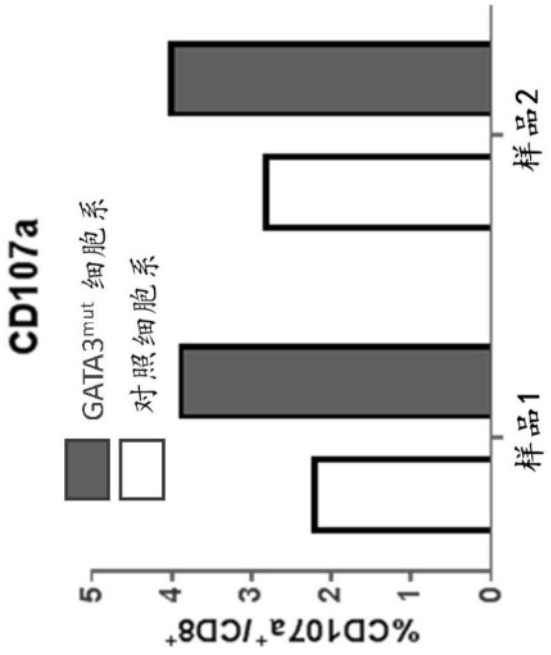


图12D

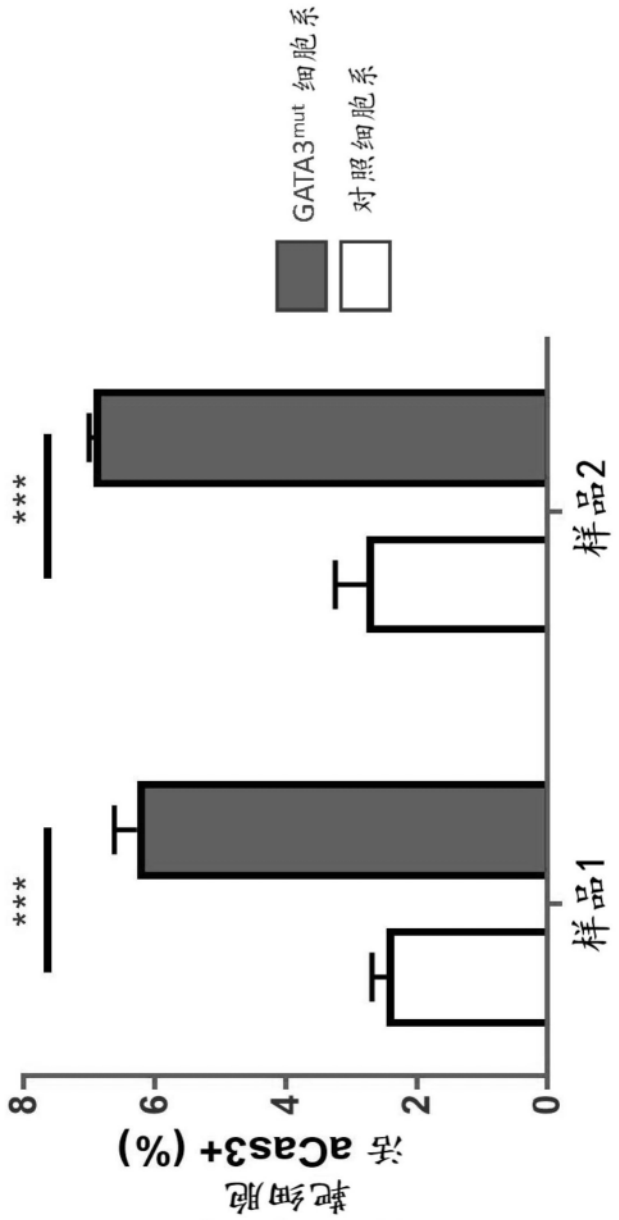


图12E

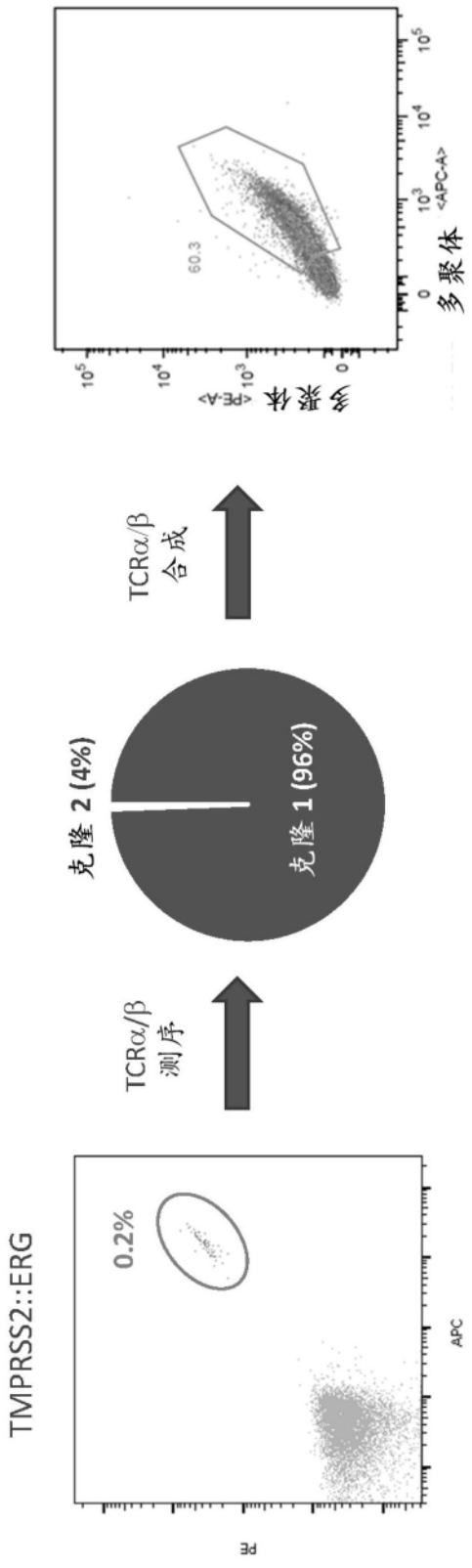

TMPRSS2::ERG
0.2%
PE
APC
TCRα/β
测序
克隆 2 (4%)
克隆 1 (96%)
TCRα/β
合成
多聚体
60.3
多聚体
<APC-A>

图13

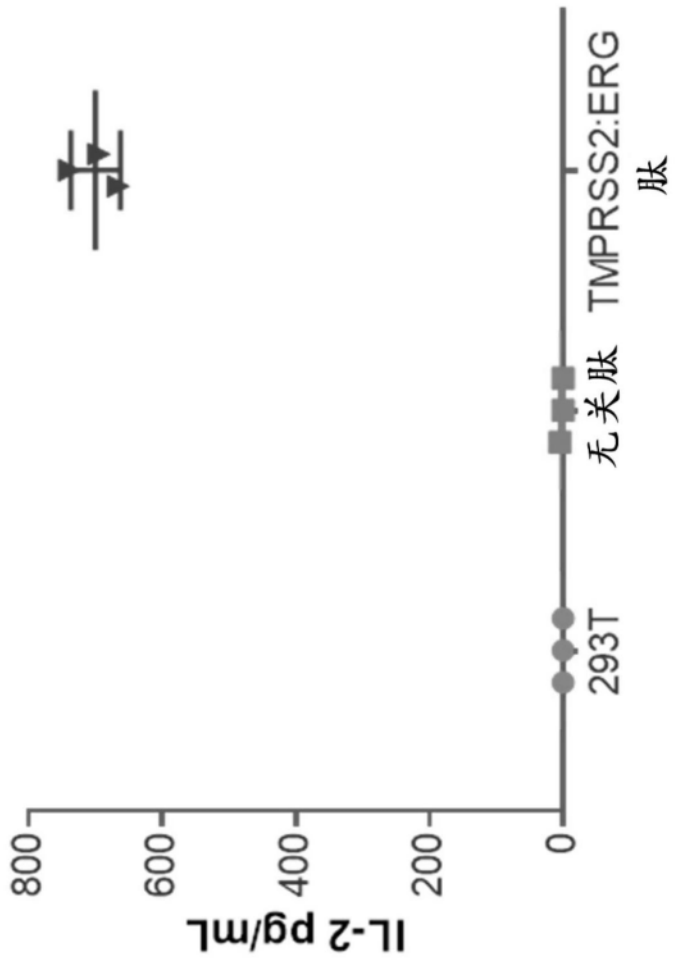


图14

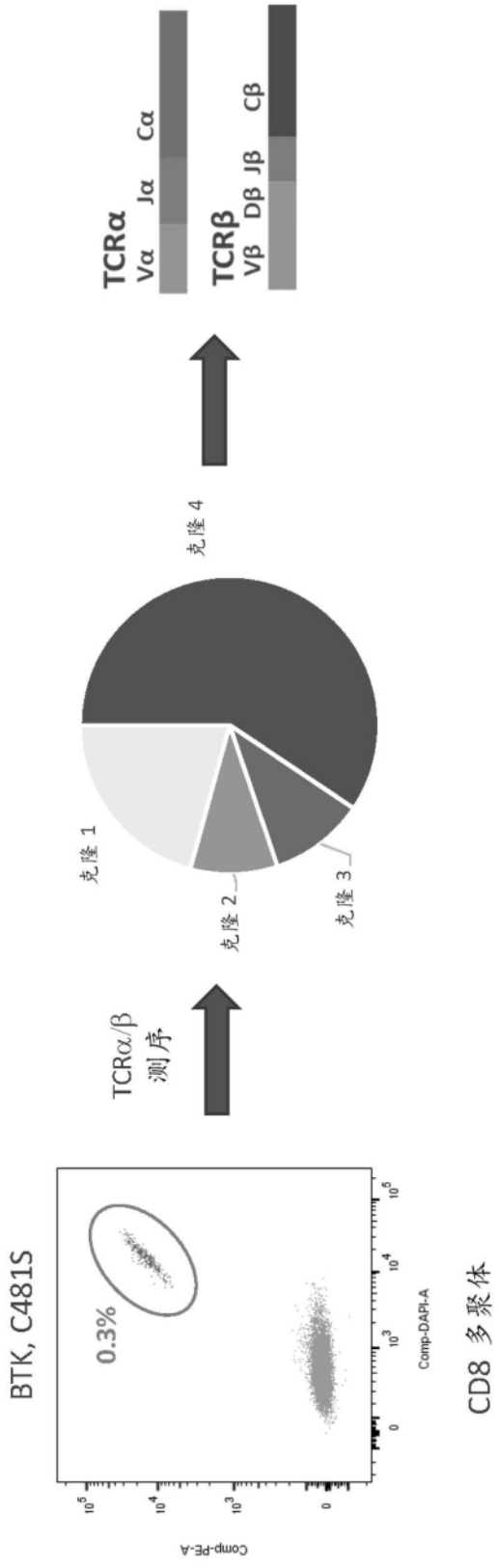

BTK, C481S
0.3%
Comp-PE-A
Comp-DAPI-A
CD8 多聚体
TCRα/β
测序
克隆 1
克隆 2
克隆 3
克隆 4
TCRα
Vα Jα Cα
TCRβ
Vβ Dβ Jβ Cβ

图15

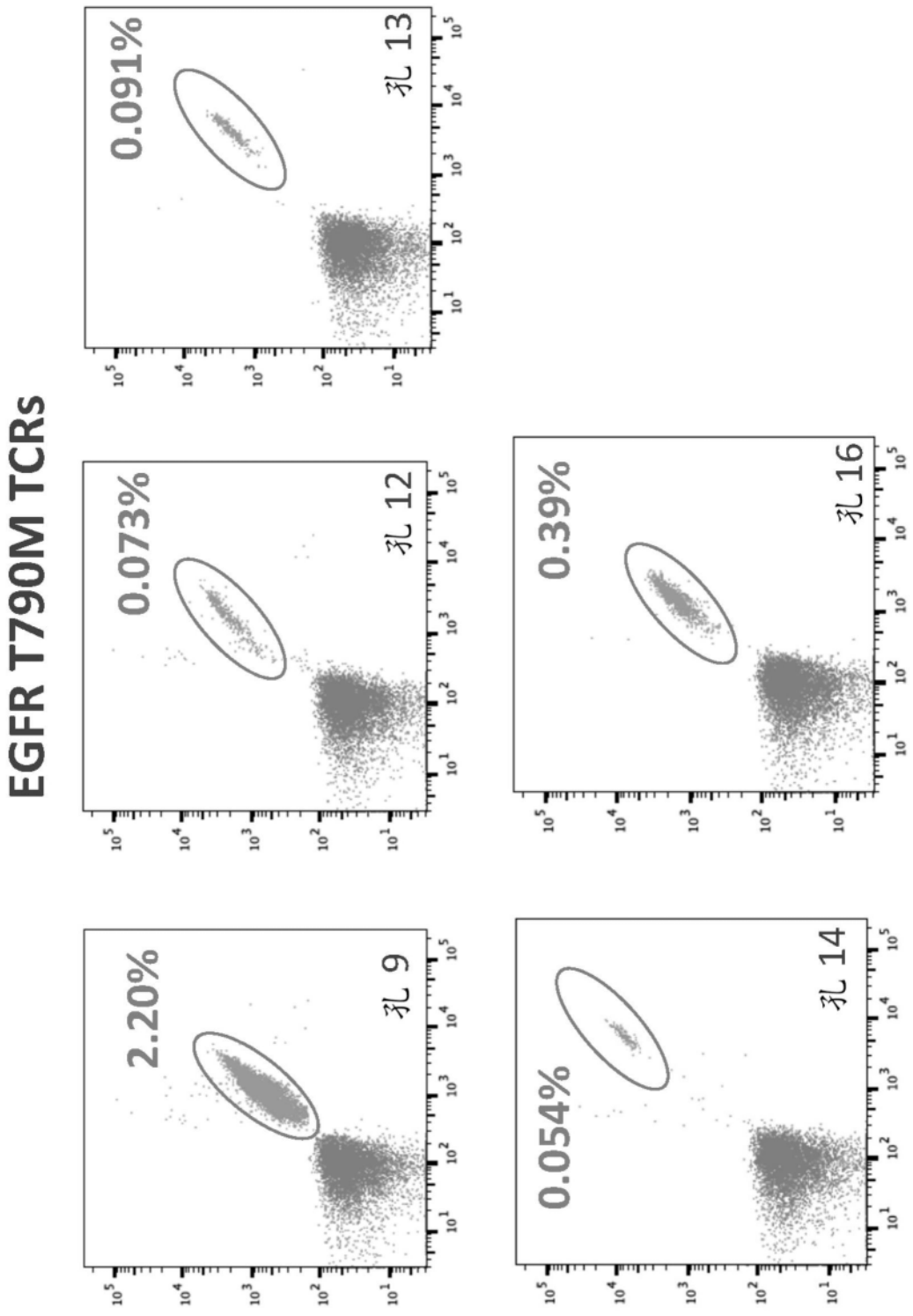


图16A

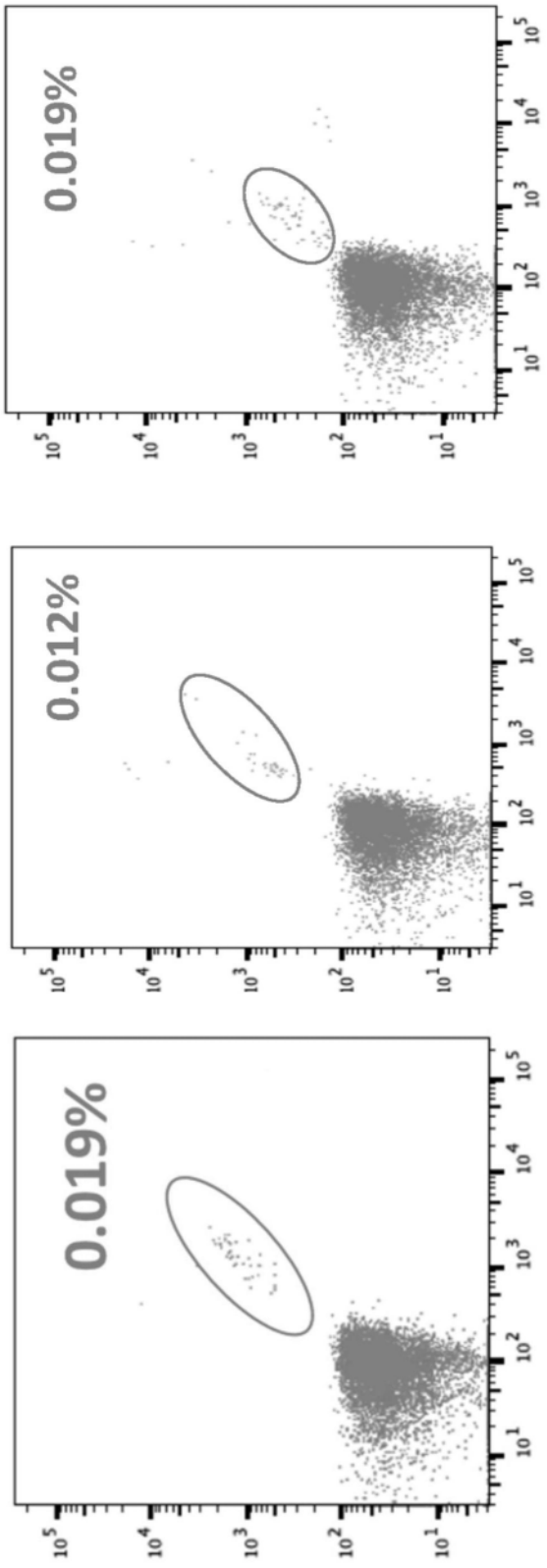


图16B