



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115244075 A

(43) 申请公布日 2022. 10. 25

(21) 申请号 202180016761.4

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

(22) 申请日 2021.02.26

专利代理师 王达佐 洪欣

(30) 优先权数据

62/981,856 2020.02.26 US

(51) Int. Cl.

C07K 14/725 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 38/17 (2006.01)

2022.08.25

C07K 14/82 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

G12N 15/62 (2006.01)

PCT/US2021/019775 2021.02.26

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/173902 EN 2021.09.02

(71) 申请人 美国卫生和人力服务部

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 诺姆·莱文 拉米·约瑟夫

比曼·C·帕里亚

史蒂文·A·罗森伯格

权利要求书32页 说明书68页

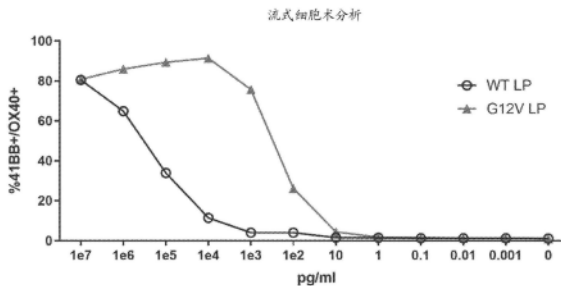
序列表124页 附图20页

## (54) 发明名称

针对含有G12V突变的RAS的HLA II类限制性T细胞受体

## (57) 摘要

公开了分离的或纯化的T细胞受体 (TCR), 其中所述TCR对于人类白细胞抗原 (HLA) II类分子呈递的突变的RAS氨基酸序列具有抗原特异性。还提供了相关的多肽及蛋白质, 以及相关的核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群及药物组合。还公开了检测哺乳动物中癌症存在的方法, 以及治疗或预防哺乳动物中癌症的方法。



1. 分离的或纯化的T细胞受体 (TCR), 其包含以下的氨基酸序列:

- (a) 全部SEQ ID NO:1-3,
- (b) 全部SEQ ID NO:4-6,
- (c) 全部SEQ ID NO:31-33,
- (d) 全部SEQ ID NO:34-36,
- (e) 全部SEQ ID NO:1-6, 或
- (f) 全部SEQ ID NO:31-36,

其中所述TCR对由人类白细胞抗原 (HLA) II类分子呈递的突变的人类RAS氨基酸序列具有抗原特异性, 以及

其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS)、突变的人类Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (HRAS) 或突变的人类成神经细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (NRAS) 氨基酸序列。

2. 如权利要求1所述的分离的或纯化的TCR, 其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为SEQ ID NO:30。

3. 如权利要求1或2所述的分离的或纯化的TCR, 其中所述TCR对SEQ ID NO:27的野生型人类RAS氨基酸序列不具有抗原特异性。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其中所述HLAII类分子为HLA-DP分子。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其中所述HLAII类分子为HLA-DPB1分子。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其中所述HLAII类分子为HLA-DPB1\*03:01分子。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其包含以下的氨基酸序列:

- (i) 与SEQ ID NO:7的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (ii) 与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (iii) 与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (iv) 与SEQ ID NO:63的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (v) 与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (vi) 与SEQ ID NO:64的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (vii) 与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (viii) 与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (ix) 与SEQ ID NO:37的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (x) 与SEQ ID NO:38的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (xi) 与SEQ ID NO:69的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (xii) 与SEQ ID NO:70的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (xiii) 与SEQ ID NO:71的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (xiv) 与SEQ ID NO:47的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (xv) 与SEQ ID NO:48的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,
- (xvi) 与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,

(xvii) 与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xviii) 与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xix) 与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xx) 与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xxi) 与SEQ ID NO:72的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xxii) 与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xxiii) 与SEQ ID NO:102的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,或  
(xxxix) (i) 及 (iii) 两者; (i) 及 (vi) 两者; (i) 及 (vii) 两者; (i) 及 (viii) 两者; (ii) 及 (iii) 两者; (ii) 及 (vi) 两者; (ii) 及 (vii) 两者; (ii) 及 (viii) 两者; (iii) 及 (iv) 两者; (iii) 及 (v) 两者; (iv) 及 (vi) 两者; (iv) 及 (vii) 两者; (iv) 及 (viii) 两者; (v) 及 (vi) 两者; (v) 及 (vii) 两者; (v) 及 (viii) 两者; (ix) 及 (x) 两者; (ix) 及 (xi) 两者; (ix) 及 (xii) 两者; (ix) 及 (xiii) 两者; (xiv) 及 (xv) 两者; (xvi) 及 (xvii) 两者; (xviii) 及 (xix) 两者; (xviii) 及 (xx) 两者; (xxi) 及 (xxii) 两者;或 (xxi) 及 (xxiii) 两者。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的分离的或纯化的TCR,其包含以下的氨基酸序列:

(i) SEQ ID NO:7,  
(ii) SEQ ID NO:129,  
(iii) SEQ ID NO:8,  
(iv) SEQ ID NO:63,  
(v) SEQ ID NO:130,  
(vi) SEQ ID NO:64,  
(vii) SEQ ID NO:65,  
(viii) SEQ ID NO:66,  
(ix) SEQ ID NO:37,  
(x) SEQ ID NO:38,  
(xi) SEQ ID NO:69,  
(xii) SEQ ID NO:70,  
(xiii) SEQ ID NO:71,  
(xiv) SEQ ID NO:47,  
(xv) SEQ ID NO:48,  
(xvi) SEQ ID NO:49,  
(xvii) SEQ ID NO:50,  
(xviii) SEQ ID NO:67,  
(xix) SEQ ID NO:68,  
(xx) SEQ ID NO:76,  
(xxi) SEQ ID NO:72,  
(xxii) SEQ ID NO:73,  
(xxiii) SEQ ID NO:102,或

(xxxix) (i) 及 (iii) 两者; (i) 及 (vi) 两者; (i) 及 (vii) 两者; (i) 及 (viii) 两者; (ii) 及 (iii) 两者; (ii) 及 (vi) 两者; (ii) 及 (vii) 两者; (ii) 及 (viii) 两者; (iii) 及 (iv) 两者;

(iii) 及 (v) 两者; (iv) 及 (vi) 两者; (iv) 及 (vii) 两者; (iv) 及 (viii) 两者; (v) 及 (vi) 两者; (v) 及 (vii) 两者; (v) 及 (viii) 两者; (ix) 及 (x) 两者; (ix) 及 (xi) 两者; (ix) 及 (xii) 两者; (ix) 及 (xiii) 两者; (xiv) 及 (xv) 两者; (xvi) 及 (xvii) 两者; (xviii) 及 (xix) 两者; (xviii) 及 (xx) 两者; (xxi) 及 (xxii) 两者; 或 (xxi) 及 (xxiii) 两者。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其还包含:

(a)  $\alpha$ 链恒定区, 其包含与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列, 其中:

(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b)  $\beta$ 链恒定区, 其包含与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列, 其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys; 或

(c) (a) 及 (b) 两者。

10. 如权利要求1-8中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其还包含:

(a) 含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的 $\alpha$ 链恒定区, 其中:

(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的 $\beta$ 链恒定区, 其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys; 或

(c) (a) 及 (b) 两者。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其包含:

(a) 含有与SEQ ID NO:21的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有与SEQ ID NO:131的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(c) 含有与SEQ ID NO:22的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;

(d) 含有与SEQ ID NO:79的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

- (iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (e) 含有与SEQ ID NO:134的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (f) 含有与SEQ ID NO:80的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;
- (g) 含有与SEQ ID NO:85的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;
- (h) 含有与SEQ ID NO:88的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;
- (i) 含有与SEQ ID NO:41的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (j) 含有与SEQ ID NO:42的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;
- (k) 含有与SEQ ID NO:105的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys;
- (l) 含有与SEQ ID NO:110的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;
- (m) 含有与SEQ ID NO:113的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;
- (n) (a) 及 (c) 两者; (a) 及 (g) 两者; (b) 及 (c) 两者; (b) 及 (g) 两者; (d) 及 (f) 两者; (d) 及 (h) 两者; (e) 及 (f) 两者; 或 (e) 及 (h) 两者;
- (o) (i) 及 (j) 两者; (i) 及 (k) 两者; (i) 及 (l) 两者; 或 (i) 及 (m) 两者;
- (p) 含有与SEQ ID NO:55的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (q) 含有与SEQ ID NO:56的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;
- (r) 含有与SEQ ID NO:93的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

- (iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (s) 含有与SEQ ID NO:94的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;
- (t) 含有与SEQ ID NO:99的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:99的位置172处的X为Ser或Cys;
- (u) 含有与SEQ ID NO:57的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链,其中:
  - (i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (v) 含有与SEQ ID NO:58的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;
- (w) 含有与SEQ ID NO:116的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链,其中:
  - (i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (x) 含有与SEQ ID NO:117的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys;
- (y) 含有与SEQ ID NO:122的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys;
- (z) (p) 及 (q) 两者; (r) 及 (s) 两者;或 (r) 及 (t) 两者;
- (aa) (u) 及 (v) 两者; (w) 及 (x) 两者;或 (w) 及 (y) 两者;
- (bb) 含有与SEQ ID NO:23的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (cc) 含有与SEQ ID NO:133的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (dd) 含有与SEQ ID NO:24的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (ee) 含有与SEQ ID NO:83的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (ff) 含有与SEQ ID NO:136的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (gg) 含有与SEQ ID NO:84的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (hh) 含有与SEQ ID NO:87的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (ii) 含有与SEQ ID NO:90的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (jj) 含有与SEQ ID NO:77的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (kk) 含有与SEQ ID NO:132的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (ll) 含有与SEQ ID NO:78的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (mm) 含有与SEQ ID NO:81的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (nn) 含有与SEQ ID NO:135的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (oo) 含有与SEQ ID NO:82的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (pp) 含有与SEQ ID NO:86的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;

(qq) 含有与SEQ ID NO:89的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(rr) 含有与SEQ ID NO:39的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(ss) 含有与SEQ ID NO:40的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(tt) 含有与SEQ ID NO:107的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(uu) 含有与SEQ ID NO:112的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(vv) 含有与SEQ ID NO:115的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(ww) 含有与SEQ ID NO:103的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(xx) 含有与SEQ ID NO:104的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(yy) 含有与SEQ ID NO:106的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(zz) 含有与SEQ ID NO:111的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(aaa) 含有与SEQ ID NO:114的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(bbb) (bb) 及 (dd) 两者；(cc) 及 (dd) 两者；(ee) 及 (gg) 两者；(ff) 及 (gg) 两者；(bb) 及 (hh) 两者；(cc) 及 (hh) 两者；(ee) 及 (ii) 两者；或 (ff) 及 (ii) 两者；  
(ccc) (jj) 及 (ll) 两者；(kk) 及 (ll) 两者；(mm) 及 (oo) 两者；(nn) 及 (oo) 两者；(jj) 及 (pp) 两者；(kk) 及 (pp) 两者；(mm) 及 (qq) 两者；或 (nn) 及 (qq) 两者；  
(ddd) (rr) 及 (ss) 两者；(rr) 及 (tt) 两者；(rr) 及 (uu) 两者；或 (rr) 及 (vv) 两者；  
(eee) (ww) 及 (xx) 两者；(ww) 及 (yy) 两者；(ww) 及 (zz) 两者；或 (ww) 及 (aaa) 两者；  
(fff) 含有与SEQ ID NO:51的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(ggg) 含有与SEQ ID NO:52的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(hhh) 含有与SEQ ID NO:97的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(iii) 含有与SEQ ID NO:98的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(jjj) 含有与SEQ ID NO:101的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(kkk) 含有与SEQ ID NO:91的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(lll) 含有与SEQ ID NO:92的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(mmm) 含有与SEQ ID NO:95的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(nnn) 含有与SEQ ID NO:96的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(ooo) 含有与SEQ ID NO:100的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(ppp) 含有与SEQ ID NO:53的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(qqq) 含有与SEQ ID NO:54的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(rrr) 含有与SEQ ID NO:120的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(sss) 含有与SEQ ID NO:121的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(ttt) 含有与SEQ ID NO:124的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(uuu) 含有与SEQ ID NO:108的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(vvv) 含有与SEQ ID NO:109的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(www) 含有与SEQ ID NO:118的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链；  
(xxx) 含有与SEQ ID NO:119的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(yyy) 含有与SEQ ID NO:123的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链；  
(zzz) (fff) 及 (ggg) 两者；(hhh) 及 (iii) 两者；或 (hhh) 及 (jjj) 两者；  
(aaaa) (kkk) 及 (lll) 两者；(mmm) 及 (nnn) 两者；或 (mmm) 及 (ooo) 两者；

(bbbb) (ppp) 及 (qqq) 两者; (rrr) 及 (sss) 两者; 或 (rrr) 及 (ttt) 两者; 或 (cccc) (uuu) 及 (vvv) 两者; (www) 及 (xxx) 两者; 或 (www) 及 (yyy) 两者。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的分离的或纯化的TCR, 其包含:

(a) 含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(c) 含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;

(d) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(e) 含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(f) 含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;

(g) 含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;

(h) 含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;

(i) 含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(j) 含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;

(k) 含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为

Ser或Cys;

(l) 含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;

(m) 含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;

(n) (a) 及(c) 两者;(a) 及(g) 两者;(b) 及(c) 两者;(b) 及(g) 两者;(d) 及(f) 两者;(d) 及(h) 两者;(e) 及(f) 两者;或(e) 及(h) 两者;

(o) (i) 及(j) 两者;(i) 及(k) 两者;(i) 及(l) 两者;或(i) 及(m) 两者;

(p) 含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:

(i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(q) 含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;

(r) 含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:

(i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(s) 含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;

(t) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:99的位置172处的X为Ser或Cys;

(u) 含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:

(i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(v) 含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;

(w) 含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:

(i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(x) 含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys;

(y) 含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为

Ser或Cys;

(z) (p) 及 (q) 两者; (r) 及 (s) 两者; 或 (r) 及 (t) 两者;

(aa) (u) 及 (v) 两者; (w) 及 (x) 两者; 或 (w) 及 (y) 两者;

(bb) 含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(cc) 含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(dd) 含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(ee) 含有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(ff) 含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(gg) 含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(hh) 含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(ii) 含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(jj) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(kk) 含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(ll) 含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(mm) 含有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(nn) 含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(oo) 含有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(pp) 含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(qq) 含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(rr) 含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(ss) 含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(tt) 含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(uu) 含有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(vv) 含有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(ww) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(xx) 含有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(yy) 含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(zz) 含有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(aaa) 含有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(bbb) (bb) 及 (dd) 两者; (cc) 及 (dd) 两者; (ee) 及 (gg) 两者; (ff) 及 (gg) 两者; (bb) 及 (hh) 两者; (cc) 及 (hh) 两者; (ee) 及 (ii) 两者; 或 (ff) 及 (ii) 两者;

(ccc) (jj) 及 (ll) 两者; (kk) 及 (ll) 两者; (mm) 及 (oo) 两者; (nn) 及 (oo) 两者; (jj) 及 (pp) 两者; (kk) 及 (pp) 两者; (mm) 及 (qq) 两者; 或 (nn) 及 (qq) 两者;

(ddd) (rr) 及 (ss) 两者; (rr) 及 (tt) 两者; (rr) 及 (uu) 两者; 或 (rr) 及 (vv) 两者;

(eee) (ww) 及 (xx) 两者; (ww) 及 (yy) 两者; (ww) 及 (zz) 两者; 或 (ww) 及 (aaa) 两者;

(fff) 含有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(ggg) 含有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(hhh) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;

(iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的 $\beta$ 链;

(jjj) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的β链；  
(kkk) 含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的α链；  
(lll) 含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的β链；  
(mmm) 含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的α链；  
(nnn) 含有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的β链；  
(ooo) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的β链；  
(ppp) 含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的α链；  
(qqq) 含有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的β链；  
(rrr) 含有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的α链；  
(sss) 含有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的β链；  
(ttt) 含有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的β链；  
(uuu) 含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的α链；  
(vvv) 含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的β链；  
(www) 含有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的α链；  
(xxx) 含有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的β链；  
(yyy) 含有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的β链；  
(zzz) (fff) 及 (ggg) 两者；(hhh) 及 (iii) 两者；或 (hhh) 及 (jjj) 两者；  
(aaaa) (kkk) 及 (lll) 两者；(mmm) 及 (nnn) 两者；或 (mmm) 及 (ooo) 两者；  
(bbbb) (ppp) 及 (qqq) 两者；(rrr) 及 (sss) 两者；或 (rrr) 及 (ttt) 两者；或  
(cccc) (uuu) 及 (vvv) 两者；(www) 及 (xxx) 两者；或 (www) 及 (yyy) 两者。

13. 分离的或纯化的多肽，其包含权利要求1-12中任一项所述的TCR的功能部分，其中所述功能部分包含以下的氨基酸序列：

- (a) 全部SEQ ID NO:1-3，
- (b) 全部SEQ ID NO:4-6，
- (c) 全部SEQ ID NO:31-33，
- (d) 全部SEQ ID NO:34-36，
- (e) 全部SEQ ID NO:1-6，或
- (f) 全部SEQ ID NO:31-36。

14. 如权利要求13所述的分离的或纯化的多肽，其中所述功能部分包含以下的氨基酸序列：

- (i) 与SEQ ID NO:7的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (ii) 与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (iii) 与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (iv) 与SEQ ID NO:63的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (v) 与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (vi) 与SEQ ID NO:64的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (vii) 与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (viii) 与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，
- (ix) 与SEQ ID NO:37的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列，

(x) 与SEQ ID NO:38的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xi) 与SEQ ID NO:69的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xii) 与SEQ ID NO:70的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xiii) 与SEQ ID NO:71的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xiv) 与SEQ ID NO:47的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xv) 与SEQ ID NO:48的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xvi) 与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xvii) 与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xviii) 与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xix) 与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xx) 与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xxi) 与SEQ ID NO:72的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xxii) 与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,  
(xxiii) 与SEQ ID NO:102的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,或

(xxxix) (i) 及 (iii) 两者; (i) 及 (vi) 两者; (i) 及 (vii) 两者; (i) 及 (viii) 两者; (ii) 及 (iii) 两者; (ii) 及 (vi) 两者; (ii) 及 (vii) 两者; (ii) 及 (viii) 两者; (iii) 及 (iv) 两者; (iii) 及 (v) 两者; (iv) 及 (vi) 两者; (iv) 及 (vii) 两者; (iv) 及 (viii) 两者; (v) 及 (vi) 两者; (v) 及 (vii) 两者; (v) 及 (viii) 两者; (ix) 及 (x) 两者; (ix) 及 (xi) 两者; (ix) 及 (xii) 两者; (ix) 及 (xiii) 两者; (xiv) 及 (xv) 两者; (xvi) 及 (xvii) 两者; (xviii) 及 (xix) 两者; (xviii) 及 (xx) 两者; (xxi) 及 (xxii) 两者; 或 (xxi) 及 (xxiii) 两者。

15. 如权利要求13所述的分离的或纯化的多肽, 其中所述功能部分包含以下的氨基酸序列:

(i) SEQ ID NO:7,  
(ii) SEQ ID NO:129,  
(iii) SEQ ID NO:8,  
(iv) SEQ ID NO:63,  
(v) SEQ ID NO:130,  
(vi) SEQ ID NO:64,  
(vii) SEQ ID NO:65,  
(viii) SEQ ID NO:66,  
(ix) SEQ ID NO:37,  
(x) SEQ ID NO:38,  
(xi) SEQ ID NO:69,  
(xii) SEQ ID NO:70,  
(xiii) SEQ ID NO:71,  
(xiv) SEQ ID NO:47,  
(xv) SEQ ID NO:48,  
(xvi) SEQ ID NO:49,  
(xvii) SEQ ID NO:50,

(xviii) SEQ ID NO:67,  
(xix) SEQ ID NO:68,  
(xx) SEQ ID NO:76,  
(xxi) SEQ ID NO:72,  
(xxii) SEQ ID NO:73,  
(xxiii) SEQ ID NO:102,或

(xxxix) (i) 及 (iii) 两者; (i) 及 (vi) 两者; (i) 及 (vii) 两者; (i) 及 (viii) 两者; (ii) 及 (iii) 两者; (ii) 及 (vi) 两者; (ii) 及 (vii) 两者; (ii) 及 (viii) 两者; (iii) 及 (iv) 两者; (iii) 及 (v) 两者; (iv) 及 (vi) 两者; (iv) 及 (vii) 两者; (iv) 及 (viii) 两者; (v) 及 (vi) 两者; (v) 及 (vii) 两者; (v) 及 (viii) 两者; (ix) 及 (x) 两者; (ix) 及 (xi) 两者; (ix) 及 (xii) 两者; (ix) 及 (xiii) 两者; (xiv) 及 (xv) 两者; (xvi) 及 (xvii) 两者; (xviii) 及 (xix) 两者; (xviii) 及 (xx) 两者; (xxi) 及 (xxii) 两者; 或 (xxi) 及 (xxiii) 两者。

16. 如权利要求13-15中任一项所述的分离的或纯化的多肽,其还包含:

(a) 与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,其中:

(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列,其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys;或

(c) (a) 及 (b) 两者。

17. 如权利要求13-15中任一项所述的分离的或纯化的多肽,其还包含:

(a) SEQ ID NO:17的氨基酸序列,其中:

(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) SEQ ID NO:18的氨基酸序列,其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys;或

(c) (a) 及 (b) 两者。

18. 如权利要求13-17中任一项所述的分离的或纯化的多肽,其包含:

(a) 含有与SEQ ID NO:21的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:

(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有与SEQ ID NO:131的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:

(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

- (iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (c) 含有与SEQ ID NO:22的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;
- (d) 含有与SEQ ID NO:79的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (e) 含有与SEQ ID NO:134的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (f) 含有与SEQ ID NO:80的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;
- (g) 含有与SEQ ID NO:85的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;
- (h) 含有与SEQ ID NO:88的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;
- (i) 含有与SEQ ID NO:41的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (j) 含有与SEQ ID NO:42的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;
- (k) 含有与SEQ ID NO:105的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys;
- (l) 含有与SEQ ID NO:110的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;
- (m) 含有与SEQ ID NO:113的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;
- (n) (a) 及(c) 两者;(a) 及(g) 两者;(b) 及(c) 两者;(b) 及(g) 两者;(d) 及(f) 两者;(d) 及(h) 两者;(e) 及(f) 两者;或(e) 及(h) 两者;
- (o) (i) 及(j) 两者;(i) 及(k) 两者;(i) 及(l) 两者;或(i) 及(m) 两者;
- (p) 含有与SEQ ID NO:55的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
- (i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

- (iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (q) 含有与SEQ ID NO:56的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;
- (r) 含有与SEQ ID NO:93的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链,其中:
- (i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (s) 含有与SEQ ID NO:94的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;
- (t) 含有与SEQ ID NO:99的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:99的位置172处的X为Ser或Cys;
- (u) 含有与SEQ ID NO:57的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链,其中:
- (i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (v) 含有与SEQ ID NO:58的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;
- (w) 含有与SEQ ID NO:116的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链,其中:
- (i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (x) 含有与SEQ ID NO:117的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys;
- (y) 含有与SEQ ID NO:122的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链,其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys;
- (z) (p) 及 (q) 两者; (r) 及 (s) 两者;或 (r) 及 (t) 两者;
- (aa) (u) 及 (v) 两者; (w) 及 (x) 两者;或 (w) 及 (y) 两者;
- (bb) 含有与SEQ ID NO:23的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (cc) 含有与SEQ ID NO:133的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (dd) 含有与SEQ ID NO:24的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (ee) 含有与SEQ ID NO:83的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (ff) 含有与SEQ ID NO:136的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;
- (gg) 含有与SEQ ID NO:84的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (hh) 含有与SEQ ID NO:87的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (ii) 含有与SEQ ID NO:90的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的β链;
- (jj) 含有与SEQ ID NO:77的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的α链;

(kk) 含有与SEQ ID NO:132的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(ll) 含有与SEQ ID NO:78的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(mm) 含有与SEQ ID NO:81的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(nn) 含有与SEQ ID NO:135的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(oo) 含有与SEQ ID NO:82的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(pp) 含有与SEQ ID NO:86的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(qq) 含有与SEQ ID NO:89的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(rr) 含有与SEQ ID NO:39的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(ss) 含有与SEQ ID NO:40的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(tt) 含有与SEQ ID NO:107的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(uu) 含有与SEQ ID NO:112的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(vv) 含有与SEQ ID NO:115的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(ww) 含有与SEQ ID NO:103的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(xx) 含有与SEQ ID NO:104的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(yy) 含有与SEQ ID NO:106的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(zz) 含有与SEQ ID NO:111的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(aaa) 含有与SEQ ID NO:114的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(bbb) (bb) 及 (dd) 两者；(cc) 及 (dd) 两者；(ee) 及 (gg) 两者；(ff) 及 (gg) 两者；(bb) 及 (hh) 两者；(cc) 及 (hh) 两者；(ee) 及 (ii) 两者；或 (ff) 及 (ii) 两者；  
(ccc) (jj) 及 (ll) 两者；(kk) 及 (ll) 两者；(mm) 及 (oo) 两者；(nn) 及 (oo) 两者；(jj) 及 (pp) 两者；(kk) 及 (pp) 两者；(mm) 及 (qq) 两者；或 (nn) 及 (qq) 两者；  
(ddd) (rr) 及 (ss) 两者；(rr) 及 (tt) 两者；(rr) 及 (uu) 两者；或 (rr) 及 (vv) 两者；  
(eee) (ww) 及 (xx) 两者；(ww) 及 (yy) 两者；(ww) 及 (zz) 两者；或 (ww) 及 (aaa) 两者；  
(fff) 含有与SEQ ID NO:51的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(ggg) 含有与SEQ ID NO:52的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(hhh) 含有与SEQ ID NO:97的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(iii) 含有与SEQ ID NO:98的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(jjj) 含有与SEQ ID NO:101的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(kkk) 含有与SEQ ID NO:91的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(lll) 含有与SEQ ID NO:92的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(mmm) 含有与SEQ ID NO:95的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(nnn) 含有与SEQ ID NO:96的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(ooo) 含有与SEQ ID NO:100的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(ppp) 含有与SEQ ID NO:53的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(qqq) 含有与SEQ ID NO:54的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(rrr) 含有与SEQ ID NO:120的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；  
(sss) 含有与SEQ ID NO:121的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(ttt) 含有与SEQ ID NO:124的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链；  
(uuu) 含有与SEQ ID NO:108的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链；

(vvv) 含有与SEQ ID NO:109的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(www) 含有与SEQ ID NO:118的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(xxx) 含有与SEQ ID NO:119的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(yyy) 含有与SEQ ID NO:123的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(zzz) (fff) 及 (ggg) 两者; (hhh) 及 (iii) 两者; 或 (hhh) 及 (jjj) 两者;  
(aaaa) (kkk) 及 (lll) 两者; (mmm) 及 (nnn) 两者; 或 (mmm) 及 (ooo) 两者;  
(bbbb) (ppp) 及 (qqq) 两者; (rrr) 及 (sss) 两者; 或 (rrr) 及 (ttt) 两者; 或  
(cccc) (uuu) 及 (vvv) 两者; (www) 及 (xxx) 两者; 或 (www) 及 (yyy) 两者。

19. 如权利要求13-17中任一项所述的分离的或纯化的多肽, 其包含:

(a) 含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(c) 含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;

(d) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(e) 含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(f) 含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;

(g) 含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;

(h) 含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的 $\beta$ 链, 其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;

(i) 含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的 $\alpha$ 链, 其中:

(i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;

- (ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (j) 含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;
- (k) 含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys;
- (l) 含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;
- (m) 含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;
- (n) (a) 及 (c) 两者; (a) 及 (g) 两者; (b) 及 (c) 两者; (b) 及 (g) 两者; (d) 及 (f) 两者; (d) 及 (h) 两者; (e) 及 (f) 两者; 或 (e) 及 (h) 两者;
- (o) (i) 及 (j) 两者; (i) 及 (k) 两者; (i) 及 (l) 两者; 或 (i) 及 (m) 两者;
- (p) 含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
  - (i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (q) 含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;
- (r) 含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
  - (i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (s) 含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;
- (t) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:99的位置172处的X为Ser或Cys;
- (u) 含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
  - (i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (v) 含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的 $\beta$ 链,其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;
- (w) 含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的 $\alpha$ 链,其中:
  - (i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp；  
(iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp；以及  
(iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp；  
(x) 含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的β链，其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys；

(y) 含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的β链，其中SEQ ID NO: 122的位置171处的X为Ser或Cys；

(z) (p) 及 (q) 两者；(r) 及 (s) 两者；或 (r) 及 (t) 两者；

(aa) (u) 及 (v) 两者；(w) 及 (x) 两者；或 (w) 及 (y) 两者；

(bb) 含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的α链；

(cc) 含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的α链；

(dd) 含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的β链；

(ee) 含有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的α链；

(ff) 含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的α链；

(gg) 含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的β链；

(hh) 含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的β链；

(ii) 含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的β链；

(jj) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的α链；

(kk) 含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的α链；

(ll) 含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的β链；

(mm) 含有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的α链；

(nn) 含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的α链；

(oo) 含有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的β链；

(pp) 含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的β链；

(qq) 含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的β链；

(rr) 含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的α链；

(ss) 含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的β链；

(tt) 含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的β链；

(uu) 含有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的β链；

(vv) 含有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的β链；

(ww) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的α链；

(xx) 含有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的β链；

(yy) 含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的β链；

(zz) 含有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的β链；

(aaa) 含有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的β链；

(bbb) (bb) 及 (dd) 两者；(cc) 及 (dd) 两者；(ee) 及 (gg) 两者；(ff) 及 (gg) 两者；(bb) 及 (hh) 两者；(cc) 及 (hh) 两者；(ee) 及 (ii) 两者；或 (ff) 及 (ii) 两者；

(ccc) (jj) 及 (ll) 两者；(kk) 及 (ll) 两者；(mm) 及 (oo) 两者；(nn) 及 (oo) 两者；(jj) 及 (pp) 两者；(kk) 及 (pp) 两者；(mm) 及 (qq) 两者；或 (nn) 及 (qq) 两者；

(ddd) (rr) 及 (ss) 两者; (rr) 及 (tt) 两者; (rr) 及 (uu) 两者; 或 (rr) 及 (vv) 两者;  
(eee) (ww) 及 (xx) 两者; (ww) 及 (yy) 两者; (ww) 及 (zz) 两者; 或 (ww) 及 (aaa) 两者;  
(fff) 含有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(ggg) 含有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(hhh) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(jjj) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(kkk) 含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(lll) 含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(mmm) 含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(nnn) 含有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(ooo) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(ppp) 含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(qqq) 含有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(rrr) 含有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(sss) 含有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(ttt) 含有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(uuu) 含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(vvv) 含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(www) 含有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的 $\alpha$ 链;  
(xxx) 含有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(yyy) 含有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的 $\beta$ 链;  
(zzz) (fff) 及 (ggg) 两者; (hhh) 及 (iii) 两者; 或 (hhh) 及 (jjj) 两者;  
(aaaa) (kkk) 及 (lll) 两者; (mmm) 及 (nnn) 两者; 或 (mmm) 及 (ooo) 两者;  
(bbbb) (ppp) 及 (qqq) 两者; (rrr) 及 (sss) 两者; 或 (rrr) 及 (ttt) 两者; 或  
(cccc) (uuu) 及 (vvv) 两者; (www) 及 (xxx) 两者; 或 (www) 及 (yyy) 两者。

20. 分离的或纯化的蛋白质, 其包含至少一种权利要求13-19中任一项所述的多肽。

21. 如权利要求20所述的分离的或纯化的蛋白质, 其包含:

(a) 含有SEQ ID NO:1-3的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:4-6的氨基酸序列的第二多肽链; 或

(b) 含有SEQ ID NO:31-33的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:34-36的氨基酸序列的第二多肽链。

22. 如权利要求20或21所述的分离的或纯化的蛋白质, 其包含:

(i) 含有与SEQ ID NO:7的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第一多肽链及含有与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;

(ii) 含有与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第一多肽链及含有与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;

(iii) 含有与SEQ ID NO:63的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第一多肽链及含有与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;



及含有与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxiv) 含有与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第一多肽链及含有与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxv) 含有与SEQ ID NO:72的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第一多肽链及含有与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；或

(xxvi) 含有与SEQ ID NO:72的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第一多肽链及含有与SEQ ID NO:102的氨基酸序列至少99%相同的氨基酸序列的第二多肽链。

23. 如权利要求20或21所述的分离的或纯化的蛋白质,其包含:

(i) 含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链；

(ii) 含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链；

(iii) 含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链；

(iv) 含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链；

(v) 含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链；

(vi) 含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链；

(vii) 含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链；

(viii) 含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链；

(ix) 含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链；

(x) 含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链；

(xi) 含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链；

(xii) 含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链；

(xiii) 含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链；

(xiv) 含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链；

(xv) 含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链；

(xvi) 含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:66的氨基酸

序列的第二多肽链；

(xvii) 含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的第二多肽链；

(xviii) 含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的第二多肽链；

(xix) 含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的第二多肽链；

(xx) 含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxi) 含有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxii) 含有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxiii) 含有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxiv) 含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的第二多肽链；

(xxv) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的第二多肽链；或

(xxvi) 含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的第二多肽链。

24. 如权利要求20-23中任一项所述的分离的或纯化的蛋白质, 其还包含:

(a) 含有与SEQ ID NO:17的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链, 其中:

(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有与SEQ ID NO:18的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链, 其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys; 或

(c) (a) 及 (b) 两者。

25. 如权利要求20-23中任一项所述的分离的或纯化的蛋白质, 其还包含:

(a) 含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的第一多肽链, 其中:

(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及

(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第二多肽链, 其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys; 或

(c) (a) 及 (b) 两者。

26. 如权利要求20-25中任一项所述的分离的或纯化的蛋白质,其包含:
- (a) 含有与SEQ ID NO:21的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (b) 含有与SEQ ID NO:131的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (c) 含有与SEQ ID NO:22的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;
- (d) 含有与SEQ ID NO:79的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (e) 含有与SEQ ID NO:134的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (f) 含有与SEQ ID NO:80的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;
- (g) 含有与SEQ ID NO:85的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;
- (h) 含有与SEQ ID NO:88的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;
- (i) 含有与SEQ ID NO:41的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;
  - (ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
  - (iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
  - (iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (j) 含有与SEQ ID NO:42的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;
- (k) 含有与SEQ ID NO:105的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys;
- (l) 含有与SEQ ID NO:110的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中

SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;

(m) 含有与SEQ ID NO:113的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;

(n) (a)及(c)两者;(a)及(g)两者;(b)及(c)两者;(b)及(g)两者;(d)及(f)两者;(d)及(h)两者;(e)及(f)两者;或(e)及(h)两者;

(o) (i)及(j)两者;(i)及(k)两者;(i)及(l)两者;或(i)及(m)两者;

(p) 含有与SEQ ID NO:55的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(q) 含有与SEQ ID NO:56的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;

(r) 含有与SEQ ID NO:93的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(s) 含有与SEQ ID NO:94的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;

(t) 含有与SEQ ID NO:99的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:99的位置172处的X为Ser或Cys;

(u) 含有与SEQ ID NO:57的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(v) 含有与SEQ ID NO:58的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;

(w) 含有与SEQ ID NO:116的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(x) 含有与SEQ ID NO:117的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys;

(y) 含有与SEQ ID NO:122的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys;

(z) (p)及(q)两者;(r)及(s)两者;或(r)及(t)两者;

- (aa) (u) 及 (v) 两者; (w) 及 (x) 两者; 或 (w) 及 (y) 两者;
- (bb) 含有与SEQ ID NO:23的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (cc) 含有与SEQ ID NO:133的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (dd) 含有与SEQ ID NO:24的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (ee) 含有与SEQ ID NO:83的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (ff) 含有与SEQ ID NO:136的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (gg) 含有与SEQ ID NO:84的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (hh) 含有与SEQ ID NO:87的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (ii) 含有与SEQ ID NO:90的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (jj) 含有与SEQ ID NO:77的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (kk) 含有与SEQ ID NO:132的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (ll) 含有与SEQ ID NO:78的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (mm) 含有与SEQ ID NO:81的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (nn) 含有与SEQ ID NO:135的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (oo) 含有与SEQ ID NO:82的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (pp) 含有与SEQ ID NO:86的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (qq) 含有与SEQ ID NO:89的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (rr) 含有与SEQ ID NO:39的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (ss) 含有与SEQ ID NO:40的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (tt) 含有与SEQ ID NO:107的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (uu) 含有与SEQ ID NO:112的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (vv) 含有与SEQ ID NO:115的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (ww) 含有与SEQ ID NO:103的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (xx) 含有与SEQ ID NO:104的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (yy) 含有与SEQ ID NO:106的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (zz) 含有与SEQ ID NO:111的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (aaa) 含有与SEQ ID NO:114的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (bbb) (bb) 及 (dd) 两者; (cc) 及 (dd) 两者; (ee) 及 (gg) 两者; (ff) 及 (gg) 两者; (bb) 及 (hh) 两者; (cc) 及 (hh) 两者; (ee) 及 (ii) 两者; 或 (ff) 及 (ii) 两者;
- (ccc) (jj) 及 (ll) 两者; (kk) 及 (ll) 两者; (mm) 及 (oo) 两者; (nn) 及 (oo) 两者; (jj) 及 (pp) 两者; (kk) 及 (pp) 两者; (mm) 及 (qq) 两者; 或 (nn) 及 (qq) 两者;
- (ddd) (rr) 及 (ss) 两者; (rr) 及 (tt) 两者; (rr) 及 (uu) 两者; 或 (rr) 及 (vv) 两者;
- (eee) (ww) 及 (xx) 两者; (ww) 及 (yy) 两者; (ww) 及 (zz) 两者; 或 (ww) 及 (aaa) 两者;
- (fff) 含有与SEQ ID NO:51的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (ggg) 含有与SEQ ID NO:52的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (hhh) 含有与SEQ ID NO:97的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;
- (iii) 含有与SEQ ID NO:98的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (jjj) 含有与SEQ ID NO:101的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链;
- (kkk) 含有与SEQ ID NO:91的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链;

(lll) 含有与SEQ ID NO:92的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(mmm) 含有与SEQ ID NO:95的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链；  
(nnn) 含有与SEQ ID NO:96的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ooo) 含有与SEQ ID NO:100的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ppp) 含有与SEQ ID NO:53的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链；  
(qqq) 含有与SEQ ID NO:54的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(rrr) 含有与SEQ ID NO:120的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链；  
(sss) 含有与SEQ ID NO:121的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ttt) 含有与SEQ ID NO:124的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(uuu) 含有与SEQ ID NO:108的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链；  
(vvv) 含有与SEQ ID NO:109的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(www) 含有与SEQ ID NO:118的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第一多肽链；  
(xxx) 含有与SEQ ID NO:119的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(yyy) 含有与SEQ ID NO:123的氨基酸序列99%相同的氨基酸序列的第二多肽链；  
(zzz) (fff) 及 (ggg) 两者；(hhh) 及 (iii) 两者；或 (hhh) 及 (jjj) 两者；  
(aaaa) (kkk) 及 (lll) 两者；(mmm) 及 (nnn) 两者；或 (mmm) 及 (ooo) 两者；  
(bbbb) (ppp) 及 (qqq) 两者；(rrr) 及 (sss) 两者；或 (rrr) 及 (ttt) 两者；或  
(cccc) (uuu) 及 (vvv) 两者；(www) 及 (xxx) 两者；或 (www) 及 (yyy) 两者。

27. 如权利要求20-25中任一项所述的分离的或纯化的蛋白质,其包含:

(a) 含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(b) 含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(c) 含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;

(d) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(e) 含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

- (iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (f) 含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;
- (g) 含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;
- (h) 含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;
- (i) 含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (j) 含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;
- (k) 含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys;
- (l) 含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;
- (m) 含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;
- (n) (a) 及 (c) 两者; (a) 及 (g) 两者; (b) 及 (c) 两者; (b) 及 (g) 两者; (d) 及 (f) 两者; (d) 及 (h) 两者; (e) 及 (f) 两者; 或 (e) 及 (h) 两者;
- (o) (i) 及 (j) 两者; (i) 及 (k) 两者; (i) 及 (l) 两者; 或 (i) 及 (m) 两者;
- (p) 含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (q) 含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;
- (r) 含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的第一多肽链,其中:
- (i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;
- (ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及
- (iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;
- (s) 含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;
- (t) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:99的位置172处的

X为Ser或Cys;

(u) 含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(v) 含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;

(w) 含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的第一多肽链,其中:

(i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;

(ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及

(iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;

(x) 含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys;

(y) 含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys;

(z) (p) 及 (q) 两者; (r) 及 (s) 两者; 或 (r) 及 (t) 两者;

(aa) (u) 及 (v) 两者; (w) 及 (x) 两者; 或 (w) 及 (y) 两者;

(bb) 含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第一多肽链;

(cc) 含有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的第一多肽链;

(dd) 含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的第二多肽链;

(ee) 含有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的第一多肽链;

(ff) 含有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的第一多肽链;

(gg) 含有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的第二多肽链;

(hh) 含有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的第二多肽链;

(ii) 含有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的第二多肽链;

(jj) 含有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第一多肽链;

(kk) 含有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的第一多肽链;

(ll) 含有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的第二多肽链;

(mm) 含有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第一多肽链;

(nn) 含有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的第一多肽链;

(oo) 含有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽链;

(pp) 含有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的第二多肽链;

(qq) 含有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的第二多肽链;

(rr) 含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的第一多肽链;

(ss) 含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第二多肽链;

(tt) 含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的第二多肽链;

(uu) 含有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的第二多肽链;

(vv) 含有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ww) 含有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第一多肽链；  
(xx) 含有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的第二多肽链；  
(yy) 含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的第二多肽链；  
(zz) 含有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的第二多肽链；  
(aaa) 含有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的第二多肽链；  
(bbb) (bb) 及 (dd) 两者；(cc) 及 (dd) 两者；(ee) 及 (gg) 两者；(ff) 及 (gg) 两者；(bb) 及 (hh) 两者；(cc) 及 (hh) 两者；(ee) 及 (ii) 两者；或 (ff) 及 (ii) 两者；  
(ccc) (jj) 及 (ll) 两者；(kk) 及 (ll) 两者；(mm) 及 (oo) 两者；(nn) 及 (oo) 两者；(jj) 及 (pp) 两者；(kk) 及 (pp) 两者；(mm) 及 (qq) 两者；或 (nn) 及 (qq) 两者；  
(ddd) (rr) 及 (ss) 两者；(rr) 及 (tt) 两者；(rr) 及 (uu) 两者；或 (rr) 及 (vv) 两者；  
(eee) (ww) 及 (xx) 两者；(ww) 及 (yy) 两者；(ww) 及 (zz) 两者；或 (ww) 及 (aaa) 两者；  
(fff) 含有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第一多肽链；  
(ggg) 含有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的第二多肽链；  
(hhh) 含有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的第一多肽链；  
(iii) 含有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的第二多肽链；  
(jjj) 含有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽链；  
(kkk) 含有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的第一多肽链；  
(lll) 含有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的第二多肽链；  
(mmm) 含有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的第一多肽链；  
(nnn) 含有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ooo) 含有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ppp) 含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽链；  
(qqq) 含有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的第二多肽链；  
(rrr) 含有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的第一多肽链；  
(sss) 含有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的第二多肽链；  
(ttt) 含有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的第二多肽链；  
(uuu) 含有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的第一多肽链；  
(vvv) 含有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的第二多肽链；  
(www) 含有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的第一多肽链；  
(xxx) 含有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的第二多肽链；  
(yyy) 含有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的第二多肽链；  
(zzz) (fff) 及 (ggg) 两者；(hhh) 及 (iii) 两者；或 (hhh) 及 (jjj) 两者；  
(aaaa) (kkk) 及 (lll) 两者；(mmm) 及 (nnn) 两者；或 (mmm) 及 (ooo) 两者；  
(bbbb) (ppp) 及 (qqq) 两者；(rrr) 及 (sss) 两者；或 (rrr) 及 (ttt) 两者；或  
(cccc) (uuu) 及 (vvv) 两者；(www) 及 (xxx) 两者；或 (www) 及 (yyy) 两者。

28. 分离的或纯化的核酸，其包含编码如权利要求1-12中任一项所述的TCR、权利要求13-19中任一项所述的多肽或权利要求20-27中任一项所述的蛋白质的核苷酸序列。

29. 分离的或纯化的核酸，其自5'至3'包含第一核酸序列和第二核苷酸序列，其中所述

第一核苷酸序列和第二核苷酸序列分别编码以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:7和8;7和64;63和8;63和64;7和65;63和65;7和66;63和66;8和7;64和7;8和63;64和63;65和7;65和63;66和7;66和63;129和8;129和64;129和65;129和66;8和129;64和129;65和129;66和129;130和8;130和64;130和65;130和66;8和130;64和130;65和130;66和130;37和38;37和69;37和70;37和71;38和37;69和37;70和37;71和37;23和24;23和84;83和24;83和84;23和87;83和87;23和90;83和90;24和23;84和23;24和83;84和83;87和23;87和83;90和23;90和83;133和24;133和84;133和87;133和90;24和133;84和133;87和133;90和133;39和40;39和107;39和112;39和115;40和39;107和39;112和39;115和39;136和24;136和84;136和87;136和90;24和136;84和136;87和136;90和136;21和22;21和80;79和22;79和80;21和85;21和88;79和85;79和88;22和21;80和21;22和79;80和79;85和21;88和21;85和79;88和79;131和22;131和80;131和85;131和88;22和131;80和131;85和131;88和131;134和22;134和80;134和85;134和88;22和134;80和134;85和134;88和134;77和78;77和82;81和78;81和82;77和86;81和86;78和77;82和77;78和81;82和81;86和77;86和81;132和78;132和82;132和86;78和132;82和132;86和132;135和78;135和82;135和86;78和135;82和135;86和135;77和89;81和89;89和77;89和81;132和89;89和132;135和89;89和135;41和42;41和105;41和110;41和113;42和41;105和41;110和41;113和41;103 和104;103和111;103和114;104和103;111和103;114和103;103和106;106和103;47和48;48和47;67和68;67和76;68和67;76和67;49和50;50和49;72和73;72和102;73和72;102和72;51和52;52和51;53和54;54和53;55和56;56和55;57和58;58和57;91和92;92和91;108和109;109和108;93和94;93和99;94和93;99和93;97和98;97和101;98和97;101和97;95和96;95和100;96和95;100和95;116和117;116和122;117和116;122和116;120和121;120和124;121和120;124和120;118和119;118和123;119和118;或123和118。

30. 如权利要求29所述的分离的或纯化的核酸,其还包含插入在所述第一核苷酸序列与第二核苷酸序列之间的第三核苷酸序列,其中所述第三核苷酸序列编码可切割的接头肽。

31. 如权利要求30所述的分离的或纯化的核酸,其中所述可切割的接头肽包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列。

32. 重组表达载体,其包含权利要求28-31中任一项所述的核酸。

33. 如权利要求32所述的重组表达载体,其为转座子或慢病毒载体。

34. 分离的或纯化的TCR、多肽或蛋白质,其由权利要求28-31中任一项所述的核酸或者权利要求32或33所述的载体编码。

35. 分离的或纯化的TCR、多肽或蛋白质,其由权利要求28-31中任一项所述的核酸或者权利要求32或33所述的载体在细胞中的表达产生。

36. 产生表达对SEQ ID NO:30的肽具有抗原特异性的TCR的宿主细胞的方法,所述方法包括使细胞与权利要求32或33所述的载体在允许将所述载体引入到所述细胞中的条件下接触。

37. 分离的或纯化的宿主细胞,其包含权利要求28-31中任一项所述的核酸或者权利要求32或33所述的重组表达载体。

38. 如权利要求37所述的宿主细胞,其中所述细胞为人类淋巴细胞。

39. 如权利要求37或38所述的宿主细胞,其中所述细胞选自T细胞、自然杀伤T (NKT) 细胞、恒定自然杀伤T (iNKT) 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞。

40. 分离的或纯化的细胞群,其包含权利要求37-39中任一项所述的宿主细胞。

41. 产生权利要求1-12、34或35中任一项所述的TCR,权利要求13-19、34或35中任一项所述的多肽或者权利要求20-27、34或35中任一项所述的蛋白质的方法,所述方法包括培养权利要求37-39中任一项所述的宿主细胞或权利要求40所述的宿主细胞群,以便产生所述TCR、多肽或蛋白质。

42. 药物组合物,其包含 (a) 权利要求1-12、34或35中任一项所述的TCR,权利要求13-19、34或35中任一项所述的多肽,或者权利要求20-27、34或35中任一项所述的蛋白质,权利要求28-31中任一项所述的核酸,权利要求32或33所述的重组表达载体,权利要求37-39中任一项所述的宿主细胞或者权利要求40所述的细胞群,以及 (b) 药学上可接受的载体。

43. 检测哺乳动物中存在癌症的方法,所述方法包括:

(a) 使包含癌症细胞的样品与权利要求1-12、34或35中任一项所述的TCR,权利要求13-19、34或35中任一项所述的多肽,或者权利要求20-27、34或35中任一项所述的蛋白质,权利要求28-31中任一项所述的核酸,权利要求32或33所述的重组表达载体,权利要求37-39中任一项所述的宿主细胞,权利要求40所述的细胞群或者权利要求42所述的药物组合物接触,从而形成复合物;以及

(b) 检测所述复合物,

其中检测到所述复合物指示所述哺乳动物中存在癌症。

44. 如权利要求1-12、34或35中任一项所述的TCR,如权利要求13-19、34或35中任一项所述的多肽,或者如权利要求20-27、34或35中任一项所述的蛋白质,如权利要求28-31中任一项所述的核酸,如权利要求32或33所述的重组表达载体,如权利要求37-39中任一项所述的宿主细胞,如权利要求40所述的细胞群或者如权利要求42所述的药物组合物,其用于诱导哺乳动物中针对癌症的免疫应答的用途中。

45. 如权利要求1-12、34或35中任一项所述的TCR,如权利要求13-19、34或35中任一项所述的多肽,或者如权利要求20-27、34或35中任一项所述的蛋白质,如权利要求28-31中任一项所述的核酸,如权利要求32或33所述的重组表达载体,如权利要求37-39中任一项所述的宿主细胞,如权利要求40所述的细胞群或者如权利要求42所述的药物组合物,其用于治疗或预防哺乳动物中的癌症的用途中。

46. 如权利要求43所述的方法或者如权利要求44或45所述的用于所述用途的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或药物组合物,其中所述癌症表达突变的人类RAS氨基酸序列,其在位置12处的甘氨酸被缬氨酸取代,

其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS)、突变的人类Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (HRAS) 或突变的人类成神经细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (NRAS) 氨基酸序列,以及

其中位置12分别参考野生型人类KRAS、野生型人类HRAS或野生型人类NRAS蛋白被定义。

47. 如权利要求43或46所述的方法或者如权利要求44-46中任一项所述的用于所述用途的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或药物组合物,其中所述突

变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) 氨基酸序列。

48. 如权利要求43或46所述的方法或者如权利要求44-46中任一项所述的用于所述用途的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或药物组合物,其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类成神经细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (NRAS) 氨基酸序列。

49. 如权利要求43或46所述的方法或者如权利要求44-46中任一项所述的用于所述用途的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或药物组合物,其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (HRAS) 氨基酸序列。

50. 如权利要求43和46-49中任一项所述的方法或者如权利要求44-49中任一项所述的用于所述用途的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或药物组合物,其中所述癌症为胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌或前列腺癌。

## 针对含有G12V突变的RAS的HLA II类限制性T细胞受体

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本专利申请要求2020年2月26日提交的美国临时专利申请第62/981,856号的权益,将所述专利申请通过引用以其整体并入本文。

### 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0002] 本发明是由国立卫生研究院国家癌症研究所在项目号为ZIABC010984的政府支持下完成的。政府享有本申请的某些权利。以电子方式提交的材料引用并入

[0003] 通过引用整体并入本文的是随本文同时提交的并且如下确定的计算机可读的核苷酸/氨基酸序列表:名称为“751507\_ST25.txt”,日期为2021年2月18日的一份266,276字节ASCII(文本)文件。

### 发明背景

[0004] 一些癌症可具有极有限的治疗选择,尤其在癌症变得转移及不可切除时。尽管在诸如例如手术、化学疗法及辐射疗法的治疗中取得一定进展,但许多癌症(诸如例如胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌及前列腺癌)的预后可能较差。因此,存在对于其他癌症治疗的未满足需求。

### 发明概述

[0005] 本发明的实施方案提供了分离的或纯化的T细胞受体(TCR),其包含(a) SEQ ID NO:1-3、(b) SEQ ID NO:4-6、(c) SEQ ID NO:31-33、(d) SEQ ID NO:34-36、(e) SEQ ID NO:1-6或(f) SEQ ID NO:31-36的氨基酸序列,其中所述TCR对于人类白细胞抗原(HLA) II类分子呈递的在位置12处甘氨酸被缬氨酸取代的突变的人类RAS氨基酸序列具有抗原特异性,并且其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)、突变的人类Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(HRAS)、或突变的人类成神经细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(NRAS)氨基酸序列,且其中位置12分别参考野生型人类KRAS、野生型人类HRAS或野生型人类NRAS蛋白被定义。

[0006] 本发明的另一个实施方案提供了包含本发明TCR的功能部分的分离的或纯化的多肽,其中所述功能部分包含以下的氨基酸序列:(a)全部SEQ ID NO:1-3、(b)全部SEQ ID NO:4-6、(c)全部SEQ ID NO:31-33、(d)全部SEQ ID NO:34-36、(e)全部SEQ ID NO:1-6或(f)全部SEQ ID NO:31-36。

[0007] 本发明的另一个实施方案提供了包含本发明多肽中的至少一者的分离的或纯化的蛋白质。

[0008] 本发明的其他实施方案提供了与本发明的TCR、多肽及蛋白质相关的核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群及药物组合物。

[0009] 本发明的实施方案提供了分离的或纯化的核酸,其自5'至3'包含第一核酸序列和第二核苷酸序列,其中所述第一核苷酸序列和第二核苷酸序列分别编码以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:7和8;7和64;63和8;63和64;7和65;63和65;7和66;63和66;8和7;64和7;8和63;64和63;65和7;65和63;66和7;66和63;129和8;129和64;129和65;129和66;8和129;64和129;65和129;66和129;130和8;130和64;130和65;130和66;8和130;64和130;65和

130;66和130;37和38;37 和69;37和70;37和71;38和37;69和37;70和37;71和37; 23和24; 23和84;83和24;83和84;23和87;83和87;23和90; 83和90;24和23;84和23;24和83;84和83;87和23;87和83; 90和23;90和83;133和24;133和84;133和87;133和90;24 和133;84和133;87和133;90和133;39和40;39和107;39和 112;39和115;40和39;107和39;112和39; 115和39;136和 24;136和84;136和87;136和90;24和136;84和136;87和136;90和136;21和22;21和80;79和22;79和80;21和85; 21和88;79和85;79和88;22和21;80和21;22和79;80和79; 85和21;88和21;85和79;88和79;131和22;131和80;131和 85;131和88;22和131;80和131;85和131;88和131;134和 22;134和80;134和85;134和88;22和134;80和134;85和134;88和134;77和78;77和82;81和78;81和82;77和86; 81和86;78和77;82和77;78和81; 82和81;86和77;86和81; 132和78;132和82;132和86;78和132;82和132;86和132; 135和78;135和82;135和86;78和135;82和135;86和135; 77和89;81和89;89和77;89和81;132和89;89和132;135和 89;89和135;41和42;41和105;41和110;41和113;42和41; 105和41; 110和41;113和41;103和104;103和111;103和114; 104和103;111和103;114和103;103和106;106和103;47和 48;48和47;67和68;67和76;68和67;76和67;49和50;50 和49;72和73;72和102;73和72;102和72;51和52;52和51; 53和54;54和53;55和56;56和55;57和58; 58和57;91和92; 92和91;108和109;109和108;93和94;93和99;94和93;99 和93;97和98; 97和101;98和97;101和97;95和96;95和100; 96和95;100和95;116和117;116和122;117和116;122和116; 120和121;120和124;121和120;124和120;118和119;118和 123;119和118 或123和118。

[0010] 本发明的实施方案还提供了检测哺乳动物中癌症存在的方法,治疗或预防哺乳动物中癌症的方法,诱导哺乳动物中针对癌症的免疫应答的方法,产生表达对于SEQ ID NO: 30的肽具有抗原特异性的TCR的宿主细胞的方法及产生本发明的TCR、多肽及蛋白质的方法。

[0011] 另外的实施方案如本文中所描述。

#### 附图简述

[0012] 图1A呈现了流式细胞术点图,其显示了在用于选择进行扩增的T细胞的体外刺激(IVS)方案期间的细胞分选。REP为快速扩增方案。

[0013] 图1B呈现了流式细胞术点图,其显示了在如图1A中所示选择及扩增T细胞之后的体外刺激(IVS)方案期间的细胞分选。

[0014] 图1C为显示如图1B中所示分选的细胞的IFN- $\gamma$ ELISpot 分析结果的图。

[0015] 图1D为显示如图1B中所示分选的细胞中的41BB/OX40 表面标志物上调的分析结果的图。

[0016] 图2A为显示与载有RAS<sup>G12V</sup>LP或RAS<sup>WT</sup>LP的DC共培养的细胞的IFN- $\gamma$ ELISpot分析结果的图。

[0017] 图2B为显示与载有RAS<sup>G12V</sup>LP或RAS<sup>WT</sup>LP的DC共培养的细胞中的41BB/OX40表面标志物上调的分析结果的图。

[0018] 图3为显示用于鉴定由TCR识别的MHC-II限制元件的 IFN- $\gamma$ ELISpot及41BB/OX40流式细胞术分析结果的图。

[0019] 图4A为显示针对Jurkat-CD4-NFAT-荧光素酶细胞系测量的且随后与载有RAS<sup>G12V</sup>、

RAS<sup>WT</sup>LP或等量DMSO的DC共培养的荧光素酶活性的条形图。

[0020] 图4B和图4C为显示通过针对CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>门控细胞(图4B) 或CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>门控细胞(图4C)的4-1BB及OX40(%4-1BB+/OX40+)表达的流式细胞术分析评估的TCR反应性的图。(-)为未转导的。

[0021] 图5A为显示通过指定片段的TIL的流式细胞术测量41BB 和OX40表达的图,所述指定片段通过IVS刺激且与用RAS<sup>G12V</sup>LP肽脉冲的自体DC或用RAS<sup>G12V</sup>FL转染的RNA共培养。阴性对照:单独共培养的T细胞,用载有DMSO的DC培养的PBL。阳性对照:用抗CD3/抗CD28抗体缀合的Dynabeads培养的PBL。\*表示细胞的合并。

[0022] 图5B呈现了用于鉴定由TIL识别的MHC-II限制元件的IFN- $\gamma$ ELISpot结果。

[0023] 图6呈现了TCR 65-10与TCR1比较的IFN- $\gamma$ ELISpot结果。

[0024] 图7A至图7D呈现了显示针对CD4(图7A)或CD8(图7B) 门控的TCR1转导的PBL及针对CD4(图7C)或CD8(图7D)门控的 TCR5转导的PBL的4-1BB及OX40(%4-1BB+/OX40+)表达的流式细胞术分析结果的图。

[0025] 图7E至图7G呈现了显示富集CD4细胞(图7E)或CD8细胞(图7F)的TCR1转导的PBL及分离成CD4或CD8细胞(图7G)的 TCR5转导的PBL的IFN- $\gamma$ 分泌的ELISPOT测量结果的图。

#### 发明详述

[0026] RAS家族蛋白质属于小GTP酶的大家族。不受特定理论或机制的束缚,认为当经突变时,RAS蛋白可参与许多人类癌症的瘤形成早期的信号转导。单个氨基酸取代可能活化蛋白质。突变的RAS蛋白产物可能组成型活化。突变的RAS蛋白可在多种人类癌症中的任一种中表达,诸如(例如)胰腺癌(例如,胰腺肿瘤)、结肠直肠癌、肺癌(例如,肺腺癌)、子宫内膜癌、卵巢癌(例如,上皮卵巢癌)及前列腺癌。人类RAS家族蛋白质包括Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)、Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(HRAS)及成神经细胞瘤大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(NRAS)。

[0027] KRAS亦称为GTP酶KRas、V-Ki-Ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因或KRAS2。存在KRAS的两种转录变体:KRAS变体A 及KRAS变体B。野生型(WT)KRAS变体A具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列。野生型(WT)KRAS变体B具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列。在下文中,除非另外规定,否则提及“KRAS”(突变的或未突变的(WT))是指变体A及变体B两者。在活化时,突变的KRAS 与鸟苷-5'-三磷酸(GTP)结合且将GTP转化为鸟苷5'-二磷酸(GDP)。

[0028] HRAS为RAS蛋白质家族的另一成员。HRAS亦称为 Harvey大鼠肉瘤病毒癌蛋白、V-Ha-Ras Harvey大鼠肉瘤病毒癌基因同源物或Ras家族小GTP结合蛋白H-Ras。WT HRAS具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列。

[0029] NRAS为RAS蛋白质家族的另一成员。NRAS亦称为 GTP酶NRas、V-Ras成神经细胞瘤RAS病毒癌基因同源物或 NRAS1。WT NRAS具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

[0030] 本发明的实施方案提供了分离的或纯化的TCR,其对于由人类白细胞抗原(HLA) II类分子呈递的在位置12处的甘氨酸被缬氨酸取代的突变的人类RAS氨基酸序列(在下文中,“突变的RAS”)具有抗原特异性,其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类KRAS、突变的人类HRAS或突变的人类 NRAS氨基酸序列,且其中位置12由分别参考WT人类KRAS、WT人类HRAS或WT人类NRAS蛋白质定义。在下文中,除非另外规定,否则提及“TCR”亦指TCR的功能部分及功能变体。

[0031] 本发明的TCR可以对任何突变的人类RAS蛋白、多肽或肽氨基酸序列具有抗原特异性。在本发明的实施方案中,突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类KRAS氨基酸序列、突变的人类HRAS氨基酸序列或突变的人类NRAS氨基酸序列。WT人类 KRAS、NRAS及HRAS蛋白的氨基酸序列的长度各为188-189个氨基酸残基且彼此具有高度同一性。例如,WT人类NRAS蛋白的氨基酸序列与WT人类KRAS蛋白的氨基酸序列86.8%相同。WT 人类NRAS蛋白及WT人类KRAS蛋白的氨基酸残基1-86为100%相同。WT人类HRAS蛋白的氨基酸序列与WT人类KRAS蛋白的氨基酸序列86.3%相同。WT人类HRAS蛋白及WT人类KRAS蛋白的氨基酸残基1-94为100%相同。在下文中,除非另外规定,否则提及“RAS”(突变的或未突变的(WT))统称为KRAS、HRAS及 NRAS。

[0032] 在本发明的实施方案中,突变的人类RAS氨基酸序列包含在位置12处的甘氨酸被取代的WT RAS氨基酸序列,其中位置12分别通过参考WT RAS蛋白来定义。WT RAS蛋白可为以下中的任一种:WT KRAS蛋白(SEQ ID NO:9或10)、WT HRAS蛋白 (SEQ ID NO:11)或WT NRAS蛋白(SEQ ID NO:12),因为如上文所解释,WT人类NRAS蛋白及WT人类KRAS蛋白的氨基酸残基 1-86为100%相同,且WT人类HRAS蛋白及WT人类KRAS蛋白的氨基酸残基1-94为100%相同。因此,WT KRAS、WT HRAS及WT NRAS蛋白中的每一种的在位置12处的氨基酸残基为相同的,即甘氨酸。

[0033] WT RAS氨基酸序列的位置12处的甘氨酸可以被除甘氨酸外的任何氨基酸残基取代。在本发明的实施方案中,取代为用缬氨酸取代WT RAS氨基酸序列的位置12处的甘氨酸。就此而言,本发明的实施方案提供了对含有G12V突变的任何WT RAS蛋白、多肽或肽氨基酸序列具有抗原特异性的TCR。

[0034] RAS的突变及取代在本文中通过参考WT RAS蛋白的氨基酸序列定义。因此,RAS的突变及取代在本文中通过参考WT RAS蛋白中的特定位置存在的氨基酸残基,然后参考位置编号,随后参考在论述中的特定突变或取代中已置换该残基的氨基酸残基来描述。RAS氨基酸序列(例如,RAS肽)可包含少于全长WT RAS蛋白的所有氨基酸残基。因此,位置12在本文中通过参考WT 全长RAS蛋白(即,SEQ ID NO:9-12中的任一个)来定义,同时理解RAS氨基酸序列的特定实例中相应残基的实际位置可不同。当位置由SEQ ID NO:9-12中的任一个来定义时,术语“G12”是指通常存在于SEQ ID NO:9-12中的任一个的位置12处的甘氨酸且“G12V”指示通常存在于SEQ ID NO:9-12中的任一个的位置12处的甘氨酸被缬氨酸置换。例如,当RAS氨基酸序列的特定实例为例如TEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI (SEQ ID NO:28) (对应于 SEQ ID NO:9的连续氨基酸残基2至24的示例性WT KRAS肽)时,“G12V”是指SEQ ID NO:28中带下划线的甘氨酸被缬氨酸取代,即使SEQ ID NO:28中带下划线的甘氨酸的实际位置为11。具有 G12V突变的人类RAS氨基酸序列在下文中也称为“G12V RAS”。

[0035] 含有G12V突变的全长RAS蛋白的实例阐述于下表1中。

表1

突变的全长RAS蛋白	SEQ ID NO:
G12V KRAS变体A	13
G12V KRAS变体B	14
G12V HRAS	15
G12V NRAS	16

[0036] 在本发明的实施方案中,TCR对含有上文所描述的G12V 突变的RAS肽具有抗原特异性,其中突变的RAS肽具有任何长度。在本发明的实施方案中,突变的RAS肽具有适合于与本文所描述的任何HLA II类分子结合的任何长度。例如,TCR可对含有G12V突变的 RAS肽具有抗原特异性,RAS肽的长度为约24个氨基酸残基。突变的RAS肽可包含包括G12V突变的突变RAS蛋白的任何连续氨基酸残基。在本发明的实施方案中,TCR可对含有G12V突变的RAS肽具有抗原特异性,突变的RAS肽的长度为约24个氨基酸残基。可由本发明G12V TCR识别的含有G12V的特定肽的实例为24-mer MTEYKLVVVGVGKSAITLIQI (SEQ ID NO:30),其中SEQ ID NO: 27为该肽的WT形式。在本发明的实施方案中,TCR对SEQ ID NO: 30的突变人类RAS氨基酸序列具有抗原特异性。在本发明的实施方案中,TCR对SEQ ID NO:27的野生型人类RAS氨基酸序列不具有抗原特异性。不希望受理论所束缚,SEQ ID NO:30的24-mer可经加工且以较小区段呈现。

[0037] 在本发明的实施方案中,本发明的TCR能够识别通过 HLA II类分子呈递的突变的RAS。就此而言,TCR可在于HLA II类分子的环境内与突变的RAS结合后引发免疫反应。除突变的RAS之外,本发明的TCR可与HLA II类分子结合。

[0038] 在本发明的一个实施方案中,HLA II类分子为HLA-DP分子。HLA-DP分子为 $\alpha$ 链(DPA)及 $\beta$ 链(DPB)的异二聚体。HLA-DPA链可为任何HLA-DPA链。HLA-DPB链可为任何HLA-DPB链。在本发明的一个实施方案中,HLA II类分子为HLA-DPA1链及HLA-DPB1 链的异二聚体。HLA-DPA1分子的实例可包括但不限于由HLA-DPA1\* 01:03或02:02等位基因编码的那些分子。HLA-DPB1分子的实例可包括但不限于由HLA-DPB1\*03:01等位基因编码的那些分子。优选地,HLA II类分子为HLA-DPA1\*01:03或02:02链及HLA-DPB1\*03:01链的异二聚体。

[0039] 本发明的TCR可提供多种优点中的任一种或多种,包括当由用于过继细胞转移的细胞表达时。突变的RAS由癌细胞表达且不由正常非癌性细胞表达。不受特定理论或机制束缚,认为本发明的TCR有利地靶向癌细胞的破坏,同时使正常非癌细胞的破坏最小化或使其消除,从而降低毒性。此外,本发明的TCR可有利地成功治疗或预防对诸如(例如)化学疗法、手术或辐射的其他类型的治疗无反应的突变的RAS阳性癌症。RAS<sup>G12</sup>突变为许多癌症类型中发现的最常见的热点突变之一。例如,KRAS G12V 突变分别在约27%及约9%的患有胰腺癌及结肠直肠癌的患者中表达。此外,RAS家族成员在不同癌症类型(例如黑色素瘤中的NRAS)中共享G12热点突变。另外,本发明的TCR可提供对突变的RAS的高度亲合识别,其可提供识别未操纵的肿瘤细胞(例如,尚未用干扰素(IFN)  $\gamma$ 处理、用编码突变的RAS及HLA-DPB1\*03:01中的一种或两种的载体转染、用含有G12V突变的 RAS肽脉冲或其组合的肿瘤细胞)的能力。此外,HLA- DPB1\*03:01等位基因在大约19%的美国高加索人种族中表达。因此,本发明的TCR可增加符合免疫疗法条件的癌症患者的数目以包括表达HLA-DPB1\*03:01等位基因的患者,其可能不符合使用识别由其他MHC分子呈递的RAS的TCR进行免疫疗法的条件。此外,本发明的TCR、多肽及蛋白质包含人类氨基酸序列,与例如包含小鼠氨基酸序列的TCR、多肽及蛋白质相比,本发明的TCR、多肽及蛋白质可降低人类免疫系统排斥的风险。

[0040] 如本文所使用的短语“抗原特异性”意指TCR可以以高亲合力特异性结合且免疫识别突变的RAS。例如,如果表达TCR的约 $1 \times 10^4$ 至约 $1 \times 10^5$ 个T细胞在与以下共培养后分泌至少约200pg/mL或更大(例如,200pg/mL或更大、300pg/mL或更大、400pg/mL或更大、500 pg/mL或更大、600pg/mL或更大、700pg/mL或更大、1000pg/mL或更大、5,000pg/mL或更大、7,

000pg/mL或更大、10,000pg/mL或更大、20,000pg/mL或更大,或由前述值中的任两者所定义的范围)的 IFN- $\gamma$ ,则TCR可被视为对突变的RAS具有“抗原特异性”: (a) 抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞,其用低浓度的突变的RAS肽(例如约 0.05ng/mL至约10ng/mL、1ng/mL、2ng/mL、5ng/mL、8ng/mL、10ng/mL或由前述值中的任两者定义的范围)脉冲;或(b) 抗原阴性 HLA II类分子阳性靶细胞,其中已引入编码突变的RAS的核苷酸序列以使得该靶细胞表达突变的RAS。表达本发明TCR的细胞亦可在与用较高浓度的突变的RAS肽脉冲的抗原阴性 HLA II类分子阳性靶细胞共培养后分泌IFN- $\gamma$ 。HLA II类分子可为本文所述的HLA II类分子中的任一种(例如HLA-DPB1\*03:01分子)。

[0041] 或者或另外,如果与由阴性对照表达的IFN- $\gamma$ 的量相比,表达TCR的T细胞在与以下共培养后分泌至少两倍的IFN- $\gamma$ ,则TCR可被视为对突变的RAS具有“抗原特异性”: (a) 用低浓度的突变的RAS 肽脉冲的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞;或(b) 抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞,其中已引入编码突变的RAS的核苷酸序列以使得该靶细胞表达突变的RAS。阴性对照可为例如(i) 表达TCR的T细胞,其与(a)用相同浓度的不相关肽(例如,与突变的RAS肽具有不同序列的一些其他肽)脉冲的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞或(b) 其中已引入编码不相关肽的核苷酸序列以使得靶细胞表达不相关肽的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞共培养;或(ii) 未转导的T细胞(例如,衍生自PBMC,其不表达TCR),其与(a)用相同浓度的突变的RAS肽脉冲的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞或(b) 其中已引入编码突变的RAS的核苷酸序列以使得该靶细胞表达突变的RAS的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞共培养。由阴性对照的靶细胞表达的HLA II类分子将为由与所测试的T细胞共培养的靶细胞表达的相同HLA II类分子。HLA II类分子可为本文所述的HLA II类分子中的任一种(例如 HLA-DPB1\*03:01分子)。IFN- $\gamma$ 分泌可通过本领域中已知的方法(诸如例如酶联免疫吸附分析(ELISA))来测量。

[0042] 或者或另外,如果与分泌IFN- $\gamma$ 的阴性对照T细胞的数目相比,表达TCR的T细胞在与(a)用低浓度的突变的RAS肽脉冲的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞或(b) 其中已引入编码突变的RAS的核苷酸序列以使得靶细胞表达突变的RAS的抗原阴性HLA II类分子阳性靶细胞共培养后分泌至少两倍数目的IFN- $\gamma$ ,则TCR可被视为对突变的RAS具有“抗原特异性”。HLA II类分子、肽的浓度及阴性对照可如本文中关于本发明的其他方面所描述。分泌IFN- $\gamma$ 的细胞的数目可通过本领域中已知的方法(诸如例如ELISPOT)来测量。

[0043] 或者或另外,如果在用表达突变的RAS的靶细胞刺激之后,表达TCR的T细胞上调一种或多种T细胞活化标志物的表达,如通过例如流式细胞术所测量的,则TCR可被视为对突变的RAS具有“抗原特异性”。T细胞活化标志物的实例包括4-1BB、OX40、CD107a、CD69及在抗原刺激后上调的细胞因子(例如,肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)-2等)。

[0044] 本发明的实施方案提供了包含两条多肽(即多肽链)的TCR,如TCR的 $\alpha$ ( $\alpha$ )链、TCR的 $\beta$ ( $\beta$ )链、TCR的 $\gamma$ ( $\gamma$ )链、TCR的 $\delta$ ( $\delta$ )链或其组合。本发明TCR的多肽可包含任何氨基酸序列,条件是TCR对突变的RAS具有抗原特异性。在一些实施方案中,TCR为非天然存在的。

[0045] 在本发明的实施方案中,TCR包含两条多肽链,其中的每一者包含可变区,该可变区包含TCR的互补决定区(CDR)1、CDR2及CDR3。在本发明的实施方案中,TCR包含第一多肽链,所述第一多肽链包含CDR1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列( $\alpha$ 链的CDR1),CDR2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列( $\alpha$ 链的 CDR2)及CDR3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列( $\alpha$ 链

的 CDR3);及第二多肽链,所述第二多肽链包含CDR1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列( $\beta$ 链的CDR1),CDR2,其包含SEQ ID NO:5 的氨基酸序列( $\beta$ 链的CDR2)及CDR3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列( $\beta$ 链的CDR3)。

[0046] 在本发明的另一个实施方案中,TCR包含第一多肽链,所述第一多肽链包含CDR1,其包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列( $\alpha$ 链的CDR1),CDR2,其包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列( $\alpha$ 链的CDR2)及CDR3,其包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列( $\alpha$ 链的CDR3);及第二多肽链,所述第二多肽链包含CDR1,其包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列( $\beta$ 链的CDR1),CDR2,其包含 SEQ ID NO:35的氨基酸序列( $\beta$ 链的CDR2)及CDR3,其包含 SEQ ID NO:36的氨基酸序列( $\beta$ 链的CDR3)。

[0047] 就此而言,本发明的TCR可包含选自SEQ ID NO:1-6及 31-36的任何一个或多个氨基酸序列。在本发明的实施方案中,TCR包含以下的氨基酸序列:(a)全部SEQ ID NO:1-3,(b)全部SEQ ID NO: 4-6,(c)全部SEQ ID NO:31-33,(d)全部SEQ ID NO:34-36,(e)全部SEQ ID NO:1-6,或(f)全部SEQ ID NO:31-36。在尤其优选的实施方案中,TCR包含以下的氨基酸序列:(i)全部SEQ ID NO:1-6或(ii)全部SEQ ID NO:31-36。

[0048] SEQ ID NO:3、6、33或36中的任一个或多个(即 $\alpha$ 链或 $\beta$ 链或两者)的CDR3还可包含紧接CDR的第一氨基酸的N端的半胱氨酸或紧接最终氨基酸的C端的苯丙氨酸或两者。

[0049] 在本发明的实施方案中,TCR包含含有上述CDR的TCR 的可变区的氨基酸序列。TCR可包含人类可变区,例如人类 $\alpha$ 链可变区及人类 $\beta$ 链可变区。就此而言,TCR可包含以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:7(含有WT N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:129(含有替代WT N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:8(含有变体N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:37(含有WT N端信号肽的4360 TCR5 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO: 38(含有变体N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO: 47(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区); SEQ ID NO:48(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:49(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5  $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:50(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区); SEQ ID NO:63(含有变体N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:130(含有替代变体N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:64(含有WT N端信号肽的4360 TCR1  $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:67(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:68(使用 SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:72(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:73(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5  $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:65(含有替代变体N端信号肽的4360 TCR1  $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:66(含有替代WT N端信号肽的4360 TCR1  $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:69(含有替代变体N端信号肽的4360 TCR5  $\beta$ 链的可变区); SEQ ID NO:70(含有WT N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:71(含有替代WT N端信号肽的4360 TCR5  $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:76(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的替代可变区);SEQ ID NO:102(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的替代可变区);SEQ ID NO:7 和8两者;SEQ ID NO:129和8两者;SEQ ID NO: 63和8两者;SEQ ID NO:130和8两者;SEQ ID NO:7和64两者;SEQ ID NO:129和 64两者;SEQ ID NO:63和64两者;SEQ ID NO:130和64两者;SEQ ID NO:7和65两者;SEQ ID NO:129和65

两者;SEQ ID NO:63和 65两者;SEQ ID NO:130和65两者;SEQ ID NO:7和66两者;SEQ ID NO:129和66两者;SEQ ID NO:63和66两者;SEQ ID NO:130 和66两者;SEQ ID NO:37和38两者;SEQ ID NO:37和69两者; SEQ ID NO:37和70两者;SEQ ID NO:37和71两者;SEQ ID NO:47和48两者;SEQ ID NO:67和68两者;SEQ ID NO:67和76两者; SEQ ID NO:49和50两者;SEQ ID NO:72和73两者;或SEQ ID NO: 72和102两者。优选地,TCR包含以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO: 7和8两者;(ii)SEQ ID NO:63和64两者;(iii)SEQ ID NO:7和65两者;(iv)SEQ ID NO:63和66两者;(v)SEQ ID NO:37和38两者;(vi)SEQ ID NO:37和70两者;(vii)SEQ ID NO:47和48两者;(viii)SEQ ID NO:67和68两者;(ix)SEQ ID NO:67和76两者;(x)SEQ ID NO: 49和50两者;(xi)SEQ ID NO:72和73两者;或(xii)SEQ ID NO:72 和102两者。

[0050] 本发明的TCR还可包含 $\alpha$ 链恒定区及 $\beta$ 链恒定区。恒定区可衍生自诸如例如人类或小鼠的任何合适的物种。在本发明的实施方案中,TCR还包含鼠类 $\alpha$ 及 $\beta$ 链恒定区或人类 $\alpha$ 及 $\beta$ 链恒定区。如本文所用,当提及TCR或本文所述的TCR的任何组分(例如,互补决定区(CDR)、可变区、恒定区、 $\alpha$ 链和/或 $\beta$ 链)时,术语“鼠类”或“人类”意指分别来源于小鼠或人类的 TCR(或其组分),即,分别来源于小鼠T细胞或人类T细胞或者曾经由小鼠T细胞或人类T细胞表达的TCR(或其组分)。

[0051] 本发明的实施方案提供了包含人类可变区及鼠类恒定区的嵌合TCR,其中TCR对由HLA II类分子呈递的突变的人类RAS氨基酸序列具有抗原特异性。鼠类恒定区可以提供任何一个或多个优点。例如,鼠类恒定区可减少本发明的TCR与引入本发明的TCR的宿主细胞的内源性TCR的错配。或者或另外,与具有人类恒定区的相同TCR相比,鼠类恒定区可增加本发明TCR的表达。嵌合TCR可包含以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:19的氨基酸序列(野生型(WT)鼠类 $\alpha$ 链恒定区)、SEQ ID NO: 20(WT鼠类 $\beta$ 链恒定区)、SEQ ID NO:74的氨基酸序列(变体鼠类 $\alpha$ 链恒定区)、SEQ ID NO:75(变体鼠类 $\beta$ 链恒定区)或SEQ ID NO:19及20 两者或74及75两者。优选地,本发明的TCR包含SEQ ID NO:19及 20两者或74及75两者的氨基酸序列。嵌合TCR可包含本文所描述的鼠类恒定区中的任一个与如本文中关于本发明的其他方面所描述的 CDR区中的任一个的组合。就此而言,TCR例如可包含以下的氨基酸序列:(a)全部SEQ ID NO:1-3及19;(b)全部SEQ ID NO:4-6及20;(c)全部SEQ ID NO:1-3及74;(d)全部SEQ ID NO:4-6及75;(e)全部 SEQ ID NO:31-33及19;(f)全部SEQ ID NO:34-36及20;(g)全部SEQ ID NO:31-33及74;(h)全部SEQ ID NO:34-36及75;(i)全部SEQ ID NO:1-6及19-20;(j)全部SEQ ID NO:1-6及74-75;(k)全部SEQ ID NO:31-36及19-20;或(l)全部SEQ ID NO:31-36及74-75。在本发明的另一个实施方案中,嵌合TCR可包含本文所描述的鼠类恒定区中的任一个与本文中关于本发明的其他方面所描述的可变区中的任一个的组合。就此而言,TCR例如可包含以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO: 7及19两者;(ii)SEQ ID NO:129及19两者;(iii)SEQ ID NO:8及20 两者;(iv)SEQ ID NO:7及74两者;(v)SEQ ID NO:129及74两者;(vi)SEQ ID NO:8及75两者;(vii)SEQ ID NO:37及19两者;(viii)SEQ ID NO:38及20两者;(ix)SEQ ID NO:37及74两者;(x)SEQ ID NO: 38及75两者;(xi)全部SEQ ID NO:7-8及19-20;(xii)SEQ ID NO: 129、8及19-20全部;(xiii)全部SEQ ID NO:37-38及19-20;(xiv)全部SEQ ID NO:7-8及74-75;(xv)全部SEQ ID NO:129、8及74- 75;或(xvi)全部SEQ ID NO:37-38及74-75。

[0052] 在本发明的另一个实施方案中,TCR包含以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:23(含有

WT鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:133(含有WT鼠类恒定区及替代WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:24(含有WT鼠类恒定区及变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:39(含有WT鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:40(含有WT鼠类恒定区及变体N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:51(如使用IMGT预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:52(如使用IMGT预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:53(如使用IMGT预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:54(如使用IMGT预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:77(含有取代的鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:132(含有取代的鼠类恒定区及替代WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:78(含有WT鼠类恒定区及变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:81(含有取代的鼠类恒定区及变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:135(含有取代的鼠类恒定区及替代变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:82(含有取代的鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:83(含有WT鼠类恒定区及变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:136(含有WT鼠类恒定区及替代变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:84(含有WT鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:91(如使用IMGT预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:92(如使用IMGT预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:95(如使用SignalP预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:96(如使用SignalP预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:97(如使用SignalP预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:98(如使用SignalP预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:86(含有取代的鼠类恒定区及替代变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:87(含有WT鼠类恒定区及替代变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:89(含有取代的鼠类恒定区及替代WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:90(含有WT鼠类恒定区及替代WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:100(如使用SignalP预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的替代 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:101(如使用SignalP预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR1的替代 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:103(含有取代的鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:104(含有取代的鼠类恒定区及变体N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:106(含有取代的鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:107(含有WT鼠类恒定区及WT N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:108(如使用IMGT预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:109(如使用IMGT预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:118(如使用SignalP预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:119(如使用SignalP预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:120(如使用SignalP预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链)、SEQ ID NO:121(如使用SignalP预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链)、SEQ ID NO:111(含有取代的鼠类恒定区及

替代变体N端信号肽的4360 TCR5的β链)、SEQ ID NO:112(含有WT鼠类恒定区及替代变体N端信号肽的4360 TCR5的β链)、SEQ ID NO:114(含有取代的鼠类恒定区及替代WT N端信号肽的4360 TCR5的β链)、SEQ ID NO:115(含有WT鼠类恒定区及替代WT N端信号肽的4360 TCR5的β链)、SEQ ID NO:123(如使用SignalP预测的含有取代的鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的替代β链)、SEQ ID NO:124(如使用SignalP预测的含有WT鼠类恒定区且不含N端信号肽的4360 TCR5的替代β链)、SEQ ID NO:23-24两者、SEQ ID NO:133-24两者、SEQ ID NO:39-40两者、SEQ ID NO:51-52两者、SEQ ID NO:53-54两者、SEQ ID NO:77-78两者、SEQ ID NO:132-78两者、SEQ ID NO:81-82两者、SEQ ID NO:135-82两者、SEQ ID NO:83-84两者、SEQ ID NO:136-84两者、SEQ ID NO:91-92两者、SEQ ID NO:95-96 两者、SEQ ID NO:97-98两者、SEQ ID NO:103-104两者、SEQ ID NO:108-109两者、SEQ ID NO:118-119两者、SEQ ID NO:120-121两者、SEQ ID NO:23及90两者、SEQ ID NO:133及90、SEQ ID NO:23及87两者、SEQ ID NO:133及87两者、SEQ ID NO:83及90两者、SEQ ID NO:136及90两者、SEQ ID NO:83及87两者、SEQ ID NO:136及87两者、SEQ ID NO:77及86两者、SEQ ID NO:132及86两者、SEQ ID NO:77及89两者、SEQ ID NO:132及89两者、SEQ ID NO:81及89两者、SEQ ID NO:135及89两者、SEQ ID NO:81及86两者、SEQ ID NO:135及86两者、SEQ ID NO:97及101两者、SEQ ID NO:95及100两者、SEQ ID NO:39及106两者、SEQ ID NO:39及112两者、SEQ ID NO:39及115两者、SEQ ID NO:103及107两者、SEQ ID NO:103及111两者、SEQ ID NO:103及114两者、SEQ ID NO:120及124两者或SEQ ID NO:118及123两者。

[0053] 在本发明的实施方案中,TCR包含含有可变区及恒定区的α链及含有可变区及恒定区的β链。就此而言,TCR例如可包含:(a) 含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的α链(含有野生型N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中:(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(b) 含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的α链(含有野生型N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中:(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(c) 含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的β链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;(d) 含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的α链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的α链),其中:(i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(e) 含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的β链(含有变体N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;(f) (a)及(c)两者;(g) (b)及(c)两者;(h) (d)及(e)两者;(i) 含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的α链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中:(i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID

NO:55的位置226处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或 Trp;以及(iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(j)含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的β链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;(k)含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的α链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的α链),其中:(i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(l)含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的β链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys;(m) (i)及(j)两者;(n) (k)及(l)两者;(o)含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的α链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中:(i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(p)含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的α链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中:(i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(q)含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的β链(含有WT N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys;(r)含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的β链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys;(s) (o)及(q)两者;(t) (p)及(q)两者;(u) (d)及(r)两者;(v)含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的α链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中:(i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(w)含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的β链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys;(x)含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的α链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的α链),其中:(i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(y)含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的β链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys;(z) (v)及(w)两者;(aa) (x)及(y)两者;(bb)含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的β链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的替代β链),其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys;(cc)含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的β链(含有WT N端信号肽的4360 TCR1的替代β链),其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys;(dd)含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的β链(如使

用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的替代β链),其中SEQ ID NO:99的位置172处的X为Ser或Cys;(ee) (a)及(bb)两者;(ff) (b)及(bb)两者;(gg) (o)及(cc)两者;(hh) (p)及(cc)两者;(ii) (v)及(dd)两者;(jj)含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的β链(含有变体N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys;(kk)含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的β链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys;(ll)含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的β链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys;(mm) (d)及(jj)两者;(nn) (d)及(kk)两者;或(oo) (x)及(11)两者。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:21的TCR不包含SEQ ID NO:23(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:131的TCR不包含SEQ ID NO:133(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:22的TCR不包含SEQ ID NO:24(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:41的TCR不包含SEQ ID NO:39(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:42的TCR不包含SEQ ID NO:40(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:55的TCR不包含SEQ ID NO:51(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:56的TCR不包含SEQ ID NO:52(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:57的TCR不包含SEQ ID NO:53(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:58的TCR不包含SEQ ID NO:54(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:79的TCR不包含SEQ ID NO:83(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:134的TCR不包含SEQ ID NO:136(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:80的TCR不包含SEQ ID NO:84(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:93的TCR不包含SEQ ID NO:97(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:94的TCR不包含SEQ ID NO:98(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:85的TCR不包含SEQ ID NO:87(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:88的TCR不包含SEQ ID NO:90(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:99的TCR不包含SEQ ID NO:101(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:116的TCR不包含SEQ ID NO:120(未取代的α链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:117的TCR不包含SEQ ID NO:121(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:105的TCR不包含SEQ ID NO:107(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:110的TCR不包含SEQ ID NO:112(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:113的TCR不包含SEQ ID NO:115(未取代的β链)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:122的TCR不包含SEQ ID NO:124(未取代的β链)。

[0054] 本文所描述的小鼠α恒定区中的任一个的第一氨基酸可不同于如SEQ ID NO:17及19中所提供的N。例如,在如本文所描述的任何TCR构建体、多肽、蛋白质等中,此第一氨基酸可由分裂密码子(具有来自可变区及恒定区两者的核苷酸)编码,使得鼠类α恒定区中的任一个可在该位置具有不同的氨基酸。类似地,本文所描述的小鼠β恒定区中的任一个的第一氨基酸可不同于如SEQ ID NO:18及20中所提供的E,例如此第一氨基酸可由分裂密码子编码。

[0055] 在本发明的实施方案中,TCR包含取代的恒定区。就此而言,TCR例如可包含在α及β

链之一或两者的恒定区中具有一个、两个、三个或四个氨基酸取代的本文所描述的任何TCR的氨基酸序列。优选地,TCR包含在 $\alpha$ 及 $\beta$ 链之一或两者的鼠类恒定区中具有一个、两个、三个或四个氨基酸取代的鼠类恒定区。在尤其优选的实施方案中,TCR包含在 $\alpha$ 链的鼠类恒定区中具有一个、两个、三个或四个氨基酸取代且在 $\beta$ 链的鼠类恒定区中具有一个氨基酸取代的鼠类恒定区。在一些实施方案中,与包含未取代的(野生型)恒定区的亲本TCR相比,包含取代的恒定区的TCR有利地提供以下中的一种或多种:突变的RAS<sup>+</sup>靶标的识别增加、宿主细胞的表达增加、与内源性TCR的错配减少及抗肿瘤活性增加。一般而言,TCR $\alpha$ 及 $\beta$ 链的鼠类恒定区的取代的氨基酸序列(SEQ ID NO:17及18),当与具有一个氨基酸取代的SEQ ID NO:19及SEQ ID NO:18相比时,分别对应于未取代的鼠类恒定区氨基酸序列SEQ ID NO:19及20的全部或部分,当与SEQ ID NO:20相比时,分别对应于具有一个、二个、三个或四个氨基酸取代的SEQ ID NO:17。就此而言,本发明的实施方案提供了包含以下的氨基酸序列的TCR:(a) SEQ ID NO:17( $\alpha$ 链的恒定区),其中(i)位置48处的X为Thr或Cys;(ii)位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;及(iv)位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(b) SEQ ID NO:18( $\beta$ 链的恒定区),其中位置57处的X为Ser或Cys;或(c) SEQ ID NO:17及18两者。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:17的TCR不包含SEQ ID NO:19( $\alpha$ 链的未取代的鼠类恒定区)。在本发明的实施方案中,包含SEQ ID NO:18的TCR不包含SEQ ID NO:20( $\beta$ 链的未取代的鼠类恒定区)。

[0056] 在本发明的实施方案中,取代的恒定区包括 $\alpha$ 及 $\beta$ 链之一或两者的恒定区中的半胱氨酸取代以提供半胱氨酸取代的TCR。 $\alpha$ 及 $\beta$ 链中相对的二硫键提供二硫键,该二硫键将取代TCR的 $\alpha$ 及 $\beta$ 链的恒定区彼此连接且其不存在于包含未取代的鼠类恒定区的TCR中。就此而言,TCR可为半胱氨酸取代的TCR,其中SEQ ID NO:19的位置48处的天然Thr(Thr48)及SEQ ID NO:20的位置57处的天然Ser(Ser57)之一或两者可以用Cys取代。优选地,SEQ ID NO:19的天然Thr48及SEQ ID NO:20的天然Ser57两者被Cys取代。半胱氨酸取代的TCR恒定区序列的实例阐述于表2中。在本发明的实施方案中,半胱氨酸取代的TCR包含(i) SEQ ID NO:17、(ii) SEQ ID NO:18或(iii) SEQ ID NO:17及18两者,其中SEQ ID NO:17及18两者如表2中所定义。除本文所描述的CDR或可变区中的任一种之外,本发明的半胱氨酸取代的TCR可包括取代的恒定区。

[0057] 在本发明的实施方案中,半胱氨酸取代的嵌合TCR包含全长 $\alpha$ 链及全长 $\beta$ 链。半胱氨酸取代的嵌合TCR $\alpha$ 链及 $\beta$ 链序列的实例阐述于表2中。在本发明的实施方案中,TCR包含:(i) SEQ ID NO:21、(ii) SEQ ID NO:131、(iii) SEQ ID NO:22、(iv) SEQ ID NO:41、(v) SEQ ID NO:42、(vi) SEQ ID NO:21及22两者、(vii) SEQ ID NO:131及22两者、(viii) SEQ ID NO:41及42两者、(ix) SEQ ID NO:55、(x) SEQ ID NO:56、(xi) SEQ ID NO:57、(xii) SEQ ID NO:58、(xiii) SEQ ID NO:55及56两者或(xiv) SEQ ID NO:57及58两者、(xv) SEQ ID NO:79、(xvi) SEQ ID NO:134、(xvii) SEQ ID NO:80、(xviii) SEQ ID NO:105、(xix) SEQ ID NO:79及80两者、(xx) SEQ ID NO:134及80两者、(xxi) SEQ ID NO:41及105两者、(xxii) SEQ ID NO:93、(xxiii) SEQ ID NO:94、(xxiv) SEQ ID NO:116、(xxv) SEQ ID NO:117、(xxvi) SEQ ID NO:93及94两者、(xxvii) SEQ ID NO:116及117两者、(xxviii) SEQ ID NO:85、(xxix) SEQ ID NO:88、(xxx) SEQ ID NO:99、(xxxii) SEQ ID NO:21及85两者、(xxxiii) SEQ ID NO:131及85两

者、(xxxiii) SEQ ID NO:79及88两者、(xxxiv) SEQ ID NO:134及88两者、(xxxv) SEQ ID NO:93及99两者、(xxxvi) SEQ ID NO:110、(xxxvii) SEQ ID NO:113、(xxxviii) SEQ ID NO:122、(xxxix) SEQ ID NO:41及110两者、(xli) SEQ ID NO:41及113两者、(xlii) SEQ ID NO:116及122两者,其中全部 SEQ ID NO:17、18、21、22、41、42、55-58、79、80、85、88、93、94、99、105、110、113、116、117、122、131及134如表2中所定义。

表2

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 17 (恒定区 $\alpha$ 链)	位置 48 处的 X 为 Cys, 位置 112 处的 X 为 Ser, 位置 114 处的 X 为 Met, 且 位置 115 处的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 18 (恒定区 $\beta$ 链)	位置 57 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 21 (含有 WT N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Cys, 位置 243 处的 X 为 Ser, 位置 245 处的 X 为 Met, 且 位置 246 处的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 131	位置 180 处的 X 为 Cys,

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>在一些实施方案中“X”的定义</b>
(含有替代 WT N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 244 处的 X 为 Ser, 位置 246 处的 X 为 Met, 且 位置 247 处的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 22 (含有变体 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 198 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 85 (含有变体 N 端信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 187 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 79 (含有变体 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置处 179 的 X 为 Cys, 位置处 243 的 X 为 Ser, 位置处 245 的 X 为 Met, 且 位置处 246 的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 134 (含有替代变体 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置处 180 的 X 为 Cys, 位置处 244 的 X 为 Ser, 位置处 246 的 X 为 Met, 且 位置处 247 的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 80 (含有 WT N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置处 198 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 88 (含有 WT N 端信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置处 187 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 41 (含有 WT N 端信	位置处 179 的 X 为 Cys, 位置处 243 的 X 为 Ser,

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>在一些实施方案中“X”的定义</b>
号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置处 245 的 X 为 Met, 且 位置处 246 的 X 为 Gly。
SEQ ID NO:42 (含有变体 N 端信 号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 197 的 X 为 Cys
SEQ ID NO:110 (含有变体 N 端信 号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 186 的 X 为 Cys
SEQ ID NO:105 (含有 WT N 端信 号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 197 的 X 为 Cys
SEQ ID NO:113 (含有 WT N 端信 号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 186 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 55 (如使用 IMGT 预 测的不含 N 端信 号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置处 160 的 X 为 Cys, 位置处 224 的 X 为 Ser, 位置处 226 的 X 为 Met, 且 位置处 227 的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 56 (如使用 IMGT 预 测的不含 N 端信 号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置处 173 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 57	位置处 159 的 X 为 Cys,

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>在一些实施方案中“X”的定义</b>
(如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置处 223 的 X 为 Ser, 位置处 225 的 X 为 Met, 且 位置处 226 的 X 为 Gly。
SEQ ID NO:58 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 172 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 93 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置处 159 的 X 为 Cys, 位置处 223 的 X 为 Ser, 位置处 225 的 X 为 Met, 且 位置处 226 的 X 为 Gly。
SEQ ID NO: 94 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置处 177 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 99 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置处 172 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 116 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置处 158 的 X 为 Cys, 位置处 222 的 X 为 Ser, 位置处 224 的 X 为 Met, 且 位置处 225 的 X 为 Gly。

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 117 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 176 的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 122 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置处 171 的 X 为 Cys

[0058] 在本发明的实施方案中,取代的氨基酸序列包括用疏水性氨基酸取代 $\alpha$ 链的恒定区的跨膜(TM)结构域中的一个、两个或三个氨基酸以提供疏水性氨基酸取代的TCR(在本文中亦称为“LVL修饰的TCR”)。与TM结构域中没有疏水性氨基酸取代的TCR相比,TCR的TM结构域中的疏水性氨基酸取代可以增加TCR的TM结构域的疏水性。就此而言,TCR为LVL修饰的TCR,其中SEQ ID NO:19的天然Ser112、Met114及Gly115中的一个、两个或三个可独立地被Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp取代;优选地被Leu、Ile或Val取代;且SEQ ID NO:20的天然Ser57可以被Cys取代。优选地,SEQ ID NO:19的全部三个天然Ser112、Met114及Gly115可独立地被Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp取代;优选地被Leu、Ile或Val取代。在本发明的实施方案中,LVL修饰的TCR包含(i)SEQ ID NO:17,(ii)SEQ ID NO:18,或(iii)SEQ ID NO:17及18两者,其中SEQ ID NO:17及18两者如表3中所定义。除本文所描述的 CDR或可变区中的任一种之外,本发明的LVL修饰的TCR可包括取代的恒定区。

[0059] 在本发明的实施方案中,LVL修饰的TCR包含全长 $\alpha$ 链及全长 $\beta$ 链。LVL修饰的TCR $\alpha$ 链及 $\beta$ 链序列的实例阐述于表3中。在本发明的实施方案中,LVL修饰的TCR包含(i)SEQ ID NO:21、(ii)SEQ ID NO:131、(iii)SEQ ID NO:22、(iv)SEQ ID NO:41、(v)SEQ ID NO:42、(vi)SEQ ID NO:21及22两者、(vii)SEQ ID NO:131及22两者、(viii)SEQ ID NO:41及42两者、(ix)SEQ ID NO:55、(x)SEQ ID NO:56、(xi)SEQ ID NO:57、(xii)SEQ ID NO:58、(xiii)SEQ ID NO:55及56两者或(xiv)SEQ ID NO:57及58两者、(xv)SEQ ID NO:79、(xvi)SEQ ID NO:134、(xvii)SEQ ID NO:80、(xviii)SEQ ID NO:105、(xix)SEQ ID NO:79及80两者、(xx)SEQ ID NO:134及80两者、(xxi)SEQ ID NO:41及105两者、(xxii)SEQ ID NO:93、(xxiii)SEQ ID NO:94、(xxiv)SEQ ID NO:116、(xxv)SEQ ID NO:117、(xxvi)SEQ ID NO:93及94两者、(xxvii)SEQ ID NO:116及117两者、(xxviii)SEQ ID NO:85、(xxix)SEQ ID NO:88、(xxx)SEQ ID NO:99、(xxxi)SEQ ID NO:21及85两者、(xxxii)SEQ ID NO:131及85两者、(xxxiii)SEQ ID NO:79及88两者、(xxxiv)SEQ ID NO:134及88两者、(xxxv)SEQ ID NO:93及99两者、(xxxvi)SEQ ID NO:110、(xxxvii)SEQ ID NO:113、(xxxviii)SEQ ID NO:122、(xxxix)SEQ ID NO:41及110两者、(xl)SEQ ID NO:41及113两者、(xli)SEQ ID NO:116及122两者,其中全部SEQ ID NO:17、18、21、22、41、42、55-58、79、80、85、88、93、94、99、105、110、113、116、117、122、131及134如表3中所定义。

表3

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>在一些实施方案中“X”的定义</b>
SEQ ID NO: 17(恒定区 $\alpha$ 链)	位置 48 处的 X 为 Thr; 位置 112 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 112 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 112 处的 X 为 Leu; 位置 114 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 114 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 114 处的 X 为 Ile; 以及 位置 115 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 115 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 115 处的 X 为 Val; 其中 SEQ ID NO: 17 不包含 SEQ ID NO: 19( $\alpha$ 链的 未取代的恒定区)
SEQ ID NO: 18(恒定区 $\beta$ 链)	位置 57 处的 X 为 Ser
<b>SEQ ID NO:</b>	<b>在一些实施方案中“X”的定义</b>
SEQ ID NO: 21 (含有 WTN 端 信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Thr; 位置 243 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 245 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 246 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 21 不包含 SEQ ID NO: 23(未取代 的 $\alpha$ 链)

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 131 (含有替代 WT N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 180 处的 X 为 Thr; 位置 244 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 246 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 247 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 131 不包含 SEQ ID NO: 133(未取 代的 $\alpha$ 链)
SEQ ID NO: 22 (含有变体 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 198 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO: 85 (含有变体 N 端信号肽的替 代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 187 处的 X 为 Ser

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 79 (含有变体 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Thr; 位置 243 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 245 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 246 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 79 不包含 SEQ ID NO: 83(未取代 的 $\alpha$ 链)

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 134 (含有替代变 体 N 端信号肽 的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 180 处的 X 为 Thr; 位置 244 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 246 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 247 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 134 不包含 SEQ ID NO: 136(未取 代的 $\alpha$ 链)
SEQ ID NO: 80 (含有 WTN 端 信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 198 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO: 88 (含有 WTN 端 信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 187 处的 X 为 Ser

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 41 (含有 WTN 端 信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Thr; 位置 243 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 245 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 246 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 41 不包含 SEQ ID NO: 39(未取代 的 $\alpha$ 链)
SEQ ID NO: 42 (含有变体 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 197 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO:110 (含有变体 N 端信号肽的替 代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 186 处的 X 为 Ser

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO:105 (含有 WTN 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 197 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO:113 (含有 WTN 端信号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 186 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO: 55 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 160 处的 X 为 Thr; 位置 224 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 224 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 224 处的 X 为 Leu; 位置 226 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Ile; 以及 位置 227 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 227 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 227 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 55 不包含 SEQ ID NO: 51(未取代的 $\alpha$ 链)

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 56 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 173 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO: 57 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置 159 处的 X 为 Thr; 位置 223 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu; 位置 225 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 225 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 225 处的 X 为 Ile; 以及 位置 226 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 57 不包含 SEQ ID NO: 53(未取代 的 $\alpha$ 链)
SEQ ID NO: 58 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 172 处的 X 为 Ser

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 93 (如使用 SignalP 预测 的不含 N 端信 号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 159 处的 X 为 Thr; 位置 223 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu; 位置 225 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 225 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 225 处的 X 为 Ile; 以及 位置 226 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 93 不包含 SEQ ID NO: 95(未取代 的 $\alpha$ 链)
SEQ ID NO: 94 (如使用 SignalP 预测 的不含 N 端信 号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 177 处的 X 为 Ser

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 99 (如使用 SignalP 预测 的不含 N 端信 号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 172 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO: 116 (如使用 SignalP 预测 的不含 N 端信 号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置 158 处的 X 为 Thr; 位置 222 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu; 位置 224 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 225 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 225 处的 X 为 Ile; 以及 位置 225 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 116 不包含 SEQ ID NO: 120(未取 代的 $\alpha$ 链)

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 117 (如使用 SignalP 预测 的不含 N 端信 号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 176 处的 X 为 Ser
SEQ ID NO: 122 (如使用 SignalP 预测 的不含 N 端信 号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 171 处的 X 为 Ser

[0060] 在本发明的实施方案中,取代的氨基酸序列包括 $\alpha$ 链及 $\beta$ 链之一或两者的恒定区中的半胱氨酸取代与 $\alpha$ 链的恒定区的跨膜(TM)结构域中的一个、两个或三个氨基酸被疏水性氨基酸取代(在本文中亦称为“半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR”)的组合。就此而言,TCR为半胱氨酸取代的LVL修饰的嵌合TCR,其中SEQ ID NO:19的天然Thr48被Cys取代;SEQ ID NO:19的一个、两个或三个天然Ser112、Met114及Gly115独立地被Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp取代;优选地被Leu、Ile或Val取代;及SEQ ID NO:20的天然Ser57被Cys取代。优选地,SEQ ID NO:19的全部三个天然Ser112、Met114及Gly115可独立地被Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp取代;优选地被Leu、Ile或Val取代。在本发明的实施方案中,半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR包含(i)SEQ ID NO:17,(ii)SEQ ID NO:18,或(iii)SEQ ID NO:17及18两者,其中SEQ ID NO:17及18两者如表4中所定义。除本文所描述的CDR或可变区中的任一种之外,本发明的半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR可包括取代的恒定区。

[0061] 在实施方案中,半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR包含全长 $\alpha$ 链及全长 $\beta$ 链。在本发明的实施方案中,半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR包含:(i)SEQ ID NO:21,(ii)SEQ ID NO:131,(iii)SEQ ID NO:22,(iv)SEQ ID NO:41,(v)SEQ ID NO:42,(vi)SEQ ID NO:21及22两者,(vii)SEQ ID NO:131及22两者,(viii)SEQ ID NO:41及42两者,(ix)SEQ ID NO:55,(x)SEQ ID NO:56,(xi)SEQ ID NO:57,(xii)SEQ ID NO:58,(xiii)SEQ ID NO:55及56两者或(xiv)SEQ ID NO:57及58两者,(xv)SEQ ID NO:79,(xvi)SEQ ID NO:134,(xvii)SEQ ID NO:80,(xviii)SEQ ID NO:105,(xix)SEQ ID NO:79及80两者,(xx)SEQ ID NO:134及80两者,(xxi)SEQ ID NO:41及105,(xxii)SEQ ID NO:93,(xxiii)SEQ ID NO:94,(xxiv)SEQ ID NO:116,(xxv)SEQ ID NO:117,(xxvi)SEQ ID NO:93及94两者,(xxvii)SEQ ID NO:116及117两者,(xxviii)SEQ ID NO:85,(xxix)SEQ ID NO:88,(xxx)SEQ ID NO:99,(xxxi)SEQ ID NO:21及85两者,(xxxii)SEQ ID NO:131及85两者,(xxxiii)SEQ ID NO:79及88两

者、(xxxiv) SEQ ID NO:134及88两者、(xxxv) SEQ ID NO:93及99两者、(xxxvi) SEQ ID NO:110、(xxxvii) SEQ ID NO:113、(xxxviii) SEQ ID NO:122、(xxxix) SEQ ID NO:41及110 两者、(xl) SEQ ID NO:41及113两者、(xli) SEQ ID NO:116及122两者,其中全部SEQ ID NO:17、18、21、22、41、42、55-58、79、80、85、88、93、94、99、105、110、113、116、117、122、131及134如表4中所定义。

表4

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 17(恒定区 $\alpha$ 链)	位置 48 处的 X 为 Cys; 位置 112 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 112 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 112 处的 X 为 Leu; 位置 114 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或 Trp; 优选地其中位置 114 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 114 处的 X 为 Ile; 以及 位置 115 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 115 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 115 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 17 不同时包含位置 112 处的 Ser、 位置 114 处的 Met 及位置 115 处的 Gly 中的全部。
SEQ ID NO: 18(恒定区 $\beta$ 链)	位置 57 处的 X 为 Cys

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 21 (含有 WT N 端 信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Cys; 位置 243 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 245 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 246 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 21 不同时包含位置 243 处的 Ser、 位置 245 处的 Met 及位置 246 处的 Gly 中的全部。

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 131 (含有替代 WT N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 180 处的 X 为 Cys; 位置 244 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 246 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 247 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 131 不同时包含位置 244 处的 Ser、位置 246 处的 Met 及位置 247 处的 Gly 中的 全部。
SEQ ID NO: 22 (含有变体 N 端 信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 198 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 85 (含有变体 N 端 信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 187 处的 X 为 Cys

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 79 (含有变体 N 端 信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Cys; 位置 243 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 245 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 246 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 79 不同时包含位置 243 处的 Ser、 位置 245 处的 Met 及位置 246 处的 Gly 中的全部。

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 134 (含有替代变体 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 180 处的 X 为 Cys; 位置 244 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 246 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 247 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 134 不同时包含位置 244 处的 Ser、位置 246 处的 Met 及位置 247 处的 Gly 中的 全部。
SEQ ID NO: 80 (含有 WT N 端 信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 198 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 88 (含有 WT N 端 信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 187 处的 X 为 Cys

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 41 (含有 WT N 端 信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置 179 处的 X 为 Cys; 位置 243 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 243 处的 X 为 Leu; 位置 245 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe 或 Trp; 优选地其中位置 245 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 245 处的 X 为 Ile; 以及 位置 246 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、 Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 246 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 246 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 41 不同时包含位置 243 处的 Ser、 位置 245 处的 Met 及位置 246 处的 Gly 中的全部。
SEQ ID NO: 42 (含有变体 N 端 信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 197 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO:110 (含有变体 N 端 信号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 186 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO:105 (含有 WT N 端 信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 197 处的 X 为 Cys

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO:113 (含有 WT N 端 信号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 186 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 55 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	<p>位置 160 处的 X 为 Cys;</p> <p>位置 224 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp;</p> <p>优选地其中位置 224 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val;</p> <p>尤其优选地其中位置 224 处的 X 为 Leu;</p> <p>位置 226 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或 Trp;</p> <p>优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val;</p> <p>尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Ile; 以及</p> <p>位置 227 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp;</p> <p>优选地其中位置 227 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val;</p> <p>以及尤其优选地其中位置 227 处的 X 为 Val,</p> <p>其中 SEQ ID NO: 55 不同时包含位置 224 处的 Ser、位置 226 处的 Met 及位置 227 处的 Gly 中的全部。</p>
SEQ ID NO: 56 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 173 处的 X 为 Cys

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 57 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置 159 处的 X 为 Cys; 位置 223 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu; 位置 225 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或 Trp; 优选地其中位置 225 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 225 处的 X 为 Ile; 以及 位置 226 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 57 不同时包含位置 223 处的 Ser、位置 225 处的 Met 及位置 226 处的 Gly 中的全部。
SEQ ID NO: 58 (如使用 IMGT 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 172 处的 X 为 Cys

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>在一些实施方案中“X”的定义</b>
SEQ ID NO: 93 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\alpha$ 链)	位置 159 处的 X 为 Cys; 位置 223 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu; 位置 225 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或 Trp; 优选地其中位置 225 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 225 处的 X 为 Ile; 以及 位置 226 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 93 不同时包含位置 223 处的 Ser、位置 225 处的 Met 及位置 226 处的 Gly 中的全部。
SEQ ID NO: 94 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 177 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 99 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的替代 4360 TCR1 $\beta$ 链)	位置 172 处的 X 为 Cys

SEQ ID NO:	在一些实施方案中“X”的定义
SEQ ID NO: 116 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\alpha$ 链)	位置 158 处的 X 为 Cys; 位置 222 处的 X 为 Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 223 处的 X 为 Leu; 位置 224 处的 X 为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或 Trp; 优选地其中位置 225 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 尤其优选地其中位置 225 处的 X 为 Ile; 以及 位置 225 处的 X 为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或 Trp; 优选地其中位置 226 处的 X 为 Leu、Ile 或 Val; 以及尤其优选地其中位置 226 处的 X 为 Val, 其中 SEQ ID NO: 116 不同时包含位置 223 处的 Ser、位置 225 处的 Met 及位置 226 处的 Gly 中的全部。
SEQ ID NO: 117 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 176 处的 X 为 Cys
SEQ ID NO: 122 (如使用 SignalP 预测的不含 N 端信号肽的替代 4360 TCR5 $\beta$ 链)	位置 171 处的 X 为 Cys

[0062] 在本发明的实施方案中,半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR 包含:(a) SEQ ID NO:74 (半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR的 $\alpha$ 链恒定区);(b) SEQ ID NO:75 (半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR的 $\beta$ 链恒定区);(c) SEQ ID NO:77 (含有WT N端信号序列的半胱氨酸取代的 LVL修饰的4360 TCR1的 $\alpha$ 链);(d) SEQ ID NO:78 (含有变体N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的 $\beta$ 链);(e) SEQ ID NO:91 (通过IMGT预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL 修饰的4360 TCR1的 $\alpha$ 链);(f) SEQ ID NO:92 (通过IMGT预测的不含 N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的 $\beta$ 链);(g) SEQ ID NO:95 (通过SignalP预测的不含 N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的 $\alpha$ 链);(h) SEQ ID NO:96 (通过 SignalP 预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1 的 $\beta$ 链);(i) SEQ ID NO:81 (含有变体N端信号序列的半胱氨酸取代的 LVL修饰的4360 TCR1的 $\alpha$ 链);(j) SEQ

ID NO:82 (含有WT N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的β链); (k) SEQ ID NO:89 (含有WT N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的替代β链); (l) SEQ ID NO:86 (含有变体N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的β链); (m) SEQ ID NO:100 (通过SignalP预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的 4360 TCR1的β链); (n) SEQ ID NO:132 (含有替代WT N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的α链); (o) SEQ ID NO: 135 (含有替代变体N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR1的α链); (p) (a) 及 (b) 两者; (q) (c) 及 (d) 两者; (r) (e) 及 (f) 两者; (s) (g) 及 (h) 两者; (t) (i) 及 (j) 两者; (u) (i) 及 (k) 两者; (v) (c) 及 (l) 两者; (w) (g) 及 (m) 两者; (x) (n) 及 (d) 两者; 或 (o) 及 (j) 两者。

[0063] 在本发明的实施方案中,半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR 包含:(a) SEQ ID NO:74 (半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR的α链恒定区); (b) SEQ ID NO:75 (半胱氨酸取代的LVL修饰的TCR的β链恒定区); (c) SEQ ID NO:103 (含有WT N端信号序列的半胱氨酸取代的 LVL修饰的4360 TCR5的α链); (d) SEQ ID NO:104 (含有变体N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的β链); (e) SEQ ID NO:108 (通过IMGT预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL 修饰的4360 TCR5的α链); (f) SEQ ID NO:109 (通过IMGT预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的β链); (g) SEQ ID NO:118 (通过SignalP预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的α链); (h) SEQ ID NO:119 (通过SignalP预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的β链); (j) SEQ ID NO:106 (含有WT N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的β链); (k) SEQ ID NO:114 (含有WT N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的替代β链); (l) SEQ ID NO:111 (含有变体N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的替代β链); (m) SEQ ID NO:123 (通过SignalP预测的不含N端信号序列的半胱氨酸取代的LVL修饰的4360 TCR5的替代β链); (n) (a) 及 (b) 两者; (o) (c) 及 (d) 两者; (p) (e) 及 (f) 两者; (q) (g) 及 (h) 两者; (r) (c) 及 (j) 两者; (s) (c) 及 (k) 两者; (t) (c) 及 (l) 两者; 或 (u) (g) 及 (m) 两者。

[0064] 本发明的实施方案还提供了包含本文中所描述的TCR 中任一种的功能部分的多肽。如本文所用,术语“多肽”包括寡肽且是指由一个或多个肽键连接的单链氨基酸。

[0065] 关于本发明的多肽,功能部分可为任何部分,其包含所述部分来源的TCR的连续氨基酸,条件是功能部分与突变的 RAS特异性结合。当在提及TCR中使用时,术语“功能部分”是指本发明的TCR的任何部分或片段,该部分或片段保留所述部分或片段来源的TCR (亲本TCR) 的生物活性。功能部分涵盖,例如保留与亲本TCR相似程度、相同程度或者比亲本TCR更高程度地特异性结合突变的RAS (例如在HLA-DPB1\*03:01分子的环境中) 或者检测、治疗或预防癌症的能力的TCR的那些部分。提及亲本TCR,功能部分可包含例如亲本TCR的约10%、约25%、约30%、约50%、约70%、约80%、约90%、约95%或更多。

[0066] 功能部分可在该部分的氨基或羧基端或在两端包含另外的氨基酸,所述另外的氨基酸在亲本TCR的氨基酸序列中不存在。理想地,另外的氨基酸不干扰功能部分的生物功能,例如特异性结合突变的RAS; 和/或具有检测癌症、治疗或预防癌症等的功能。更理想地,与亲本TCR的生物活性相比,另外的氨基酸增强了生物活性。

[0067] 多肽可包含本发明的TCR的α链及β链中的任一个或两者的功能部分,如包含本发

明的TCR的 $\alpha$ 链和/或 $\beta$ 链的可变区的CDR1、CDR2及CDR3中的一个或多个的功能部分。在本发明的实施方案中,多肽可包含SEQ ID NO:1( $\alpha$ 链的CDR1)、SEQ ID NO:2( $\alpha$ 链的CDR2)、SEQ ID NO:3( $\alpha$ 链的CDR3)、SEQ ID NO:4( $\beta$ 链的CDR1)、SEQ ID NO:5( $\beta$ 链的CDR2)、SEQ ID NO:6( $\beta$ 链的CDR3)或其组合的氨基酸序列。在本发明的另一个实施方案中,多肽可包含SEQ ID NO:31( $\alpha$ 链的CDR1)、SEQ ID NO:32( $\alpha$ 链的CDR2)、SEQ ID NO:33( $\alpha$ 链的CDR3)、SEQ ID NO:34( $\beta$ 链的CDR1)、SEQ ID NO:35( $\beta$ 链的CDR2)、SEQ ID NO:36( $\beta$ 链的CDR3)或其组合的氨基酸序列。

[0068] 就此而言,本发明的多肽可包含选自SEQ ID NO:1-6及31-36的氨基酸序列中的任一个或多个。在本发明的实施方案中,TCR包含以下的氨基酸序列:(a)全部SEQ ID NO:1-3,(b)全部SEQ ID NO:4-6,(c)全部SEQ ID NO:31-33,(d)全部SEQ ID NO:34-36,(e)全部SEQ ID NO:1-6,或(f)全部SEQ ID NO:31-36。在优选的实施方案中,多肽包含以下的氨基酸序列:(i)全部SEQ ID NO:1-6或(ii)全部SEQ ID NO:31-36。SEQ ID NO:3、6、33或36中的任一个或多个(即 $\alpha$ 链或 $\beta$ 链或两者)的CDR3还可包含紧接CDR的第一氨基酸的N端的半胱氨酸或紧接最终氨基酸的C端的苯丙氨酸或两者。

[0069] 在本发明的实施方案中,本发明的多肽可包含例如本发明 TCR的可变区,该可变区包含上文阐述的CDR区的组合。就此而言,TCR可包含以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:7(含有WT N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:129(含有替代WT N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:8(含有变体N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:37(含有WT N端信号肽的4360 TCR5 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:38(含有变体N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:47(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:48(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:49(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:50(使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:63(含有变体N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:130(含有替代变体N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:64(含有WT N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:67(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:68(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:72(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\alpha$ 链的可变区);SEQ ID NO:73(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:65(含有替代变体N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:66(含有替代WT N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:69(含有替代变体N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:70(含有WT N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:71(含有替代WT N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的可变区);SEQ ID NO:76(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1 $\beta$ 链的替代可变区);SEQ ID NO:102(使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5 $\beta$ 链的替代可变区);SEQ ID NO:7及8两者;SEQ ID NO:129及8两者;SEQ ID NO:63及8两者;SEQ ID NO:130及8两者;SEQ ID NO:7及64两者;SEQ ID NO:129及64两者;SEQ ID NO:63及64两者;SEQ ID NO:130及64两者;SEQ ID NO:7及65两者;SEQ ID NO:129及65两者;SEQ ID NO:63及65两者;SEQ ID NO:130及65两者;SEQ ID NO:7及66两者;SEQ ID NO:129及66两者;SEQ ID NO:63及66两者;SEQ ID NO:130及66两者;SEQ ID NO:37及38两者;SEQ ID NO:

37及69两者;SEQ ID NO:37及70两者;SEQ ID NO:37及71两者;SEQ ID NO:47及48两者;SEQ ID NO:67及68两者;SEQ ID NO:67及76两者;SEQ ID NO:49及 50两者;SEQ ID NO:72及73两者;或SEQ ID NO:72及102两者。优选地,TCR包含以下的氨基酸序列:(i) SEQ ID NO:7及8两者;(ii) SEQ ID NO:63及64两者;(iii) SEQ ID NO:7及65两者;(iv) SEQ ID NO:63及66两者;(v) SEQ ID NO:37及38两者;(vi) SEQ ID NO: 37及70两者;(vii) SEQ ID NO:47及48两者;(viii) SEQ ID NO:67及 68两者;(ix) SEQ ID NO:67及76两者;(x) SEQ ID NO:49及50两者;(xi) SEQ ID NO:72及73两者;或(xii) SEQ ID NO:72及102两者。

[0070] 在本发明的实施方案中,本发明多肽还可包含上文阐述的本发明TCR的恒定区。就此而言,多肽还可包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列( $\alpha$ 链的WT鼠类恒定区)、SEQ ID NO:20( $\beta$ 链的WT鼠类恒定区)、SEQ ID NO:17( $\alpha$ 链的取代的鼠类恒定区)、SEQ ID NO:18( $\beta$ 链的取代的鼠类恒定区)、SEQ ID NO:74的氨基酸序列(变体鼠类 $\alpha$ 链恒定区)、SEQ ID NO:75(变体鼠类 $\beta$ 链恒定区)、SEQ ID NO:19及20两者、SEQ ID NO:17及18两者或SEQ ID NO:74及75两者。优选地,多肽还包含SEQ ID NO:19及20两者、SEQ ID NO:17及18两者或 SEQ ID NO:74及75两者的氨基酸序列与本文关于本发明的其他方面所描述的任何CDR区或可变区的组合。

[0071] 在本发明的实施方案中,多肽包含:(a) SEQ ID NO:17的氨基酸序列,其中:(i) SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(b) SEQ ID NO:18的氨基酸序列,其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys;或(c) (a)及(b)两者。在本发明的实施方案中,多肽的SEQ ID NO:17及18之一或两者如表2-4中的任一种所定义。本文所提供的 $\alpha$ 链恒定区显示含有N端天冬酰胺。在一些实施方案中,本文所描述的 $\alpha$ 链恒定区的N端氨基酸为天冬氨酸。

[0072] 在本发明的实施方案中,本发明多肽可包含本文所描述的 TCR的 $\alpha$ 或 $\beta$ 链的整个长度。就此而言,本发明多肽可包含以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:21及22两者、SEQ ID NO:131及22两者、SEQ ID NO: 23及24两者、SEQ ID NO:133及24两者、SEQ ID NO:77及78两者、SEQ ID NO:132及78两者、SEQ ID NO:79及80两者、SEQ ID NO:134及80两者、SEQ ID NO:81及82两者、SEQ ID NO:135及 82两者、SEQ ID NO:83及84两者、SEQ ID NO:136及84两者、SEQ ID NO:21及85两者、SEQ ID NO:131及85两者、SEQ ID NO:23及 87两者、SEQ ID NO:133及87两者、SEQ ID NO:77及86两者、SEQ ID NO:132及86两者、SEQ ID NO:79及88两者、SEQ ID NO:134 及88两者、SEQ ID NO:83及90两者、SEQ ID NO:136及90两者、SEQ ID NO:81及89两者、SEQ ID NO:135及89两者、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:55及56两者、SEQ ID NO:51及52两者、SEQ ID NO:91及92两者、SEQ ID NO:93及 94两者、SEQ ID NO:95及96两者、SEQ ID NO:97及98两者、SEQ ID

NO:93及99两者、SEQ ID NO:95及100两者或SEQ ID NO:97 及101两者。就此而言,本发明多肽可包含以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:41及42 两者、SEQ ID NO:39及40两者、SEQ ID NO:103及104两者、SEQ ID NO:41及105两者、SEQ ID NO:103及106两者、SEQ ID NO:39 及107两者、SEQ ID NO:41及110两者、SEQ ID NO:39及112两者、SEQ ID NO:103及111两者、SEQ ID NO:41及113两者、SEQ ID NO:39及115两者、SEQ ID NO:103及114两者、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124两者、SEQ ID NO:57及58两者或 SEQ ID NO:53及54两者、SEQ ID NO:108及109两者、SEQ ID NO: 116及117两者、SEQ ID NO:118及119两者、SEQ ID NO:120及121 两者、SEQ ID NO:116及122两者、SEQ ID NO:120及124两者或 SEQ ID NO:118及123两者。或者,本发明的多肽可包含本文所描述的TCR的两条链。

[0073] 在本发明的实施方案中,多肽包含:(a)含有SEQ ID NO:21 的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(含有野生型N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链),其中:(i) SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met 或Trp;(iii) SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:21的位置246处的X为 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(b)含有SEQ ID NO: 131的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(含有野生型N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链),其中:(i) SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:131的位置247处的 X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(c)含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链),其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;(d)含有 SEQ ID NO:41的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5 的 $\alpha$ 链),其中:(i) SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;(ii) SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(e)含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有变体N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链),其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;(f) (a) 及 (c) 两者;(g) (b) 及(c) 两者;或(h) (d) 及(e) 两者;(i)包含SEQ ID NO:55 的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链),其中:(i) SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或 Cys;(ii) SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii) SEQ ID NO:55的位置226处的X为 Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(j)含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的 $\beta$ 链(如使用IMGT预测的不含 N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链),其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys;(k)含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链),其中:(i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为

Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:57的位置 223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或Trp; 以及 (iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (l) 含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的 $\beta$ 链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys; (m) (i) 及 (j) 两者; 或 (n) (k) 及 (l) 两者; (o) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链), 其中: (i) SEQ ID NO:79 的位置179处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:79的位置243处的 X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO: 79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及 (iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (p) 含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链), 其中: (i) SEQ ID NO: 134的位置180处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:134的位置244 处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或Trp; 以及 (iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (q) 含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有WT N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys; (r) 含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链), 其中 SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys; (s) (o) 及 (q) 两者; (t) (p) 及 (q) 两者; (u) (d) 及 (r) 两者; (v) 含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链), 其中: (i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp; 以及 (iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X 为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (w) 含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的 $\beta$ 链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser 或Cys; (x) 含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的 $\alpha$ 链(如使用SignalP 预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链), 其中: (i) SEQ ID NO: 116的位置158处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:116的位置222 处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe 或Trp; 以及 (iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (y) 含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的 $\beta$ 链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys; (z) (v) 及 (w) 两者; (aa) (x) 及 (y) 两者; (bb) 含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的替代 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys; (cc) 含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有WT N端信号肽的4360 TCR1的替代 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:88的位置187处的X为Ser或Cys; (dd) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的 $\beta$ 链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的替代 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:99的位置172处的X 为Ser或Cys; (ee) (a) 及 (bb) 两者; (ff) (b) 及 (bb) 两者; (gg) (o) 及 (cc) 两者; (hh) (p) 及 (cc) 两者; (ii) (v) 及 (dd) 两者; (jj) 含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有变体N端信号肽的4360 TCR5的替代 $\beta$ 链), 其中SEQ ID NO:110的位置186处的X为Ser或Cys; (kk) 含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的 $\beta$ 链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的替代 $\beta$ 链), 其中

SEQ ID NO:113的位置186处的X为Ser或Cys；(11)含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的β链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys；(mm) (d) 及 (jj) 两者；(nn) (d) 及 (kk) 两者；或(oo) (x) 及 (11) 两者。在本发明的实施方案中,多肽的SEQ ID NO:21、22、41、42、55-58、79、80、85、88、93、94、99、105、110、113、116、117、122、131或134中的任一个或多个如表2-4中的任一种所定义。

[0074] 本发明的实施方案还提供了包含至少一种本文所描述的多肽的蛋白质。“蛋白质”意指包含一条或多条多肽链的分子。

[0075] 在实施方案中,本发明的蛋白质可包含:(a)含有SEQ ID NO:1-3的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:4-6的氨基酸序列的第二多肽链;或(b)含有SEQ ID NO:31-33的氨基酸序列的第一多肽链及含有SEQ ID NO:34-36的氨基酸序列的第二多肽链。SEQ ID NO:3、6、33或36中的任一个或多个(即α链或β链或两者)的CDR3还可包含紧接CDR的第一氨基酸的N端的半胱氨酸或紧接最终氨基酸的C端的苯丙氨酸或两者。

[0076] 在本发明的另一个实施方案中,蛋白质可含有:(i)含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链;(ii)含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链;(iii)含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链;(iv)含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的第二多肽链;(v)含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链;(vi)含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链;(vii)含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链;(viii)含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的第二多肽链;(ix)含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链;(x)含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链;(xi)含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链;(xii)含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第二多肽链;(xiii)含有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链;(xiv)含有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链;(xv)含有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链;(xvi)含有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的第二多肽链;(xvii)含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的第二多肽链;(xviii)含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的第二多肽链;(xix)含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的第二多肽链;(xx)含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的第二多肽链;(xxi)含有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的第二多肽链;(xxii)含有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的第二多肽链;(xxiii)含有SEQ ID NO:67的氨基酸序

列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的第二多肽链;(xxiv)含有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的第二多肽链;(xxv)含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的第二多肽链;或(xxvi)含有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的第一多肽链以及含有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的第二多肽链。

[0077] 本发明的蛋白质还可包含本文关于本发明的其他方面所描述的任何恒定区。就此而言,在本发明的实施方案中,第一多肽链还可包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列,且第二多肽链还可包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。在本发明的实施方案中,第一多肽链还可包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列,且第二多肽链还可包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。在本发明的实施方案中,第一多肽链还可包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列,且第二多肽链还可包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列。

[0078] 在本发明的实施方案中,蛋白质包含:(a)含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的第一多肽链,其中:(i)SEQ ID NO:17的位置48处的X为Thr或Cys;(ii)SEQ ID NO:17的位置112处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)SEQ ID NO:17的位置114处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv)SEQ ID NO:17的位置115处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(b)含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第二多肽链,其中SEQ ID NO:18的位置57处的X为Ser或Cys;或(c)(a)及(b)两者。在本发明的实施方案中,蛋白质的SEQ ID NO:17和18之一或两者为如表2-4中任一种中所定义。

[0079] 或者或另外,本发明的实施方案的蛋白质可包含:(a)含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一多肽链(含有野生型N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链),其中:(i)SEQ ID NO:21的位置179处的X为Thr或Cys;(ii)SEQ ID NO:21的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)SEQ ID NO:21的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv)SEQ ID NO:21的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(b)含有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的第一多肽链(含有野生型N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链),其中:(i)SEQ ID NO:131的位置180处的X为Thr或Cys;(ii)SEQ ID NO:131的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)SEQ ID NO:131的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv)SEQ ID NO:131的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(c)含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二多肽链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的 $\beta$ 链),其中SEQ ID NO:22的位置198处的X为Ser或Cys;(d)含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的 $\alpha$ 链),其中:(i)SEQ ID NO:41的位置179处的X为Thr或Cys;(ii)SEQ ID NO:41的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)SEQ ID NO:41的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv)SEQ ID NO:41的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(e)含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第二多肽链(含有变体N端信号肽的4360 TCR5的 $\beta$ 链),其中SEQ ID NO:42的位置197处的X为Ser或Cys;(f)(a)及(c)两者;(g)(b)及(c)两者;或(h)(d)及(e)两者;(i)含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第一多肽链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的 $\alpha$ 链),其中:(i)SEQ ID NO:55的位置160处的X为Thr或Cys;(ii)SEQ ID NO:55的位置224处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp;(iii)SEQ ID NO:55的位置226处的X为

Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv)SEQ ID NO:55的位置227处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (j) 含有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的第二多肽链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:56的位置173处的X为Ser或Cys; (k) 含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的α链),其中: (i) SEQ ID NO:57的位置159处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:57的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:57的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:57的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (l) 含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的第二多肽链(如使用IMGT预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:58的位置172处的X为Ser或Cys; (m) (i) 及(j) 两者;或(n) (k) 及(l) 两者; (o) 含有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第一多肽链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中: (i) SEQ ID NO:79的位置179处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:79的位置243处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:79的位置245处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:79的位置246处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (p) 含有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的第一多肽链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中: (i) SEQ ID NO:134的位置180处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:134的位置244处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:134的位置246处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:134的位置247处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (q) 含有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的第二多肽链(含有WT N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:80的位置198处的X为Ser或Cys; (r) 含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽链(含有WT N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:105的位置197处的X为Ser或Cys; (s) (o) 及(q) 两者; (t) (p) 及(q) 两者; (u) (d) 及(r) 两者; (v) 含有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的第一多肽链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的α链),其中: (i) SEQ ID NO:93的位置159处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:93的位置223处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:93的位置225处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:93的位置226处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (w) 含有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的第二多肽链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的β链),其中SEQ ID NO:94的位置177处的X为Ser或Cys; (x) 含有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的第一多肽链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的α链),其中: (i) SEQ ID NO:116的位置158处的X为Thr或Cys; (ii) SEQ ID NO:116的位置222处的X为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (iii) SEQ ID NO:116的位置224处的X为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp;以及(iv) SEQ ID NO:116的位置225处的X为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp; (y) 含有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的第二多肽链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的β链),其中SEQ ID NO:117的位置176处的X为Ser或Cys; (z) (v) 及(w) 两者; (aa) (x) 及(y) 两者; (bb) 含有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的第二多肽链(含有变体N端信号肽的4360 TCR1的替代β链),其中SEQ ID NO:85的位置187处的X为Ser或Cys; (cc) 含有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的第二多肽链(含有WT N端信号肽的4360 TCR1的替代β链),其中SEQ ID NO:88的位置187处

的X为Ser或Cys; (dd) 含有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR1的替代β链),其中SEQ ID NO:99 的位置172处的X为Ser或Cys; (ee) (a) 及 (bb) 两者; (ff) (b) 及 (bb) 两者; (gg) (o) 及 (cc) 两者; (hh) (p) 及 (cc) 两者; (ii) (v) 及 (dd) 两者; (jj) 含有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的第二多肽链(含有变体N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO:110的位置186处的X 为Ser或Cys; (kk) 含有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的第二多肽链 (含有WT N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO: 113的位置186处的X为Ser或Cys; (ll) 含有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的第二多肽链(如使用SignalP预测的不含N端信号肽的4360 TCR5的替代β链),其中SEQ ID NO:122的位置171处的X为Ser或Cys; (mm) (d) 及 (jj) 两者; (nn) (d) 及 (kk) 两者; 或 (oo) (x) 及 (ll) 两者。在本发明的实施方案中,SEQ ID NO:21、22、41、42、55-58、79、80、85、88、93、94、99、105、110、113、116、117及122中的一或多个如表2-4中的任一种所定义。

[0080] 本发明的蛋白质可为TCR。或者,如果例如蛋白质包含含有以下氨基酸序列的单一多肽链:SEQ ID NO:21及22两者、SEQ ID NO:131及22、SEQ ID NO:23及24两者、SEQ ID NO:133及24两者、SEQ ID NO:77及78两者、SEQ ID NO:132及78两者、SEQ ID NO:79及80两者、SEQ ID NO:134及80两者、SEQ ID NO:81及82 两者、SEQ ID NO:135及82两者、SEQ ID NO:83及84两者、SEQ ID NO:136及84两者、SEQ ID NO:21及85两者、SEQ ID NO:131 及85两者、SEQ ID NO:23及87两者、SEQ ID NO:133及87两者、 SEQ ID NO:77及86两者、SEQ ID NO:132及86两者、SEQ ID NO: 79及88两者、SEQ ID NO:134及88两者、SEQ ID NO:83及90两者、SEQ ID NO:136及90两者、SEQ ID NO:81及89两者、SEQ ID NO:135及89两者,或者如果蛋白质的第一和/或第二多肽链还包含其他氨基酸序列,例如编码免疫球蛋白或其部分的氨基酸序列,则本发明的蛋白质可为融合蛋白。就此而言,本发明的实施方案还提供了融合蛋白,其包含至少一种本文所描述的本发明的多肽以及至少一种其它多肽。其它多肽可以以融合蛋白的单独多肽存在,或者可以以多肽存在,其与本文所描述的本发明多肽之一在框内(串联)表达。其它多肽可编码任何肽或蛋白质分子或其部分,包括但不限于免疫球蛋白、CD3、CD4、CD8、MHC分子、CD1分子,例如CD1a、CD1b、CD1c、CD1d 等。

[0081] 融合蛋白可包含本发明多肽的一个或多个拷贝和/或另一多肽的一个或多个拷贝。例如,融合蛋白可包含本发明多肽和/或另一多肽的1、2、3、4、5或更多个拷贝。制备融合蛋白的适合方法为本领域中已知的,并且包括例如重组方法。

[0082] 在本发明的一些实施方案中,本发明的TCR、多肽及蛋白质可表达为包含连接α链及β链的接头肽的单一蛋白质。就此而言,本发明的TCR、多肽及蛋白质还可包含接头肽。接头肽可有利地促进重组TCR、多肽和/或蛋白质在宿主细胞中的表达。接头肽可包含任何适合的氨基酸序列。例如,接头肽可为包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的弗林蛋白酶-SGSG-P2A接头。当通过宿主细胞表达包括接头肽的构建体后,接头肽可以被切割,从而产生分离的α及β链。在本发明的实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含氨基酸序列,其包含全长α链、全长β链及位于α链与β链之间的接头肽,例如α链-接头-β链或β链- 接头-α链。

[0083] 在本发明的实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含如SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列,其自N端至C端包含β链、接头(SEQ ID NO:25)及α链。变体包含如SEQ ID NO:8所示的β链可变区(含有变体信号肽)及如SEQ ID NO:75所示的修饰的β恒定结构域。变体的全长β链示于SEQ ID NO:78中。变体还包含如SEQ ID NO:7所示的α链可变区(含有WT信号肽)及

如SEQ ID NO:74所示的修饰的 $\alpha$ 恒定结构域。变体的全长 $\alpha$ 链示于SEQ ID NO:77中。

[0084] 在本发明的另一个实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含如SEQ ID NO:126中所示的氨基酸序列,其自N端至C端包含 $\alpha$ 链、接头(SEQ ID NO:25)及 $\beta$ 链。变体包含如SEQ ID NO:63所示的 $\alpha$ 链可变区(含有变体信号肽)及如SEQ ID NO:74所示的修饰的 $\alpha$ 恒定结构域。变体的全长 $\alpha$ 链示于SEQ ID NO:81中。变体还包含如SEQ ID NO:64所示的 $\beta$ 链可变区(含有WT信号肽)及如SEQ ID NO:75所示的修饰的 $\beta$ 恒定结构域。变体的全长 $\beta$ 链示于SEQ ID NO:82中。

[0085] 在本发明的实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含如SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列,其自N端至C端包含 $\beta$ 链、接头(SEQ ID NO:25)及 $\alpha$ 链。变体包含如SEQ ID NO:38所示的 $\beta$ 链可变区(含有变体信号肽)及如SEQ ID NO:75所示的修饰的 $\beta$ 恒定结构域。变体的全长 $\beta$ 链示于SEQ ID NO:104中。变体还包含如SEQ ID NO:37所示的 $\alpha$ 链可变区及如SEQ ID NO:74所示的修饰的 $\alpha$ 恒定结构域。变体的全长 $\alpha$ 链示于SEQ ID NO:103中。

[0086] 在本发明的另一个实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含如SEQ ID NO:128所示的氨基酸序列,其自N端至C端包含 $\alpha$ 链、接头(SEQ ID NO:25)及 $\beta$ 链。变体包含如SEQ ID NO:37所示的 $\alpha$ 链可变区及如SEQ ID NO:74所示的修饰的 $\alpha$ 恒定结构域。变体的全长 $\alpha$ 链示于SEQ ID NO:103中。变体还包含如SEQ ID NO:70所示的 $\beta$ 链可变区(含有WT信号肽)及如SEQ ID NO:75所示的修饰的 $\beta$ 恒定结构域。变体的全长 $\beta$ 链示于SEQ ID NO:106中。

[0087] 在本发明的实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含如SEQ ID NO:137所示的替代氨基酸序列,其自N端至C端包含 $\beta$ 链、接头(SEQ ID NO:25)及 $\alpha$ 链。变体包含如SEQ ID NO:8所示的 $\beta$ 链可变区(含有变体信号肽)及如SEQ ID NO:75所示的修饰的 $\beta$ 恒定结构域。变体的全长 $\beta$ 链示于SEQ ID NO:78中。变体还包含如SEQ ID NO:129所示的 $\alpha$ 链可变区及如SEQ ID NO:74所示的修饰的 $\alpha$ 恒定结构域。变体的全长 $\alpha$ 链示于SEQ ID NO:132中。

[0088] 在本发明的另一个实施方案中,TCR、多肽或蛋白质可包含如SEQ ID NO:138所示的替代氨基酸序列,其自N端至C端包含 $\alpha$ 链、接头(SEQ ID NO:25)及 $\beta$ 链。变体包含如SEQ ID NO:130所示的替代 $\alpha$ 链可变区及如SEQ ID NO:74所示的修饰的 $\alpha$ 恒定结构域。变体的全长 $\alpha$ 链示于SEQ ID NO:135中。变体还包含如SEQ ID NO:64所示的 $\beta$ 链可变区(含有WT信号肽)及如SEQ ID NO:75所示的修饰的 $\beta$ 恒定结构域。变体的全长 $\beta$ 链示于SEQ ID NO:82中。

[0089] 在一些实施方案中,本文所公开的TCR、多肽或蛋白质包含如本文所公开的包含信号肽的 $\alpha$ 链和/或 $\beta$ 链。在一些实施方案中,本文所公开的 $\alpha$ 链和/或 $\beta$ 链中的任一个的信号肽的序列包含在位置2处取代野生型残基的丙氨酸或组氨酸残基。

[0090] 在一些实施方案中,本文所公开的TCR、多肽或蛋白质包含如本文所公开的 $\alpha$ 链和/或 $\beta$ 链的缺乏信号肽的成熟形式。信号肽的序列或 $\alpha$ 链和/或 $\beta$ 链的成熟形式可根据本领域中已知的任何方法(包括IMGT及SignalP)进行。

[0091] 本发明的蛋白质可为重组抗体或其抗原结合部分,其包含至少一种本文所描述的本发明的多肽。如本文所用,“重组抗体”是指包含至少一种本发明的多肽及抗体或其抗原结合部分的多肽链的重组(例如,基因工程改造的)蛋白。抗体或其抗原结合部分的多肽可为抗体的重链、轻链、重链或轻链的可变区或恒定区、单链可变片段(scFv)或Fc、Fab或F(ab)<sub>2</sub>片段等。抗体或其抗原结合部分的多肽链可以以重组抗体的单独多肽存在。或者,抗体或其抗原结合部分的多肽链可以以多肽存在,其与本发明的多肽在框内(串联)表达。抗

体或其抗原结合部分的多肽可为包括本文所描述的任何抗体及抗体片段的任何抗体或任何抗体片段的多肽。

[0092] 本文所描述的本发明TCR、多肽或蛋白质的功能变体包括在本发明的范围内。如本文所用,术语“功能变体”是指与亲本TCR、多肽或蛋白质具有实质或显著的序列同一性或类似性的TCR、多肽或蛋白质,该功能变体保留变体所来源的TCR、多肽或蛋白质的生物活性。功能变体涵盖例如本文中描述的TCR、多肽或蛋白质(亲本TCR、多肽或蛋白质)的变体,其保留特异性结合突变的RAS的能力,亲本TCR对G12D RAS具有抗原特异性,或者亲本多肽或蛋白质以与亲本TCR、多肽或蛋白质类似的程度、相同的程度或更高的程度特异性结合G12D RAS。提及亲本 TCR、多肽或蛋白质,功能变体可例如分别与亲本TCR、多肽或蛋白质在氨基酸序列中至少约30%、约50%、约75%、约80%、约 90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更多相同。

[0093] 功能变体可例如包含具有至少一个保守氨基酸取代的亲本TCR、多肽或蛋白质的氨基酸序列。保守氨基酸取代为本领域中已知的且包括以下氨基酸取代,其中一个具有某些物理和/或化学特性的氨基酸交换为另一个具有相同化学或物理特性的氨基酸。例如,保守性氨基酸取代可为酸性氨基酸取代另一酸性氨基酸(例如,Asp或Glu)、具有非极性侧链的氨基酸取代另一具有非极性侧链的氨基酸(例如,Ala、Gly、Val、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp、Val等)、碱性氨基酸取代另一碱性氨基酸(Lys、Arg等)、具有极性侧链的氨基酸取代另一具有极性侧链的氨基酸(Asn、Cys、Gln、Ser、Thr、Tyr等)等。

[0094] 或者或另外,功能变体可包含具有至少一个非保守氨基酸取代的亲本TCR、多肽或蛋白质的氨基酸序列。在此情况下,优选非保守氨基酸取代不干扰或抑制功能变体的生物活性。优选地,非保守氨基酸取代增强功能变体的生物活性,以使得与亲本TCR、多肽或蛋白质相比,功能变体的生物活性增加。

[0095] 本文所描述的TCR、多肽、蛋白质、功能变体及功能部分的每个信号肽(存在时)可为任何适合的TCR信号肽,只要表达 TCR、多肽、蛋白质或功能变体且TCR、多肽、蛋白质或功能变体对于由HLA II类分子呈递的在位置12处的甘氨酸被缬氨酸取代的突变的人类RAS氨基酸序列具有抗原特异性。

[0096] TCR、多肽或蛋白质可基本上由本文所描述的指定氨基酸序列组成,使得TCR、多肽或蛋白质的其他组分(例如其他氨基酸)不实质上改变TCR、多肽或蛋白质的生物活性。就此而言,本发明的TCR、多肽或蛋白质可例如基本上由以下的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:21-22 两者或SEQ ID NO:23-24 两者、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41-42两者或SEQ ID NO:39- 40两者。此外,例如,本发明的TCR、多肽或蛋白质可基本上由以下的氨基酸序列组成:(i) SEQ ID NO:7、(ii) SEQ ID NO:8、(iii) SEQ ID NO:37、(iv) SEQ ID NO:38、(v) SEQ ID NO:7及8两者或(vi) SEQ ID NO:37及38两者。此外,本发明的TCR、多肽或蛋白质可基本上由以下的氨基酸序列组成:(a) SEQ ID NO:1-6及31-36中的任一个或多个;(b) 全部SEQ ID NO:1-3;(c) 全部SEQ ID NO:4-6;(d) 全部SEQ ID NO:31-33;(e) 全部SEQ ID NO:34-36;(f) 全部SEQ ID NO:1-6;或(g) 全部SEQ ID NO:31-36。

[0097] 本发明的TCR、多肽及蛋白质可具有任何长度,即可包含任何数目的氨基酸,条件是TCR、多肽或蛋白质保留其生物活性,例如能够特异性结合突变的RAS;检测哺乳动物中的

癌症;或治疗或预防哺乳动物中的癌症等。例如,多肽的长度范围可以为约50至约 5000个氨基酸,如约50、约70、约75、约100、约125、约150、约175、约200、约300、约400、约500、约600、约700、约 800、约900、约1000个或更多个氨基酸。就此而言,本发明的多肽还包括寡肽。

[0098] 本发明的TCR、多肽及蛋白质可包含代替一种或多种天然存在的氨基酸的合成氨基酸。此类合成氨基酸为本领域中已知的,且包括例如氨基环己烷羧酸、正亮氨酸、 $\alpha$ -氨基正癸酸、高丝氨酸、S-乙酰氨基甲基-半胱氨酸、反式-3-羟脯氨酸及反式-4-羟脯氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-硝基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、4-羧基苯丙氨酸、 $\beta$ -苯基丝氨酸、 $\beta$ -羟基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、 $\alpha$ -萘基丙氨酸、环己基丙氨酸、环己基甘氨酸、二氢吡啶-2-羧酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、氨基丙二酸、氨基丙二酸单酰胺、N'-苄甲基-N'-甲基-赖氨酸、N',N'-二苄基-赖氨酸、6-羟基赖氨酸、鸟氨酸、 $\alpha$ -氨基环戊烷羧酸、 $\alpha$ -氨基环己烷羧酸、 $\alpha$ -氨基环庚烷羧酸、 $\alpha$ -(2-氨基-2-降莰烷)-羧酸、 $\alpha,\gamma$ -二氨基丁酸、 $\alpha,\beta$ -二氨基丙酸、高苯丙氨酸及 $\alpha$ -叔丁基甘氨酸。

[0099] 本发明的TCR、多肽及蛋白质可被糖基化、酰胺化、羧化、磷酸化、酯化、N-酰化、经由例如二硫键环化或转化为酸加成盐和/或任选地二聚化或聚合或缀合。

[0100] 本发明的TCR、多肽和/或蛋白质可通过本领域中已知的方法(诸如(例如)从头合成)获得。此外,多肽及蛋白质可使用本文所描述的核酸,使用标准重组方法以重组方式产生。参见例如Green和Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第4版, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (2012)。或者,本文所描述的TCR、多肽和/或蛋白质可由商业实体商业合成。在这方面,本发明的TCR、多肽及蛋白质可为合成的、重组的、分离的和/或纯化的。本发明的实施方案提供了由本文关于本发明的其他方面所描述的核酸或载体中的任一种编码的分离的或纯化的TCR、多肽或蛋白质。本发明的另一个实施方案提供了分离的或纯化的TCR、多肽或蛋白质,其由本文关于本发明的其他方面所描述的核酸或载体中的任一种在细胞中的表达产生。本发明的又一实施方案提供了产生本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的方法,所述方法包括培养本文所描述的宿主细胞或宿主细胞群中的任一种,以便产生TCR、多肽或蛋白质。

[0101] 缀合物(例如,生物缀合物)包括在本发明的范围中,其包含本发明的TCR、多肽或蛋白质(包括其功能部分或变体中的任一种)、核酸、重组表达载体、宿主细胞、宿主细胞群或抗体或其抗原结合部分中的任一种。缀合物以及合成缀合物的方法一般而言为本领域中已知的。

[0102] 本发明的实施方案提供了核酸,其包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的核苷酸序列。如本文所用,“核酸”包括“多核苷酸”、“寡核苷酸”及“核酸分子”,且通常意指DNA或RNA的聚合物,其可为单链的或双链的,可含有天然、非天然或改变的核苷酸,且可含有天然、非天然或改变的核苷酸间连键,如氨基磷酸酯键或硫代磷酸酯键替代未修饰的寡核苷酸的核苷酸之间存在的磷酸二酯。在一个实施方案中,核酸包含互补DNA(cDNA)。通常优选地,核酸不包含任何插入、缺失、倒位和/或取代。然而,在一些情况下,如本文所论述,核酸包含一个或多个插入、缺失、倒位和/或取代可为适合的。

[0103] 优选地,本发明的核酸为重组体。如本文所用,术语“重组体”是指(i)在活细胞外通过将天然或合成核酸区段接合至可在活细胞中复制的核酸分子而构建的分子,或(ii)由

上文(i)中所述的那些复制产生的分子。出于本文的目的,复制可为体外复制或体内复制。

[0104] 核酸可使用本领域中已知的程序基于化学合成和/或酶促连接反应进行构建。参见例如Gree和Sambrook等人,同上。例如,可以使用天然存在的核苷酸或者设计以增加分子的生物稳定性或者增加杂交时所形成的双链体的物理稳定性的不同修饰的核苷酸(例如硫代磷酸酯衍生物和吡啶取代的核苷酸)来化学合成核酸。可用于生成核酸的修饰核苷酸的实例包括但不限于,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-羧甲基氨基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 $\beta$ -D-半乳糖苷糖苷、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、N6-取代的腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫尿嘧啶、 $\beta$ -D-甘葡聚糖糖苷、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基硫基-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧基乙酸(v)、怀丁苷(wybutoxosine)、假尿嘧啶、糖苷(queosine)、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧基乙酸甲酯、3-(3-氨基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶和2,6-二氨基嘌呤。或者,本发明的一种或多种核酸可购自商业实体。

[0105] 核酸可包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的任何核苷酸序列。在本发明的实施方案中,核酸可包含SEQ ID NO:43-46中任一个的核苷酸序列(表5)。在本发明的实施方案中,核酸包含SEQ ID NO:43-44两者或SEQ ID NO:45-46两者的核苷酸序列。

表5

TCR链	核苷酸序列
4360 TCR1 $\alpha$	SEQ ID NO:43
4360 TCR1 $\beta$	SEQ ID NO:44
4360 TCR5 $\alpha$	SEQ ID NO:45
4360 TCR5 $\beta$	SEQ ID NO:46

[0106] 在本发明的实施方案中,核酸包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的密码子优化的核苷酸序列。不受任何特定理论或机制束缚,认为核苷酸序列的密码子优化增加mRNA转录物的翻译效率。核苷酸序列的密码子优化可涉及用另一密码子取代天然密码子,该另一密码子编码相同氨基酸但可由更容易地在细胞内可用的tRNA翻译,因此增加翻译效率。核苷酸序列的优化还可减少会干扰翻译的二级mRNA结构,因此增加翻译效率。

[0107] 本发明还提供了核酸,其包含与本文所描述的任何核酸的核苷酸序列互补的核苷酸序列或在严格条件下与本文所描述的任何核酸的核苷酸序列杂交的核苷酸序列。

[0108] 在严格条件下杂交的核苷酸序列优选在高严格条件下杂交。“高严格条件”意指核苷酸序列以可检测地强于非特异性杂交的量与目标序列(本文所描述的任何核酸的核苷酸序列)特异性杂交。高严格条件包括将含有准确互补序列的多核苷酸或者仅含有数个分散的错配的多核苷酸与恰巧具有匹配核苷酸序列的数个小的区域(例如3-10个碱基)的随机序列区分开的条件。此类小的互补区域比14-17个或者更多个碱基的全长互补体更易熔化,并且高严格杂交使其易于区分。相对高严格条件将包括,例如低盐和/或高温条件,如由约0.02-0.1M NaCl或等同物,在约50-70 $^{\circ}$ C的温度下所提供的条件。此类高严格条件容忍极少

(如果存在)核苷酸序列与模板或靶标链之间的错配,并且特别适合于检测任何本发明的TCR的表达。普遍认为通过添加增加量的甲酰胺可以导致更严格的条件。

[0109] 本发明还提供了这样的核酸,其包含与本文所述的核酸中的任一种至少约70%或更多,例如约80%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%相同的核苷酸序列。就此而言,核酸可基本上由本文所述的任何核苷酸序列组成。

[0110] 本发明的实施方案提供了分离的或纯化的核酸,其自5'至3'包含第一核苷酸序列及第二核苷酸序列,其中该第一核苷酸序列及第二核苷酸序列分别编码以下的氨基序列:7和8;7和64;63和8;63和64;7和65;63和65;7和66;63和66;8和7;64和7;8和63;64和63;65和7;65和63;66和7;66和63;129和8;129和64;129和65;129和66;8和129;64和129;65和129;66和129;130和8;130和64;130和65;130和66;8和130;64和130;65和130;66和130;37和38;37和69;37和70;37和71;38和37;69和37;70和37;71和37;23和24;23和84;83和24;83和84;23和87;83和87;23和90;83和90;24和23;84和23;24和83;84和83;87和23;87和83;90和23;90和83;133和24;133和84;133和87;133和90;24和133;84和133;87和133;90和133;39和40;39和107;39和112;39和115;40和39;107和39;112和39;115和39;136和24;136和84;136和87;136和90;24和136;84和136;87和136;90和136;21和22;21和80;79和22;79和80;21和85;21和88;79和85;79和88;22和21;80和21;22和79;80和79;85和21;88和21;85和79;88和79;131和22;131和80;131和85;131和88;22和131;80和131;85和131;88和131;134和22;134和80;134和85;134和88;22和134;80和134;85和134;88和134;77和78;77和82;81和78;81和82;77和86;81和86;78和77;82和77;78和81;82和81;86和77;86和81;132和78;132和82;132和86;78和132;82和132;86和132;135和78;135和82;135和86;78和135;82和135;86和135;77和89;81和89;89和77;89和81;132和89;89和132;135和89;89和135;41和42;41和105;41和110;41和113;42和41;105和41;110和41;113和41;103和104;103和111;103和114;104和103;111和103;114和103;103和106;106和103;47和48;48和47;67和68;67和76;68和67;76和67;49和50;50和49;72和73;72和102;73和72;102和72;51和52;52和51;53和54;54和53;55和56;56和55;57和58;58和57;91和92;92和91;108和109;109和108;93和94;93和99;94和93;99和93;97和98;97和101;98和97;101和97;95和96;95和100;96和95;100和95;116和117;116和122;117和116;122和116;120和121;120和124;121和120;124和120;118和119;118和123;119和118;或123和118。

[0111] 在本发明的实施方案中,分离的或纯化的核酸还包含插入在第一核苷酸序列与第二核苷酸序列之间的第三核苷酸序列,其中所述第三核苷酸序列编码可切割的接头肽。在本发明的实施方案中,可切割的接头肽包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列。

[0112] 可以将本发明的核酸掺入到重组表达载体中。就此而言,本发明提供了包含本发明的核酸中的任一种的重组表达载体。在本发明的实施方案中,重组表达载体包含编码 $\alpha$ 链、 $\beta$ 链及接头肽的核苷酸序列。

[0113] 出于本文的目的,术语“重组表达载体”意指基因修饰的寡核苷酸或多核苷酸构建体,当构建体包含编码mRNA、蛋白质、多肽或肽的核苷酸序列,且载体在足以使mRNA、蛋白质、多肽或肽在细胞内表达的条件下与细胞接触时,允许宿主细胞表达mRNA、蛋白质、多肽

或肽。本发明的载体整体上不为天然存在的。然而,部分载体可为天然存在的。本发明的重组表达载体可包含任何类型的核苷酸,包括(但不限于)DNA及RNA,其可为单链的或双链的、合成的或部分地获自天然来源且可含有天然、非天然或改变的核苷酸。重组表达载体可包含天然存在的、非天然存在的核苷酸间连键或这两种类型的连键。优选地,非天然存在或改变的核苷酸或核苷酸间连键不阻碍载体的转录或复制。

[0114] 本发明的重组表达载体可为任何适合的重组表达载体且可用于转化或转染任何适合的宿主细胞。适合载体包括设计成用于增殖及扩增或用于表达或用于该两者的载体,如质粒及病毒。载体可选自pUC系列(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系列(Stratagene,LaJolla,CA)、pET系列(Novagen,Madison,WI)、pGEX系列(Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden)及pEX系列(Clontech,Palo Alto,CA)。也可使用噬菌体载体,如 $\lambda$ GT10、 $\lambda$ GT11、 $\lambda$ ZapII(Stratagene)、 $\lambda$ EMBL4及 $\lambda$ NM1149。植物表达载体的实例包括pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121及pBIN19(Clontech)。动物表达载体的实例包括pEUK-C1、pMAM及pMAMneo(Clontech)。优选地,重组表达载体为病毒载体,例如,逆转录病毒载体。在尤其优选的实施方案中,重组表达载体为MSGV1载体。在本发明的实施方案中,该重组表达载体为转座子或慢病毒载体。

[0115] 本发明的重组表达载体可使用描述于例如Green和 Sambrook等人,同上中的标准重组DNA技术制备。可以制备环状或线性表达载体的构建体以含有在原核或真核宿主细胞中起作用的复制系统。复制系统可以来源于例如ColE1、2 $\mu$ 质粒、 $\lambda$ 、SV40、牛乳头瘤病毒等。

[0116] 理想地,重组表达载体包含诸如转录及翻译起始及终止密码子的调节序列,所述调节序列按需要且考虑载体是基于DNA的还是基于RNA的而对将引入载体的寄主细胞类型(例如细菌、真菌、植物或动物)具有特异性。

[0117] 重组表达载体可包括一种或多种标志物基因,其允许选择转化的或转染的宿主细胞。标志物基因包括杀生物剂抗性(例如,对抗生素、重金属等具有抗性),在营养缺陷型宿主细胞中互补以提供原营养等。用于本发明表达载体的适合标志物基因包括例如新霉素/G418抗性基因、潮霉素抗性基因、组氨酸抗性基因、四环素抗性基因及氨苄西林抗性基因。

[0118] 重组表达载体可包含天然或非天然启动子,其与编码TCR、多肽或蛋白质的核苷酸序列,或者与编码TCR、多肽或蛋白质的核苷酸序列互补或杂交的核苷酸序列可操作地连接。启动子的选择(例如强、弱、诱导型、组织特异性及发育特异性的)在本领域普通技术人员的能力内。类似地,核苷酸序列与启动子的组合也在本领域普通技术人员的能力内。启动子可为非病毒启动子或病毒启动子,如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子,及存在于鼠类干细胞病毒的长端重复序列中的启动子。

[0119] 本发明的重组表达载体可被设计用于瞬时表达、用于稳定表达,或用于两者。此外,可制备用于组成型表达或用于诱导型表达的重组表达载体。

[0120] 此外,可制备包含自杀基因的重组表达载体。如本文所用,术语“自杀基因”是指使表达自杀基因的细胞死亡的基因。自杀基因可为赋予基因在其中表达的细胞针对试剂(例如药物)的敏感性的基因,并且当细胞与所述试剂接触或者暴露于所述试剂时引起细胞死亡。自杀基因为本领域中已知的,且包括例如单纯疱疹病毒(HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶脱氨酶、嘌呤核苷磷酸化酶、硝基还原酶及诱导型半胱天冬酶9基因系统。

[0121] 本发明的另一个实施方案还提供了包含本文所描述的任何重组表达载体的宿主

细胞。如本文所用,术语“宿主细胞”是指可含有本发明的重组表达载体的任何类型的细胞。宿主细胞可为真核细胞(例如,植物、动物、真菌或藻类)或可为原核细胞(例如,细菌或原生动物)。宿主细胞可为培养的细胞或原代细胞,即直接从有机体(例如人类或小鼠)分离的细胞。宿主细胞可以为贴壁细胞或悬浮细胞,即悬浮生长的细胞。适合的宿主细胞为本领域中已知且包括例如DH5 $\alpha$ 大肠杆菌(E.coli)细胞、中国仓鼠卵巢细胞、猴VERO细胞、COS细胞、HEK293细胞等。出于扩增或复制重组表达载体的目的,宿主细胞优选为原核细胞,例如DH5 $\alpha$ 细胞。出于制备重组TCR、多肽或蛋白质的目的,宿主细胞优选为哺乳动物细胞。最优选地,宿主细胞为人类细胞。虽然宿主细胞可为任何细胞类型,可来源于任何类型的组织,且可处于任何发育阶段,但宿主细胞优选为外周血淋巴细胞(PBL)或外周血单核细胞(PBMC)。更优选地,宿主细胞为T细胞。在本发明的实施方案中,宿主细胞为人类淋巴细胞。在本发明的另一个实施方案中,宿主细胞选自T细胞、自然杀伤T(NKT)细胞、恒定自然杀伤T(iNKT)细胞及自然杀伤(NK)细胞。本发明的又一实施方案提供了产生表达对SEQ ID NO:30的肽具有抗原特异性的TCR的宿主细胞的方法,所述方法包括在允许将载体引入至细胞的条件下使细胞与本文所描述的载体中的任一种接触。

[0122] 出于本文的目的,T细胞可为任何T细胞,如培养的T细胞(例如,原代T细胞),或来自培养的T细胞系的T细胞(例如,Jurkat,SupT1等),或获自哺乳动物的T细胞。如果获自哺乳动物,则T细胞可获自众多来源,包括(但不限于)血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或体液。也可以富集或纯化T细胞。优选地,T细胞为人类T细胞。T细胞可为任何类型的T细胞且可处于任何发育阶段,包括(但不限于)CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>双阳性T细胞、CD4<sup>+</sup>辅助T细胞(例如,Th<sub>1</sub>及Th<sub>2</sub>细胞)、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞(例如,细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、记忆T细胞(例如,中央记忆T细胞及效应记忆T细胞)、初始T细胞等。

[0123] 本发明还提供了细胞群,其包含至少一种本文中所描述的宿主细胞。细胞群可为包含宿主细胞的异质群体,除不包含任何重组表达载体的至少一种其他细胞,例如,宿主细胞(例如,T细胞)或除T细胞外的细胞(例如,B细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、红血球、肝细胞、内皮细胞、上皮细胞、肌肉细胞、脑细胞等),该宿主细胞还包含所描述的任何重组表达载体。或者,细胞群可为基本上同质的群体,其中该群体主要包含含有重组表达载体的宿主细胞(例如基本上由含有重组表达载体的宿主细胞组成)。群体也可为克隆细胞群,其中该群体的所有细胞为包含重组表达载体的单一宿主细胞的克隆,使得该群体的所有细胞包含重组表达载体。在本发明的一个实施方案中,细胞群为包含含有如本文所描述的重组表达载体的宿主细胞的克隆群体。

[0124] 在本发明的实施方案中,群体中细胞的数目可快速扩增。T细胞数目的扩增可以通过如例如,美国专利8,034,334;美国专利8,383,099;美国专利申请公开号2012/0244133;Dudley等人,J.Immunother.,26:332-42(2003);以及Riddell等人,J.Immunol.Methods,128:189-201(1990)中所述的本领域已知的许多方法的任一种来实现。在一个实施方案中,通过用OKT3抗体、IL-2及饲养PBMC(例如辐照的同种异体PBMC)培养T细胞来进行T细胞数目的扩增。

[0125] 本发明的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体及宿主细胞(包括其群体)可为分离的和/或纯化的。如本文所用,术语“分离的”意指已从其天然环境中移出。如本文所用,术语“纯化的”意指纯度已增加,其中“纯度”为相对术语且不必理解为绝对纯度。例如,纯度可

为至少约50%，可大于约60%、约70%、约80%、约90%、约95%，或可为约100%。

[0126] 可将本发明的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体及宿主细胞(包括其群体)(其皆在下文中统称为“本发明的TCR 材料”)配制成组合物,如药物组合物。就此而言,本发明提供了药物组合物,其包含本文所描述的TCR、多肽、蛋白质、核酸、表达载体及宿主细胞(包括其群体)中的任一种及药学上可接受的载体。含有本发明的TCR材料中的任一种的本发明药物组合物可包含超过一种本发明的TCR材料,例如多肽及核酸,或两种或更多种不同的TCR。或者,药物组合物可包含本发明的TCR材料与另一种药物活性剂或药物(如化学治疗剂,例如天冬酰胺酶、白消安(busulfan)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、氟尿嘧啶、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲、甲氨蝶呤、紫杉醇(paclitaxel)、利妥昔单抗(rituximab)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)等)的组合。

[0127] 优选地,载体为药学上可接受的载体。关于药物组合物,载体可为常规用于考虑中的特定的本发明TCR材料的那些载体中的任一种。用于制备可施用组合物的方法为本领域技术人员已知的或对于本领域技术人员为显而易见的且在例如 Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版, Pharmaceutical Press (2012)中更详细地描述。优选地,药学上可接受的载体为在使用条件下不具有有害副作用或毒性的载体。

[0128] 载体的选择将部分地通过特定的本发明TCR材料以及通过用于施用本发明TCR材料的特定方法来决定。因此,存在本发明的药物组合物的多种适合制剂。适合的制剂可包括用于肠胃外、皮下、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、瘤内或腹膜内施用的那些制剂中的任一种。可使用超过一种途径来施用本发明的TCR材料,且在某些情况下,特定途径可提供比另一种途径更直接且更有效的反应。

[0129] 优选地,本发明的TCR材料通过注射(例如,经静脉内)施用。当本发明的TCR材料为表达本发明TCR的宿主细胞(或其群体)时,注射用的细胞的药学上可接受的载体可包括任何等张性载体,诸如(例如)生理盐水(约0.90%w/v的NaCl于水中、约300 mOsm/L NaCl于水中或每公升水约9.0g NaCl)、NORMOSOL R电解质溶液(Abbott,Chicago,IL)、PLASMA-LYTE A(Baxter, Deerfield,IL)、约5%右旋糖水溶液或林格氏乳酸盐(Ringer's lactate)。在实施方案中,药学上可接受的载体补充有人类血清白蛋白。

[0130] 出于本发明的目的,施用的本发明TCR材料的量或剂量(例如当本发明的TCR材料为一或多种细胞时细胞的数目)应足以在合理时间范围内在对象或动物中起作用,例如治疗性或预防性反应。例如,本发明TCR材料的剂量应足以结合癌症抗原(例如,突变的RAS),或在距施用时间约2小时或更长(例如,12至24或更多小时)的时段中检测、治疗或预防癌症。在某些实施方案中,时段可甚至为较长的。剂量将通过特定的本发明TCR材料的功效及动物(例如,人类)的病况以及待治疗的动物(例如,人类)的体重来决定。

[0131] 用于确定施用剂量的许多分析为本领域中已知的。出于本发明的目的,可使用包含将在施用给定剂量的此类T细胞后靶细胞裂解或IFN- $\gamma$ 由表达本发明的TCR、多肽或蛋白质的T细胞分泌的程度与各自被给予不同剂量的T细胞的一组哺乳动物中的哺乳动物进行比较的分析,来确定向哺乳动物施用的起始剂量。在施用某一剂量后裂解靶细胞或分泌IFN- $\gamma$ 的程度可通过本领域中已知的方法测定。

[0132] 还将通过可能伴随施用特定的本发明TCR材料的任何不良副作用的存在、性质及

程度来确定本发明TCR材料的剂量。通常,主治医师将考虑各种因素,如年龄、体重、一般健康、饮食、性别、待施用的本发明的TCR材料、施用途径及所治疗癌症的严重程度,来决定用以治疗各个体患者的本发明TCR材料的剂量。在本发明的TCR材料为细胞群的实施方案中,每次输注施用的细胞数目可例如自约 $1 \times 10^6$ 至约 $1 \times 10^{12}$ 个细胞或更多个细胞变化。在某些实施方案中,可施用少于 $1 \times 10^6$ 个细胞。

[0133] 本领域普通技术人员将容易理解,本发明的TCR材料可以许多方式进行修饰,使得通过修饰来提高本发明TCR材料的治疗性或预防性功效。例如,本发明的TCR材料可直接地与化学治疗剂缀合或通过桥间接地与化学治疗剂缀合。将化合物与化学治疗剂缀合的实践为本领域中已知。本领域普通技术人员认识到,本发明的TCR材料上对于本发明的TCR材料的功能不必要的位点为用于连接桥和/或化学治疗剂的适合位点,条件是一旦连接至本发明的TCR材料,桥和/或化学治疗剂就不干扰本发明 TCR材料的功能,即与突变的RAS结合或检测、治疗或预防癌症的能力。

[0134] 预期本发明的药物组合物、TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞及细胞群可用于治疗或预防癌症的方法中。不受特定理论束缚,认为本发明的TCR特异性结合突变的 RAS,使得TCR(或相关的本发明的多肽或蛋白质)在由细胞表达时能够介导针对表达突变的RAS的靶细胞的免疫应答。就此而言,本发明提供了治疗或预防哺乳动物中的癌症的方法,其包括以有效治疗或预防哺乳动物中的癌症的量向哺乳动物施用本文所描述的药物组合物、TCR、多肽或蛋白质中的任一种,包含编码本文所描述的TCR、多肽、蛋白质中任一种的核苷酸序列的任何核酸或重组表达载体或者包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的重组载体的任何宿主细胞或细胞群。

[0135] 本发明的实施方案提供了诱导哺乳动物中针对癌症的免疫应答的方法,其包括以有效诱导哺乳动物中针对癌症的免疫应答的量向哺乳动物施用本文所描述的药物组合物、TCR、多肽或蛋白质中的任一种,包含编码本文所描述的TCR、多肽、蛋白质中任一种的核苷酸序列的任何核酸或重组表达载体或者包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的重组载体的任何宿主细胞或细胞群。

[0136] 本发明的实施方案提供了本文所描述的药物组合物、TCR、多肽或蛋白质中的任一种,包含编码本文所描述的TCR、多肽、蛋白质中任一种的核苷酸序列的任何核酸或重组表达载体或者包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的重组载体的任何宿主细胞或细胞群,其用于治疗或预防哺乳动物中的癌症的用途中。

[0137] 本发明的实施方案提供了本文所描述的药物组合物、TCR、多肽或蛋白质中的任一种,包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种的核苷酸序列的任何核酸或重组表达载体或者包含编码本文所描述的TCR、多肽或蛋白质中的任一种重组载体的任何宿主细胞或细胞群,其用于诱导哺乳动物中针对癌症的免疫应答的用途中。

[0138] 如本文所用,术语“治疗”及“预防”以及衍生自其的措辞不一定暗示100%或完全治疗或预防。相反,存在本领域普通技术人员认为具有潜在益处或治疗效果的不同程度的治疗或预防。就此而言,本发明的方法可在哺乳动物中提供任何量的任何水平的癌症治疗或预防。此外,由本发明方法提供的治疗或预防可包括治疗或预防所治疗或预防的癌症的一种或多种病况或症状。例如,治疗或预防可包括促进肿瘤的消退。此外,出于本文的目的,“预防”可涵盖延迟癌症或其症状或病况的发作。或者或另外,“预防”可涵盖预防或延迟癌

症或其症状或病况的复发。

[0139] 还提供了检测哺乳动物中存在癌症的方法。所述方法包括 (i) 使包含来自哺乳动物的一种或多种细胞的样品与本文所描述的本发明的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群或药物组合物中的任一种接触,从而形成复合物,及(ii)检测复合物,其中检测到复合物指示哺乳动物中存在癌症。

[0140] 关于检测哺乳动物中的癌症的本发明方法,细胞的样品可为包含全细胞、其裂解物或全细胞裂解物的部分(例如,核或细胞质部分、全蛋白部分或核酸部分)的样品。

[0141] 出于检测癌症的本发明方法的目的,接触可相对于哺乳动物在体外或体内进行。优选地,接触为体外的。

[0142] 此外,复合物的检测可通过本领域中已知的许多方式进行。例如,本文所描述的本发明的TCR、多肽、蛋白质、核酸、重组表达载体、宿主细胞或细胞群可标记有可检测标志物,诸如(例如)放射性同位素、荧光团(例如,异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红素(PE))、酶(例如,碱性磷酸酶、辣根过氧化酶)及元素颗粒(例如,金颗粒)。

[0143] 出于本发明方法的目的,其中施用宿主细胞或细胞群,细胞可为哺乳动物同种异体或自体的细胞。优选地,细胞对哺乳动物自体的。

[0144] 关于本发明的方法,癌症可为任何癌症,其包括例如以下中的任一种:急性淋巴细胞性癌症、急性髓细胞性白血病、腺泡状横纹肌肉瘤、骨癌、脑癌、乳腺癌、肛门癌、肛管癌或肛肠癌、眼癌、肝内胆管癌、关节癌、颈癌、胆囊癌或胸膜癌、鼻癌、鼻腔癌或中耳癌、口腔癌、阴道癌、外阴癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食道癌、子宫宫颈癌、肠胃类癌瘤、胶质瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、喉咽癌、肾脏癌、喉癌、肝癌、肺癌、恶性间皮瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、非霍奇金淋巴瘤、口咽癌、卵巢癌、阴茎癌、胰腺癌、腹膜癌、网膜癌及肠系膜癌、咽癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌、皮肤癌、小肠癌、软组织癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、尿管癌及膀胱癌。优选的癌症为胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、子宫内膜癌、卵巢癌或前列腺癌。优选地,肺癌为肺腺癌,卵巢癌为上皮卵巢癌且胰腺癌为胰脏腺癌。在本发明的实施方案中,癌症表达突变的人类RAS氨基酸序列,其中所述突变的人类RAS氨基酸序列为突变的人类KRAS、突变的人类HRAS或突变的人类NRAS氨基酸序列。由癌症表达的突变的人类KRAS、突变的人类HRAS及突变的人类NRAS可如本文关于本发明的其他方面所描述。

[0145] 在本发明的方法中所提及的哺乳动物可为任何哺乳动物。如本文所用,术语“哺乳动物”是指任何哺乳动物,包括但不限于啮齿目(Rodentia)的哺乳动物(如小鼠及仓鼠)及兔形目(Logomorpha)的哺乳动物(如兔)。优选地,所述哺乳动物来自食肉目(Carnivora),包括猫科动物(猫)及犬科动物(狗)。更优选地,所述哺乳动物来自偶蹄目(Artiodactyla),包括牛科动物(牛)及猪科动物(猪);或者奇蹄目(Perssodactyla),包括马科动物(马)。最优选地,哺乳动物为灵长目、四足猴目(Ceboids)或猴目(Simoids)(猴)或类人猿目(人类及猿)。尤其优选的哺乳动物为人类。

[0146] 应注意,前述仅为实施方案的实例。其他示例性实施方案从本文中的全部描述显而易见。本领域普通技术人员还将理解,这些实施方案中的每一个可以以各种组合与本文中所提供的其他实施方案一起使用。

[0147] 以下实施例进一步说明本发明,但当然不应解释为以任何方式限制其范围。

### 实施例1

[0148] 此实施例显示对RAS<sup>G12V</sup>具有反应性的外周血淋巴细胞(PBL)的鉴定。

[0149] 将PBL分选为CD4或CD8记忆和效应T细胞。

[0150] 对富集CD4或CD8细胞的患者4360的PBL分别进行体外刺激(IVS)。用载有10 $\mu$ g/ml RAS<sup>G12V</sup>长肽(LP)(MTEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLI,SEQ ID NO:30)的DC刺激PBL。刺激两周后,对T细胞进行再刺激及FACS分选。图1A显示了示出门控策略的流式细胞术分析点图,其中对高度表达OX40及41BB表面标志物的CD4淋巴T细胞进行分选,之后进行RAS<sup>G12V</sup>LP IVS(用DMSO处理的DC用作阴性对照)。然后如图1A所指示,对分选出的细胞进行分选,且使用快速扩增(REP)扩增14天。

[0151] 然后用载有10 $\mu$ g/ml RAS<sup>G12V</sup>LP的DC或用DMSO处理的DC刺激扩增的细胞。然后如图1B中所指示,将高度表达OX40及41BB表面标志物的CD4淋巴T细胞分选至96孔板中用于单细胞测序。

[0152] 通过与用WT/突变串联小基因(TMG)转染或载有1 $\mu$ g/ml的RAS<sup>G12V</sup>LP(SEQ ID NO:30)或RAS<sup>WT</sup>LP(MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI,SEQ ID NO:27)或用当量DMSO处理的DC共培养来测试上文IVS之后的细胞针对RAS的反应性。将经刺激且然后使用REP扩增,但并未如上文及图1A中所述进行分选的细胞(“未分选”细胞)或仅在IL2情况下生长且并未用携带RAS抗原的DC刺激的细胞(“未IVS”细胞)用作对照。此外,分别将含有及不含有抗CD28/CD3珠粒的T细胞用作阴性及阳性对照。过夜共培养后,通过IFN- $\gamma$ ELISpot(图1C)以及通过流式细胞术针对活/CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>门控群体中的41BB/OX40表面标志物上调(图1D)分析细胞。

### 实施例2

[0153] 此实施例显示实施例1的PBL的表征。

[0154] 在RAS<sup>G12V</sup>LP IVS(包括分选后的一次REP)之后,如图1B中84.2%的细胞中所示,对实施例1的CD4 PBL细胞进行测试。将细胞与载有各种浓度的RAS<sup>G12V</sup>LP或RAS<sup>WT</sup>LP的DC共培养。过夜共培养后,使用IFN- $\gamma$ ELISpot(图2A)及流式细胞术(图2B,活/CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>门控群体中的41BB/OX40表面标志物上调)分析细胞。观察到对RAS<sup>G12V</sup>的强亲和力(低至约10pg/mL LP)。

[0155] 使用IFN- $\gamma$ ELISpot(图3,左轴及条柱)及41BB/OX40流式细胞术分析(图3,右轴及圆圈)鉴定由经历RAS<sup>G12V</sup>LP IVS的CD4 PBL识别的MHC-II限制元件。将细胞与用含有患者的MHC-II $\alpha$ 链及 $\beta$ 链的不同组合的DNA质粒转染且载有RAS<sup>G12V</sup>LP的COS7共培养。发现针对由DPB1\*03:01限制的RAS<sup>G12V</sup>的细胞反应性。

### 实施例3

[0156] 此实施例显示根据本发明的实施方案鉴定实施例2的PBL的TCR。

[0157] 对通过自LP IVS(在如图1B中所示及实施例1中所说明的84.2%的细胞内)后的患者4360 CD4 PBL进行单细胞测序而鉴定的两种TCR(TCR1,TCR2)进行测序。

[0158] 表6显示4360 TCR1的序列,其中CDR序列加下划线。

### 表6

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
4360 TCR1	$\alpha$ 链可变区 (TRAV17* 01+TRAJ5 8*01)(含有 WT N 端信 号肽)	METLLGVSLVILWLQLAVNSQQGEEDPQALSI QEGENATMNC SYK <u>TSINN</u> LQWYRQNSGRGLV HLIL <u>IRSNEREK</u> HSGRLRVTLDTSKKSSSLITA SRAADTASYFC <u>ATDGETSGSRLT</u> FGEGTQLTV NP (SEQ ID NO: 7) 或 METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALS IQEGENATMNC SYK <u>TSINN</u> LQWYRQNSGRGL VHLIL <u>IRSNEREK</u> HSGRLRVTLDTSKKSSSLIT ASRAADTASYFC <u>ATDGETSGSRLT</u> FGEGTQLT VNP

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
		(SEQ ID NO: 129)
	$\alpha$ 链可变区 (TRAV17*01+TRAJ58*01)(含有变体 N 端信号肽)	MATLLGVSLVILWLQLAVNSQQGEEDPQALSI QEGENATMNC SYK <u>TSINNL</u> QWYRQNSGRGLV HLIL <u>IRSN</u> EREKHSGRRLRVTLDTSKKSSSLITA SRAADTASYFC <u>ATDGETSGSRLT</u> FGEGTQLTV NP (SEQ ID NO: 63) 或 MATLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALS IQEGENATMNC SYK <u>TSINNL</u> QWYRQNSGRGL VHLIL <u>IRSN</u> EREKHSGRRLRVTLDTSKKSSSLIT ASRAADTASYFC <u>ATDGETSGSRLT</u> FGEGTQLT VNP (SEQ ID NO: 130)
	$\beta$ 链可变区 (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01)(含有变体 N 端信号肽)	MALLLLLLGPGISLLLPGSLAGSGLGAVVSQH PSWVICKSGTSVKIECRSL <u>DFQATT</u> MFWRQF PKQSLMLMATS <u>NEGSKAT</u> YEQGVEKDKFLIN HASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYIC <u>SASRGATGQ</u> <u>PQHFGDGTRLSIL</u> (SEQ ID NO: 8) 或 MALLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTS VKIECRSL <u>DFQATT</u> MFWRQFPKQSLMLMAT <u>SNEGSKAT</u> YEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTV TSAHPEDSSFYIC <u>SASRGATGQPQHFGDGTRLS</u> IL (SEQ ID NO: 65)
	$\beta$ 链可变区	MALLLLLLGPGISLLLPGSLAGSGLGAVVSQH

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
	(TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01) (含有 WT N 端信号肽)	PSWVICKSGT SVKIECRSLDFQATTMFWYRQF PKQSLMLMATSNEGSKATYEQGV EKD KFLIN HASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSASRGATGQ PQHFGDGTRLSIL (SEQ ID NO: 64) 或 MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTS VKIECRSLDFQATTMFWYRQF PKQSLMLMAT NEGSKATYEQGV EKD KFLINHASLTLSTLTV TSAHPEDSSFYICSASRGATGQPQHFGDGTRLS IL (SEQ ID NO: 66)
	$\alpha$ (TRAV17*01+TRAJ58*01)(不含 N 端信号肽的 IMGT 预测序列)	SQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYKTSINNL QWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGLRVRT LDTSKKSSLLITASRAADTASYFCATDGETSG SRLTFGEGTQLTVNP (SEQ ID NO: 47)
	$\beta$ (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01) (不含 N 端信号肽的 IMGT 预测序列)	GAVVSQHPSWVICKSGT SVKIECRSLDFQATT MFWYRQF PKQSLMLMATSNEGSKATYEQGV EKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICS ASRGATGQPQHFGDGTRLSIL (SEQ ID NO: 48)

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
	$\alpha$ (TRAV17*01+TRAJ58*01)(不含N端信号肽的SignalP预测序列)	QQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYKTSINN LQ WYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGR LRVTL DTSKKSSLLITASRAADTASYFCATDGETSGS RLTFGEGTQLTVNP (SEQ ID NO: 67)
	$\beta$ (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01)(不含N端信号肽的SignalP预测序列)	GSGLGAVVSQHPSWVICKSGT SVKIECRSLDF QATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYE QGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFY ICSASRGATGQPQHFGDGTRLSIL (SEQ ID NO: 68) 或 AVVSQHPSWVICKSGT SVKIECRSLDFQATTM FWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEK DKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSASR GATGQPQHFGDGTRLSIL(SEQ ID NO: 76)

[0159] 发现TCR2具有CDR3 $\beta$ 序列ASSSGTGVAEAF (SEQ ID NO: 26)。还发现该序列具有在第一氨基酸(丙氨酸)的N端的半胱氨酸以及在最后氨基酸(苯丙氨酸)的C端的苯丙氨酸。

[0160] 来自四个肿瘤片段的DNA提取物的深度测序(Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA)揭示了TCR1存在于这些片段之一(100,000个细胞中5.7个重复),但TCR2不存在于任何片段中。

实施例4

[0161] 此实施例显示根据本发明的实施方案构建编码TCR1及 TCR2的逆转录病毒载体。

[0162] 构建基于MSGV1的逆转录病毒载体,其编码TCR1的TCR  $\alpha$ 链及 $\beta$ 链可变区,不同之处在于 $\beta$ 链的N端信号肽的位置2处的氨基酸残基变成丙氨酸以便促进克隆至载体中。如下文更详细地描述进行野生型TCR的另外修饰。

[0163] 如先前所述进行CD22特异性TCR的构建(Jin等人, JCI Insight, 3 (8) :e99488 (2018),通过引用以其整体并入本文)。简而言之,使TCR $\beta$ VDJ区与小鼠TCR $\beta$ 恒定链融合,且使TCR $\alpha$ VJ区与小鼠 TCR $\alpha$ 恒定链融合。不受特定理论或机制束缚,认为使用鼠类恒定区改善TCR表达及功能(Cohen等人, Cancer Res., 66 (17) :8878-8886 (2006))。

[0164] 另外,鼠类TCR $\alpha$ 及TCR $\beta$ 恒定链是半胱氨酸修饰的,且将跨膜疏水性突变引入至鼠类TCR $\alpha$ 恒定链中。不受特定理论或机制束缚,认为这些修饰导致所引入的TCR链的优先配对以及增强的TCR 表面表达和功能(Cohen等人, Cancer Res., 67 (8) :3898-903 (2007) ;Haga-Friedman等人, J. Immu., 188:5538-5546 (2012))。

[0165] TCR $\beta$ 链及TCR $\alpha$ 链通过弗林蛋白酶SGSG P2A接头(RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)

(SEQ ID NO:25) 分开,以确保两个链的表达效率相当(Szymczak等人,Nat.Biotechnol.,22(5):589-94(2004))。

[0166] 为了允许将TCR表达盒克隆至MSGV1载体5' NcoI位点中,将TCRV $\beta$ 链中的第二氨基酸(N端信号肽内的第二氨基酸)变成丙氨酸(A)。表达盒具有以下构造:5' NcoI-VDJ $\beta$ -mC $\beta$ -弗林蛋白酶 /SGSG/P2A-VJ $\alpha$ -mC $\alpha$ -SalI3'。TCR的核苷酸序列通过Genscript密码子优化工具经密码子优化以进行人类T细胞表达。此实施例描述了以5' TCR $\beta$ 至TCR $\alpha$ 3'方向合成双顺反子载体,但TCR $\beta$ 至TCR $\alpha$ 的顺序可以颠倒。载体插入序列经密码子优化以在人类组织中表达。

#### 实施例5

[0167] 此实施例显示根据本发明的实施方案使用实施例4的逆转录病毒载体表征如实施例中3所鉴定的实施例2的PBL的TCR。

[0168] TCR1及TCR2中的每一种经病毒转导至Jurkat-CD4-NFAT-荧光素酶细胞系中,然后与载有1 $\mu$ g/ml的RAS<sup>G12V</sup>LP、RAS<sup>WT</sup>LP的DC或用当量DMSO处理的DC共培养。测量荧光素酶活性(图4A)。

[0169] 患者4360的PBL用TCR1或TCR2转导,或对于阴性对照,用WT GFP、空质粒(模拟)转导或未经转导。对于阳性对照,使用LP IVS之后的PBL(来自实施例1,图1及图2)。然后将细胞与载有RAS<sup>G12V</sup>LP或RAS<sup>WT</sup>LP的自体DC共培养或者与用RAS<sup>G12V</sup>全长(FL)(SEQ ID NO:14)或RAS<sup>WT</sup> FL(SEQ ID NO:10)转染的自体DC mRNA共培养。将单独培养的T细胞及在DMSO情况下培养的PBL用作阴性对照。将用抗CD3/抗CD28抗体缀合的Dynabeads活化的PBL用作阳性对照。此外,将LP IVS后的PBL用作阳性对照。通过流式细胞术分析针对CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>门控细胞(图4B)或CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>门控细胞(图4C)的4-1BB及OX40(%4-1BB+/OX40+)表达评估TCR反应性。

#### 实施例6

[0170] 此实施例显示,发现IVS后的TIL对RAS<sup>G12V</sup>具有反应性且识别与TCR1相同的MHC-II限制。

[0171] 将TIL片段用作细胞来源且通过IVS刺激。将TIL与用RAS<sup>G12V</sup>LP肽脉冲的自体DC共培养或与用RAS<sup>G12V</sup> FL转染的自体DC RNA共培养。在IVS的任何阶段,如果没有足够的细胞,则将一些片段与其他片段合并在一起。将单独共培养的和与载有DMSO的DC共培养的T细胞(TIL)用作阴性对照。将用抗CD3/抗CD28抗体缀合的Dynabeads培养的TIL用作阳性对照。通过利用流式细胞术(图5A)测量41BB和OX40的表达以及通过IFN- $\gamma$ ELISPOT测量IFN- $\gamma$ 分泌(表7)来测试IVS后的TIL的反应性。

#### 表7

	每 3e4 个细胞的斑点数			
	F4 LP	*F3 LP	*F22 LP	*F6 FL
RAS <sup>WT</sup> FL	47	58	593	68
RAS <sup>G12V</sup> FL	1108	371	1278	240
RAS <sup>WT</sup> LP	55	93	742	61
RAS <sup>G12V</sup> LP	1070	393	1508	286
DMSO	14	91	708	55
仅 T 细胞	9	22	527	51
CD3/CD28	715	795	994	446
Dynabeads				

\*合并的TIL

[0172] 使用IFN- $\gamma$ ELISpot测定通过IVS之后的4360 CD4 TIL识别的MHC-II限制元件。将细胞与用含有患者的MHC-II $\alpha$ 链及 $\beta$ 链的不同组合的DNA质粒转染且载有RAS<sup>G12V</sup>LP的COS7共培养。将经 TCR 1病毒转导的PBL用作阳性对照。结果显示在图5B中。发现IVS 后的TIL识别与TCR1相同的MHC-II限制。

实施例7

[0173] 此实施例显示TIL中发现的TCR留存于肿瘤片段中。

[0174] 使用单细胞测序,如实施例6中所述从IVS后的TIL中发现六个另外的TCR序列(TCR 5至10)。

[0175] 表8显示了4360 TCR5的序列,其中CDR序列加下划线。

表8

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
<b>4360 TCR5</b>	$\alpha$ 链可变区 (TRAV13-2*01 + TRAJ23*01)(含 有 WTN 端信号 肽)	MAGIRALFMYLWLQLDWVSRGESVGLHLPTL SVQEGDNSIINCAYS <u>NSASDY</u> FIWYKQESGKG PQFIID <u>IRSNMDKR</u> QGQRVTVLLNKTKHLSL QIAATQPGDSAVYFCA <u>ERGRGGKLI</u> FGQGT EL (SEQ ID NO: 37)

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
	β 链可变区 (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01)(含 有变体 N 端信 号肽)	MALLLLLLGPGISLLLPGSLAGSGLGAVVSQH PSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQF PKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLIN HASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAGRASTDT <u>QYFGPGTRLTVL</u> (SEQ ID NO: 38) 或 MALLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTS VKIECRSLDFQATTMFWYRQFQPKQSLMLMAT <u>SNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTV</u> TSAHPEDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGTRLT VL (SEQ ID NO: 69)
	β 链可变区 (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01)(含 有 WT N 端信号 肽)	MLLLLLLLPGISLLLPGSLAGSGLGAVVSQH PSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQF PKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLIN HASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAGRASTDT <u>QYFGPGTRLTVL</u> (SEQ ID NO: 70) 或 MLLLLLLLPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTS VKIECRSLDFQATTMFWYRQFQPKQSLMLMAT <u>SNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTV</u> TSAHPEDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGTRLT VL (SEQ ID NO: 71)

TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
	$\alpha$ (TRAV13-2*01 + TRAJ23*01)(不含 N 端信号肽的 IMGT 预测序列)	GESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYF IWYKQESGKGPQFIIDIRSNMDKRQGQRVTVL LNKTVKHL <del>SL</del> QIAATQPGDSAVYFCAERGRG <u>GKLIFGQGTELSVKP</u> (SEQ ID NO: 49)
	$\beta$ (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01)(不含 N 端信号肽的 IMGT 预测序列)	GAVVSQHPSWVICKSGT <del>SVKIECRSLDFQATT</del> MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGV EKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICS <u>AGRASTDTQYFGPGTRLTVL</u> (SEQ ID NO: 50)
	$\alpha$ (TRAV13-2*01 + TRAJ23*01))(不含 N 端信号肽的 SignalP 预测序列)	ESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFI WYKQESGKGPQFIIDIRSNMDKRQGQRVTVL LNKTVKHL <del>SL</del> QIAATQPGDSAVYFCAERGRG <u>GKLIFGQGTELSVKP</u> (SEQ ID NO: 72)
TCR 名称	TCR 链	氨基酸序列
	$\beta$ (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01)(不含 N 端信号肽的 SignalP 预测序列)	GSGLGAVVSQHPSWVICKSGT <del>SVKIECRSLDF</del> <u>QATTM</u> FWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYE QGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFY ICSAGRASTDTQYFGPGTRLTVL (SEQ ID NO: 73) 或 AVVSQHPSWVICKSGT <del>SVKIECRSLDFQATTM</del> FWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEK DKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAG <u>RASTDTQYFGPGTRLTVL</u> (SEQ ID NO: 102)

[0176] 发现TCR 6-10具有以下CDR3 $\beta$ 序列。TCR 6: ASTLQGRAGANVLT (SEQ ID NO:29);TCR 7: ASSQPGLAGGGDTQY (SEQ ID NO:59);TCR 8: ASSQSTSGSGSSIQY (SEQ ID NO:60);TCR 9: ATSRDVGVSVEQY (SEQ ID NO:61);TCR10:ASSPNAGNTEAF (SEQ ID NO:62)。发现TCR 5- 10具有

第一氨基酸(丝氨酸/丙氨酸)的N端的半胱氨酸,且发现TCR 5-9具有最后氨基酸(酪氨酸/苯丙氨酸)的C端的苯丙氨酸。

[0177] 自患者4360的四个不同肿瘤片段(FrTu)的深度测序的结果显示,TCR 5存在于所有测试片段中,TCR 6、8及9存在于一个片段中,TCR 7存在于两个片段中,且TCR 10不存在。

[0178] 通过与载有RAS<sup>G12V</sup>或RAS<sup>WT</sup>LP的自体DC共培养来测试经TCR病毒转导的PBL的反应性。将载有DMSO的DC用作阴性对照。将用抗CD3/抗CD28抗体缀合的Dynabeads培养的PBL用作阳性对照。进行IFN- $\gamma$ ELISPOT测量(图6)。在TCR 6、7、9或10中未检测到反应性。TCR8在所有实验中表现出反应性且未进行进一步研究。

#### 实施例8

[0179] 此实施例显示根据本发明的实施方案构建编码TCR5的逆转录病毒载体。

[0180] 构建基于MSGV1的逆转录病毒载体,其编码TCR1的TCR  $\alpha$ 链及 $\beta$ 链可变区,不同之处在于 $\beta$ 链的N端信号肽的位置2处的氨基酸残基变成丙氨酸以便促进克隆至载体中。如下文更详细地描述进行野生型TCR的另外修饰。

[0181] 如先前所述进行CD22特异性TCR的构建(Jin等人,JCI Insight,3(8):e99488(2018),通过引用以其整体并入本文)。简而言之,使TCR $\beta$ VDJ区与小鼠TCR $\beta$ 恒定链融合,且使TCR $\alpha$ VJ区与小鼠TCR $\alpha$ 恒定链融合。不受特定理论或机制束缚,认为使用鼠类恒定区改善TCR表达及功能(Cohen等人,Cancer Res.,66(17):8878-8886(2006))。

[0182] 另外,鼠类TCR $\alpha$ 及TCR $\beta$ 恒定链是半胱氨酸修饰的,且将跨膜疏水性突变引入至鼠类TCR $\alpha$ 恒定链中。不受特定理论或机制束缚,认为这些修饰导致所引入的TCR链的优先配对以及增强的TCR表面表达和功能(Cohen等人,Cancer Res.,67(8):3898-903(2007);Haga-Friedman等人,J.Immu.,188:5538-5546(2012))。

[0183] TCR $\beta$ 链及TCR $\alpha$ 链通过弗林蛋白酶SGSG/P2A接头(RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)(SEQ ID NO:25)分开,以确保两个链的表达效率相当(Szymczak等人,Nat.Biotechnol.,22(5):589-94(2004))。

[0184] 为了允许将TCR表达盒克隆至MSGV1载体5' NcoI位点中,将TCRV $\beta$ 链中的第二氨基酸(N端信号肽内的第二氨基酸)变成丙氨酸(A)。表达盒具有以下构造:5' NcoI-VDJ $\beta$ -mC $\beta$ -弗林蛋白酶/SGSG/P2A-VJ $\alpha$ -mC $\alpha$ -SalI3'。TCR的核苷酸序列通过Genscript密码子优化工具经密码子优化以进行人类T细胞表达。此实施例描述了以5' TCR $\beta$ 至TCR $\alpha$ 3'方向合成双顺反子载体,但TCR $\beta$ 至TCR $\alpha$ 的顺序可以颠倒。载体插入序列经密码子优化以在人类组织中表达。

#### 实施例9

[0185] 此实施例显示根据本发明的实施方案的TCR1及TCR5的亲合力。

[0186] 使用实施例4及8中所描述的逆转录病毒载体将TCR1及TCR5病毒转导至PBL中,然后将PBL与载有不同浓度的RAS<sup>G12V</sup>LP或RAS<sup>WT</sup>LP的自体DC共培养。4-1BB及OX40(%4-1BB+/OX40+)表达的流式细胞术分析及IFN- $\gamma$ 分泌的ELISPOT测量(每3e4个细胞的斑点数目)的结果显示在图7A-7G中。

[0187] 本文引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,均通过引用并入本文,其程度如同每篇参考文献均被单独且具体地指示为通过引入并入本文并在本文整体阐述。

[0188] 在描述本发明的上下文中(尤其是在所附权利要求的上下文中)术语“一个”和“一

种”和“该”和“至少一种”以及类似指代物的使用应被解释为涵盖了单数和复数两种,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。术语“至少一种”之后是一项或多项的列表(例如,“A和B中的至少一种”)的使用应理解为意指选自所列项(A或B)的一项或所列项(A和B)的两种或多种的任何组合,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应被解释为开放式术语(即,意指“包括但不限于”)。除非在本文中另外指出,否则本文中数值范围的叙述仅旨在用作分别指代落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独值都被并入说明书中,就好像它在本文中被单独叙述一样。除非本文另外指出或另外与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以以任何适合的顺序执行。除非另外要求保护,否则本文提供的任何和所有示例或示例性语言(如,“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,并且不对本发明的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应解释为指示任何未要求保护的要素对于实施本发明必不可少。

[0189] 本文描述了本发明的优选实施方案,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。在阅读前述说明书之后,那些优选实施方案的变型对于本领域普通技术人员而言将变得显而易见。本发明人期望熟练的技术人员适当地采用这样的变型,并且本发明人有意以不同于本文具体描述的方式来实践本发明。因此,本发明包括适用法律所允许的所附权利要求书中记载的主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另外指出或另外与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述要素在其所有可能的变型中的任何组合。

## 序列表

<110> 美国卫生和人力服务部 (THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES)

<120> 针对含有G12V突变的RAS的HLA II类限制性T细胞受体

<130> 751507

<150> US 62/981,856

<151> 2020-02-26

<160> 138

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1

Thr Ser Ile Asn Asn

1                    5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 2

Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

1                    5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 3

Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr

1                    5                    10

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 4

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1                    5

<210> 5



<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 8

Met	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Pro	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
Pro	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Ser	Gly	Leu	Gly	Ala	Val	Val	Ser	Gln	His
				20				25						30	
Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys
				35				40						45	
Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr	Met	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe
				50				55						60	
Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Thr	Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys
65					70						75				80
Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Ile	Asn	His
					85						90				95
Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	His	Pro	Glu
				100					105					110	
Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser	Arg	Gly	Ala	Thr	Gly	Gln
				115				120						125	
Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	Ile	Leu			
				130				135						140	

<210> 9

<211> 189

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9

Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Lys
1				5					10					15	
Ser	Ala	Leu	Thr	Ile	Gln	Leu	Ile	Gln	Asn	His	Phe	Val	Asp	Glu	Tyr
				20				25						30	
Asp	Pro	Thr	Ile	Glu	Asp	Ser	Tyr	Arg	Lys	Gln	Val	Val	Ile	Asp	Gly
				35				40						45	
Glu	Thr	Cys	Leu	Leu	Asp	Ile	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Glu	Tyr
				50				55						60	
Ser	Ala	Met	Arg	Asp	Gln	Tyr	Met	Arg	Thr	Gly	Glu	Gly	Phe	Leu	Cys
65					70						75				80
Val	Phe	Ala	Ile	Asn	Asn	Thr	Lys	Ser	Phe	Glu	Asp	Ile	His	His	Tyr
					85						90				95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val  
 100 105 110  
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys  
 115 120 125  
 Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr  
 130 135 140  
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val  
 145 150 155 160  
 Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys  
 165 170 175  
 Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met  
 180 185  
 <210> 10  
 <211> 188  
 <212> PRT  
 <213> 智人 (Homo sapiens)  
 <400> 10  
 Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr  
 20 25 30  
 Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly  
 35 40 45  
 Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr  
 50 55 60  
 Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys  
 65 70 75 80  
 Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr  
 85 90 95  
 Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val  
 100 105 110  
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys  
 115 120 125  
 Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr  
 130 135 140  
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Asp Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val  
 145 150 155 160  
 Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys  
 165 170 175

Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met  
 180 185

<210> 11

<211> 189

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 11

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr  
 20 25 30  
 Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly  
 35 40 45  
 Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr  
 50 55 60  
 Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys  
 65 70 75 80  
 Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His Gln Tyr  
 85 90 95  
 Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val  
 100 105 110  
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Ala Ala Arg Thr Val Glu Ser Arg  
 115 120 125  
 Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Tyr Ile Glu Thr  
 130 135 140  
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val  
 145 150 155 160  
 Arg Glu Ile Arg Gln His Lys Leu Arg Lys Leu Asn Pro Pro Asp Glu  
 165 170 175  
 Ser Gly Pro Gly Cys Met Ser Cys Lys Cys Val Leu Ser  
 180 185

<210> 12

<211> 189

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 12

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr

	20		25		30										
Asp	Pro	Thr	Ile	Glu	Asp	Ser	Tyr	Arg	Lys	Gln	Val	Val	Ile	Asp	Gly
	35		40		45										
Glu	Thr	Cys	Leu	Leu	Asp	Ile	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Glu	Tyr
	50		55		60										
Ser	Ala	Met	Arg	Asp	Gln	Tyr	Met	Arg	Thr	Gly	Glu	Gly	Phe	Leu	Cys
65			70		75									80	
Val	Phe	Ala	Ile	Asn	Asn	Ser	Lys	Ser	Phe	Ala	Asp	Ile	Asn	Leu	Tyr
			85		90									95	
Arg	Glu	Gln	Ile	Lys	Arg	Val	Lys	Asp	Ser	Asp	Asp	Val	Pro	Met	Val
	100		105		110										
Leu	Val	Gly	Asn	Lys	Cys	Asp	Leu	Pro	Thr	Arg	Thr	Val	Asp	Thr	Lys
	115		120		125										
Gln	Ala	His	Glu	Leu	Ala	Lys	Ser	Tyr	Gly	Ile	Pro	Phe	Ile	Glu	Thr
	130		135		140										
Ser	Ala	Lys	Thr	Arg	Gln	Gly	Val	Glu	Asp	Ala	Phe	Tyr	Thr	Leu	Val
145			150		155									160	
Arg	Glu	Ile	Arg	Gln	Tyr	Arg	Met	Lys	Lys	Leu	Asn	Ser	Ser	Asp	Asp
			165		170									175	
Gly	Thr	Gln	Gly	Cys	Met	Gly	Leu	Pro	Cys	Val	Val	Met			
	180		185												

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 189

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人(Homo sapiens)

&lt;400&gt; 13

Met	Thr	Glu	Tyr	Lys	Leu	Val	Val	Val	Gly	Ala	Val	Gly	Val	Gly	Lys
1			5		10									15	
Ser	Ala	Leu	Thr	Ile	Gln	Leu	Ile	Gln	Asn	His	Phe	Val	Asp	Glu	Tyr
	20		25		30										
Asp	Pro	Thr	Ile	Glu	Asp	Ser	Tyr	Arg	Lys	Gln	Val	Val	Ile	Asp	Gly
	35		40		45										
Glu	Thr	Cys	Leu	Leu	Asp	Ile	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Glu	Tyr
	50		55		60										
Ser	Ala	Met	Arg	Asp	Gln	Tyr	Met	Arg	Thr	Gly	Glu	Gly	Phe	Leu	Cys
65			70		75									80	
Val	Phe	Ala	Ile	Asn	Asn	Thr	Lys	Ser	Phe	Glu	Asp	Ile	His	His	Tyr
			85		90									95	
Arg	Glu	Gln	Ile	Lys	Arg	Val	Lys	Asp	Ser	Glu	Asp	Val	Pro	Met	Val



	180		185
<210>	15		
<211>	189		
<212>	PRT		
<213>	智人 (Homo sapiens)		
<400>	15		
Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys			
1	5	10	15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr			
	20	25	30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly			
	35	40	45
Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr			
	50	55	60
Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys			
65	70	75	80
Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His Gln Tyr			
	85	90	95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val			
	100	105	110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Ala Ala Arg Thr Val Glu Ser Arg			
	115	120	125
Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Tyr Ile Glu Thr			
	130	135	140
Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val			
145	150	155	160
Arg Glu Ile Arg Gln His Lys Leu Arg Lys Leu Asn Pro Pro Asp Glu			
	165	170	175
Ser Gly Pro Gly Cys Met Ser Cys Lys Cys Val Leu Ser			
	180	185	

<210> 16  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> 智人 (Homo sapiens)  
 <400> 16

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys			
1	5	10	15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr			
	20	25	30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly  
 35 40 45  
 Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr  
 50 55 60  
 Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys  
 65 70 75 80  
 Val Phe Ala Ile Asn Asn Ser Lys Ser Phe Ala Asp Ile Asn Leu Tyr  
 85 90 95  
 Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val  
 100 105 110  
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Thr Arg Thr Val Asp Thr Lys  
 115 120 125  
 Gln Ala His Glu Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr  
 130 135 140  
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val  
 145 150 155 160  
 Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Met Lys Lys Leu Asn Ser Ser Asp Asp  
 165 170 175  
 Gly Thr Gln Gly Cys Met Gly Leu Pro Cys Val Val Met  
 180 185

<210> 17

<211> 137

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (48) .. (48)

<223> Xaa为Thr或Cys

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (112) .. (112)

<223> Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (114) .. (114)

<223> Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (115) .. (115)

<223> Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp

<400> 17

Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Lys	Asp	Pro	Arg
1			5						10				15		
Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Ile
		20						25					30		
Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr	Asp	Lys	Xaa
		35					40						45		
Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn	Gly	Ala	Ile	Ala
	50					55						60			
Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe	Lys	Glu	Thr
65				70						75				80	
Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Ala	Thr	Leu	Thr
				85					90					95	
Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Xaa
			100						105					110	
Val	Xaa	Xaa	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu
			115					120						125	
Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser							
		130						135							

<210> 18

<211> 173

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (57) .. (57)

<223> Xaa为Ser或Cys

<400> 18

Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro
1				5					10					15	
Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
			20						25					30	
Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
			35					40						45	

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys  
 50 55 60  
 Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala  
 65 70 75 80  
 Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe  
 85 90 95  
 His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro  
 100 105 110  
 Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly  
 115 120 125  
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu  
 130 135 140  
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser  
 145 150 155 160  
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 165 170

<210> 19

<211> 137

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<400> 19

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile  
 20 25 30  
 Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr  
 35 40 45  
 Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala  
 50 55 60  
 Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr  
 65 70 75 80  
 Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser  
 100 105 110  
 Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu  
 115 120 125  
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 130 135

<210> 20  
 <211> 173  
 <212> PRT  
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)  
 <400> 20  
 Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu  
                   20                   25                   30  
 Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn  
                   35                   40                   45  
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys  
                   50                   55                   60  
 Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala  
 65                   70                   75                   80  
 Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe  
                   85                   90                   95  
 His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro  
                   100                   105                   110  
 Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly  
                   115                   120                   125  
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu  
                   130                   135                   140  
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser  
 145                   150                   155                   160  
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
                   165                   170  
 <210> 21  
 <211> 268  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (179) .. (179)  
 <223> Xaa为Thr或Cys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE





Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu  
 180 185 190  
 Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn  
 195 200 205  
 Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp  
 210 215 220  
 His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu  
 225 230 235 240  
 Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln  
 245 250 255  
 Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser  
 260 265 270  
 Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile  
 275 280 285  
 Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val  
 290 295 300  
 Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 305 310  
 <210> 23  
 <211> 268  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 23  
 Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile  
 20 25 30  
 Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His  
 50 55 60  
 Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr  
 85 90 95  
 Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly  
 100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr  
 115 120 125  
 Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys  
 130 135 140  
 Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr  
 165 170 175  
 Asp Lys 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> 24

<211> 314

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 24

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
 20 25 30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
 35 40 45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
 50 55 60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
 85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu  
100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln  
115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu  
130 135 140

Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala  
145 150 155 160

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly  
165 170 175

Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu  
180 185 190

Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn  
195 200 205

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp  
210 215 220

His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln  
245 250 255

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser  
260 265 270

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

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

Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
305 310

<210> 25  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 合成  
<400> 25

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro  
20 25

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 26

Ala Ser Ser Ser Gly Thr Gly Val Ala Glu Ala Phe

1                    5                    10

<210> 27

<211> 24

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 27

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys

1                    5                    10                    15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 28

<211> 23

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 28

Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys Ser

1                    5                    10                    15

Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 29

Ala Ser Thr Leu Gln Gly Arg Ala Gly Ala Asn Val Leu Thr

1                    5                    10

<210> 30

<211> 24

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 30

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys

1                    5                    10                    15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 31

Asn Ser Ala Ser Asp Tyr

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 32

Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 33

Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile

1 5 10

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 34

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 35

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 36

Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr

1                    5                    10

<210> 37

<211> 131

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 37

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1                    5                    10                    15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser

20                    25                    30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35                    40                    45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

50                    55                    60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65                    70                    75                    80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85                    90                    95

Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu

100                    105                    110

Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser

115                    120                    125

Val Lys Pro

130

<210> 38

<211> 140

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 38

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1                    5                    10                    15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20                    25                    30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
 35 40 45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
 50 55 60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu  
 100 105 110  
 Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr  
 115 120 125  
 Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu  
 130 135 140  
 <210> 39  
 <211> 268  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 39  
 Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp  
 1 5 10 15  
 Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser  
 20 25 30  
 Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser  
 35 40 45  
 Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro  
 50 55 60  
 Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln  
 65 70 75 80  
 Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln  
 85 90 95  
 Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu  
 100 105 110  
 Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser  
 115 120 125  
 Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys  
 130 135 140



Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg  
 130 135 140  
 Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu  
 145 150 155 160  
 Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe  
 165 170 175  
 Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val  
 180 185 190  
 His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr  
 195 200 205  
 Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His  
 210 215 220  
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser  
 225 230 235 240  
 Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn  
 245 250 255  
 Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala  
 260 265 270  
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu  
 275 280 285  
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val  
 290 295 300  
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 305 310

<210> 41

<211> 268

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (179) .. (179)

<223> Xaa为Thr或Cys

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (243) .. (243)

<223> Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (245) .. (245)

<223> Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (246) .. (246)

<223> Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp

<400> 41

Met	Ala	Gly	Ile	Arg	Ala	Leu	Phe	Met	Tyr	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu	Asp
1			5					10					15		
Trp	Val	Ser	Arg	Gly	Glu	Ser	Val	Gly	Leu	His	Leu	Pro	Thr	Leu	Ser
			20					25					30		
Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Asn	Ser	Ile	Ile	Asn	Cys	Ala	Tyr	Ser	Asn	Ser
		35					40					45			
Ala	Ser	Asp	Tyr	Phe	Ile	Trp	Tyr	Lys	Gln	Glu	Ser	Gly	Lys	Gly	Pro
		50					55					60			
Gln	Phe	Ile	Ile	Asp	Ile	Arg	Ser	Asn	Met	Asp	Lys	Arg	Gln	Gly	Gln
65					70					75					80
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Leu	Asn	Lys	Thr	Val	Lys	His	Leu	Ser	Leu	Gln
				85						90					95
Ile	Ala	Ala	Thr	Gln	Pro	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Glu
			100							105					110
Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Lys	Leu	Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser
			115							120					125
Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Lys
			130							135					140
Asp	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp
145					150						155				160
Ser	Gln	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr
					165						170				175
Asp	Lys	Xaa	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn	Gly
			180												190
Ala	Ile	Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe
			195												205
Lys	Glu	Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Ala
			210												220
Thr	Leu	Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln
225						230						235			240
Asn	Leu	Xaa	Val	Xaa	Xaa	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> 42			
<211> 313			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<220>			
<221> MISC_FEATURE			
<222> (197) .. (197)			
<223> Xaa为Ser或Cys			
<400> 42			
Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu			
1	5	10	15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His			
	20	25	30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys			
	35	40	45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe			
	50	55	60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys			
65	70	75	80
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His			
	85	90	95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu			
	100	105	110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr			
	115	120	125
Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg			
	130	135	140
Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu			
145	150	155	160
Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe			
	165	170	175
Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val			
	180	185	190
His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr			

195	200	205
Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His		
210	215	220
Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser		
225	230	235
Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn		
245	250	255
Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala		
260	265	270
Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu		
275	280	285
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val		
290	295	300
Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
305	310	

<210> 43

<211> 393

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 43

atggagacac tgctgggcgt gtcctggtc atcctgtggc tgcagctggc cgtgaacagc 60  
cagcagggag aggaggacc acaggccctg tctatccagg agggcgagaa cgccacaatg 120  
aattgctctt acaagaccag catcaacaat ctgcagtggc ataggcagaa ctctggaagg 180  
ggcctgggtgc acctgatcct gatccggtct aatgagagag agaagcacag cggcaggctg 240  
cgcgtgacac tggacaccag caagaagtcc tctagcctgc tgatcacagc ctccagggca 300  
gcagataccg cctcttactt ctgtgcaaca gacggagaga caagcggcag ccgcctgaca 360  
tttggcgagg gcacacagct gaccgtgaac ccc 393

<210> 44

<211> 423

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 44

atggccctgc tgctgctgct gctgggacct ggaatctccc tgctgctgcc aggcagcctg 60  
gccgatccg gcctgggagc agtggtgtct cagcaccaca gctgggtcat ctgcaagagc 120  
ggcacctccg tgaagatcga gtgtaggagc ctggatttcc aggccaccac aatgtttctg 180  
taccgccagt ttctaagca gtcctgatg ctgatggcca catccaacga gggctctaag 240  
gccacctatg agcagggcgt ggagaaggat aagtttctga tcaatcacgc cagcctgacc 300  
ctgtccacc tgacagtgac ctccgccac ccagaggaca gctccttcta catctgctct 360  
gccagcaggg gagcaacagg acagccacag cactttggcg atggcaccg gctgagcatc 420

ctg 423  
 <210> 45  
 <211> 393  
 <212> DNA  
 <213> 智人 (Homo sapiens)  
 <400> 45  
 atggccggca tcagggcct gtttatgtac ctgtggctgc agctggactg ggtgtcccgc 60  
 ggagagtctg tgggcctgca cctgccaacc ctgagcgtgc aggagggcga taactccatc 120  
 atcaattgcg cctatagcaa ttccgectet gactacttca tctggataa gcaggagtct 180  
 ggcaagggcc cccagtttat catcgatatac aggagcaaca tggacaagcg gcagggccag 240  
 agagtgcag tgctgctgaa taagaccgtg aagcacctga gctgcagat cgcagcaaca 300  
 cagcctggcg actccgccgt gtacttctgt gcagagagg gaaggggagg caagctgatc 360  
 tttggacagg gaaccgagct gtccgtgaag cca 393  
 <210> 46  
 <211> 420  
 <212> DNA  
 <213> 智人 (Homo sapiens)  
 <400> 46  
 atggccctgc tgctgctgct gctgggacct ggaatctccc tgctgctgcc aggctctctg 60  
 gccggaagcg gcctgggagc agtgggtgcc cagcacccat cttgggtcat ctgcaagtct 120  
 ggcaccagcg tgaagatcga gtgtcgggcc ctggatttcc aggccaccac aatgttctgg 180  
 tacagacagt ttcttaagca gagcctgatg ctgatggcca caagcaacga gggctccaag 240  
 gccacctatg agcagggcgt ggagaaggac aagtttctga tcaatcacgc ctctctgacc 300  
 ctgagcacc tgacagtgc cagcgccac cctgaggata gctccttcta catctgctct 360  
 gccggaaggg ccagcacaga caccagat tttggcccag gcacaaggct gaccgtgctg 420  
 <210> 47  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> 智人 (Homo sapiens)  
 <400> 47  
 Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu  
                   20                    25                    30  
 Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu  
                   35                    40                    45  
 Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr  
                   50                    55                    60  
 Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg

65		70		75		80
Ala Ala Asp Thr	Ala Ser Tyr Phe Cys	Ala Thr Asp Gly	Glu Thr Ser			
	85	90	95			
Gly Ser Arg Leu	Thr Phe Gly Glu Gly	Thr Gln Leu Thr	Val Asn Pro			
	100	105	110			
<210> 48						
<211> 116						
<212> PRT						
<213> 智人 (Homo sapiens)						
<400> 48						
Gly Ala Val Val	Ser Gln His Pro Ser	Trp Val Ile Cys	Lys Ser Gly			
1	5	10	15			
Thr Ser Val Lys	Ile Glu Cys Arg Ser	Leu Asp Phe Gln	Ala Thr Thr			
	20	25	30			
Met Phe Trp Tyr	Arg Gln Phe Pro Lys	Gln Ser Leu Met	Leu Met Ala			
	35	40	45			
Thr Ser Asn Glu	Gly Ser Lys Ala Thr	Tyr Glu Gln Gly	Val Glu Lys			
	50	55	60			
Asp Lys Phe Leu	Ile Asn His Ala Ser	Leu Thr Leu Ser	Thr Leu Thr			
65	70	75	80			
Val Thr Ser Ala	His Pro Glu Asp Ser	Ser Phe Tyr Ile	Cys Ser Ala			
	85	90	95			
Ser Arg Gly Ala	Thr Gly Gln Pro Gln	His Phe Gly Asp	Gly Thr Arg			
	100	105	110			
Leu Ser Ile Leu						
	115					
<210> 49						
<211> 111						
<212> PRT						
<213> 智人 (Homo sapiens)						
<400> 49						
Gly Glu Ser Val	Gly Leu His Leu Pro	Thr Leu Ser Val	Gln Glu Gly			
1	5	10	15			
Asp Asn Ser Ile	Ile Asn Cys Ala Tyr	Ser Asn Ser Ala	Ser Asp Tyr			
	20	25	30			
Phe Ile Trp Tyr	Lys Gln Glu Ser Gly	Lys Gly Pro Gln	Phe Ile Ile			
	35	40	45			
Asp Ile Arg Ser	Asn Met Asp Lys Arg	Gln Gly Gln Arg	Val Thr Val			
	50	55	60			



35	40	45
Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr		
50	55	60
Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg		
65	70	75
Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser		
	85	90
Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro		
	100	105
Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg		
	115	120
Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile		
	130	135
Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr		
	145	150
Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala		
	165	170
Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr		
	180	185
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr		
	195	200
Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser		
	210	215
Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu		
	225	230
		235
Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
	245	

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 289

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 52

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly		
1	5	10
Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr		
	20	25
		30
Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala		

35	40	45
Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys		
50	55	60
Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr		
65	70	75
Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala		
85	90	95
Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg		
100	105	110
Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser		
115	120	125
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr		
130	135	140
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser		
145	150	155
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro		
165	170	175
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu		
180	185	190
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys		
195	200	205
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly		
210	215	220
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg		
225	230	235
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser		
245	250	255
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
260	265	270
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn		
275	280	285

Ser

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 248

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 53

Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile  
 35 40 45  
 Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val  
 50 55 60  
 Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr  
 65 70 75 80  
 Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly  
 85 90 95  
 Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn  
 100 105 110  
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser  
 115 120 125  
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn  
 130 135 140  
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp  
 165 170 175  
 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn  
 180 185 190  
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu  
 195 200 205  
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val  
 210 215 220  
 Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 54

<211> 288

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 54



<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (160) .. (160)  
 <223> Xaa为Thr或Cys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (224) .. (224)  
 <223> Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (226) .. (226)  
 <223> Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (227) .. (227)  
 <223> Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <400> 55  
 Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu  
                   20                   25                   30  
 Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu  
                   35                   40                   45  
 Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr  
                   50                   55                   60  
 Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg  
 65                   70                   75                   80  
 Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser  
                   85                   90                   95  
 Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro  
                   100                   105                   110  
 Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg  
                   115                   120                   125  
 Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile  
                   130                   135                   140  
 Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa



115	120	125
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr		
130	135	140
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser		
145	150	155
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro		
165	170	175
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu		
180	185	190
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys		
195	200	205
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly		
210	215	220
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg		
225	230	235
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser		
245	250	255
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala		
260	265	270
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn		
275	280	285

Ser

<210> 57

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159) .. (159)

<223> Xaa为Thr或Cys

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (223) .. (223)

<223> Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (225) .. (225)

<223> Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (226) .. (226)  
 <223> Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <400> 57  
 Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr  
                   20                   25                   30  
 Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile  
                   35                   40                   45  
 Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val  
                   50                   55                   60  
 Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly  
                   85                   90                   95  
 Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn  
                   100                   105                   110  
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser  
                   115                   120                   125  
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn  
                   130                   135                   140  
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val  
 145                   150                   155                   160  
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp  
                   165                   170                   175  
 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn  
                   180                   185                   190  
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu  
                   195                   200                   205  
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val  
                   210                   215                   220  
 Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu  
 225                   230                   235                   240  
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
                   245  
 <210> 58

<211> 288  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (172) .. (172)  
 <223> Xaa为Ser或Cys  
 <400> 58  
 Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr  
                   20                   25                   30  
 Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala  
                   35                   40                   45  
 Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys  
                   50                   55                   60  
 Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala  
                   85                   90                   95  
 Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu  
                   100                   105                   110  
 Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu  
                   115                   120                   125  
 Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu  
                   130                   135                   140  
 Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp  
 145                   150                   155                   160  
 Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln  
                   165                   170                   175  
 Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg  
                   180                   185                   190  
 Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln  
                   195                   200                   205  
 Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser  
                   210                   215                   220  
 Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

225	230	235	240
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala			
	245	250	255
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val			
	260	265	270
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser			
	275	280	285
<210> 59			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 智人 (Homo sapiens)			
<400> 59			
Ala Ser Ser Gln Pro Gly Leu Ala Gly Gly Gly Asp Thr Gln Tyr			
1	5	10	15
<210> 60			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 智人 (Homo sapiens)			
<400> 60			
Ala Ser Ser Gln Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Ile Gln Tyr			
1	5	10	15
<210> 61			
<211> 12			
<212> PRT			
<213> 智人 (Homo sapiens)			
<400> 61			
Ala Thr Ser Arg Asp Val Gly Ser Val Glu Gln Tyr			
1	5	10	
<210> 62			
<211> 12			
<212> PRT			
<213> 智人 (Homo sapiens)			
<400> 62			
Ala Ser Ser Pro Asn Ala Gly Asn Thr Glu Ala Phe			
1	5	10	
<210> 63			
<211> 131			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 63

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile  
                   20                   25                   30  
 Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile  
                   35                   40                   45  
 Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His  
           50                   55                   60  
 Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu  
 65                   70                   75                   80  
 Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr  
                   85                   90                   95  
 Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly  
                   100                   105                   110  
 Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr  
           115                   120                   125  
 Val Asn Pro  
       130

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 141

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人(Homo sapiens)

&lt;400&gt; 64

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
                   20                   25                   30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
                   35                   40                   45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
           50                   55                   60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65                   70                   75                   80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
                   85                   90                   95  
 Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

	100		105		110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln					
	115		120		125
Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu					
	130		135		140
<210> 65					
<211> 130					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 合成					
<400> 65					
Met Ala 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 Ser Arg					
	100		105		110
Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser					
	115		120		125
Ile Leu					
	130				
<210> 66					
<211> 130					
<212> PRT					
<213> 智人(Homo sapiens)					
<400> 66					
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 Ser Arg  
 100 105 110  
 Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser  
 115 120 125  
 Ile Leu  
 130

<210> 67

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 67

Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln  
 20 25 30  
 Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile  
 35 40 45  
 Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu  
 50 55 60  
 Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala  
 65 70 75 80  
 Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly  
 85 90 95  
 Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro  
 100 105 110

<210> 68

<211> 111

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 68

Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu

1	5	10	15
Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln			
	20	25	30
Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile			
	35	40	45
Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu			
	50	55	60
Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala			
65	70	75	80
Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly			
	85	90	95
Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro			
	100	105	110
<210> 69			
<211> 129			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<400> 69			
Met Ala 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 Gly Arg			
	100	105	110
Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val			
	115	120	125
Leu			
<210> 70			
<211> 140			

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 70

```

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1           5           10           15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
           20           25           30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys
           35           40           45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe
           50           55           60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys
65           70           75           80
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His
           85           90           95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu
           100          105          110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr
           115          120          125
Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
           130          135          140

```

<210> 71

<211> 129

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 71

```

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 Gly Arg

```

	100		105		110
Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val					
	115		120		125
Leu					
<210> 72					
<211> 110					
<212> PRT					
<213> 智人 (Homo sapiens)					
<400> 72					
Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly Asp					
1	5		10		15
Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe					
	20		25		30
Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp					
	35		40		45
Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu					
	50		55		60
Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln					
65	70		75		80
Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly					
	85		90		95
Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro					
	100		105		110
<210> 73					
<211> 119					
<212> PRT					
<213> 智人 (Homo sapiens)					
<400> 73					
Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile					
1	5		10		15
Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe					
	20		25		30
Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu					
	35		40		45
Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln					
	50		55		60
Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu					
65	70		75		80
Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr					

	85	90	95
Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro			
	100	105	110
Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu			
	115		
<210> 74			
<211> 137			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<400> 74			
Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg			
1	5	10	15
Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile			
	20	25	30
Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys			
	35	40	45
Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala			
	50	55	60
Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr			
65	70	75	80
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr			
	85	90	95
Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu			
	100	105	110
Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu			
	115	120	125
Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
	130	135	
<210> 75			
<211> 173			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<400> 75			
Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro			
1	5	10	15

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu  
 20 25 30  
 Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn  
 35 40 45  
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys  
 50 55 60  
 Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala  
 65 70 75 80  
 Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe  
 85 90 95  
 His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro  
 100 105 110  
 Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly  
 115 120 125  
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu  
 130 135 140  
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser  
 145 150 155 160  
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 165 170

<210> 76

<211> 115

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 76

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met  
 20 25 30  
 Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr  
 35 40 45  
 Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp  
 50 55 60  
 Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val  
 65 70 75 80  
 Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser  
 85 90 95  
 Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu  
 100 105 110

Ser Ile Leu  
 115  
 <210> 77  
 <211> 268  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 77  
 Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile  
 20 25 30  
 Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His  
 50 55 60  
 Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr  
 85 90 95  
 Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly  
 100 105 110  
 Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr  
 115 120 125  
 Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys  
 130 135 140  
 Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr  
 165 170 175  
 Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly  
 180 185 190  
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe  
 195 200 205  
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala  
 210 215 220  
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln  
 225 230 235 240

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly  
                             245                            250                            255  
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
                             260                            265  
 <210> 78  
 <211> 314  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 78  
 Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1                            5                            10                            15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
                             20                            25                            30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
                             35                            40                            45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
                             50                            55                            60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65                            70                            75                            80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
                             85                            90                            95  
 Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu  
                             100                            105                            110  
 Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln  
                             115                            120                            125  
 Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu  
                             130                            135                            140  
 Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala  
 145                            150                            155                            160  
 Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly  
                             165                            170                            175  
 Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu  
                             180                            185                            190  
 Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn  
                             195                            200                            205  
 Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp  
                             210                            215                            220



Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His  
 50 55 60  
 Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr  
 85 90 95  
 Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly  
 100 105 110  
 Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr  
 115 120 125  
 Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys  
 130 135 140  
 Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr  
 165 170 175  
 Asp Lys Xaa 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 Xaa Val Xaa Xaa 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> 80

<211> 314

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (198) .. (198)

<223> Xaa为Ser或Cys

<400> 80

Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Pro	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	
Pro	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Ser	Gly	Leu	Gly	Ala	Val	Val	Ser	Gln	His
				20				25						30	
Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys
				35				40						45	
Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr	Met	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe
				50				55						60	
Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Thr	Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys
65					70						75				80
Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Ile	Asn	His
				85							90				95
Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	His	Pro	Glu
				100										110	
Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser	Arg	Gly	Ala	Thr	Gly	Gln
				115										125	
Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu
				130										140	
Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala
145						150								160	
Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly
				165										175	
Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu
				180										190	
Val	His	Ser	Gly	Val	Xaa	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn
				195										205	
Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp
				210										220	
His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu
225						230								240	
Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln
				245										255	
Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser
				260										270	
Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile
				275										285	
Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val

290	295	300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
305	310	
<210> 81		
<211> 268		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成		
<400> 81		
Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu		
1	5	10
Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile		
	20	25
Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile		
	35	40
Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His		
	50	55
Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu		
65	70	75
Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr		
	85	90
Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly		
	100	105
Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr		
	115	120
Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys		
	130	135
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp		
145	150	155
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr		
	165	170
Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly		
	180	185
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe		
	195	200
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala		
	210	215
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln		

225	230	235	240
Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly			
	245	250	255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
	260	265	
<210> 82			
<211> 314			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<400> 82			
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu			
1	5	10	15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His			
	20	25	30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys			
	35	40	45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe			
	50	55	60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys			
65	70	75	80
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His			
	85	90	95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu			
	100	105	110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln			
	115	120	125
Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu			
	130	135	140
Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala			
145	150	155	160
Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly			
	165	170	175
Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu			
	180	185	190
Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn			
	195	200	205
Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp			

210	215	220
His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu		
225	230	235
Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln		
	245	250
Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser		
	260	265
Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile		
	275	280
Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val		
	290	300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
305	310	
<210> 83		
<211> 268		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成		
<400> 83		
Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu		
1	5	10
Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile		
	20	25
Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile		
	35	40
Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His		
	50	55
Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu		
65	70	75
Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr		
	85	90
Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly		
	100	105
Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr		
	115	120
Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys		
	130	135
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> 84			
<211> 314			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<400> 84			
Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu			
1	5	10	15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His			
	20	25	30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys			
	35	40	45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe			
	50	55	60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys			
65	70	75	80
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His			
	85	90	95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu			
	100	105	110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln			
	115	120	125
Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu			



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
Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr		
	85	90
Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg		
	100	105
Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser		
	115	120
Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe		
	130	135
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val		
	145	150
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp		
	165	170
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala		
	180	185
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val		
	195	200
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val		
	210	215
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro		
	225	230
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp		
	245	250
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr		
	260	265
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu		
	275	280
Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
	290	295
		300

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 303

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 86

Met Ala 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 Ser Arg  
                     100                      105                      110  
 Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser  
                     115                      120                      125  
 Ile Leu Glu 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 Cys 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 Gln 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 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
                     290                      295                      300

<210> 87  
 <211> 303  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 87  
 Met Ala 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 Ser Arg  
                   100                   105                   110  
 Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser  
                   115                   120                   125  
 Ile Leu Glu 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 Gln 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 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 290 295 300  
 <210> 88  
 <211> 303  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (187) .. (187)  
 <223> Xaa为Ser或Cys  
 <400> 88  
 Met 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 Ser Arg  
 100 105 110  
 Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser  
 115 120 125  
 Ile Leu Glu 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 Xaa 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 Gln 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 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 290 295 300  
 <210> 89  
 <211> 303  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 89  
 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 Ser Arg  
 100 105 110  
 Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser  
 115 120 125

Ile Leu Glu 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 Cys 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 Gln 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 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 290 295 300  
 <210> 90  
 <211> 303  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 90  
 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



Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu  
 35 40 45  
 Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr  
 50 55 60  
 Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg  
 65 70 75 80  
 Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser  
 85 90 95  
 Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro  
 100 105 110  
 Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg  
 115 120 125  
 Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile  
 130 135 140  
 Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys  
 145 150 155 160  
 Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala  
 165 170 175  
 Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr  
 180 185 190  
 Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr  
 195 200 205  
 Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu  
 210 215 220  
 Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu  
 225 230 235 240  
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 92

<211> 289

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 92

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr  
 20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala  
 35 40 45  
 Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys  
 50 55 60  
 Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala  
 85 90 95  
 Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg  
 100 105 110  
 Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser  
 115 120 125  
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr  
 130 135 140  
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser  
 145 150 155 160  
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro  
 165 170 175  
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu  
 180 185 190  
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys  
 195 200 205  
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly  
 210 215 220  
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg  
 225 230 235 240  
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser  
 245 250 255  
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala  
 260 265 270  
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn  
 275 280 285

Ser

<210> 93

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (159) .. (159)  
 <223> Xaa为Thr或Cys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (223) .. (223)  
 <223> Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (225) .. (225)  
 <223> Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (226) .. (226)  
 <223> Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <400> 93  
 Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln  
                   20                    25                    30  
 Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu  
                   50                    55                    60  
 Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala  
 65                    70                    75                    80  
 Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly  
                   85                    90                    95  
 Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn  
                   100                    105                    110  
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser  
                   115                    120                    125  
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn  
                   130                    135                    140  
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val  
 145                    150                    155                    160  
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp  
                   165                    170                    175

Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn  
 180 185 190  
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu  
 195 200 205  
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val  
 210 215 220  
 Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 94

<211> 293

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (177) .. (177)

<223> Xaa为Ser或Cys

<400> 94

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile  
 1 5 10 15  
 Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe  
 20 25 30  
 Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu  
 35 40 45  
 Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln  
 50 55 60  
 Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr  
 85 90 95  
 Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly  
 100 105 110  
 Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro  
 115 120 125  
 Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys  
 130 135 140



Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn  
 100 105 110  
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser  
 115 120 125  
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn  
 130 135 140  
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp  
 165 170 175  
 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn  
 180 185 190  
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu  
 195 200 205  
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val  
 210 215 220  
 Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 96

<211> 293

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 96

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile  
 1 5 10 15  
 Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe  
 20 25 30  
 Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu  
 35 40 45  
 Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln  
 50 55 60  
 Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr  
 85 90 95

Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly		
100	105	110
Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro		
115	120	125
Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys		
130	135	140
Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His		
145	150	155
Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val		
165	170	175
Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu		
180	185	190
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn		
195	200	205
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys		
210	215	220
Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu		
225	230	235
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln		
245	250	255
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala		
260	265	270
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val		
275	280	285
Lys Arg Lys Asn Ser		
290		
<210> 97		
<211> 248		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成		
<400> 97		
Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu		
1	5	10
Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln		
20	25	30
Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile		
35	40	45

Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu  
 50 55 60  
 Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala  
 65 70 75 80  
 Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly  
 85 90 95  
 Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn  
 100 105 110  
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser  
 115 120 125  
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn  
 130 135 140  
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp  
 165 170 175  
 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn  
 180 185 190  
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu  
 195 200 205  
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val  
 210 215 220  
 Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 98

<211> 293

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 98

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile  
 1 5 10 15  
 Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe  
 20 25 30  
 Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu  
 35 40 45

Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln  
 50 55 60  
 Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr  
 85 90 95  
 Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly  
 100 105 110  
 Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro  
 115 120 125  
 Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys  
 130 135 140  
 Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His  
 145 150 155 160  
 Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val  
 165 170 175  
 Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu  
 180 185 190  
 Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn  
 195 200 205  
 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys  
 210 215 220  
 Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu  
 225 230 235 240  
 Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln  
 245 250 255  
 Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala  
 260 265 270  
 Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val  
 275 280 285  
 Lys Arg Lys Asn Ser  
 290  
 <210> 99  
 <211> 288  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (172)..(172)

<223> Xaa为Ser或Cys

<400> 99

Ala	Val	Val	Ser	Gln	His	Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys	Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr	Met
			20					25						30	
Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe	Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Thr
		35					40					45			
Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp
		50				55					60				
Lys	Phe	Leu	Ile	Asn	His	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val
65					70					75					80
Thr	Ser	Ala	His	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser
				85					90					95	
Arg	Gly	Ala	Thr	Gly	Gln	Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu
			100					105						110	
Ser	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu
		115					120						125		
Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu
		130				135						140			
Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp
145					150					155					160
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Xaa	Thr	Asp	Pro	Gln
				165					170					175	
Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg
			180					185					190		
Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln
		195					200					205			
Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser
		210				215					220				
Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala
225					230					235					240
Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala
				245					250					255	
Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val
			260					265					270		
Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser

	275	280	285
<210>	100		
<211>	288		
<212>	PRT		
<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	合成		
<400>	100		
Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr			
1	5	10	15
Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met			
	20	25	30
Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr			
	35	40	45
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp			
	50	55	60
Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val			
65	70	75	80
Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser			
	85	90	95
Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu			
	100	105	110
Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu			
	115	120	125
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu			
	130	135	140
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp			
145	150	155	160
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln			
	165	170	175
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg			
	180	185	190
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln			
	195	200	205
Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser			
	210	215	220
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala			
225	230	235	240
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala			

	245		250		255										
Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val
	260		265		270										
Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser
	275		280		285										
<210>	101														
<211>	288														
<212>	PRT														
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)														
<220>															
<223>	合成														
<400>	101														
Ala	Val	Val	Ser	Gln	His	Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly	Thr
1			5					10						15	
Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys	Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr	Met
			20					25						30	
Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe	Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Thr
			35					40						45	
Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp
			50					55						60	
Lys	Phe	Leu	Ile	Asn	His	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val
65								70						75	
Thr	Ser	Ala	His	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser
								85						90	
Arg	Gly	Ala	Thr	Gly	Gln	Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu
								100						105	
Ser	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu
								115						120	
Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu
								130						135	
Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp
145								150						155	
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln
								165						170	
Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg
								180						185	
Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln
								195						200	
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
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala		
	245	250
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val		
	260	265
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
	275	280
		285
<210> 102		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> 智人 (Homo sapiens)		
<400> 102		
Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr		
1	5	10
Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met		
	20	25
Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr		
	35	40
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp		
	50	55
Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val		
65	70	75
Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly		
	85	90
Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr		
	100	105
		110
Val Leu		
<210> 103		
<211> 268		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成		
<400> 103		
Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp		
1	5	10
Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser		

	20		25		30														
Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Asn	Ser	Ile	Ile	Asn	Cys	Ala	Tyr	Ser	Asn	Ser				
	35						40					45							
Ala	Ser	Asp	Tyr	Phe	Ile	Trp	Tyr	Lys	Gln	Glu	Ser	Gly	Lys	Gly	Pro				
	50						55					60							
Gln	Phe	Ile	Ile	Asp	Ile	Arg	Ser	Asn	Met	Asp	Lys	Arg	Gln	Gly	Gln				
65					70				75					80					
Arg	Val	Thr	Val	Leu	Leu	Asn	Lys	Thr	Val	Lys	His	Leu	Ser	Leu	Gln				
				85				90				95							
Ile	Ala	Ala	Thr	Gln	Pro	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Glu				
			100					105				110							
Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Lys	Leu	Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser				
			115					120				125							
Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Lys				
							135					140							
Asp	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp				
145					150						155				160				
Ser	Gln	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr				
							165					170			175				
Asp	Lys	Cys	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn	Gly				
			180					185				190							
Ala	Ile	Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe				
			195					200				205							
Lys	Glu	Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Ala				
							210					215			220				
Thr	Leu	Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln				
225							230					235			240				
Asn	Leu	Leu	Val	Ile	Val	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly				
							245					250			255				
Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser								
							260					265							

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 313

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 104

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1	5	10	15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His			
	20	25	30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys			
	35	40	45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe			
	50	55	60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys			
65	70	75	80
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His			
	85	90	95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu			
	100	105	110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr			
	115	120	125
Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg			
	130	135	140
Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu			
145	150	155	160
Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe			
	165	170	175
Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val			
	180	185	190
His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr			
	195	200	205
Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His			
	210	215	220
Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser			
225	230	235	240
Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn			
	245	250	255
Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala			
	260	265	270
Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu			
	275	280	285
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val			
	290	295	300
Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser			
305	310		

<210> 105  
 <211> 313  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (197) .. (197)  
 <223> Xaa为Ser或Cys  
 <400> 105  
 Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
                   20                   25                   30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
                   35                   40                   45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
                   50                   55                   60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65                   70                   75                   80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
                   85                   90                   95  
 Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu  
                   100                   105                   110  
 Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr  
                   115                   120                   125  
 Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg  
                   130                   135                   140  
 Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu  
 145                   150                   155                   160  
 Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe  
                   165                   170                   175  
 Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val  
                   180                   185                   190  
 His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr  
                   195                   200                   205  
 Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His  
                   210                   215                   220



Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe  
 165 170 175  
 Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val  
 180 185 190  
 His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr  
 195 200 205  
 Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His  
 210 215 220  
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser  
 225 230 235 240  
 Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn  
 245 250 255  
 Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala  
 260 265 270  
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu  
 275 280 285  
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val  
 290 295 300  
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 305 310  
 <210> 107  
 <211> 313  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 107  
 Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
 20 25 30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
 35 40 45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
 50 55 60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
 85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu  
100 105 110  
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr  
115 120 125  
Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg  
130 135 140  
Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu  
145 150 155 160  
Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe  
165 170 175  
Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val  
180 185 190  
His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr  
195 200 205  
Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His  
210 215 220  
Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser  
225 230 235 240  
Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn  
245 250 255  
Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala  
260 265 270  
Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu  
275 280 285  
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val  
290 295 300  
Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
305 310  
<210> 108  
<211> 248  
<212> PRT  
<213> 人工序列(Artificial Sequence)  
<220>  
<223> 合成  
<400> 108  
Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly  
1 5 10 15  
Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr  
20 25 30

Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile  
 35 40 45  
 Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val  
 50 55 60  
 Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr  
 65 70 75 80  
 Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly  
 85 90 95  
 Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn  
 100 105 110  
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser  
 115 120 125  
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn  
 130 135 140  
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val  
 145 150 155 160  
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp  
 165 170 175  
 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn  
 180 185 190  
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu  
 195 200 205  
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val  
 210 215 220  
 Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 109

<211> 288

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 109

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr  
 20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala  
 35 40 45  
 Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys  
 50 55 60  
 Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala  
 85 90 95  
 Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu  
 100 105 110  
 Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu  
 115 120 125  
 Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu  
 130 135 140  
 Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln  
 165 170 175  
 Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg  
 180 185 190  
 Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln  
 195 200 205  
 Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser  
 210 215 220  
 Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala  
 225 230 235 240  
 Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala  
 245 250 255  
 Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val  
 260 265 270  
 Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser  
 275 280 285  
 <210> 110  
 <211> 302  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (186) .. (186)  
 <223> Xaa为Ser或Cys  
 <400> 110  
 Met Ala 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 Gly Arg  
                   100                   105                   110  
 Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val  
                   115                   120                   125  
 Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu  
                   130                   135                   140  
 Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys  
 145                   150                   155                   160  
 Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val  
                   165                   170                   175  
 Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr  
                   180                   185                   190  
 Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser  
                   195                   200                   205  
 Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln  
                   210                   215                   220  
 Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys  
 225                   230                   235                   240  
 Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys  
                   245                   250                   255  
 Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile  
                   260                   265                   270  
 Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val

	275		280		285
Ser Thr	Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser				
	290		295		300
<210>	111				
<211>	302				
<212>	PRT				
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)				
<220>					
<223>	合成				
<400>	111				
Met Ala 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 Gly Arg					
	100		105		110
Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val					
	115		120		125
Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu					
	130		135		140
Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys					
145	150		155		160
Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val					
	165		170		175
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr					
	180		185		190
Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser					
	195		200		205
Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln					
	210		215		220
Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys					

225	230	235	240
Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys			
	245	250	255
Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile			
	260	265	270
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val			
	275	280	285
Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser			
	290	295	300
<210> 112			
<211> 302			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成			
<400> 112			
Met Ala 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 Gly Arg			
	100	105	110
Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val			
	115	120	125
Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu			
	130	135	140
Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys			
145	150	155	160
Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val			
	165	170	175
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val 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						
Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile				
			260					265					270						
Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val				
	275						280						285						
Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser						
	290						295						300						

<210> 113  
 <211> 302  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (186)..(186)  
 <223> Xaa为Ser或Cys  
 <400> 113

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	Gly	Arg				



50	55	60
Asn Glu Gly Ser Lys	Ala Thr Tyr Glu Gln Gly	Val Glu Lys Asp Lys
65	70	75
Phe Leu Ile Asn His	Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr	Leu Thr Val Thr
	85	90
Ser Ala His Pro Glu Asp	Ser Ser Phe Tyr Ile Cys	Ser Ala Gly Arg
	100	105
Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr	Phe Gly Pro Gly Thr Arg	Leu Thr Val
	115	120
Leu Glu Asp Leu Arg Asn	Val Thr Pro Pro Lys Val	Ser Leu Phe Glu
	130	135
Pro Ser Lys Ala Glu Ile	Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr	Leu Val Cys
	145	150
Leu Ala Arg Gly Phe Phe	Pro Asp His Val Glu Leu Ser	Trp Trp Val
	165	170
Asn Gly Lys Glu Val His	Ser Gly Val Cys Thr Asp	Pro Gln Ala Tyr
	180	185
Lys Glu Ser Asn Tyr Ser	Tyr Cys Leu Ser Ser Arg	Leu Arg Val Ser
	195	200
Ala Thr Phe Trp His Asn	Pro Arg Asn His Phe Arg	Cys Gln Val Gln
	210	215
Phe His Gly Leu Ser Glu	Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly	Ser Pro Lys
	225	230
Pro Val Thr Gln Asn Ile	Ser Ala Glu Ala Trp Gly	Arg Ala Asp Cys
	245	250
Gly Ile Thr Ser Ala Ser	Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser	Ala Thr Ile
	260	265
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu	Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala	Val Leu Val
	275	280
Ser Thr Leu Val Val Met	Ala Met Val Lys Arg Lys	Asn Ser
	290	295
		300

&lt;210&gt; 115

&lt;211&gt; 302

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列 (Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 115

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 Gly Arg			
	100	105	110
Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val			
	115	120	125
Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu			
	130	135	140
Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys			
145	150	155	160
Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val			
	165	170	175
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val 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
Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile			
	260	265	270
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val			
	275	280	285
Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser			
	290	295	300

&lt;210&gt; 116

&lt;211&gt; 247

<212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (158) .. (158)  
 <223> Xaa为Thr或Cys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (222) .. (222)  
 <223> Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (224) .. (224)  
 <223> Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (225) .. (225)  
 <223> Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp  
 <400> 116  
 Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly Asp  
 1                    5                    10                    15  
 Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe  
                   20                    25                    30  
 Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp  
                   35                    40                    45  
 Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu  
                   50                    55                    60  
 Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln  
 65                    70                    75                    80  
 Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly  
                   85                    90                    95  
 Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile  
                   100                    105                    110  
 Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln  
                   115                    120                    125  
 Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val  
                   130                    135                    140



Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln  
 130 135 140  
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val  
 145 150 155 160  
 Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa  
 165 170 175  
 Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser  
 180 185 190  
 Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His  
 195 200 205  
 Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp  
 210 215 220  
 Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly  
 245 250 255  
 Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr  
 260 265 270  
 Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys  
 275 280 285  
 Arg Lys Asn Ser  
 290  
 <210> 118  
 <211> 247  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 118  
 Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly Asp  
 1 5 10 15  
 Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe  
 20 25 30  
 Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp  
 35 40 45  
 Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu  
 50 55 60





Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe  
 20 25 30  
 Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp  
 35 40 45  
 Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu  
 50 55 60  
 Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln  
 65 70 75 80  
 Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly  
 85 90 95  
 Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile  
 100 105 110  
 Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln  
 115 120 125  
 Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val  
 130 135 140  
 Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu  
 145 150 155 160  
 Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser  
 165 170 175  
 Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala  
 180 185 190  
 Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys  
 195 200 205  
 Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met  
 210 215 220  
 Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met  
 225 230 235 240  
 Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 245

<210> 121

<211> 292

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 121

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile  
 1 5 10 15

Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe  
 20 25 30  
 Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu  
 35 40 45  
 Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln  
 50 55 60  
 Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr  
 85 90 95  
 Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro  
 100 105 110  
 Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln  
 130 135 140  
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val  
 145 150 155 160  
 Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser  
 165 170 175  
 Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser  
 180 185 190  
 Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His  
 195 200 205  
 Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp  
 210 215 220  
 Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala  
 225 230 235 240  
 Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly  
 245 250 255  
 Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr  
 260 265 270  
 Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys  
 275 280 285  
 Arg Lys Asn Ser  
 290  
 <210> 122  
 <211> 287  
 <212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (171) .. (171)

<223> Xaa为Ser或Cys

<400> 122

Ala	Val	Val	Ser	Gln	His	Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys	Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr	Met
			20					25						30	
Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe	Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Thr
		35					40					45			
Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp
		50				55					60				
Lys	Phe	Leu	Ile	Asn	His	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val
65					70					75					80
Thr	Ser	Ala	His	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Gly
				85					90						95
Arg	Ala	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr
			100						105					110	
Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe
		115					120					125			
Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val
		130					135				140				
Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp
145					150					155					160
Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Xaa	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala
				165						170					175
Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val
			180					185						190	
Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val
		195						200						205	
Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro
		210					215					220			
Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp
225					230					235					240
Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr

	245	250	255
Ile Leu Tyr Glu	Ile Leu Leu Gly Lys	Ala Thr Leu Tyr	Ala Val Leu
	260	265	270
Val Ser Thr Leu	Val Val Met Ala Met	Val Lys Arg Lys	Asn Ser
	275	280	285
<210>	123		
<211>	287		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	合成		
<400>	123		
Ala Val Val Ser	Gln His Pro Ser Trp	Val Ile Cys Lys	Ser Gly Thr
1	5	10	15
Ser Val Lys Ile	Glu Cys Arg Ser Leu	Asp Phe Gln Ala	Thr Thr Met
	20	25	30
Phe Trp Tyr Arg	Gln Phe Pro Lys Gln	Ser Leu Met Leu	Met Ala Thr
	35	40	45
Ser Asn Glu Gly	Ser Lys Ala Thr Tyr	Glu Gln Gly Val	Glu Lys Asp
	50	55	60
Lys Phe Leu Ile	Asn His Ala Ser Leu	Thr Leu Ser Thr	Leu Thr Val
65	70	75	80
Thr Ser Ala His	Pro Glu Asp Ser Ser	Phe Tyr Ile Cys	Ser Ala Gly
	85	90	95
Arg Ala Ser Thr	Asp Thr Gln Tyr Phe	Gly Pro Gly Thr	Arg Leu Thr
	100	105	110
Val Leu Glu Asp	Leu Arg Asn Val Thr	Pro Pro Lys Val	Ser Leu Phe
	115	120	125
Glu Pro Ser Lys	Ala Glu Ile Ala Asn	Lys Gln Lys Ala	Thr Leu Val
	130	135	140
Cys Leu Ala Arg	Gly Phe Phe Pro Asp	His Val Glu Leu	Ser Trp Trp
145	150	155	160
Val Asn Gly Lys	Glu Val His Ser Gly	Val Cys Thr Asp	Pro Gln Ala
	165	170	175
Tyr Lys Glu Ser	Asn Tyr Ser Tyr Cys	Leu Ser Ser Arg	Leu Arg Val
	180	185	190
Ser Ala Thr Phe	Trp His Asn Pro Arg	Asn His Phe Arg	Cys Gln Val
	195	200	205
Gln Phe His Gly	Leu Ser Glu Glu Asp	Lys Trp Pro Glu	Gly Ser Pro

210	215	220
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp		
225	230	235
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr		
	245	250
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu		
	260	265
Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
	275	280
		285
<210> 124		
<211> 287		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成		
<400> 124		
Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr		
1	5	10
Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met		
	20	25
Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr		
	35	40
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp		
50	55	60
Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val		
65	70	75
Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly		
	85	90
Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr		
	100	105
Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe		
	115	120
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val		
130	135	140
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp		
145	150	155
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala		
	165	170
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val		

	180		185		190														
Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val				
	195						200					205							
Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro				
	210						215					220							
Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp				
225						230					235				240				
Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr				
				245						250				255					
Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu				
			260					265						270					
Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser					
	275						280							285					

<210> 125  
 <211> 609  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 125

Met	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Pro	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu				
1			5					10					15						
Pro	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Ser	Gly	Leu	Gly	Ala	Val	Val	Ser	Gln	His				
			20					25					30						
Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys				
	35						40					45							
Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr	Met	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe				
	50					55					60								
Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala	Thr	Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys				
65					70				75					80					
Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp	Lys	Phe	Leu	Ile	Asn	His				
				85					90					95					
Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	His	Pro	Glu				
			100					105					110						
Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser	Arg	Gly	Ala	Thr	Gly	Gln				
	115						120						125						
Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu				
	130						135						140						
Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala				

145	150	155	160
Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly			
	165	170	175
Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu			
	180	185	190
Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn			
	195	200	205
Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp			
	210	215	220
His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu			
225	230	235	240
Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln			
	245	250	255
Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser			
	260	265	270
Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile			
	275	280	285
Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val			
	290	295	300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly			
305	310	315	320
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu			
	325	330	335
Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile			
	340	345	350
Leu Trp Leu Gln Leu Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro			
	355	360	365
Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser			
	370	375	380
Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly			
385	390	395	400
Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys			
	405	410	415
His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser			
	420	425	430
Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe			
	435	440	445
Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu			
450	455	460	

Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala  
 465 470 475 480  
 Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu  
 485 490 495  
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser  
 500 505 510  
 Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp  
 515 520 525  
 Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr  
 530 535 540  
 Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp  
 545 550 555 560  
 Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met  
 565 570 575  
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu  
 580 585 590  
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser  
 595 600 605

Ser

<210> 126

<211> 609

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 126

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile  
 20 25 30  
 Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile  
 35 40 45  
 Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His  
 50 55 60  
 Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr  
 85 90 95  
 Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly

	100		105		110
Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr					
	115		120		125
Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys					
	130		135		140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp					
145		150		155	160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr					
	165		170		175
Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly					
	180		185		190
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe					
	195		200		205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala					
	210		215		220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln					
225		230		235	240
Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly					
	245		250		255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg					
	260		265		270
Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp					
	275		280		285
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly					
	290		295		300
Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu					
305		310		315	320
Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly					
	325		330		335
Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr					
	340		345		350
Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala					
	355		360		365
Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys					
	370		375		380
Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr					
385		390		395	400
Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala					
	405		410		415

Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg  
 420 425 430  
 Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser  
 435 440 445  
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr  
 450 455 460  
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser  
 465 470 475 480  
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro  
 485 490 495  
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu  
 500 505 510  
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys  
 515 520 525  
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly  
 530 535 540  
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg  
 545 550 555 560  
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser  
 565 570 575  
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala  
 580 585 590  
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn  
 595 600 605

Ser

<210> 127

<211> 608

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 127

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
 20 25 30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
 35 40 45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50	55	60
Pro Lys Gln Ser Leu Met	Leu Met Ala Thr Ser	Asn Glu Gly Ser Lys
65	70	75
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly	Val Glu Lys Asp Lys	Phe Leu Ile Asn His
	85	90
Ala Ser Leu Thr Leu Ser	Thr Leu Thr Val Thr	Ser Ala His Pro Glu
	100	105
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile	Cys Ser Ala Gly Arg	Ala Ser Thr Asp Thr
	115	120
Gln Tyr Phe Gly Pro Gly	Thr Arg Leu Thr Val	Leu Glu Asp Leu Arg
	130	135
Asn Val Thr Pro Pro Lys	Val Ser Leu Phe Glu	Pro Ser Lys Ala Glu
	145	150
Ile Ala Asn Lys Gln Lys	Ala Thr Leu Val Cys	Leu Ala Arg Gly Phe
	165	170
Phe Pro Asp His Val Glu	Leu Ser Trp Trp Val	Asn Gly Lys Glu Val
	180	185
His Ser Gly Val Cys Thr	Asp Pro Gln Ala Tyr	Lys Glu Ser Asn Tyr
	195	200
Ser Tyr Cys Leu Ser Ser	Arg Leu Arg Val Ser	Ala Thr Phe Trp His
	210	215
Asn Pro Arg Asn His Phe	Arg Cys Gln Val Gln	Phe His Gly Leu Ser
	225	230
Glu Glu Asp Lys Trp Pro	Glu Gly Ser Pro Lys	Pro Val Thr Gln Asn
	245	250
Ile Ser Ala Glu Ala Trp	Gly Arg Ala Asp Cys	Gly Ile Thr Ser Ala
	260	265
Ser Tyr Gln Gln Gly Val	Leu Ser Ala Thr Ile	Leu Tyr Glu Ile Leu
	275	280
Leu Gly Lys Ala Thr Leu	Tyr Ala Val Leu Val	Ser Thr Leu Val Val
	290	295
Met Ala Met Val Lys Arg	Lys Asn Ser Arg Ala	Lys Arg Ser Gly Ser
	305	310
Gly Ala Thr Asn Phe Ser	Leu Leu Lys Gln Ala	Gly Asp Val Glu Glu
	325	330
Asn Pro Gly Pro Met Ala	Gly Ile Arg Ala Leu	Phe Met Tyr Leu Trp
	340	345
Leu Gln Leu Asp Trp Val	Ser Arg Gly Glu Ser	Val Gly Leu His Leu
	355	360
		365

Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala  
 370 375 380  
 Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser  
 385 390 395 400  
 Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys  
 405 410 415  
 Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His  
 420 425 430  
 Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr  
 435 440 445  
 Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly  
 450 455 460  
 Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val  
 465 470 475 480  
 Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe  
 485 490 495  
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly  
 500 505 510  
 Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser  
 515 520 525  
 Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys  
 530 535 540  
 Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val  
 545 550 555 560  
 Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn  
 565 570 575  
 Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu  
 580 585 590  
 Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser  
 595 600 605  
 <210> 128  
 <211> 608  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 128  
 Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp  
 1 5 10 15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser  
 20 25 30  
 Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser  
 35 40 45  
 Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro  
 50 55 60  
 Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln  
 65 70 75 80  
 Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln  
 85 90 95  
 Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu  
 100 105 110  
 Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser  
 115 120 125  
 Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys  
 130 135 140  
 Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp  
 145 150 155 160  
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr  
 165 170 175  
 Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly  
 180 185 190  
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe  
 195 200 205  
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala  
 210 215 220  
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln  
 225 230 235 240  
 Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly  
 245 250 255  
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys Arg  
 260 265 270  
 Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp  
 275 280 285  
 Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly  
 290 295 300  
 Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu  
 305 310 315 320  
 Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

	325		330		335
Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr					
	340		345		350
Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala					
	355		360		365
Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys					
	370		375		380
Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr					
385		390		395	400
Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala					
	405		410		415
Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu					
	420		425		430
Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu					
	435		440		445
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu					
	450		455		460
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp					
465		470		475	480
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln					
	485		490		495
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg					
	500		505		510
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln					
	515		520		525
Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser					
	530		535		540
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala					
545		550		555	560
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala					
	565		570		575
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val					
	580		585		590
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser					
	595		600		605

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 132

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人 (Homo sapiens)

<400> 129

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  
 Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu  
                   115                   120                   125  
 Thr Val Asn Pro  
                   130

<210> 130

<211> 132

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 130

Met Ala 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
Gly	Glu Thr Ser Gly Ser Arg	Leu Thr Phe Gly	Glu Gly Thr Gln	Leu	
	115		120		125
Thr	Val Asn Pro				
	130				
<210>	131				
<211>	269				
<212>	PRT				
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)				
<220>					
<223>	合成				
<220>					
<221>	MISC_FEATURE				
<222>	(180) .. (180)				
<223>	Xaa为Thr或Cys				
<220>					
<221>	MISC_FEATURE				
<222>	(244) .. (244)				
<223>	Xaa为Ser、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp				
<220>					
<221>	MISC_FEATURE				
<222>	(246) .. (246)				
<223>	Xaa为Met、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe或Trp				
<220>					
<221>	MISC_FEATURE				
<222>	(247) .. (247)				
<223>	Xaa为Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met或Trp				
<400>	131				
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	
Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu				
	115	120	125	
Thr Val Asn Pro Asn 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 Xaa 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 Xaa Val Xaa Xaa 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> 132				
<211> 269				
<212> PRT				
<213> 人工序列(Artificial Sequence)				
<220>				
<223> 合成				
<400> 132				
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
Gly Glu Thr Ser	Gly Ser Arg Leu	Thr Phe Gly Glu	Gly Thr Gln Leu
	115	120	125
Thr Val Asn Pro	Asn 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 Cys	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 Leu	Val Ile Val 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	

&lt;210&gt; 133

&lt;211&gt; 269

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列(Artificial Sequence)

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成

&lt;400&gt; 133

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
Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile		
	85	90
Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp		
	100	105
Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu		
	115	120
Thr Val Asn Pro Asn 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
Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile		
	165	170
Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn		
	180	185
Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile		
	195	200
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
Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala		
	245	250
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
	260	265

<210> 134

<211> 269

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (180) .. (180)

<223> Xaa为Thr或Cys

<220>

<221> MISC\_FEATURE



Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe  
 225                                    230                                    235                                    240  
 Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa 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> 135  
 <211> 269  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 135  
 Met Ala 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  
 Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu  
     115                                    120                                    125  
 Thr Val Asn Pro Asn 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 Cys 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 Leu Val Ile Val 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> 136  
 <211> 269  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 136  
 Met Ala 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  
 Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu  
 115 120 125  
 Thr Val Asn Pro Asn 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> 137  
 <211> 610  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)  
 <220>  
 <223> 合成  
 <400> 137  
 Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His  
 20 25 30  
 Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys  
 35 40 45  
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe  
 50 55 60  
 Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His  
 85 90 95  
 Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu  
 100 105 110  
 Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln  
 115 120 125  
 Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu  
 130 135 140  
 Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala  
 145 150 155 160  
 Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly  
 165 170 175

Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu  
 180 185 190  
 Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn  
 195 200 205  
 Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp  
 210 215 220  
 His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu  
 225 230 235 240  
 Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln  
 245 250 255  
 Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser  
 260 265 270  
 Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile  
 275 280 285  
 Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val  
 290 295 300  
 Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly  
 305 310 315 320  
 Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu  
 325 330 335  
 Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile  
 340 345 350  
 Leu Trp Leu Gln Leu Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp  
 355 360 365  
 Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys  
 370 375 380  
 Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser  
 385 390 395 400  
 Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu  
 405 410 415  
 Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser  
 420 425 430  
 Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr  
 435 440 445  
 Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly  
 450 455 460  
 Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro  
 465 470 475 480  
 Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys

	485		490		495
Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu					
	500		505		510
Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met					
	515		520		525
Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe					
	530		535		540
Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser					
545		550		555	560
Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp					
	565		570		575
Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu					
	580		585		590
Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp					
	595		600		605
Ser Ser					
610					
<210> 138					
<211> 610					
<212> PRT					
<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
<220>					
<223> 合成					
<400> 138					
Met Ala 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
Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu					

115	120	125
Thr Val Asn Pro Asn 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
Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile		
165	170	175
Thr Asp Lys Cys 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
Gln Asn Leu Leu Val Ile Val 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 Arg Ala Lys		
260	265	270
Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly		
275	280	285
Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu		
290	295	300
Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly		
305	310	315
Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser		
325	330	335
Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr		
340	345	350
Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met		
355	360	365
Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu		
370	375	380
Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu		
385	390	395
Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser		
405	410	415
Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr		
420	425	430

Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val			
435	440	445	
Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala			
450	455	460	
Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu			
465	470	475	480
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp			
	485	490	495
Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg			
	500	505	510
Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg			
	515	520	525
Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu			
530	535	540	
Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly			
545	550	555	560
Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu			
	565	570	575
Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr			
	580	585	590
Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys			
	595	600	605
Asn Ser			
610			

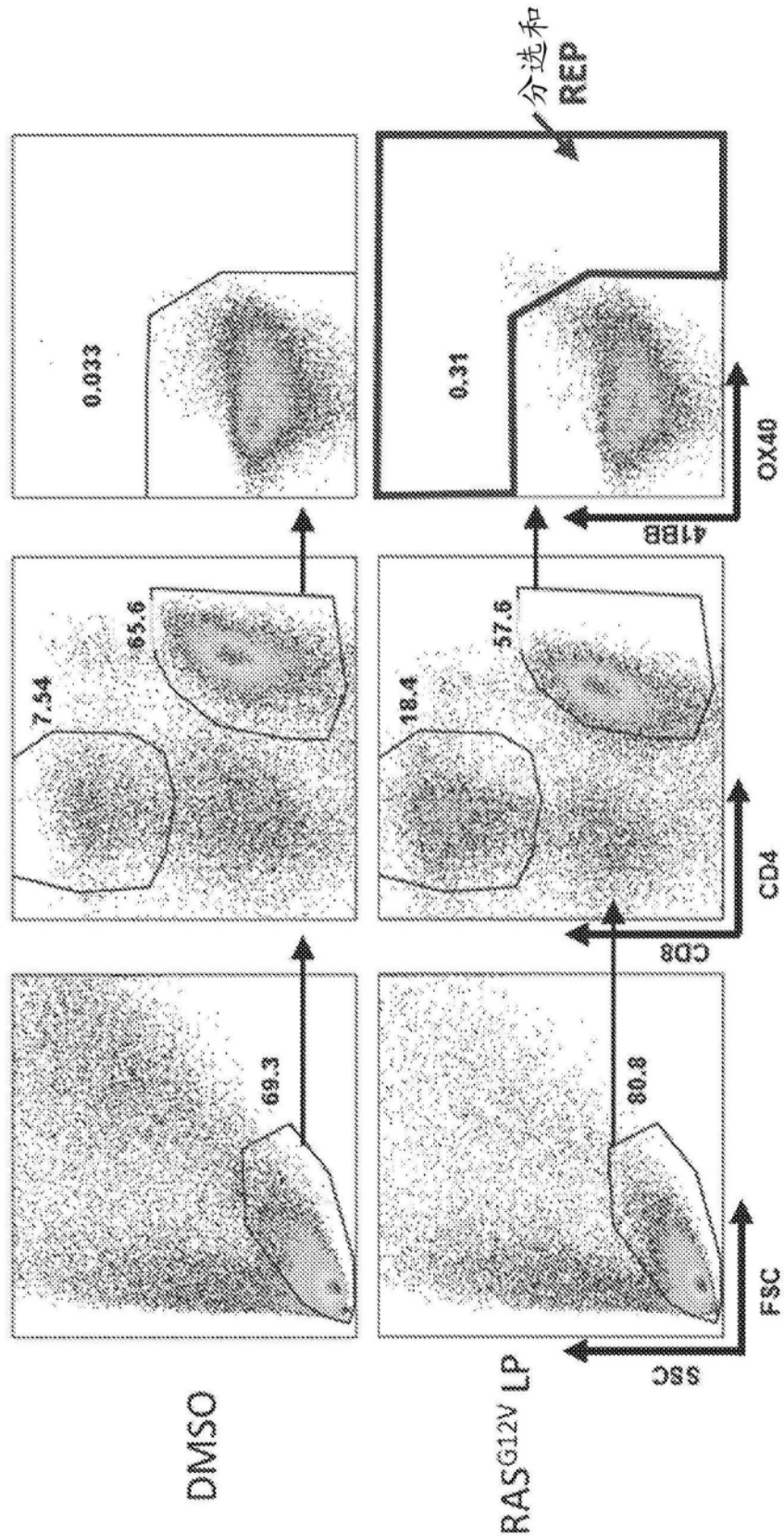


图1A

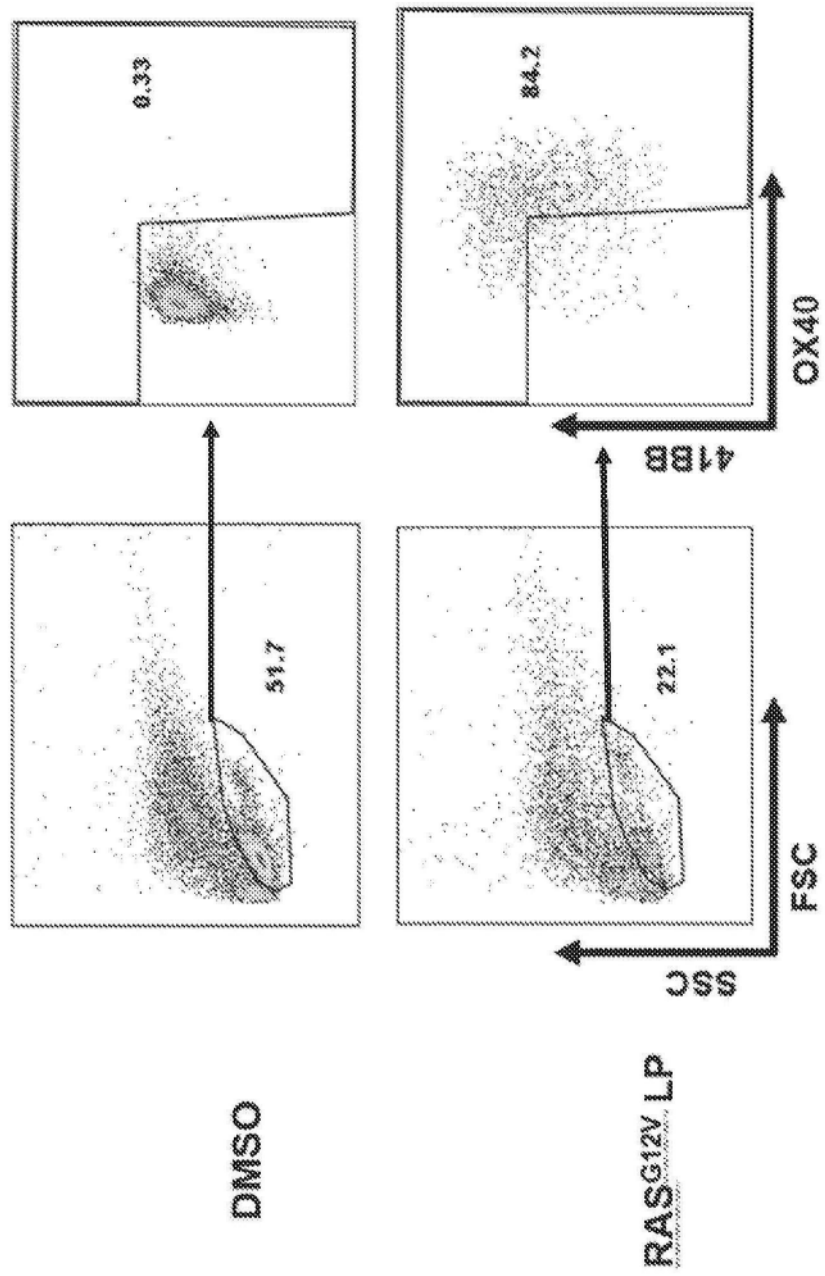


图1B

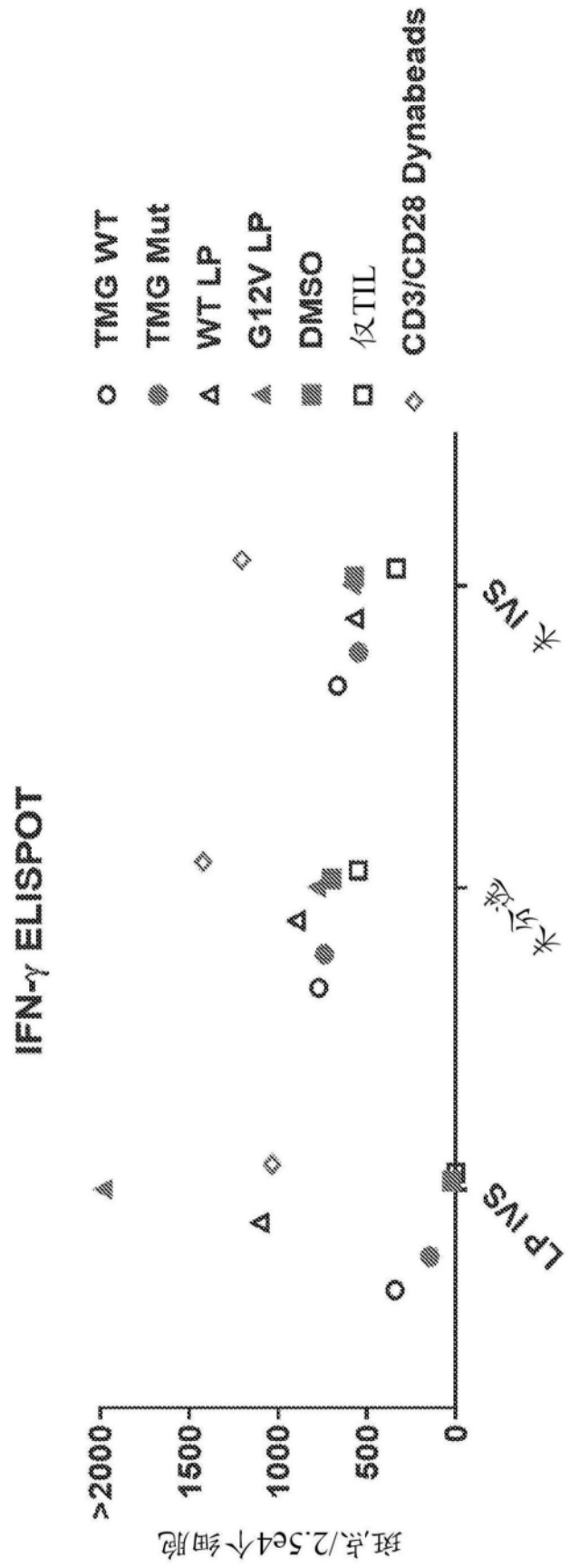


图1C

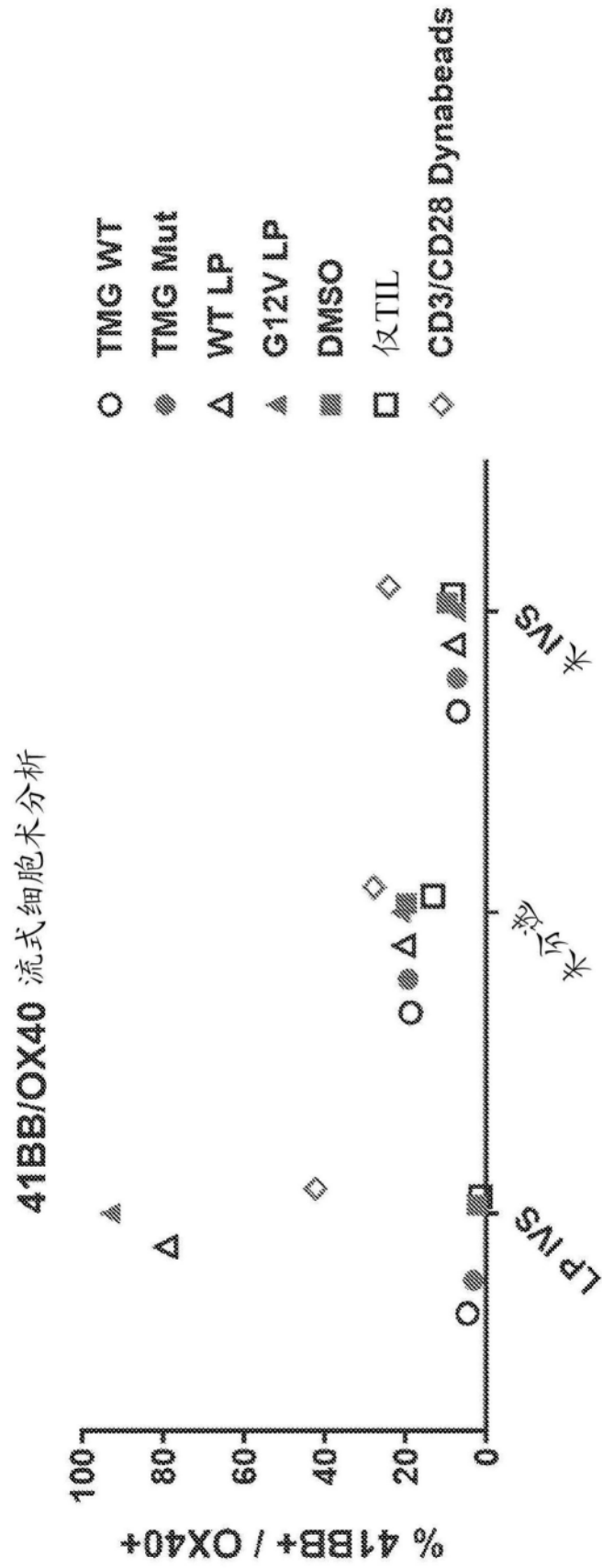


图1D

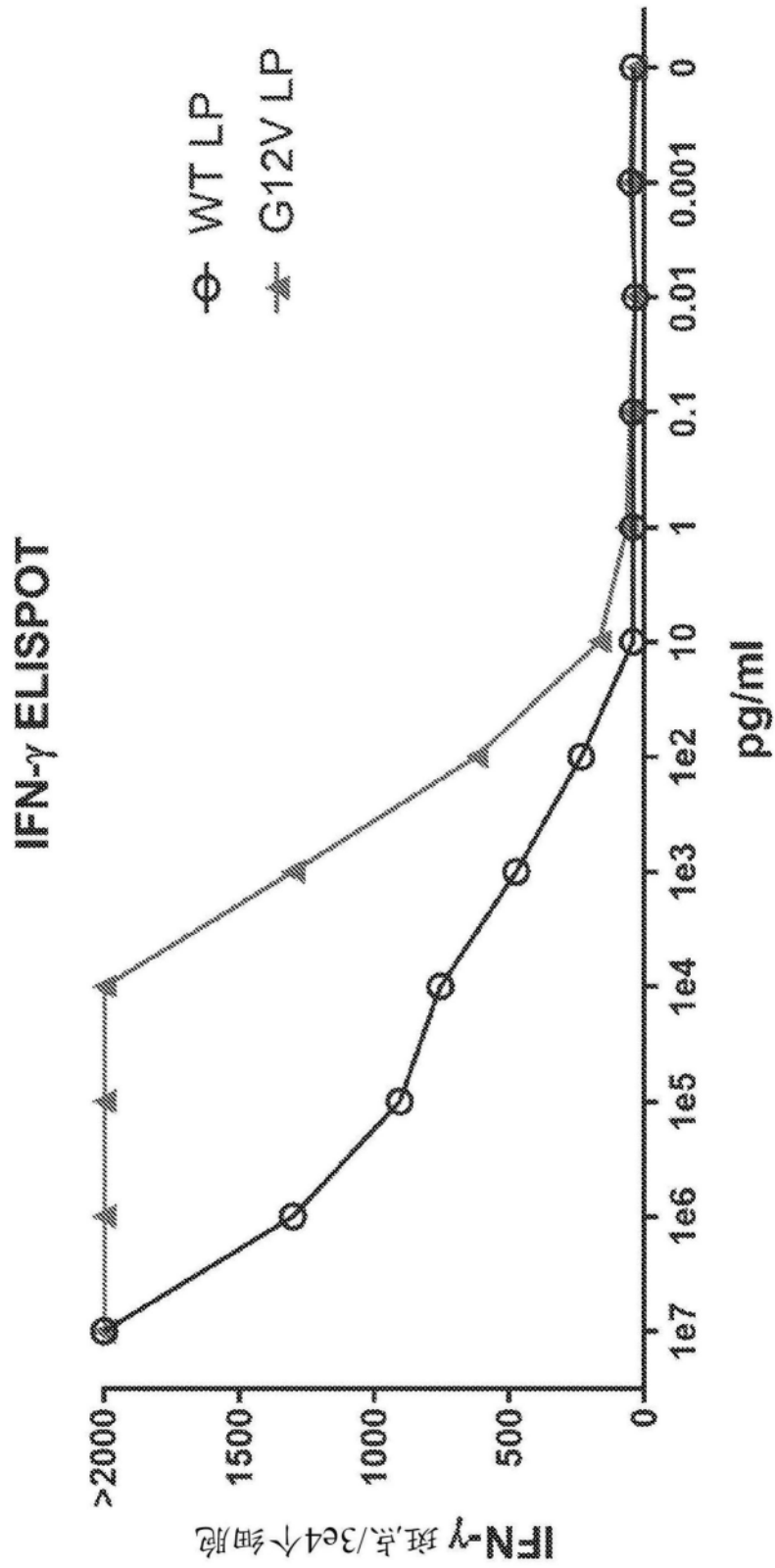


图2A

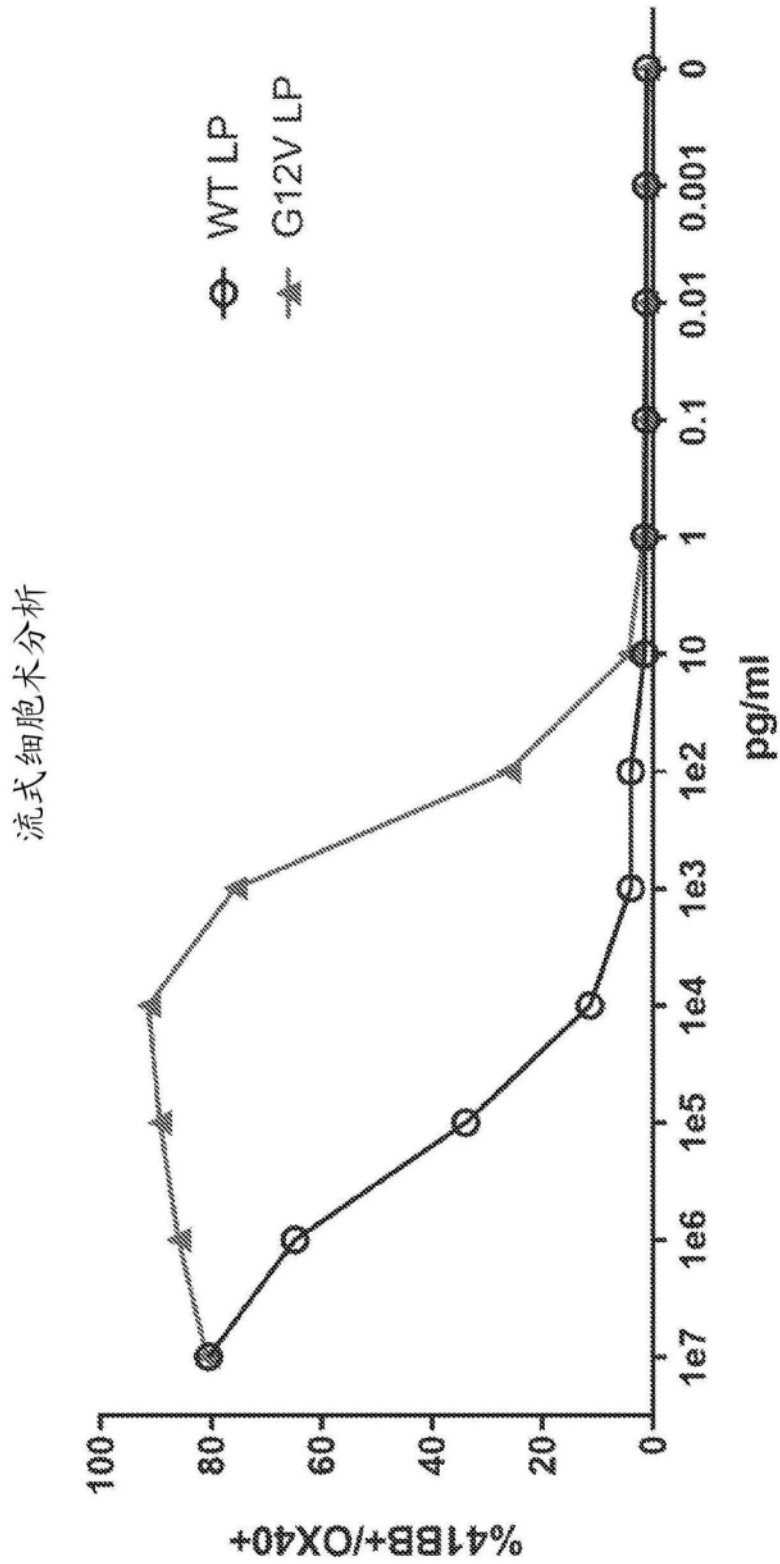


图2B

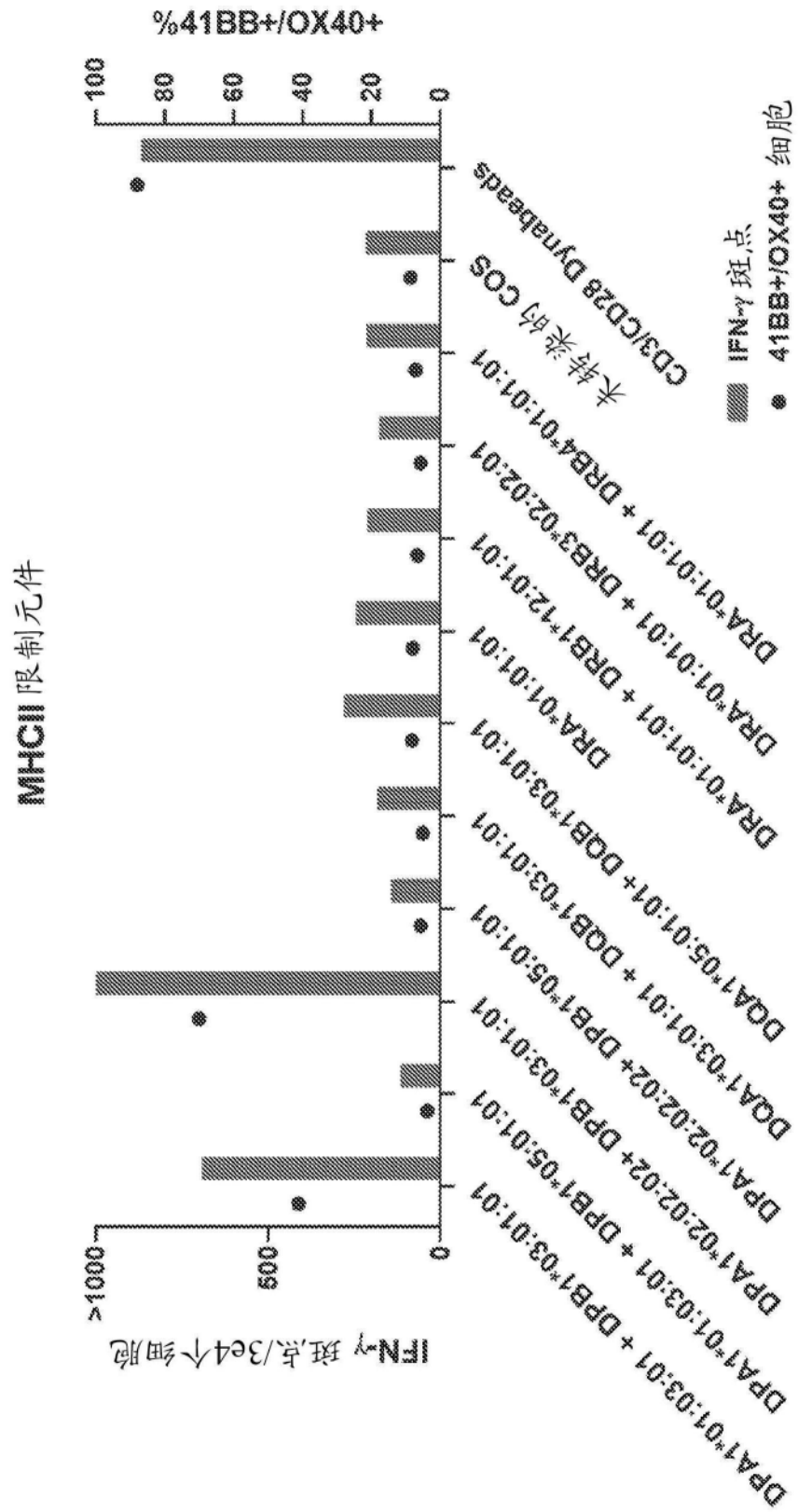


图3



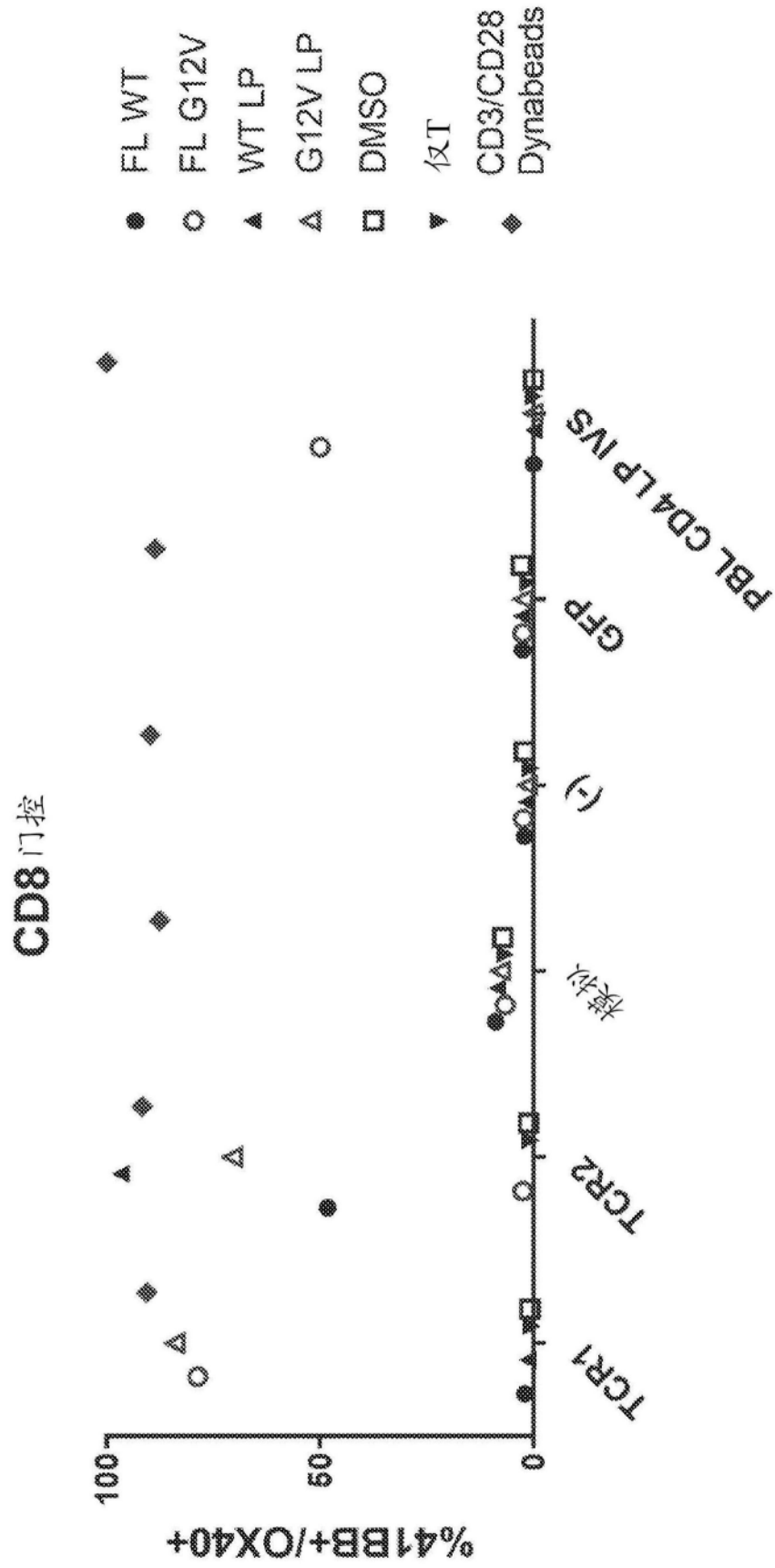


图4B

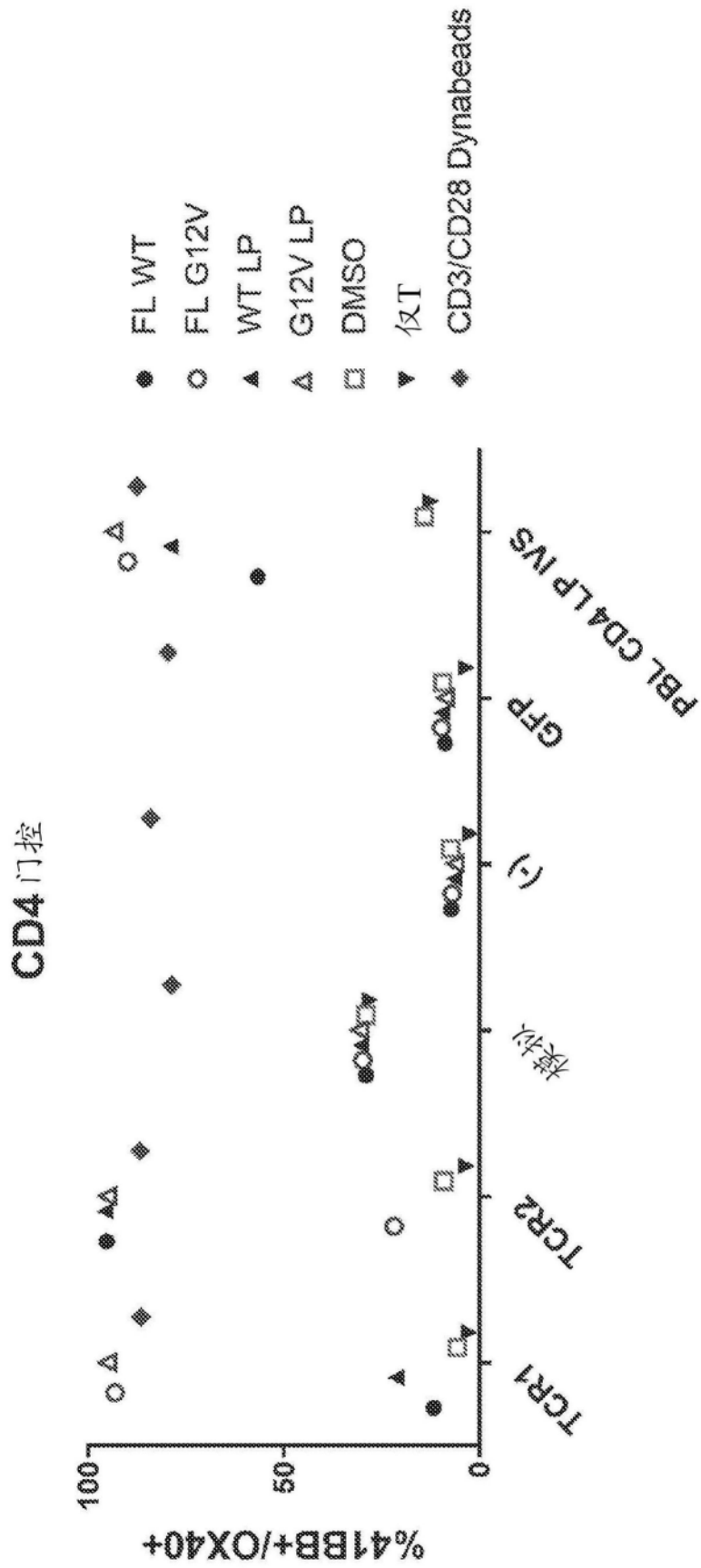


图4C

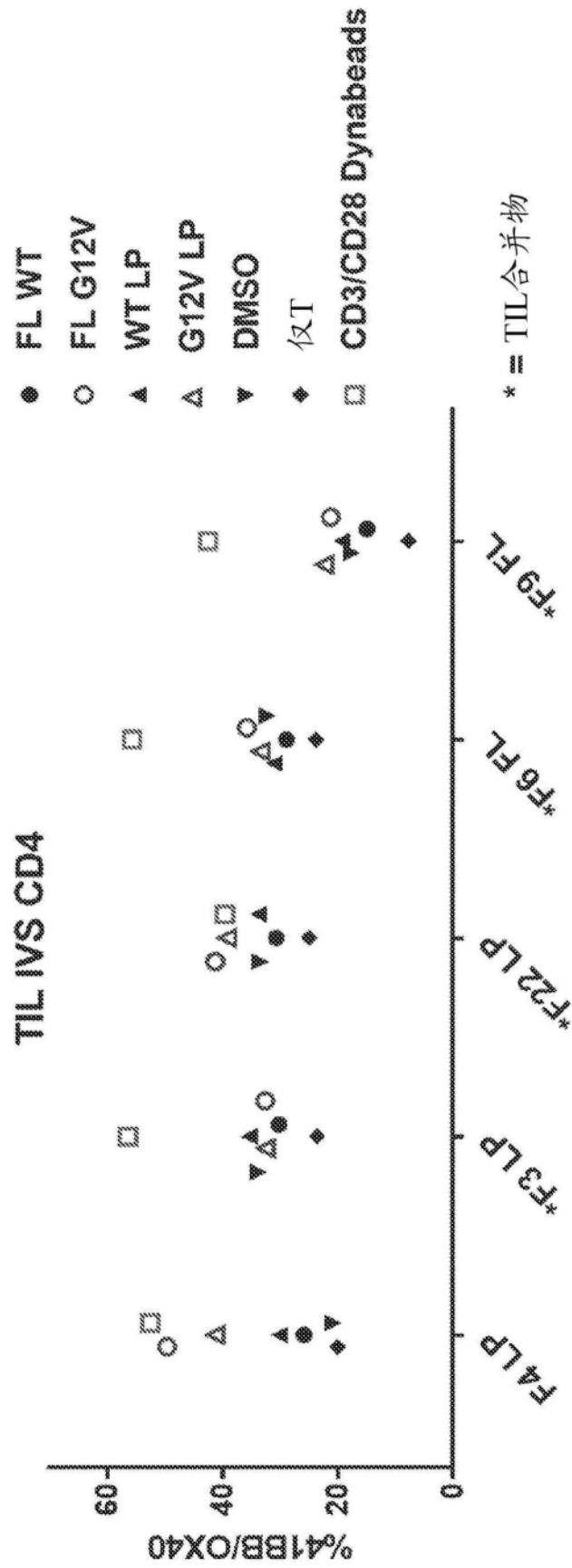


图5A

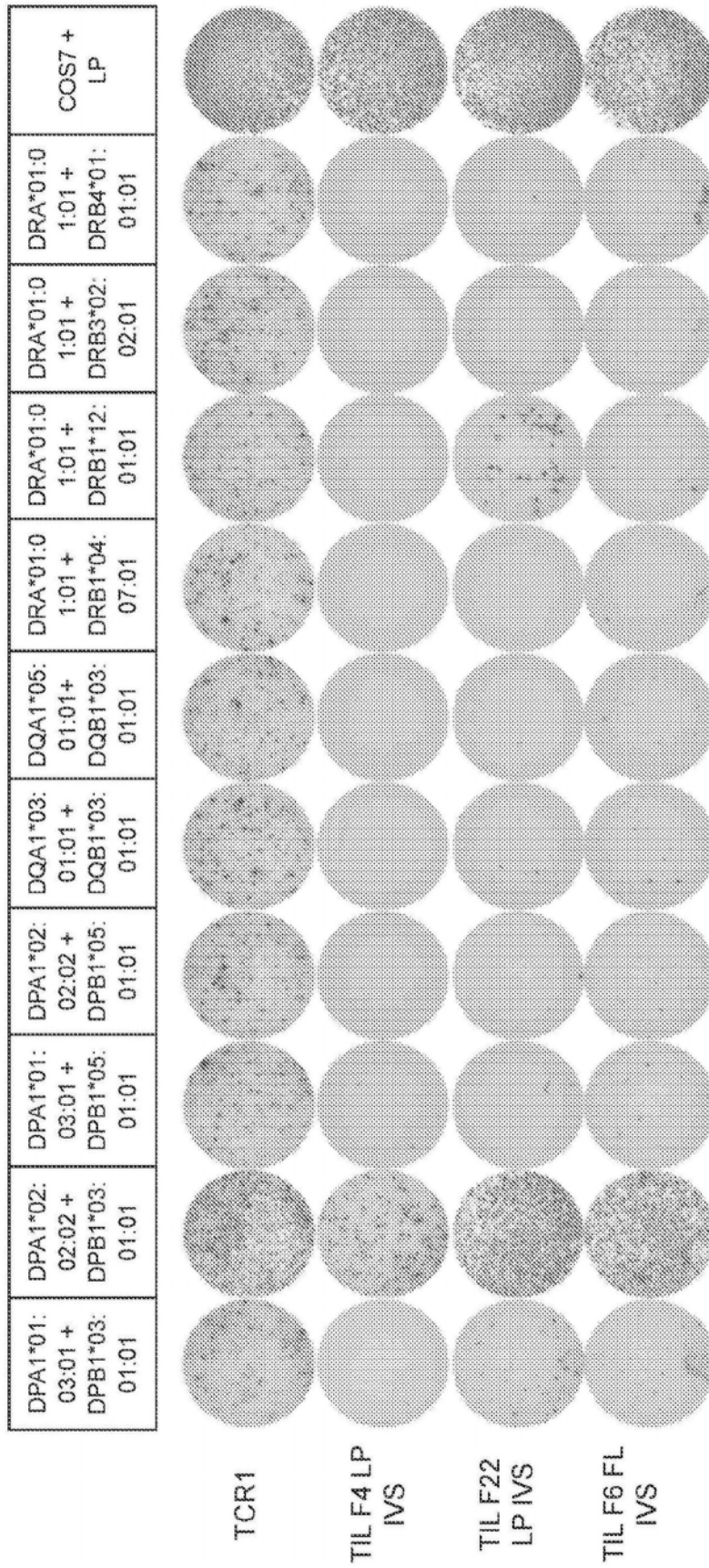


图5B

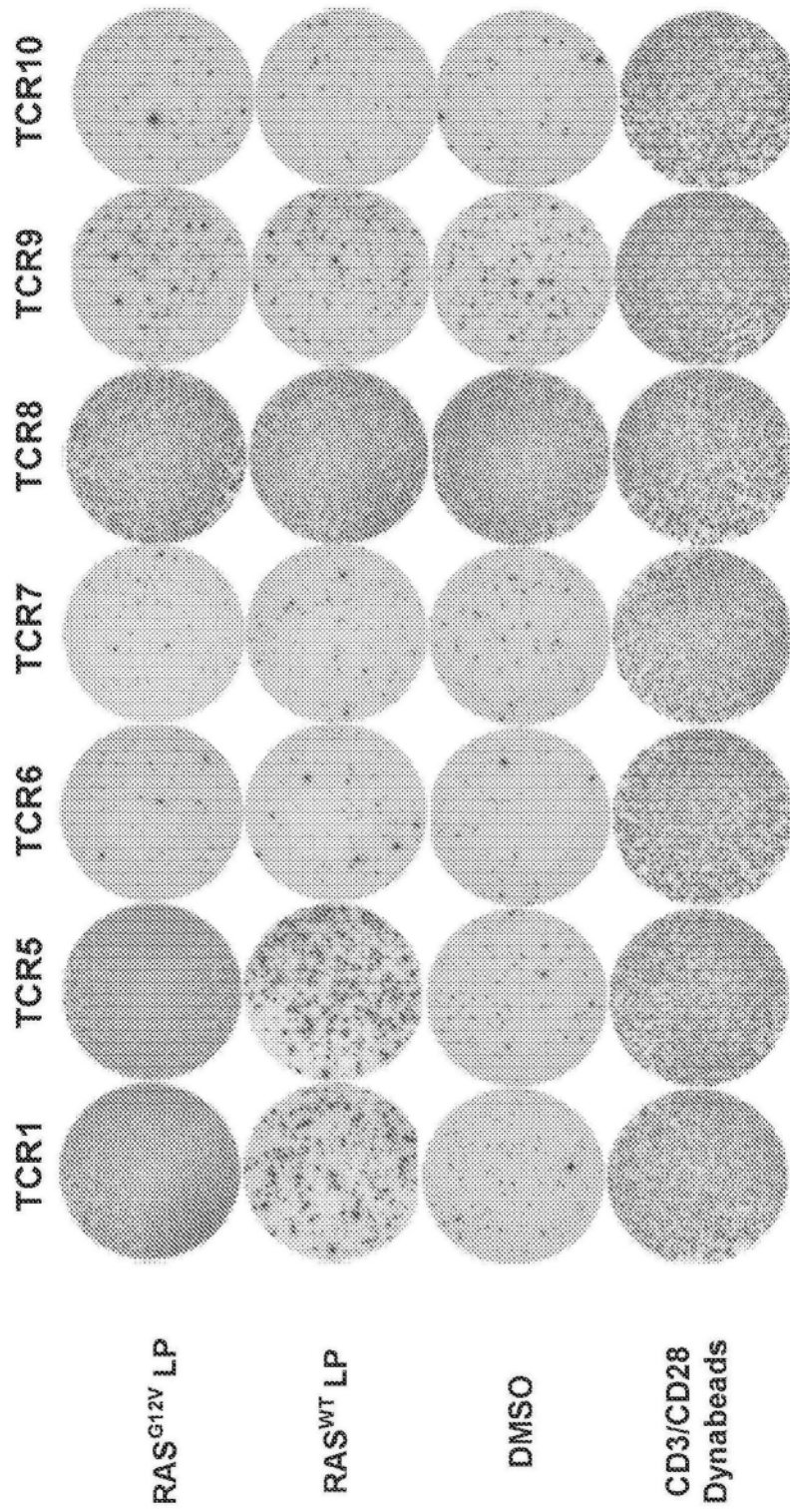


图6

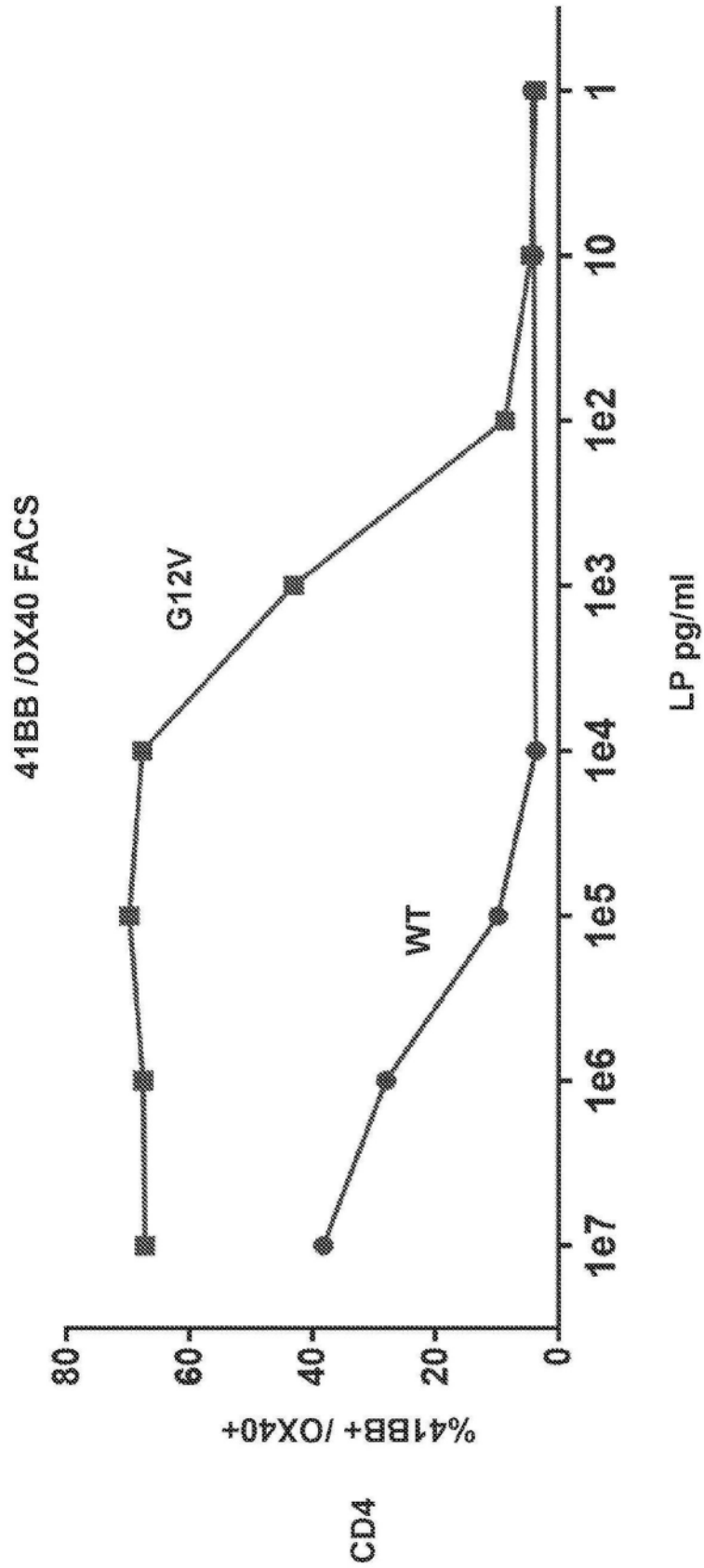


图7A

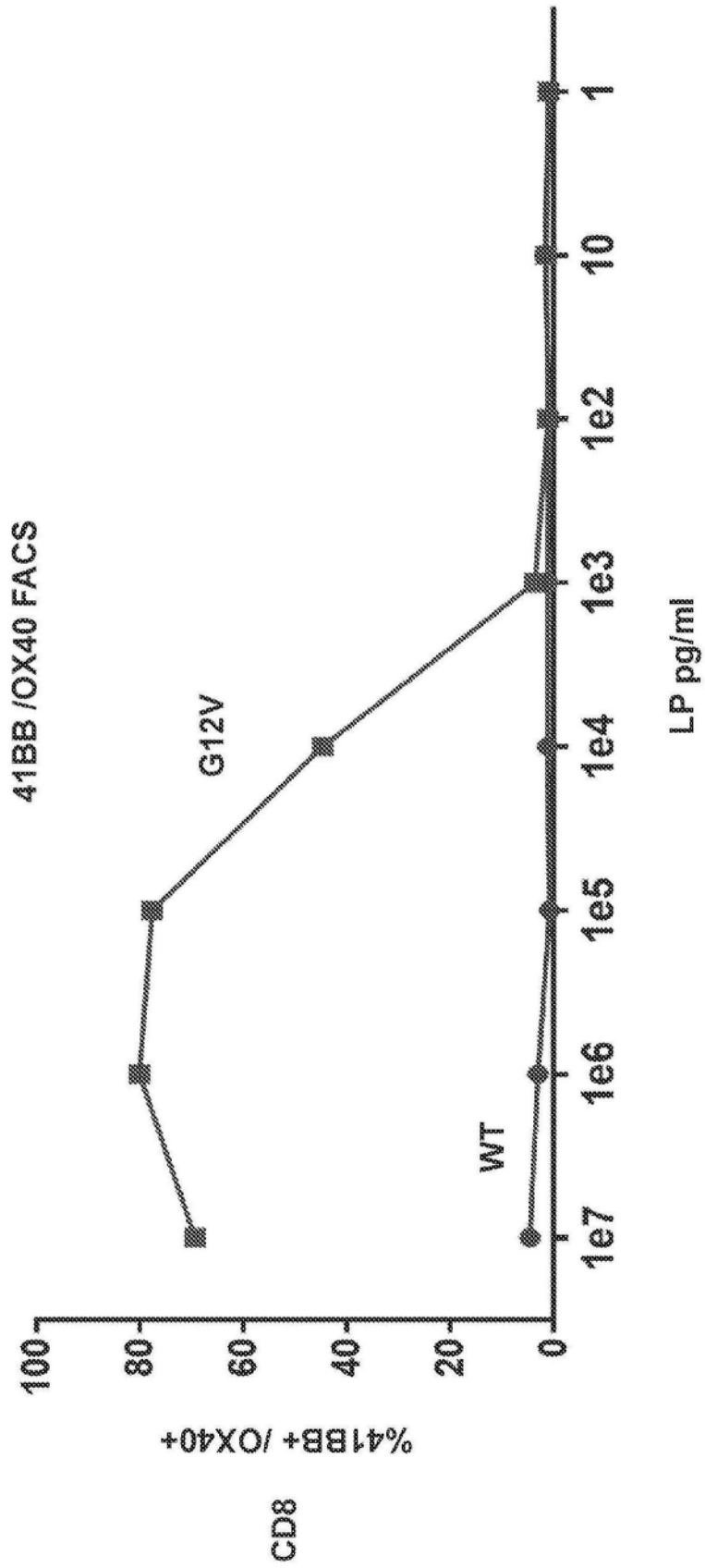


图7B

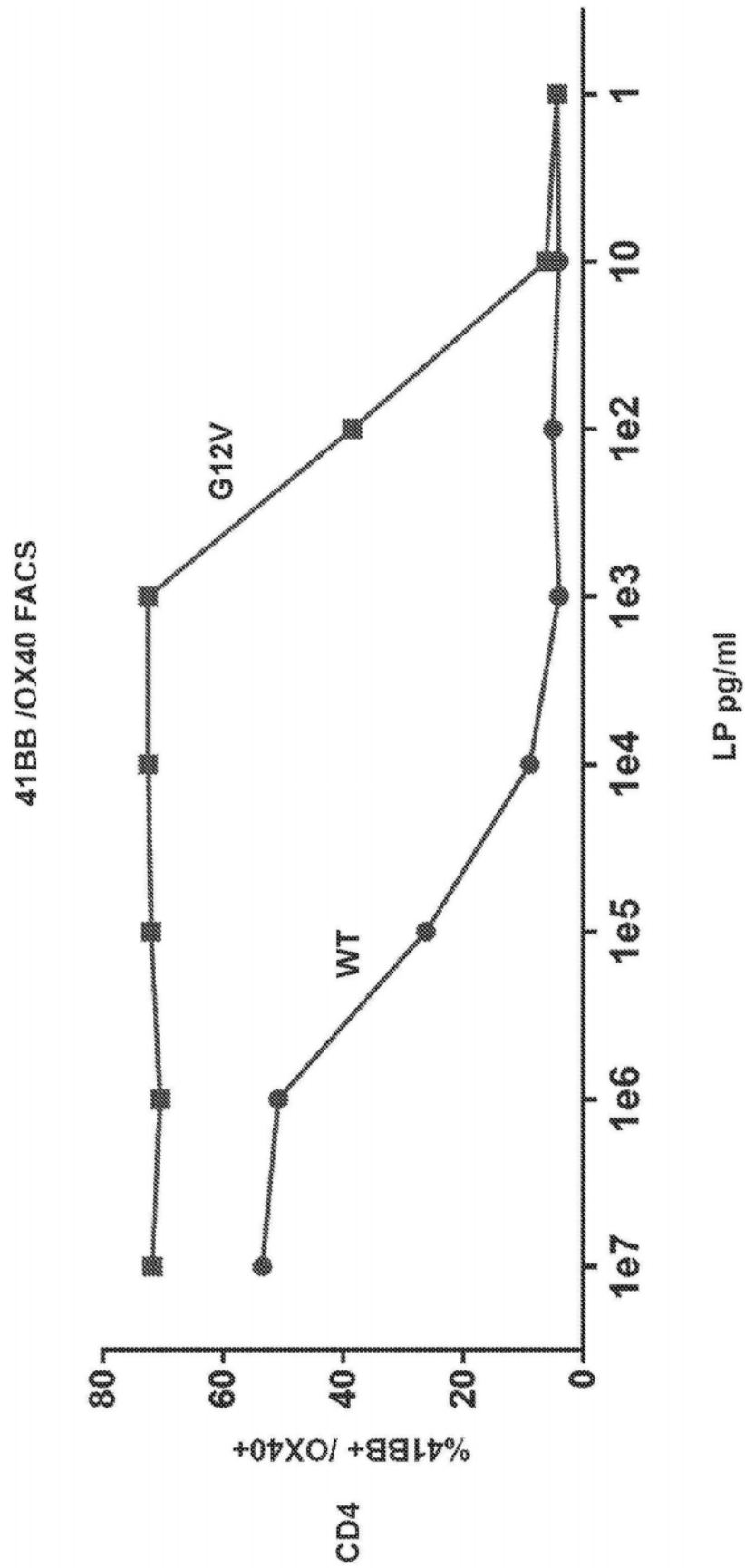


图7C

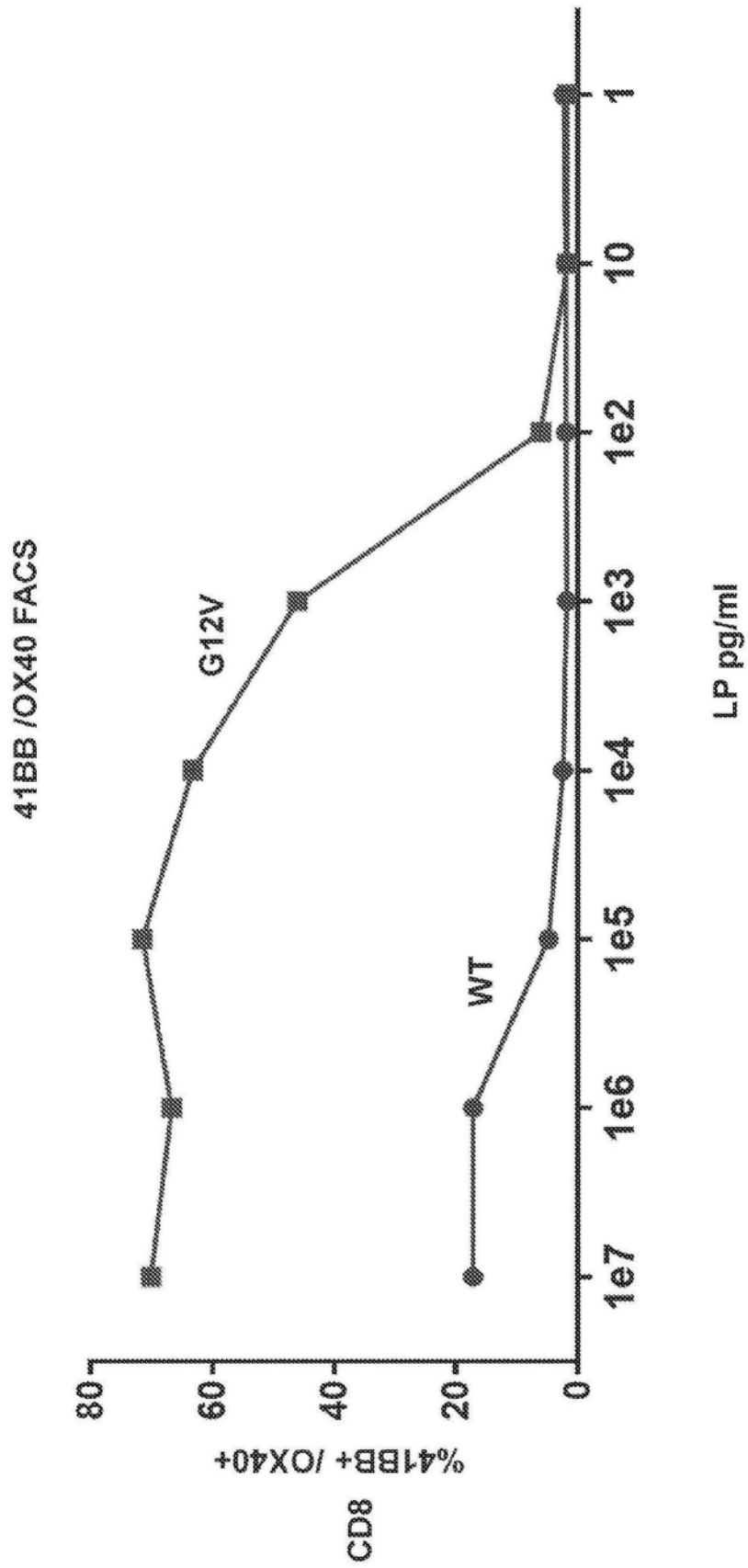


图7D

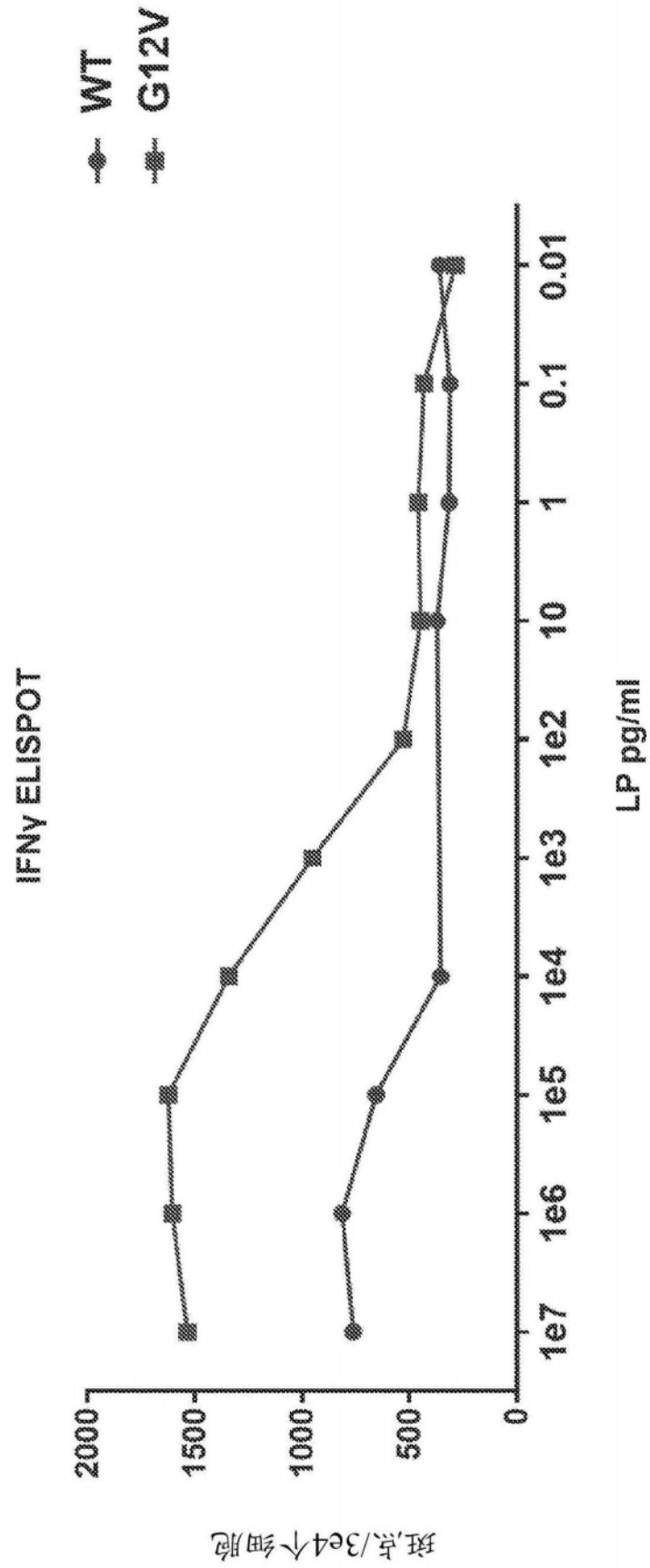


图7E

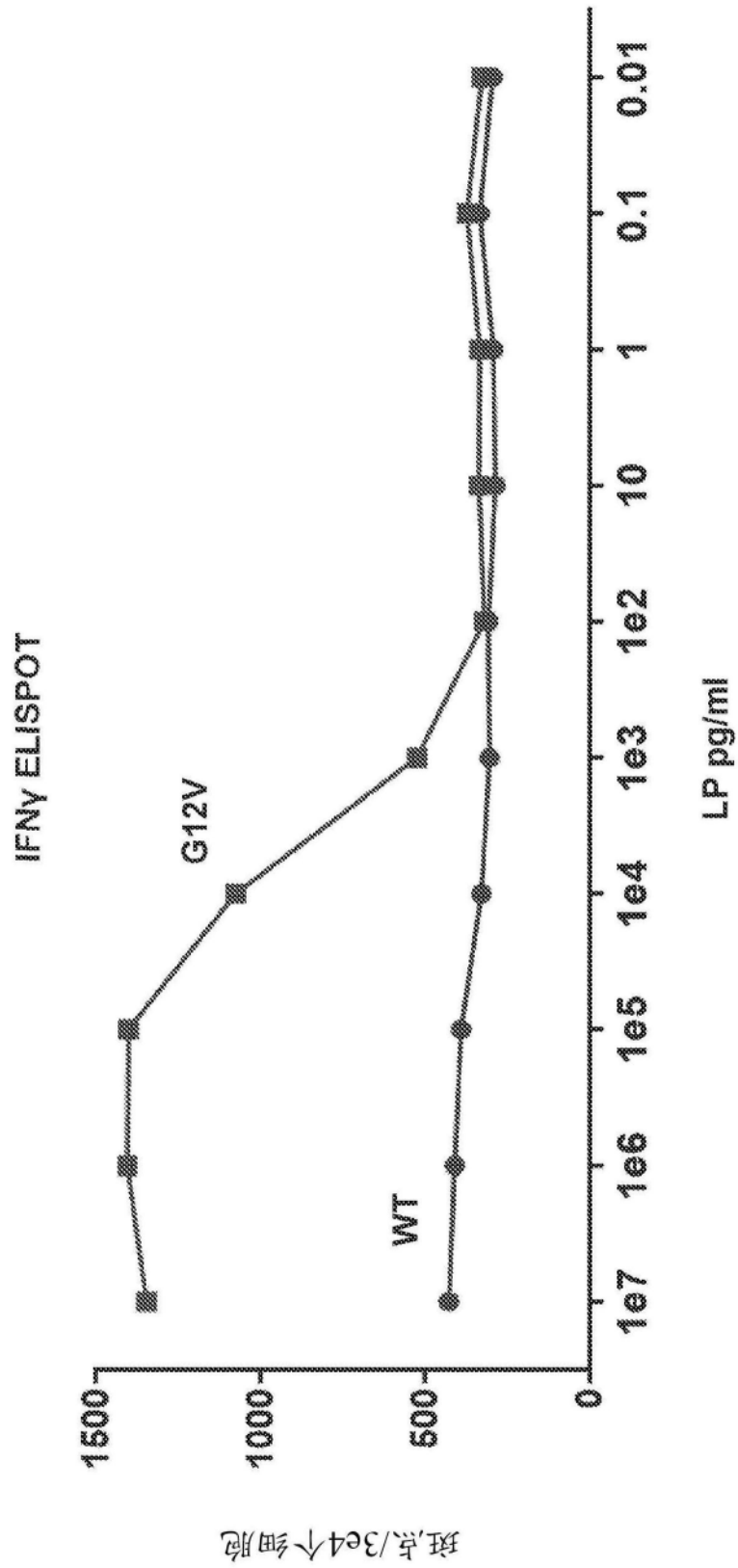


图7F

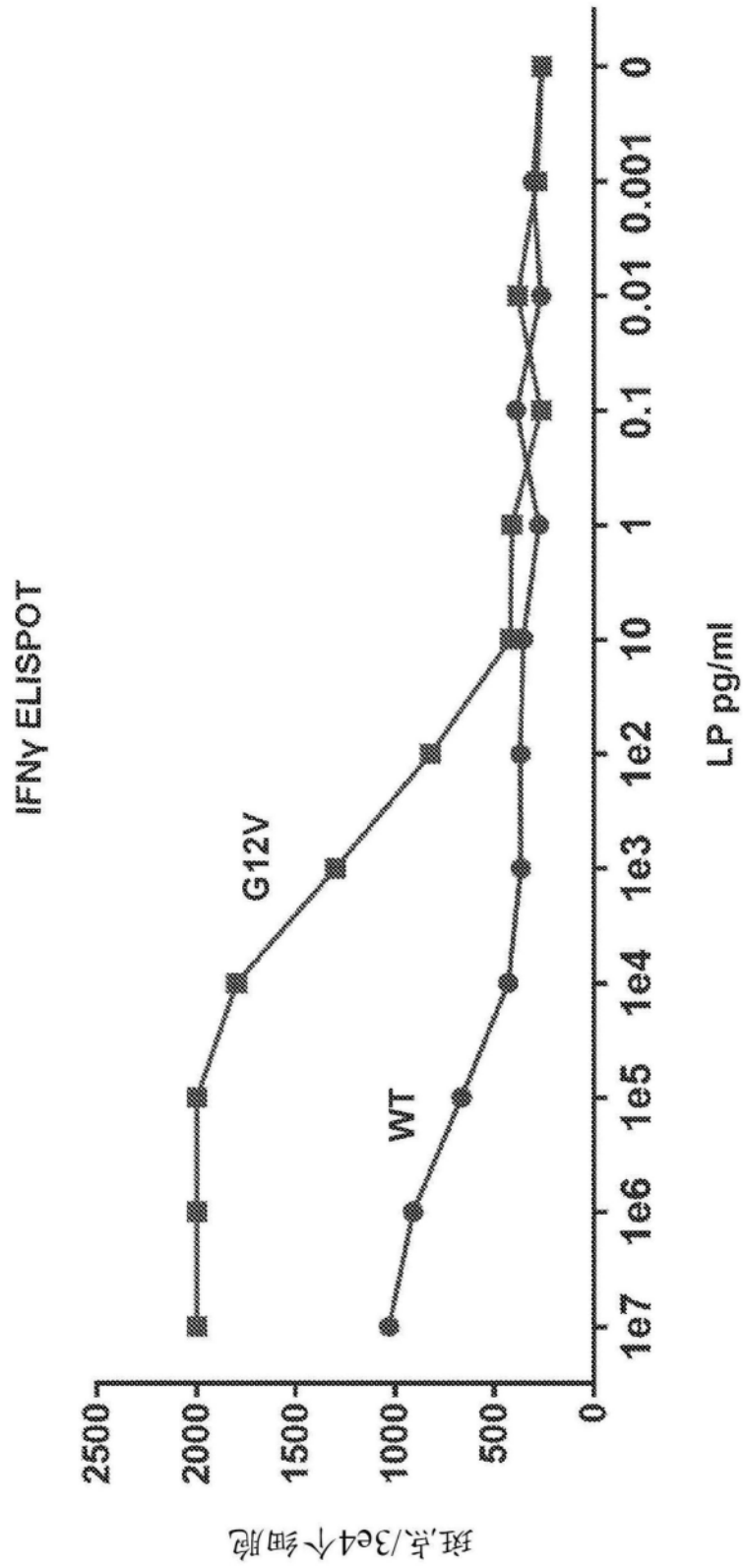


图7G