



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115867295 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 28

(21) 申请号 202180036749.X

(22) 申请日 2021.03.22

(30) 优先权数据

62/993,442 2020.03.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/000158 2021.03.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/191677 EN 2021.09.30

(71) 申请人 昆士兰医学研究所理事会

地址 澳大利亚昆士兰州

(72) 发明人 J·伯罗斯 K·H·巴特 R·康纳

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 陈迎春 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 35/17 (2006.01)

权利要求书3页 说明书44页

序列表112页 附图22页

(54) 发明名称

用于靶向HPV感染细胞的组合物和方法

(57) 摘要

公开了用于靶向治疗癌症例如HPV相关癌症的组合物和方法。尤其是,公开了修饰的T细胞受体(TCR) T细胞,其可与过继性细胞转移一起用于靶向和杀伤癌细胞,减少抗原逃逸。因此,还公开了在患有HPV相关癌症的受试者中提供抗肿瘤免疫的方法,其涉及过继性转移所公开的TCR-T细胞。

1. 一种对人乳头瘤病毒 (HPV) 16 具有抗原特异性的 T 细胞受体 (TCR) 多肽, 其中所述 TCR 包含选自 SEQ ID NO. 13 至 52、或 219-226 中所列氨基酸序列的至少一个互补决定区 3 α (CDR3 α) 氨基酸序列和至少一个 CDR3 β 氨基酸序列。

2. 一种对 HPV16 具有抗原特异性的 TCR 多肽, 其中所述 TCR 对包含至少一个表位的抗原具有特异性, 所述表位具有选自 SEQ ID NO: 1-12、217 或 218 中所列氨基酸序列的氨基酸序列。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的 TCR 多肽, 其中所述 TCR 对 E6 和 E7 之外的 HPV16 肽具有抗原特异性。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的 TCR 多肽, 其中所述 TCR 对 HPV16 肽 E1、E2、E4 或 E5 中的任一具有抗原特异性。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的 TCR 多肽, 其中所述 TCR 对包含至少一个表位的抗原具有抗原特异性, 所述表位具有选自 SEQ ID NO: 1-7 中所列氨基酸序列的氨基酸序列。

6. 根据权利要求 4 所述的 TCR 多肽, 其中所述 TCR 包含在 SEQ ID NO. 13 和 14, SEQ ID NO. 25 和 26, 或 SEQ ID NO. 51 和 52 中列出的 CDR3 α 氨基酸序列和 CDR3 β 氨基酸。

7. 根据权利要求 4 所述的 TCR 多肽, 其中所述 TCR 包含在 SEQ ID NO. 59 和 60, 或 SEQ ID NO. 61 和 62 中列出的 TCR β 氨基酸序列和 TCR α 链氨基酸。

8. 一种核酸, 其编码权利要求 1 至 7 中任一项所述的 TCR 多肽。

9. 根据权利要求 8 所述的核酸, 其包含在 SEQ ID NO. 53 至 58、227、228 中列出的任何一种核酸序列, 和/或其片段。

10. 一种分离的核酸, 其包含编码一种或多种多肽的核苷酸序列, 所述多肽包含 TCR, 所述 TCR 包含选自 SEQ ID NO. 59 至 70、229-232、或 209 至 216 的氨基酸序列。

11. 根据权利要求 8 至 10 中任一项所述的核酸, 其中所述核酸是表达载体。

12. 根据权利要求 11 所述的核酸, 其中所述表达载体是病毒载体。

13. 根据权利要求 12 所述的核酸, 其中所述病毒载体是慢病毒表达载体。

14. 一种免疫细胞, 其包含权利要求 8 至 13 中任一项所述的核酸。

15. 一种免疫细胞, 其表达权利要求 1 至 6 中任一项所述的 TCR 多肽。

16. 根据权利要求 14 或 15 所述的免疫细胞, 其中所述免疫细胞是白细胞。

17. 根据权利要求 14 至 16 中任一项所述的免疫细胞, 其中所述免疫细胞是淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞或嗜酸性粒细胞。

18. 根据权利要求 14 至 17 中任一项所述的免疫细胞, 其中所述免疫细胞是淋巴细胞, 其选自 $\alpha\beta$ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞、自然杀伤 T (NKT) 细胞、B 细胞、先天性淋巴细胞 (ILC)、细胞因子诱导的杀伤 (CIK) 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)、淋巴因子活化的杀伤 (LAK) 细胞、调节性 T 细胞或其任意组合。

19. 根据权利要求 18 所述的免疫细胞, 其中所述免疫细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的免疫细胞, 其中所述免疫细胞是病毒抗原致敏的 CTL。

21. 根据权利要求 18 至 20 中任一项所述的免疫细胞, 其中所述免疫细胞是对病毒抗原致敏的 CTL, 所述病毒抗原来自人乳头瘤病毒 (HPV)、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV)、巨细胞病毒 (CMV)、B.K. 病毒 (BKV)、约翰坎宁安病毒 (JCV)、小核糖核酸病毒 (例如, 甲型肝炎病毒)、嗜肝 DNA 病毒 (例如, 乙型肝炎病毒)、肝炎病毒 (例如, 丙型肝炎病毒)、delta 病毒 (例如, 丁型

肝炎病毒)、肝炎病毒(例如,戊型肝炎病毒)中的任一、或其任何组合。

22. 根据权利要求18至21中任一项所述的免疫细胞,其中所述免疫细胞是HPV致敏的CTL。

23. 根据权利要求15至22中任一项所述的表达TCR的细胞,其中所述表达TCR的细胞被遗传修饰以不再表达一种或多种免疫检查点分子。

24. 根据权利要求15至22中任一项所述的表达TCR的细胞,其中所述细胞还表达一种或多种免疫检查点分子的显性失活形式。

25. 根据权利要求15至22中任一项所述的表达TCR的细胞,其中所述细胞还表达对一种或多种免疫检查点分子特异的开关受体。

26. 根据权利要求15至22中任一项所述的表达TCR的细胞,其中所述细胞还表达能够阻断一种或多种检查点分子的信号传导的抗体或其功能片段。

27. 根据权利要求21至26中任一项所述的表达TCR的细胞,其中所述免疫检查点分子选自程序性死亡1(PD-1)、程序性死亡配体1(PD-L1)、程序性死亡配体2(PD-L2)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞减毒剂(BTLA)、T细胞免疫球蛋白粘蛋白3(TIM-3)、淋巴细胞活化蛋白3(LAG-3)、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT)、白细胞相关免疫球蛋白样受体1(LAIR1)、自然杀伤细胞受体2B4(2B4)、CD160、和转化生长因子 β (TGF- β)受体。

28. 根据权利要求23至27中任一项所述的免疫细胞,其中所述免疫检查点分子为PD-1和/或CTLA-4。

29. 一种治疗受试者中HPV相关癌症或癌前病变的方法,所述方法包括施用有效量的包含权利要求14至28中任一项所述的表达TCR的细胞的过继免疫疗法组合物。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述HPV相关癌症是鳞状细胞癌。

31. 根据权利要求29或30所述的方法,其中所述HPV相关癌症选自头颈癌(例如,HNSCC等)和宫颈癌、肛门癌、阴道癌、外阴癌、阴茎癌、舌根癌、喉癌和扁桃体癌。

32. 根据权利要求28所述的方法,其中所述HPV相关癌前病变包括选自以下的异常细胞改变和/或癌前细胞改变:宫颈上皮内瘤变(CIN)、鳞状上皮内病变(SIL)或宫颈疣。

33. 根据权利要求29至32中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受、正在接受或将接受额外的抗癌疗法。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述额外的抗癌疗法包括手术、放射、化疗、免疫疗法或激素疗法。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述受试者在施用所述过继免疫疗法组合物之前已经接受了IFN γ 。

36. 根据权利要求29至35中任一项所述的方法,其中所述过继免疫疗法组合物通过胸膜内、静脉内、皮下、结内、瘤内、鞘内、腹膜内、颅内或通过直接给药至器官来给药。

37. 根据权利要求29至36中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述过继免疫疗法组合物的表达TCR的细胞来源于受试者。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中所述过继免疫疗法组合物的表达TCR的细胞来源于供体样品,或来源于供体样品的库或文库。

40. 根据权利要求29至39中任一项所述的方法,还包括施用至少一种免疫检查点抑制剂。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂包括抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CTLA-4抗体或其组合。

42. 根据权利要求40所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂包括RNAi分子,例如反义RNA分子(asRNA)、micro RNA分子(miRNA)、短发夹RNA分子(shRNA)或小干扰RNA分子(siRNA)。

43. 根据权利要求40所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂包括CRISPR RNA(crRNA)分子。

44. 根据权利要求40所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂包括免疫检查点分子的显性失活形式。

45. 根据权利要求40所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂包括重组的开关受体。

46. 根据权利要求40至45中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂由包含编码所述免疫检查点抑制剂的核酸分子的载体表达,其中所述载体选自DNA载体、RNA载体、质粒或病毒载体。

47. 根据权利要求46的方法,其中包含编码免疫检查点抑制剂的核酸分子的载体在过继免疫疗法组合物的表达TCR的细胞中表达。

48. 一种包含用于过继免疫疗法的细胞的细胞库,其中所述细胞是权利要求14至28中任一项所述的表达TCR的细胞,其中所述表达TCR的细胞的HLA限制性是已知的。

49. 一种治疗受试者中HPV相关癌症或癌前病变的方法,所述方法包括施用有效量的过继免疫疗法组合物,所述组合物包含选自权利要求48的细胞库的表达TCR的细胞。

用于靶向HPV感染细胞的组合物和方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有2020年3月23日提交的美国临时专利申请系列号62/993,442的优先权的权益,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 过继性细胞转移(ACT)涉及向患者体内植入或输注特定细胞,通常是免疫细胞和/或源自免疫系统的细胞(例如,致敏、修饰和/或工程化的淋巴细胞),目的是识别、靶向和/或破坏疾病相关的细胞。过继免疫疗法(例如,T细胞疗法)已成为治疗许多疾病和疾患的有前景的方法,包括移植后淋巴增生性疾患、感染性疾病(例如,病毒感染)和自身免疫性疾病。过继性T细胞疗法也是一种有前景的癌症治疗方式,在临床试验中显示出令人鼓舞的结果。输注从患者的转移性肿瘤中分离并在离体扩增的肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL),已经在一些患者中与转移性黑素瘤和宫颈癌的完全消退相关。然而,这种自体过继性T细胞疗法的制造通常很耗时,并且对晚期患者的用途有限。因此,迫切需要开发一种“现成的”策略来快速提供过继性T细胞疗法。这可以潜在地通过基因工程淋巴细胞(例如,T细胞,如细胞毒性T细胞)以表达肿瘤或疾病靶向部分来实现,如嵌合抗原受体(CAR)或工程化的T细胞受体(TCR)。这种策略在B细胞恶性肿瘤、黑素瘤和滑膜细胞肉瘤的临床试验中显示出令人鼓舞的早期结果。然而,将这种方法扩展到上皮癌的努力通常依赖于肿瘤和健康组织共有的靶标(例如,抗原),因此受到T细胞介导的靶向、肿瘤外毒性的限制。这种肿瘤外毒性可以通过靶向健康组织不表达的肿瘤抗原来避免,但很少有抗原是恶性细胞独有的,并且通常由特定的上皮癌家族表达。

[0004] 皮肤或粘膜的选择性感染是HPV的典型特征,其复制与这些膜中细胞的成熟密切相关。在全球范围内,HPV感染每年导致约530,000例宫颈癌病例(约270,000例死亡),其中大多数(86%的病例,88%的死亡)发生在发展中国家。总体而言,HPV占全球癌症负担的5.2%。在美国,每年估计有26,000例新的癌症可归因于HPV,其中女性约17,000例,男性约9,000例。最常见的HPV类型是低风险的HPV-6和HPV-11,它们导致90%的生殖器疣和一种称为复发性呼吸道乳头状瘤病的疾病,其中肿瘤在气道中生长。在慢性淋巴细胞白血病(CLL)和血液和骨髓移植(BMT)患者中,HPV还在非黑素瘤皮肤癌(NMSC)的发展中起作用,包括皮肤鳞状细胞癌(SCC)。尤其是HPV-16和HPV-18,占头颈癌(HNSCC)和宫颈癌、肛门癌、阴道癌、外阴癌、阴茎癌、舌根癌、喉癌和扁桃体癌的大多数。目前HNSCC的标准治疗选择包括且并入了手术、放疗和同时化疗(例如、顺铂和/或西妥昔单抗)。不幸的是,采用这种方式的患者的治疗后负担可能是巨大的且永久性的,并且可能包括吞咽困难、发音困难、口干、疤痕和外貌损害以及牙关紧闭。然而,HPV相关的癌前病变,例如外阴、阴道、肛门、阴茎的癌前病变以及生殖器疣,通常使用冷冻疗法(即,使用极冷来破坏组织)、化学烧灼(即,使用化学物质破坏组织)、以及激光或手术切除进行物理消除来治疗。值得注意的是,在这种癌前病变中,单独物理消除并不是很有效,因为20-30%或更多的病例会复发,由于消除HPV的步骤失败,病变在先前治疗的部位复发,以及由于新的感染,病变在新的部位复发。当这种情况发生时,

放疗和化疗的使用会相对地成功;然而,大约50%的HPV相关癌症患者仍然死于该疾病。显然,迫切需要新的治疗策略来控制HPV相关癌症的负担。

发明内容

[0005] 本发明至少部分地基于以下发现:HPV抗原,特别是除了E6和E7以外的HPV抗原,可用于HPV相关疾病(例如,HPV相关的癌症,例如,头颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖器癌和妇科癌症)的靶向治疗。在一些方面,本文提供了免疫细胞,其表达靶向HPV抗原的工程化的TCR(例如,TCR-T细胞,TCR-T)。

[0006] 本文公开的本发明的方面包括对人乳头瘤病毒(HPV) 16具有抗原特异性的T细胞受体(TCR)多肽。在一些实施方案中,所述TCR包含选自表1和/或13中所列氨基酸序列的至少一个互补决定区3 α (CDR3 α) 和至少一个CDR3 β 氨基酸序列。在本发明的一些实施方案中,本文公开的TCR多肽对包含至少一个表位的抗原具有特异性,所述表位具有选自表1、11和/或13中所列氨基酸序列的氨基酸序列,例如SEQ ID NO:1-12、217、或218。

[0007] 在本发明的某些方面,本文公开了治疗受试者中的癌症或癌前病变的方法,所述方法包括施用有效量的包含细胞的过继性免疫治疗组合物,所述细胞表达本文考虑的TCR多肽。在优选的实施方案中,癌症或病变是HPV相关的癌症或病变。在本发明的一些方面,本文公开了包含用于过继免疫疗法的细胞的细胞库。在一些实施方案中,此类库的细胞表达本文考虑的TCR。在某些优选的实施方案,所述表达TCR的细胞的HLA限制性是已知的。在某些实施方案中,如本文公开的,治疗HPV相关的癌症或癌前病变包括施用有效量的过继免疫疗法组合物,所述组合物包含选自本文所考虑的细胞库的表达TCR的细胞。

附图说明

[0008] 图1显示了HPV16-E5-NLD表位特异性CD8⁺T细胞的分选通路,其通过双细胞因子捕获测定法检测,并通过双阳性(IFN γ 和TNF α) 单细胞分选到96孔PCR板中。

[0009] 图2显示含有CDR3 α 和CDR3 β 的TCR区段的琼脂糖凝胶电泳图像。简而言之,对单个细胞进行RT-PCR,对所得cDNA进行两轮巢式PCR。在第一轮中,TCR α 和TCR β 转录本扩增是通过外部、正义V α 和V β 区段特异性引物和反义C α 和C β 区段特异性引物的多重综合小组实现的。对第一轮PCR产物进行两个单独的第二轮PCR,分别包括(1) 外部正义V α 和反义C α 区段特异性引物的多重小组或(2) 外部正义V β 和反义C β 区段特异性引物。来自同一细胞的成对TCR α 和TCR β 产物被加载到相邻的泳道中,并显示在成对的标记列中。阴性对照(H1-H12) PCR反应显示在底行(右泳道)中。在梯形泳道中,显示了300bp的标志物。

[0010] 图3显示E2-TLQ-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.209),指示相关特征。

[0011] 图4显示E5-NLD-TCR氨基酸(SEQ ID NO.210),指示相关特征。

[0012] 图5显示了示例性慢病毒构建体(E5-NLD-TCR),指示相关特征。图5公开了SEQ ID NO:233的“SGSG接头”。

[0013] 图6显示E6-AFR-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.211),指示相关特征。

[0014] 图7显示E6-TIH-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.212),指示相关特征。

[0015] 图8显示E6-HDI-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.213),指示相关特征。

[0016] 图9显示E6-KQR-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.214),指示相关特征。

[0017] 图10显示E7-TPT-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.215),指示相关特征。

[0018] 图11显示E5-SAF-TCR氨基酸序列(SEQ ID NO.216),指示相关特征。

[0019] 图12,A-C,显示将HPV特异性TCR慢病毒转移到Jurkat细胞中,通过流式细胞术证实了TCR表达。点图显示了未转导的对照和用(A) E2-TLQ-TCR、(B) E5-NLD-TCR和(C) E6-TIH-TCR转导的Jurkat细胞中的TCR表达。

[0020] 图13,A和B,显示将HPV特异性TCR慢病毒转移到Jurkat细胞中赋予抗原特异性。慢病毒TCR转导的Jurkat细胞与肽脉冲的、HLA匹配或不匹配的LCL共同孵育。24小时后,通过流式细胞术检查CD69表达。细胞计数分析显示(A) E5-NLD-lentiTCR(限于HLA-C*05:01和C*08:02)和(B) E2-TLQ-lentiTCR(限于HLA A*02:01)转导的Jurkat细胞表达CD69。

[0021] 图14显示将HPV特异性TCR慢病毒转移到PBMC中赋予了TCR表达。简而言之,PBMC的慢病毒转导在刺激后48小时进行。在第8天和第15天(再刺激后第7天),通过流式细胞术评估TCR表达。显示了E5-NLD-TCR转导的PBMC TCR表达的代表性数据,即,抗TCRV α 12.1阳性,CD8⁺细胞。

[0022] 图15显示通过多参数细胞内细胞因子染色(ICS)测定法评估的转基因TCR的抗原特异性。简而言之,未转导和E5-NLD-慢病毒转导的PBMC用E5抗原肽(NLD肽;SEQ ID NO.1)刺激,并孵育5小时。点图显示CD8⁺细胞和CD4⁺细胞中CD107、IFN γ 、TNF α 和IL-2的表达(最后一行)。

[0023] 图16显示通过回顾ICS测定法测量的TCR-T细胞对同源抗原的亲合力(avidity)。用HLA匹配的LCL(用不同浓度肽(10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 和 10^{-13} mole/L)脉冲)刺激转导和未转导的PBMC 4小时,并通过ICS测定法测量IFN γ 表达。折线图显示用HLA匹配的(C*05:01和C*08:02) LCL刺激后,E5-NLD慢病毒转导的PBMC IFN γ 表达。

[0024] 图17,A-C,显示E2-TLQ-T对CaSki细胞系(HPV16⁺,HLA-A*02:01⁺)的细胞溶解(A),未转导T细胞对CaSki细胞系(HPV16⁺,HLA-A*02:01+ve)的细胞溶解⁺(B),以及E2-TLQ-T和未转导T细胞对SCC70细胞系(HPV16-ve,HLA-A*02:01⁺)的细胞溶解(C)。UT=未转导的T细胞;E2 TCR=E2-TLQ-TCR转导的T细胞。

具体实施方式

[0025] 概述

[0026] 工程化TCR疗法的使用提供了几个优点。患者自身的T细胞可能具有所需的特异性,并允许在短时间内产生足够数量的T细胞,同时避免T细胞耗尽。在本发明的一些实施方案中,如本文所公开的,TCR可以被转导到免疫效应细胞中,例如中央记忆T细胞或具有干细胞特征的T细胞,这可以确保在转移后更好的持久性和功能。优选地,TCR被转导到细胞毒性T细胞(CD8⁺T细胞;CTL)。这种TCR工程化的T细胞(TCR-T细胞)可以输注到癌症患者体内,例如通过化疗或辐射使淋巴细胞减少的癌症患者,允许有效植入但抑制免疫抑制。如本文所公开,本发明至少部分涉及重组表达靶向HPV抗原的人工T细胞受体(TCR)的免疫细胞。

[0027] 值得注意的是,HPV癌蛋白E6和E7是组成型表达的,对HPV相关癌症的存活很重要,但在健康组织中不存在。据报道,至少在HNSCC中,HPV16整合到宿主基因组中导致E2早期基因的破坏,该基因是E6和E7癌基因表达的负调节因子,因此使E6和E7抗原成为研究的主要焦点。然而,最近在HNSCC中的癌症基因组测序表明,大多数含有杂合附加型形式的HPV的此

类癌症(例如,肿瘤),包括除E6和E7之外的其他HPV抗原。此外,较高的E2表达抑制E6和E7的表达,进一步改变HPV抗原的表达谱和随后的肿瘤内免疫T细胞浸润。此外,针对HPV癌蛋白的过继性T细胞疗法通常限于HLA-A*02:01,这是美国最常见的I类等位基因,在大约40-50%的欧洲人后裔中表达。不幸的是,HPV感染可以选择性地下调受感染细胞表面的HLA-A和HLA-B,而不影响HLA-C的表达。因此,可以通过过继性T细胞疗法(例如,TCR-T疗法)靶向其他早期蛋白,而不是E6和E7抗原,或靶向其他早期蛋白与E6和E7抗原的组合,以提供比单独靶向E6和E7更好的疗效。同样,对不同早期抗原(例如,不是E6和E7抗原,或者除E6和E7抗原之外还有其他抗原)特异的并限于HLA-B和HLA-C等位基因的TCR序列,可以为HPV相关疾病(包括各种癌症)提供更好的疗效和预后。因此,本文公开的本发明的方面包括特异性靶向HPV16抗原,优选早期HPV16抗原E1、E2、E4和E5的TCR,其具有HLA-A、HLA-B和HLA-C等位基因限制性。本文还提供了免疫效应细胞(例如,T细胞),其经基因工程化以表达所述抗原特异性TCR(例如,TCR-T)。

[0028] 在一些实施方案中,如本文所述,TCR-T细胞经工程化以抵消恶性细胞微环境(例如,肿瘤微环境)的任何致耐受性影响,通过例如但不限于阻止或抑制PD-1信号传导。在某些实施方案中,本文所述的TCR可对病毒或非病毒抗原敏感或选择性靶向病毒或非病毒抗原。理想的靶标不应该在任何正常组织/器官上表达,或者至少不在重要的正常组织(心脏、肝脏、CNS、肺和其他可能对短暂损伤特别敏感的组织)或密切相关的正常细胞对应物(例如,干细胞和/或祖细胞)中表达,以尽量减少副作用(例如,靶向/肿瘤外或旁观者效应)。本文还公开了免疫效应细胞,例如T细胞或自然杀伤(NK)细胞,其经工程化以表达选择性结合HPV抗原(例如,野生型和/或突变型HPV16)的重组TCR多肽。因此,还公开了在患有HPV相关疾病或恶性肿瘤的受试者中提供靶向免疫(例如,抗肿瘤免疫)的方法,所述方法包括过继转移公开的经工程化的免疫效应细胞以表达所公开的TCR多肽。

[0029] 在肿瘤微环境中,癌细胞和宿主免疫细胞相互作用,可能导致促进或抑制癌症进展。理想情况下,免疫系统将识别癌细胞并动员免疫反应来消除癌症。不幸的是,在T细胞水平上,抑制性受体(例如,PD-1和Tim-3)的上调与T细胞功能障碍相关。这已在慢性HCV感染患者的循环和肝脏中的丙型肝炎病毒(HCV)特异性和HCV非特异性CD8⁺T细胞上观察到。通过离体抑制PD-1和Tim-3与其各自配体(即,B7-H1,也称为PD-L1,和半乳糖凝集素-9)的结合,可部分恢复T细胞增殖和IFN- γ 分泌。更重要的是,最近的报道表明,长期施用IFN- α (一种持续性HCV感染的标准疗法)会促进幼稚T细胞中端粒缺失。鉴于缩短的T细胞端粒与终末分化之间的相关性(特征在于增殖潜能降低),IFN- α 诱导的T细胞“耗尽”可能代表了HCV感染患者免疫疗法的重要障碍。在本文公开的某些方面,本发明采用检查点抑制策略。检查点抑制剂疗法靶向刺激或抑制免疫反应的免疫系统的关键调节物。这种免疫检查点可以在癌症疾病状态下被利用(例如,被肿瘤利用),以逃避免疫系统的攻击。检查点抑制剂研究已经注意到PD-1抑制剂疗法的活性(E1-Khoueiry等人,(2017).“Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040):an open-label,non-comparative,phase 1/2dose escalation and expansion trial.”Lancet 389(10088): 2492-2502),FDA已批准了纳武单抗(Nivolumab)用于客观反应率为20%的HCC的二线治疗。

[0030] 定义

[0031] 为了方便起见,这里收集了说明书、实施例和所附权利要求书中使用的某些术语。

[0032] 冠词“一(a)”和“一种(an)”在本文中用于指该冠词的语法对象中的一个或多个(即至少一个)。举例来说,“一种元件”是指一个元件或多于一个元件。

[0033] 如本文所用,术语“施用”是指向受试者提供药剂或组合物,包括但不限于由医学专业人员施用和自我施用。这样的试剂可以包括例如本文所述的肽、本文提供的抗原呈递细胞和/或本文提供的CTL。

[0034] 术语“氨基酸”旨在涵盖所有分子,无论是天然的还是合成的,它们既包括氨基官能团又包括酸官能团,并且能够被包括在天然存在的氨基酸的聚合物中。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物和同系物;具有变体侧链的氨基酸类似物;以及上述任何一种的所有立体异构体。

[0035] 如本文所用,术语“抗体”可以指完整抗体及其抗原结合片段。完整抗体是包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白。每条重链包括重链可变区(本文缩写为VH)和重链恒定区。每条轻链包括轻链可变区(本文缩写为VL)和轻链恒定区。VH和VL区可以进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其间散布着更为保守的区,称为框架区(FR)。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(例如,效应细胞)和经典补系统的第一组分(C1q)。术语“抗体”包括例如单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、单链抗体和抗原结合抗体片段。

[0036] 如本文所用,术语抗体的“抗原结合片段”和“抗原结合部分”是指保留结合抗原的能力的抗体的一个或多个片段。包含在术语抗体的“抗原结合片段”内的结合片段的示例包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、二硫键连接的Fv、Fd、双抗体、单链抗体、骆驼抗体、分离的CDRH3、设计的锚蛋白重复蛋白(DARPin)和保留完整抗体可变区的至少一部分的其他抗体片段。这些抗体片段可以使用常规重组和/或酶促技术获得,并且可以以与完整抗体相同的方式筛选其抗原结合。

[0037] 术语“抗原结合位点”是指特异性结合抗原表位的抗体或T细胞的区域。

[0038] 术语“结合”或“相互作用”是指缔合,其可以是两个分子之间稳定的缔合,例如肽和结合配偶体或结合剂(例如小分子)之间稳定的缔合,该缔合是由于,例如,在生理条件下的静电、疏水、离子和/或氢键相互作用产生。

[0039] 术语“生物样品”、“组织样品”或简称“样品”分别是指从受试者的组织获得的细胞的集合。组织样品的来源可以是实体组织,如来自新鲜的、冷冻的和/或保存的器官、组织样品、活组织检查或抽吸物;血液或任何血液成分、血清、血液;体液,例如脑脊液、羊水、腹膜液或间质液、尿液、唾液、粪便、泪液;或来自受试者妊娠或发育中任何时间的细胞。

[0040] 如本文所用,术语“癌症”包括但不限于实体瘤和血源性肿瘤。术语癌症包括皮肤、组织、器官、骨骼、软骨、血液和血管的疾病,包括子宫颈、肛门、阴道、外阴、阴茎、舌根、喉和扁桃体的疾病。术语“癌症”进一步包括原发性和转移性癌症。

[0041] 术语“嵌合分子”是指通过连接两个或更多个在其天然状态下分别存在的分子而产生的单个分子。单个嵌合分子具有其所有组成分子所期望的所有功能。嵌合分子的一个类型是融合蛋白。

[0042] 术语“表位”是指能够特异性结合抗体或免疫细胞(例如,T细胞)的蛋白决定簇。表位通常由分子的化学活性表面组群组成,例如氨基酸或糖侧链。某些表位可由T细胞受体

(TCR)或抗体能够结合的特定氨基酸序列定义。

[0043] 术语“融合蛋白”是指两个或更多个多肽通过肽键连接形成的多肽,所述肽键在一个多肽的氨基末端和另一个多肽的羧基末端之间形成。融合蛋白可以通过组成多肽的化学偶联形成,或者其可以作为单个多肽从编码单个连续融合蛋白的核酸序列表达。单链融合蛋白是具有单个连续多肽骨架的融合蛋白。可以使用分子生物学中的常规技术制备融合蛋白:将两个基因框内连接成单个核酸,然后在产生融合蛋白的条件下在合适的宿主细胞中表达所述核酸。

[0044] “基因构建体”是指核酸,例如载体、质粒、病毒基因组等,其包括多肽的或以其他方式可转录成生物活性RNA(例如、反义、诱饵、核酶等)的“编码序列”,可以将所述构建体转染到细胞(例如,哺乳动物细胞)中,并且可以在用构建体转染的细胞中表达所述编码序列。基因构建体可以包括与编码序列可操作地连接的一种或多种调节元件、以及内含子序列、多聚腺苷酸化位点、复制起点、标志物基因等。

[0045] 术语“接头”是本领域公认的并且是指连接两个化合物(例如两个多肽)的分子或分子组。接头可以由单个连接分子组成或可以包含连接分子和间隔分子,所述间隔分子旨在将连接分子和化合物分开特定距离。

[0046] 术语“可操作地连接”是指核酸与另一核酸序列的功能关系。启动子、增强子、转录和翻译终止位点以及其他信号序列是与其他序列可操作连接的核酸序列的示例。例如,DNA与转录控制元件的可操作连接是指DNA和启动子之间的物理和功能关系,使得这种DNA的转录由特异性识别、结合和转录DNA的RNA聚合酶从启动子开始。

[0047] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指那些试剂、化合物、材料、组合物和/或剂型,在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,具有相称的合理获益/风险比。

[0048] 如本文所用,短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或运载体,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封材料,其涉及将试剂从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一个器官或身体的一部分。在与制剂的其他成分相容并且对患者是无害的意义上,载体必须是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:(1)糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、醋酸纤维素;(4)黄蓍胶粉;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇类,例如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格溶液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐;(22)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0049] 术语“多核苷酸”和“核酸”可互换使用。它们是指天然或合成分子,或它们的一些组合,包含单个核苷酸或两个或更多个核苷酸,通过一个核苷酸的3'位置处的磷酸基团连接到另一个核苷酸的5'末端。核苷酸的聚合形式不受长度限制并且可以包含脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。多核苷酸可以具有任何三维结构,并且可以执行任何功能。以下是多核苷酸的非限制性示例:基因或基因片段的编码或非编码区、根据连锁分析定义的一个或多个基因座、外显子、内含子、信使RNA(mRNA)、转运RNA、核糖体RNA、核酶、cDNA、重组

多核苷酸、分支多核苷酸、质粒、载体、任何序列的分离的DNA、任何序列的分离的RNA、核酸探针和引物。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸，例如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。如果存在，可以在聚合物组装之前或之后赋予核苷酸结构修饰。例如，可以通过与标记组分缀合进一步修饰多核苷酸。在本文提供的所有核酸序列中，U核苷酸可与T核苷酸互换。多核苷酸不一定与天然存在该核酸的细胞关联，和/或可操作地连接到其天然连接的多核苷酸。

[0050] 术语“多肽”或者“分离的多肽”是指在某些实施方案中由重组DNA或RNA制备的多肽，或合成来源的多肽，或其组合，其(1)不与通常在自然界中与其一起发现的蛋白相关，(2)分离自其通常发生的细胞，(3)不含从同一细胞来源中分离的其他蛋白，(4)由来自不同物种的细胞表达，或(5)在自然界中不存在。

[0051] 当用于指特定多肽时，术语“多肽片段”或者“片段”是指这样的多肽，其相比参考多肽本身氨基酸残基缺失，但剩余氨基酸序列通常与参考多肽相同。此类缺失可发生在参考多肽的氨基末端或羧基末端，或两者。片段通常至少约5、6、8或10个氨基酸长，至少约14个氨基酸长，至少约20、30、40或50个氨基酸长，至少约75个氨基酸长，或至少约100、150、200、300、500或更多个氨基酸长。片段可以保留参考多肽的一种或多种生物活性。在各种实施方案中，片段可以包含参考多肽的酶活性和/或相互作用位点。在其他实施方案中，片段可以具有免疫原性特性。

[0052] 术语“癌前病变”或者“癌前病症”是指与癌症风险增加相关的非典型细胞和/或组织。术语“癌前病变”可以指例如异型增生、良性瘤形成或原位癌。

[0053] 如本文所用，“预防”病症的治疗剂是指这样的化合物，当在疾患或病症发作之前向统计样品施用，相对于未治疗的对照样品，降低了治疗样品中疾患或病症的发生，或相对于未治疗的对照样品，延迟了疾患或病症的一种或多种症状的发作或降低了其严重程度。

[0054] 如本文所用，“特异性结合”是指抗体或TCR与预定抗原结合的能力或肽与其预定结合配偶体结合的能力。通常，抗体或肽以对应于约 10^{-7} M或更小的KD的亲和力与其预定抗原或结合配偶体特异性结合，并且与其结合非特异性的、无关抗原/结合配偶体(例如，BSA、酪蛋白肽)的亲和力相比，其以至少低10倍、至少低100倍或至少低1000倍的亲和力(以KD表示)结合预定的抗原/结合配偶体。

[0055] 如本文所用，“间隔物”是指连接蛋白质(包括融合蛋白)的肽。通常，间隔物除了连接蛋白质或保持蛋白质之间的一些最小距离或其他空间关系之外，没有特定的生物活性。然而，可以选择间隔物的组成氨基酸以影响分子的某些性质，例如分子的折叠、净电荷或疏水性。

[0056] 如本文所用，当指多肽(包括抗体)或受体时，术语“特异性结合”或者“特异性的结合”是指结合反应，其由蛋白质和其他生物制品的异质群中存在的蛋白质或多肽或受体决定。因此，在指定条件下(例如，在抗体的免疫测定条件)，当特定的配体或抗体不以显著的量结合样品中存在的其他蛋白质、或不以显著的量结合配体或抗体可能在生物体中接触的其他蛋白时，其“特异性结合”其特定的“靶标”(例如，抗体特异性结合内皮抗原)。通常，“特异性结合”第二分子的第一分子与第二分子的亲和力常数(K_a)大于约 $10^5 M^{-1}$ (例如， $10^6 M^{-1}$ 、 $10^7 M^{-1}$ 、 $10^8 M^{-1}$ 、 $10^9 M^{-1}$ 、 $10^{10} M^{-1}$ 、 $10^{11} M^{-1}$ 、和 $10^{12} M^{-1}$ 或更大)。例如，在TCR结合MHC(例如，I类MHC或II类MHC)上呈递的肽的能力的情况下；通常，TCR以至少约 $10^{-4} M$ 或更小的 K_D 的亲和力特异

性结合其肽/MHC,并且与其结合非特异性的、无关肽/MHC复合物(例如,包含BSA肽或酪蛋白肽的肽/MHC复合物)的亲和力相比,其以至少低10倍、至少低100倍或至少低1000倍的亲和力(以 K_D 表示)结合预定的抗原/结合配偶体。

[0057] 如本文所用,术语“受试者”是指选择用于治疗或疗法的人或非人动物。

[0058] 术语“转化”、“转染”、或者“转导”是指核酸(例如,表达载体)引入受体细胞(例如,哺乳动物细胞),包括将核酸引入所述细胞的染色体DNA。

[0059] 如本文所用,术语“治疗”是指被设计为在临床病理过程中改变被治疗个体的自然病程的临床干预。理想的治疗效果包括降低进展速度、改善或减轻病理状态、以及缓解或改善特定疾病、疾患或病症的预后。例如,如果缓解或消除了与特定疾病、疾患或病症相关的一种或多种症状,则可以成功“治疗”个体。

[0060] 术语“变体”是指具有保守氨基酸取代、非保守氨基酸取代(例如,简并变体)的氨基酸或肽序列、编码氨基酸的每个密码子(例如,DNA和RNA)摆动位置内的取代、添加到肽的C-末端的氨基酸的氨基酸或肽序列、或与参考序列具有60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的肽。

[0061] 术语“载体”是指可以使核酸在生物体、细胞或细胞组分之间增殖和/或转移的装置。载体包括已经连接核酸分子的质粒、病毒、噬菌体、原病毒、噬菌粒、转座子和人工染色体等,它们可以自主复制或者不能自主复制、或者可以整合到宿主细胞的染色体中。这样的载体可以包括任何载体(例如,质粒、粘粒或噬菌体染色体),其含有适合被细胞表达的基因构建体(例如,与转录控制元件连接)。

[0062] 在某些实施方案中,本发明的试剂可以单独使用或与其他类型的治疗剂联合施用。如本文所用,短语“联合施用”或者“组合施用”指两种或更多种不同治疗剂的任何形式(例如,包含本文公开的TCR-T细胞和免疫检查点抑制剂的组合物)的施用,以便在先前施用的治疗剂在体内仍然有效的同时施用第二试剂(例如,这两种试剂在受试者中同时有效,这可能包括两种试剂的协同作用)。例如,不同的治疗剂可以在相同的制剂中施用,或者在单独的制剂中同时或相继施用。在一些优选的实施方案中,TCR-T细胞表达(例如,在细胞表面存在或分泌)其他治疗剂。在某些实施方案中,不同治疗剂(例如,TCR-T和免疫检查点阻断分子)可以彼此在约一小时、约12小时、约24小时、约36小时、约48小时、约72小时或约一周内施用。类似地,在一些实施方案中,如本文所述的此类组合物可在治疗方案中与适合于所治疗的特定疾病、病症、损伤或疾患的其他治疗、疗法或干预组合联合使用。因此,本发明的治疗剂和组合物可以与一种或多种治疗方式组合同时或相继施用,例如,化疗、放疗、手术或其任意组合。例如但不限于,本发明的不同治疗剂和组合物(例如,单独的TCR-T或TCR-T与免疫检查点阻断分子组合)可以在化疗、放疗或手术约1小时内、约12小时内、约24小时内、约36小时内、约48小时内、约72小时内、或在约一周内施用。因此,接受这种治疗的受试者可以受益于不同治疗剂和方式的组合效果。

[0063] T细胞受体(TCR)

[0064] TCR是免疫球蛋白超家族的异二聚体细胞表面蛋白,其与参与介导信号转导的CD3复合物的不变蛋白相关。TCR以 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ 形式存在,它们在结构上相似但具有不同的解剖位置和功能。天然 $\alpha\beta$ TCR的细胞外结构域由两个多肽(α 链和 β 链)组成,每个多肽都包含膜近端恒定结构域和膜远端可变结构域,每个都包含链内二硫键。类似于免疫球蛋白铰链区的短

区段将免疫球蛋白样结构域连接到膜(通过跨膜区)并包含形成链间二硫键的半胱氨酸残基。

[0065] 可变结构域包含称为互补决定区(CDR)的高度多态性的环,其负责与呈递肽的主要组织相容性复合物(MHC)结合。在可变结构域内,天然异二聚体 $\alpha\beta$ TCR的每个 α 链和 β 链包含可变区、连接区和恒定区; β 链通常在可变区和连接区之间也包含短的多样性区,但该多样性区通常被认为是连接区的一部分。每个可变区包含三个嵌入框架序列的CDR(互补决定区),一个是名为CDR3的超可变区,其是负责识别MHC上呈递的抗原的主要CDR。有几种类型的 α 链可变区($V\alpha$)和几种类型的 β 链可变区($V\beta$)区,通过其框架、CDR1和CDR2序列以及部分定义的CDR3序列来区分它们。

[0066] 在本发明的一些方面,本文提供了工程化的TCR,其可以在免疫效应细胞中表达,以增强针对特定靶标的活性(例如,抗肿瘤活性)。本文提供的TCR序列能够特异性结合包含HPV表位的抗原肽(即,具有抗原特异性)。表达此类工程化的TCR的T细胞(例如,细胞毒性T细胞;CTL)可用于预防和/或治疗HPV感染和/或癌症(例如,表达HPV表位的癌症)和/或癌前病变。在一些实施方案中,TCR序列(和与其特异性结合的HPV表位序列)包含表1中列出的序列。因此,在一些实施方案中,本发明的抗原识别构建体(例如,TCR)包含组合的CDR1、CDR2和CDR3序列,其显示各自的可变链等位基因和CDR3序列。本发明的优选实施方案包括TCR构建体,其包含表1和13中列出的至少一个或多个CDR3(例如,SEQ ID NO.13至52,或219至226),或其变体(例如,在氨基酸序列中具有保守取代,例如,1-5个这样的保守取代),但更优选所有三个CDR序列CDR1、CDR2和CDR3。在一些这样的实施方案中,所述TCR包含选自SEQ ID NO.13至52、或219至226中所列氨基酸序列的至少一个互补决定区3 α (CDR3 α)和至少一个CDR3 β 氨基酸序列。在某些优选实施例中,TCR多肽包含在SEQ ID NO.13和14,SEQ ID NO.15和16,SEQ ID NO.17和18,SEQ ID NO.25和26,SEQ ID NO.27和28,SEQ ID NO.29和30,SEQ ID NO.51和52,SEQ ID NO.219和220,或SEQ ID NO.225和226中列出的CDR3 α 氨基酸序列和CDR3 β 氨基酸。

[0067] 在一些实施方案中,本文公开的TCR多肽对HPV抗原具有特异性,优选对源自除E6和E7之外的HPV肽的HPV抗原具有特异性。在本发明特别优选的实施方案中,本文公开的TCR多肽对HPV16肽E1、E2、E4、E5中的任一种或其组合具有抗原特异性。最优选地,TCR多肽对包含至少一个表位的抗原具有特异性,该表位具有选自SEQ ID NO:1-12、217或218中所列氨基酸序列的氨基酸序列。

[0068] 表1:HPV特异性TCR序列

[0069]

抗原	表位	HLA 限制性	群覆盖率	CDR3 序列	TCR α 和 TCR β 基因
HPV16-E5	NLDTASTTL (SEQ ID NO. 1)	C*05:01, C*08:02 & C*04:01	42.40% (15.33%, 7.88% & 23.24%)	CDR3 α 序列: CALSEGGSQGNLIF (SEQ ID NO. 13)	TRAV19-01
					TRAJ42-01
				CDR3 β 序列: CASSPELAGPQETQYF (SEQ ID NO. 14)	TRBV7-6*01
					TRBJ2-5*01
					TRBD2*01
				CDR3 α 序列: CAVSDRHDMRF (SEQ ID NO. 15)	TRAV8-4*07
					TRAJ43*01
				CDR3 β 序列: CASSYSPEHEQFF (SEQ ID NO. 16)	TRBV6-5*01
HPV16-E6	HDIILECVY (SEQ ID NO. 2)	B*18:01 (B44超家族)	8.03%		TRBJ2-1*01
					TRBD2*01
				CDR3 α 序列: CIVRDRSYGQNFVF (SEQ ID NO. 19)	TRAV26-1*01
					TRAJ26*01
				CDR3 β 序列: CSAREGYRSYF (SEQ ID NO. 20)	TRBV20-1*01
					TRBJ2-1*01
					TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CARGLENAGNMLTF (SEQ ID NO. 21)	TRAV17*01
					TRAJ39*01
				CDR3 β 序列: CATSVRGTPQHFF (SEQ ID NO. 22)	TRBV27*01
					TRBJ1-5*01
					TRBD1*01
HPV16-E2	TLQDVSLEVYL (SEQ ID NO. 3)	A*02:01	47.41%	CDR3 α 序列: CAFTYGGSQGNLIF (SEQ ID NO. 25)	TRAV19*01
					TRAJ9*01
				CDR3 β 序列: CASSSGEKGQGAPVSSYE QYFF (SEQ ID NO. 24)	TRBV7-8*01, TRBJ2-7*01
					TRBD1*01
HPV16-E2	TLQDVSLEVYL (SEQ ID NO. 3)	A*02:01	47.41%		TRAV38-01*03
					TRAJ42-01
				CDR3 β 序列: CASRASVGVGTGELFF (SEQ ID NO. 26)	TRBV2*01
					TRBJ2-2*01
					TRBD1*01

[0070]

HPV16-E6	TIHDIILECV (SEQ ID NO. 4)	A*02:01	47.41%	CDR3 α 序列: CALSGNMLTF (SEQ ID NO. 27)	TRAV38-1*01 TRAJ39*01
				CDR3 β 序列: CASSEGVQRDEQFF (SEQ ID NO. 28)	TRBV11-2*03 TRBJ2-1*01 TRBD2*01
				CDR3 α 序列: CAASWEGGGADGLTF (SEQ ID NO. 29)	TRAV27*01 TRAJ45*01
				CDR3 β 序列: CASRGQGVYRSSYNEQFF (SEQ ID NO. 30)	TRBV27*01 TRBJ2-1*01 TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CAVRDTGYGQNFVF (SEQ ID NO. 31)	TRAV1-2*01 TRAJ26*01
				CDR3 β 序列: CASSPQGRINSPLHF (SEQ ID NO. 32)	TRBV27*01 TRBJ1-6*02 TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CILSAHDYKLSF (SEQ ID NO. 33)	TRAV26-2*01 TRAJ20*01
				CDR3 β 序列: CASSQGGLNSPLHF (SEQ ID NO. 34)	TRBV10-2*01 TRBJ1-6*02 TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CAMRVAEGSQGNLIF (SEQ ID NO. 35)	TRAV14/DV4*0 3 TRAJ42*01
				CDR3 β 序列: CASSPWGRGGSPLHF (SEQ ID NO. 36)	TRBV5-8*01 TRBJ1-6*02 TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CAVKFNTDQGGKLIF (SEQ ID NO. 37)	TRAV12-2*01 TRAJ23*01
				CDR3 β 序列: CASSPQGRINSPLHF (SEQ ID NO. 38)	TRBV9*01, TRBJ2-3*01 TRBD2*01
HPV16-E6	AFRDLCIVY (SEQ ID NO. 5)	C*07:02	25.32%	CDR3 α 序列: CALGSSGTYKYI (SEQ ID NO. 39)	TRAV19*01 TRAJ40*01
				CDR3 β 序列: CASSGPGQGHNPQHF (SEQ ID NO. 40)	TRBV25-1*01 TRBJ1-5*01 TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CAMREANDMRF (SEQ ID NO. 41)	TRAV14/DV4*0 3 TRAJ43*01
				CDR3 β 序列:	TRBV11-2*01

[0071]

				CASSFLVLAVSYNEQFF (SEQ ID NO. 42)	TRBJ2-1*01 TRBD2*01
HPV16-E6	KQRFHNIRGRWTGRC (SEQ ID NO. 6)	DQB1*03:01 /DRB1*15:01	24.73%	CDR3 α 序列: CAETLGLDQGGKLIF (SEQ ID NO. 43)	TRAV13-2*01, TRAJ23*01
				CDR3 β 序列: CSTAGETDTQYF (SEQ ID NO. 44)	TRBV20-1*03 TRBJ2-3*01 TRBD2*01
				CDR3 α 序列: CATDEGTASKLTF (SEQ ID NO. 45)	TRAV17*01 TRAJ49*01
				CDR3 β 序列: CSVEWTSGETQYF (SEQ ID NO. 46)	TRBV29-1*01, TRBJ2-5*01, TRBD2*02
				CDR3 α 序列: CATDAGSDYKLSF (SEQ ID NO. 47)	TRAV17*01, TRAJ20*01
				CDR3 β 序列: CASSLEPQYF (SEQ ID NO. 48)	TRBV28*01, TRBJ2-3*01, TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CATDEGTGNQFYF (SEQ ID NO. 49)	TRAV17*01, TRAJ49*01
				CDR3 β 序列: CASSWDTGTETQYF (SEQ ID NO. 50)	TRBV7-2*01, TRBJ2-5*01, TRBD1*01
				CAFPSSGTYKYIF (SEQ ID NO. 51)	TRAV24*01 TRAJ40*01
				CASTAGTDTQYF (SEQ ID NO. 52)	TRBV27*01 TRBJ2-3*01 TRBD1*01
HPV16-E4	WPTTPRPI (SEQ ID NO. 7)	B*07:02	23.23%		
HPV16-E7	TPTLHEYMLDLQPET TDLY (SEQ ID NO. 217)	DRB1*03:01/ DQB1*02:01	41.63%	CDR3 α 序列: CLVGPYFGGGSYQLTF (SEQ ID NO. 219)	TRAV4*01 TRAJ28*01
				CDR3 β 序列: CASSQGTGRGNTAEFF (SEQ ID NO. 220)	TRBV3-1*01 TRBJ1-1*01 TRBD1*01
				CDR3 α 序列: CAVREKGTGNQFYF (SEQ ID NO. 221)	TRAV3*01 TRAJ49*01
				CDR3 β 序列: CASSLPQGTTPETQYF (SEQ ID NO. 222)	TRBV5-4*01 TRBJ2-5*01 TRBD1*01
					TRAV8-6*02

[0072]				CDR3 α 序列: CGLSWGDKTDKLIF (SEQ ID NO. 223)	TRAJ34*01
				CDR3 β 序列: CASSPSLAGVVPGELFF (SEQ ID NO. 224)	TRBV14*01
					TRBJ2-2*01
	HPV16-E5	SAFRCFIVY (SEQ ID NO. 218)	B*35:01	CDR3 α 序列: CAFMKPDGSGNTGKLIF (SEQ ID NO. 225)	TRBV38-1*01
					TRAJ37*01
				CDR3 β 序列: CASSLGQGAVGTDQYF (SEQ ID NO. 226)	TRBV7-2*01
					TRBJ2-3*01
					TRBD1*01

[0073] 包含本文公开的本发明的T细胞受体的 α 和 β 链可以通过本领域技术人员已知的重组方法和策略产生。例如,参见 **Wälchli** 等人 (2011) A Practical Approach to T-Cell Receptor Cloning and Expression. PLOS ONE 6 (11):e27930,其通过引用整体并入本文。可用于构建本发明的TCR的 α 和 β 链的基因序列是本领域技术人员已知的并且可以在诸如免疫遗传学和免疫信息学数据库 (例如, International ImMunoGeneTics Information **System® (IMGT®)**) 中找到,本文出于示例性目的引用,但不限于此。此类基因可用作插入本文提供的序列的框架,用于本发明的TCR。相关领域的技术人员知道TCR将在免疫细胞 (例如,T细胞或其前体细胞) 的细胞表面表达,并将理解通常包括 (例如,在氨基末端) 信号肽序列 (即,定位序列)。应当理解,一旦含有信号肽的多肽在细胞表面表达,信号肽通常会在多肽加工 (例如,在内质网中) 和易位到细胞表面的过程中被蛋白水解去除。因此,多肽 (例如本文公开的TCR) 通常作为缺乏信号肽的成熟蛋白在细胞表面表达,而多肽的前体形式包括信号肽。信号肽可以是受体天然存在的信号肽,或者可以源自不同的蛋白质或是合成的。

[0074] 优选地,本发明的TCR (例如, α 和 β 链) 的核苷酸序列被克隆到载体中,例如作为载体插入物。所述插入序列可以是为了在人组织中表达而优化的密码子。在一些这样的实施方案中,本发明的TCR是完全人的TCR。本发明的TCR可以被部分鼠源化 (例如,每个TCR α 和 β 链的恒定区氨基酸可以被小鼠恒定区的氨基酸替换)。优选地,设计载体插入物,使得TCR的 α 和 β 链由单个连续的开放阅读框合成。这样的载体插入物可以包含连续的开放阅读框,其中编码TCR的 α 和 β 链的序列被接头序列分开,例如包含在阅读框内的自切割2A寡肽序列的接头。在某些优选的实施方案中,此类自切割接头进一步包含弗林蛋白酶切割位点。例如但不限于,本文考虑的TCR构建体的核苷酸序列及其序列特征描述于表2-9中。

[0075] 表2:E5-NLD-TCR构建体特征

[0076]

E5-NLD-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.53)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7316 ... 8176
pUC ori 启动子	8377 ... 8917
RSV 启动子	7 ... 235
3'LTR	5921 ... 6155
内含子	526 ... 1690
f1 源	6730 ... 7185
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6358 ... 6571
WPRE seq	5242 ... 5838
人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
弗林蛋白酶	4308 ... 4319
SGSG 接头(SEQ ID NO: 233)	4320 ... 4331
F2A	4332 ... 4403
Kozak seq	3363 ... 3371
TCR beta	3372 ... 4307
TCR apha	4404 ... 5234

[0077] 表3:E6-HDI-TCR构建体特征

[0078]

E6-HDI-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.54)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7307 ... 8167
pUC ori 启动子	8368 ... 8908
RSV 启动子	7...235
3'LTR	5912 ... 6146
内含子	526 ... 1690
f1 源	6721 ... 7176
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6349 ... 6562
WPRE seq	5233 ... 5829
人 EF1a 启动子	1933 ... 2328
内含子	2361 ... 3303
弗林蛋白酶	4323 ... 4334

[0079]

<u>SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)</u>	4335 ... 4346
<u>F2A 接头</u>	4347 ... 4418
<u>Kozak seq</u>	3363 ... 3371
<u>TCR beta</u>	3372 ... 4322
<u>TCR apha</u>	4419 ... 5225

[0080] 表4:E2-TLQ-TCR构建体特征

[0081]

E2-TLQ-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.55)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7319 ... 8179
pUC ori 启动子	8380 ... 8920
RSV 启动子	7 ... 235
3'LTR	5924 ... 6158
内含子	526 ... 1690
f1 源	6733 ... 7188
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6361 ... 6574
WPRE seq	5245 ... 5841
人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
<u>弗林蛋白酶</u>	4314 ... 4325
<u>SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)</u>	4326 ... 4337
<u>F2A 接头</u>	4338 ... 4409
<u>Kozak seq</u>	3363 ... 3371
<u>TCR beta</u>	3372 ... 4313
<u>TCR apha</u>	4410 ... 5237

[0082] 表5:E6-TIH-TCR构建体特征

[0083]

E6-TIH-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.56)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7286 ... 8146
pUC ori 启动子	8347 ... 8887
RSV 启动子	7 ... 235
3'LTR	5891 ... 6125
内含子	526 ... 1690
f1 源	6700 ... 7155
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6328 ... 6541
WPRE seq	5212 ... 5808

[0084]

人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
<u>弗林蛋白酶</u>	4302 ... 4313
<u>SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)</u>	4314 ... 4325
<u>F2A 接头</u>	4326 ... 4397
<u>Kozak seq</u>	3363 ... 3371
<u>TCR beta</u>	3372 ... 4301
<u>TCR apha</u>	4398 ... 5204

[0085] 表6:E6-AFR-TCR构建体特征

[0086]

E6-AFR-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.57)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7307 ... 8167
pUC ori 启动子	8368 ... 8908
RSV 启动子	7 ... 235
3'LTR	5912 ... 6146
内含子	526 ... 1690
f1 源	6721 ... 7176
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6349 ... 6562
WPRE seq	5233 ... 5829
人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
<u>弗林蛋白酶</u>	4305 ... 4316
<u>SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)</u>	4317 ... 4328
<u>F2A 接头</u>	4329 ... 4400
<u>Kozak seq</u>	3363 ... 3371
<u>TCR beta</u>	3372 ... 4304
<u>TCR apha</u>	4401 ... 5225

[0087] 表7:E6-KQR-TCR构建体特征

[0088]

E6-KQR-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.58)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7328 ... 8188
pUC ori 启动子	8389 ... 8929
RSV 启动子	7 ... 235
3'LTR	5933 ... 6167
内含子	526 ... 1690
f1 源	6742 ... 7197

[0089]

5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6370 ... 6583
WPRE seq	5254 ... 5850
人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
弗林蛋白酶	4326 ... 4337
SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)	4338 ... 4349
F2A 接头	4350 ... 4421
Kozak seq	3363 ... 3371
TCR beta	3372 ... 4325
TCR apha	4422 ... 5246

[0090] 表8:E7-TPT-TCR构建体特征

[0091]

E7-TPT-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.227)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7295 ... 8155
pUC ori 启动子	8356 ... 8896
RSV 启动子	7 ... 235
3'LTR	5900 ... 6134
内含子	526 ... 1690
f1 源	6709 ... 7164
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6337 ... 6550
WPRE seq	5221 ... 5817
人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
弗林蛋白酶	4305 ... 4316
SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)	4317 ... 4328
F2A 接头	4329 ... 4400
Kozak seq	3363 ... 3371
TCR beta	3372 ... 4304
TCR apha	4401 ... 5213

[0092] 表9:E5-SAF-TCR构建体特征

[0093]

E5-SAF-TCR 慢病毒构建体(SEQ ID NO.228)	
特征	位置(nt)
Amp(R)	7340 ... 8200
pUC ori 启动子	8401 ... 8941
RSV 启动子	7 ... 235

[0094]

3'LTR	5945 ... 6179
内含子	526 ... 1690
f1 源	6754 ... 7209
5' LTR	236 ... 416
SV40 ori	6382 ... 6595
WPRE seq	5266 ... 5862
人 EF1a 启动子	1933 ... 3322
内含子	2361 ... 3303
弗林蛋白酶	4326 ... 4337
SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)	4338 ... 4349
F2A 接头	4350 ... 4421
Kozak seq	3363 ... 3371
TCR beta	3372 ... 4325
TCR apha	4422 ... 5258

[0095] 同样,由本文考虑的构建体编码的示例性TCR(例如,TCR α / β 肽链)描述于图3、4和6-11中。在一些实施方案中,在细胞表面表达的TCR包含至少一个TCR链,该链包含表10中列出的氨基酸序列。在优选的实施方案中,此类TCR包含TCR α 链和TCR β 链,其各自分别包含表10中列出的氨基酸序列。例如,TCR可包含具有SEQ ID NO.59所列出的氨基酸序列的TCR β 链和具有SEQ ID NO.60所列出的氨基酸序列的TCR α 链;或具有SEQ ID NO.61所列出的氨基酸序列的TCR β 链和具有SEQ ID NO.62所列出的氨基酸序列的TCR α 链。

[0096] 表10:工程化的TCR α 和 β 链

[0097]

TCR 构建体	α/β 链	氨基酸序列
E2-TLQ-TCR	TCRβ	EPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLFYFYWYRQILGQKVE FLVSFYNNIESEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYF CASRASVGVTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSKAE IAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPL KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSALVLMAMVKKDSRG (SEQ ID NO.59)
	TCRα	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESNYLFWYKQPPSRQ MILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSCLKISDSQLGDTAM YFCAFTYGGSQGNLIFGKGTKLSVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVA WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNL NFQNLVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.60)
E5-NLD-TCR	TCRβ	GVSQSPRYKVTKRQDVALRCDPISGHVSLYWYRQALGQGPEFL TYFNIEAQQDKSGLPNDRFSAERPEGSISTLTIQRTEQRDSAMYR

[0098]

		CASSPELAGPQETQYFGPGTRLLVLEDLNKVPPEVAVFEPSKAEI AHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDF (SEQ ID NO.61)
	TCR α	AQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFWYKQPPSGE LVFLIRRNSEFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDNAVY FCALSEGGSQGNLIFGKGTCLSVKPNIQNPDPNAVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVAW WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNL NFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.62)
E6-AFR-TCR	TCR β	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQ TMGHDKMYWYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSESTVSRI RTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASSGPGQGHNPQHFGDGTRLSI LEDLNKVPPEVAVFEPSKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WVWNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFW QNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKR DF (SEQ ID NO.63)
	TCR α	QKVTQAQTEISVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFWYKQPPSGEL VFLIRRNSEFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDNAVY CALGSSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSV CLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVAWNSK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.64)
E6-TIH-TCR	TCR β	QVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQ IYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSKEKRNFLILESPSPNQTSLYF CASSPQGRINSPLHFGNGTRLTVTEDLNKVPPEVAVFEPSKAEIA HTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQPLKE QPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDF (SEQ ID NO.65)
	TCR α	QNIDQPTMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTF LSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSGYSYLLKELQMKDSASYLCAV RDTGYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVAWNSK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.66)
E6-HDI-TCR	TCR β	GSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFP KQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTSTLTVTSA HPEDSSFYICSAREGYRSYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPS KAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDSRG (SEQ ID NO.67)
	TCR α	KTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYVYRQIHSQGPQY IIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSTLILPHATLRDVAVYVCIVRD RSYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVAWNSKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.68)
E6-KQR-TCR	TCR β	GSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFP KQSLMLMATSNEGCKATYEQGVEKDKFLINHASLTSTLTVTSA HPEDSSFYICSTAGETDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEP SKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLS ENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDSRG (SEQ ID NO.69)

[0099]

	TCR α	ESVGLHLPTLSVQEGDNSHNCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQFI IDIRSNMDKRQGGQRTVLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCA ETLGLDQGGKLIFFGQGTLSVKPNIQNPDSVKPNPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDT NLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.70)
E7-TPT-TCR	TCR β	DTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFL KIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVY FCASSQGTGRGNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSCA EIAHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVCTDPQP LKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEI LLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDF (SEQ ID NO.229)
	TCR α	LAKTTQPISMDSYEGQEVNITCSHNNIATNDYITWYQQFPSQGPR FIIQGYKTKVTNEVASLFIPADRKSSTLSLPRVSLSDTAVYYCLVG PYFGGGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPNAVYQLRDSKSSDKSVC LFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.230)
E5-SAF-TCR	TCR β	GAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALYWYRQSLGQGLE FLIYFQNSAPDKSGLPSDRFSAERTGGSVSTLTIQRTQQEDSAVY LCASSLGQGAVGTDYFGPGTRLTVLEDRKTLKNVFPPEVAVF EPSKAEIAHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVC TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG (SEQ ID NO.231)
	TCR α	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCYDTSENNYLFWYKQPPSRQ MILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLSKISDSQLGDTAM YFCAFMKPDGSGNTGKLIFGQGTTLQVKPNIQNPDPNAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.232)

[0100] 类似地,本发明的实施方案包括免疫效应细胞(例如,T细胞),其已经用这种构建体转导以表达工程化的TCR。

[0101] 在一些实施方案中,本文公开的TCR特异性结合表11中列出的表位。

[0102] 表11:HPV特异性表位

[0103]

抗原	表位	HLA 限制性
HPV16-E1	YLHNRLVVF (SEQ ID NO. 8)	B*08:01
HPV16-E1	ALDGNLVSM DV (SEQ ID NO. 9)	A*02:01
HPV18-E6	TVLELTEVFEF (SEQ ID NO. 10)	A*02:01
HPV18-E5	SPATAFTVY (SEQ ID NO. 11)	B*35:01
HPV16-E7	VQSTHVDIRTLEDLLMGT (SEQ ID NO. 12)	DQB1*03:01

[0104] 在某些实施方案中,可以使用本领域已知的多种策略应用和/或施用TCR(例如,表达工程化TCR的免疫效应细胞)。例如(但不限于),TRUCK(被重新定向用于通用细胞因子杀伤的T细胞)共表达修饰的(例如,人工/重组/外源的)TCR和抗肿瘤细胞因子。细胞因子表达可以是组成型的或由T细胞活化诱导。通过TCR特异性靶向,局部产生的促炎细胞因子将内源性免疫细胞募集到肿瘤部位,并可增强抗肿瘤反应。

[0105] 或者,可以通过本领域已知的方法对同种异体TCR-T细胞进行工程化,使其不再表达内源性T细胞受体 (TCR) 和/或主要组织相容性复合物 (MHC) 分子,从而分别改善外源性TCR的表达和/或功能和/或预防或减少移植物抗宿主病 (GVHD) 或排斥。

[0106] 可以对TCR-T细胞进行工程化以共表达TCR和趋化因子受体,该受体与肿瘤配体结合,从而增强肿瘤归巢。

[0107] 经工程化对免疫抑制具有抗性的TCR-T细胞可经遗传修饰,不再表达各种免疫检查点分子(例如,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA4) 或程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1))。示例性“敲低”和“敲除”技术包括但不限于RNA干扰 (RNAi) (例如,asRNA、miRNA、shRNA、siRNA等) 和CRISPR干扰 (CRISPRi) (例如,CRISPR-Cas9)。在某些实施方案中,TCR-T细胞经工程化以表达检查点分子的显性失活形式。在一些这样的实施方案中,免疫检查点分子的细胞外配体结合结构域(即,胞外域)融合到跨膜膜上以竞争配体结合。例如,PD-1的细胞外配体结合结构域可与CD8跨膜结构域融合,从而竞争来自靶细胞的PD-1配体。在一些实施方案中,TCR-T细胞经工程化以表达免疫检查点开关受体,以利用靶细胞上存在的抑制性免疫检查点配体。在此类实施方案中,免疫检查点分子的细胞外配体结合结构域融合至信号传导、刺激和/或共刺激结构域。例如,PD-1的细胞外配体结合结构域可以融合至CD28结构域,从而在阻断PD-1信号传导的同时提供CD28共刺激。在进一步的实施方案中,TCR-T细胞可以与阻断免疫检查点信号传导的适体或单克隆抗体一起施用。在一些这样的实施方案中,TCR-T细胞(例如,TCR-T细胞疗法)与PD-1阻断方法组合,例如施用PD-1/PD-L1拮抗性适体或抗PD-1/PD-L1抗体。在优选的实施方案中,TCR-T细胞和PD-1通路阻断抗体联合施用。在进一步的实施方案中,TCR-T细胞经工程化以表达或表达并分泌免疫检查点阻断抗体,例如抗PD-1或抗PD-L1或其片段。在更进一步的实施方案中,TCR-T细胞与表达本文所述的免疫检查点阻断分子的载体一起施用(例如,工程化的病毒)。

[0108] 可以使用T细胞的诱导型凋亡来设计自毁TCR-T细胞,例如,通过更昔洛韦与基因修饰淋巴细胞中的胸苷激酶结合或通过小分子二聚体活化人半胱天冬酶9。

[0109] 标记的TCR-T细胞表达修饰的TCR与现有单克隆抗体试剂结合的肿瘤表位。在出现无法耐受的不良反应时,施用单克隆抗体清除TCR-T细胞并缓解症状,而不会产生额外的肿瘤外效应。

[0110] 双特异性TCR-T细胞可以进一步表达另一TCR或嵌合抗原受体 (CAR),其相对于第一修饰的TCR具有不同的抗原/配体结合靶标,例如,其他癌症相关抗原,包括肿瘤抗原。

[0111] 肿瘤抗原包括由肿瘤细胞产生的引起免疫反应的蛋白质;特别是T细胞介导的免疫反应。额外的抗原结合结构域可以是抗体或肿瘤抗原的天然配体。额外的抗原结合结构域的选择将取决于待治疗的特定癌症类型。肿瘤抗原在本领域是众所周知的并且包括,例如神经胶质瘤相关抗原、癌胚抗原 (CEA)、EGFRvIII、IL-11Ra、IL-13Ra、EGFR、FAP、B7H3、Kit、CA LX、CS-1、MUC1、BCMA、bcr-abl、HER2、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白 (AFP)、ALK、替代和/或特异性CD19表位、TIM3、细胞周期蛋白B1、凝集素反应性AFP、Fos相关抗原1、ADRB3、甲状腺球蛋白、EphA2、RAGE-1、RU1、RU2、SSX2、AKAP-4、LCK、OY-TES1、PAX5、SART3、CLL-1、岩藻糖基GM1、GloboH、MN-CA IX、EPCAM、EVT6-AML、TGS5、人端粒酶逆转录酶、plysialic acid、PLAC1、RU1、RU2 (AS)、肠羧基酯酶、lewisY、sLe、LY6K、HSP70、HSP27、mut hsp70-2、M-CSF、MYCN、RhoC、TRP-2、CYP1BI、BORIS、前列腺酶、前列腺特异性抗原 (PSA)、

PAX3、PAP、NY-ESO-1、LAGE-1a、LMP2、NCAM、p53、p53突变体、Ras突变体、gp100、prostein、OR51E2、PANX3、PSMA、PSCA、Her2/neu、hTERT、HMWMAA、HAVCR1、VEGFR2、PDGFR- β 、存活蛋白和端粒酶、legumain、HPV E6、E7、精子蛋白17、SSEA-4、酪氨酸酶、TARP、WT1、前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1)、ML-IAP、MAGE、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-C1、MAGE-C2、膜联蛋白-A2、MAD-CT-1、MAD-CT-2、MelanA/MART 1、XAGE1、ELF2M、ERG (TMPRSS2 ETS融合基因)、NA17、中性粒细胞弹性蛋白酶、肉瘤易位断点、NY-BR-1、EphrinB2、CD20、CD22、CD24、CD30、TIM3、CD38、CD44v6、CD97、CD171、CD179a、雄激素受体、FAP、胰岛素生长因子 (IGF) -I、IGFII、IGF-I受体、GD2、o-乙酰基-GD2、GD3、GM3、GPRC5D、GPR20、CXORF61、叶酸受体 (FRa)、叶酸受体 β 、ROR1、Flt3、TAG72、TN Ag、Tie2、TEM1、TEM7R、CLDN6、TSHR、UPK2和间皮素。在某些优选的实施方案中,肿瘤抗原选自叶酸受体 (FRa)、间皮素、EGFRvIII、IL-13Ra、CD123、CD19、TIM3、BCMA、GD2、CLL-1、CA-IX、MUC1、HER2和其任何组合。

[0112] 肿瘤抗原的其他非限制性例子包括以下:分化抗原,如酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2和肿瘤特异性多系抗原如MAGE-1、MAGE-3、BAGE、GAGE-1、GAGE-2、pi 5;过表达的胚胎抗原,如CEA;过表达的癌基因和突变的肿瘤抑制基因,如p53、Ras、HER-2/neu;由染色体易位产生的独特肿瘤抗原;如BCR-ABL、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR;和病毒抗原,例如,爱泼斯坦-巴尔病毒抗原EBVA和人乳头瘤病毒 (HPV) 抗原E6和E7。其他大的基于蛋白的抗原包括SCCA、GP73、FC-GP73、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、RAGE、NY-ESO、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、 β -连环蛋白、CDK4、Mum-1、p15、p16、43-9F、5T4、791Tgp72、甲胎蛋白、 β -HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA 15-3\CA 27.29\BCAA、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\P1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733\EpCAM、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90\Mac-2结合蛋白\亲环蛋白C-相关蛋白、TAAL6、TAG72、TLP、TPS、GPC3、MUC16、TAG-72、LMP1、EBMA-1、BARF-1、CS1、CD319、HER1、B7H6、L1CAM、IL6和MET。

[0113] 一般而言,关于本文公开的方法,几乎任何应用于CAR-T细胞的策略都可以应用于本文公开的TCR-T细胞。

[0114] 核酸和载体

[0115] 还公开了编码公开的HPV抗原特异性TCR的多核苷酸和多核苷酸载体,其允许在公开的免疫效应细胞中表达HPV抗原特异性TCR。在一些实施方案中,本文公开的多核苷酸和多核苷酸载体包含表2-9中列出的任何一种核酸序列。在本发明的某些方面,本文提供的是分离的核酸,其包含编码一种或多种肽的核苷酸序列,所述肽包含TCR α 和/或TCR β 链。在一些实施方案中,由本文公开的核酸编码的肽包含选自SEQ ID NO.13-52、59-70、209-216中任何一种的氨基酸序列或其片段。

[0116] 编码公开的TCR及其区域的核酸序列可以使用本领域已知的重组方法获得,例如通过从表达该基因的细胞中筛选文库,通过从已知包含该基因的载体衍生基因,或通过使用标准技术直接从含有该基因的细胞和组织中分离。或者,感兴趣的基因可以合成产生,而不是克隆。

[0117] 编码TCR的核酸的表达通常通过将编码TCR多肽的核酸可操作地连接至启动子,并将构建体整合到表达载体中来实现。典型的克隆和/或表达载体含有转录和翻译终止子、起始序列和用于调节所需核酸序列表达的启动子。

[0118] 可以通过本领域已知的方法将编码本发明的TCR的 α 和 β 链的核酸序列置于单个表达载体中。例如但不限于,编码本文所述的TCR的核酸序列可以包含编码核糖体跳跃序列的核酸序列,例如编码2A肽的序列。在小核糖核酸病毒的口疮病毒亚组中鉴定的2A肽会导致核糖体从一个密码子“跳跃”到下一个密码子,而不会在密码子编码的两个氨基酸之间形成肽键。因此,当多肽被框内的2A寡肽序列分隔时(例如,当TCR的 α 和 β 链被2A寡肽序列分隔时),可以从mRNA内的单个连续开放阅读框合成两个多肽。这种核糖体“跳跃”或“自切割”机制或在本领域中是众所周知的并且已知被几种载体用于表达由单个信使RNA编码的几种蛋白。例如,2A寡肽序列可以与弗林蛋白酶切割识别位点一起使用。优选地,弗林蛋白酶识别位点位于2A寡肽序列的上游。最优选地,弗林蛋白酶识别位点序列和2A寡肽序列由GSG接头分开。这样的组合弗林蛋白酶切割位点、氨基酸间隔区以及随后的2A核糖体跳跃肽的双顺反子慢病毒载体是本领域已知的。例如,参见Yang等人(2008) *Development of optimal bicistronic lentiviral vectors facilitates high-level TCR gene expression and robust tumor cell recognition*, *Gene Therapy*, 第15卷,第1411-1423页,其通过引用整体并入本文。自切割弗林蛋白酶-间隔区-2A位点上游的所得肽可在其羧基末端保留弗林蛋白酶识别序列(例如,在图3、4和6-11中所示的FURIN切割位点)。同样,在没有任何翻译后修饰(例如去除信号肽序列)的情况下,自切割弗林蛋白酶-间隔区-2A位点下游的所得肽可在其氨基末端保留氨基酸(例如,在图3、4和6-11中所示的F2A接头序列的末端脯氨酸)。或者, α 和 β 链可以各自放置在单独的表达载体中。

[0119] 公开的核酸可以克隆到多种类型的载体中。例如,可以将核酸克隆到载体中,所述载体包括但不限于质粒、噬菌粒、噬菌体衍生物、动物病毒和粘粒。特别感兴趣的载体包括表达载体、复制载体、探针生成载体和测序载体。

[0120] 此外,表达载体可以以病毒载体的形式提供给细胞。病毒载体技术在本领域中是众所周知的并且例如描述在Sambrook等人(2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York),以及其他病毒学和分子生物学手册。可用作载体的病毒包括但不限于逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和慢病毒。通常,合适的载体包含在至少一种生物体中具有功能的复制起点、启动子序列、方便的限制性内切核酸酶位点和一种或多种可选择的标志物。在一些实施方案中,多核苷酸载体是慢病毒或逆转录病毒载体。

[0121] 已经开发了许多基于病毒的系统用于将基因转移到哺乳动物细胞中。例如,逆转录病毒为基因递送系统提供了一个方便的平台。可以使用本领域已知的技术将选择的基因插入载体并包装在逆转录病毒颗粒中。然后可以分离重组病毒并将其在体内或者离体递送至受试者的细胞。优选地,基因转移到哺乳动物细胞中(例如, PBMC)。

[0122] 合适的启动子的一个示例是立即早期巨细胞病毒(CMV)启动子序列。该启动子序列是强的组成型启动子序列,能够驱动与其可操作连接的任何多核苷酸序列的高水平表达。合适的启动子的另一个示例是延伸生长因子-1 α (EF-1 α ; EF1 α)。然而,也可以使用其他组成型启动子序列,包括但不限于猿猴病毒40(SV40)早期启动子、MND(骨髓增殖性肉瘤病毒)启动子、小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)、人免疫缺陷病毒(HIV)长末端重复(LTR)启动子、MoMuLV启动子、禽白血病毒启动子、爱泼斯坦-巴尔病毒立即早期启动子、劳斯肉瘤病毒启动子,以及人基因启动子,例如但不限于肌动蛋白启动子、肌球蛋白启动子、血红蛋白启

动子和肌酸激酶启动子。或者,启动子也可以是诱导型启动子。诱导型启动子的示例包括但不限于金属硫蛋白(metallothionine)启动子、糖皮质激素启动子、孕酮启动子和四环素启动子。

[0123] 额外的启动子元件(例如,增强子)调节转录起始的频率。通常,这些启动子位于起始位点上游30-110bp的区域,尽管最近已显示许多启动子也包含起始位点下游的功能元件。启动子元件之间的间距通常是灵活的,因此当元件相对于彼此倒置或移动时,启动子功能得以保留。

[0124] 为了评估TCR多肽或其部分的表达,待引入细胞中的表达载体还可以包含可选择的标志物基因或报告基因或两者,以促进从尝试通过病毒载体转染或感染的细胞群中鉴定和选择表达细胞。在其他方面,可选择的标志物可携带在单独的DNA片段上并用于共转染步骤中。可选择的标志物和报告基因的侧翼都可以有适当的调节序列,以确保在宿主细胞中表达。有用的可选择的标志物包括,例如,抗生素抗性基因。

[0125] 报告基因用于鉴定可能转染的细胞和评估调节序列的功能。一般而言,报告基因是不存在于受体生物体或组织中或不被受体生物体或组织表达的基因,其编码通过一些容易检测的特征来证明其表达的多肽,例如,酶活性。在将DNA引入受体细胞后的合适时间测定报告基因的表达。合适的报告基因可以包括编码荧光素酶、 β -半乳糖苷酶、氯霉素乙酰转移酶、分泌型碱性磷酸酶的基因或绿色荧光蛋白基因。合适的表达系统是众所周知的并且可以使用已知技术制备或商业获得。通常,具有显示最高水平的报告基因表达的最小5'侧翼区域的构建体被鉴定为启动子。此类启动子区域可与报告基因连接并用于评估试剂调节启动子驱动的转录的能力。

[0126] 将基因引入到细胞中并表达的方法是本领域已知的。在表达载体的情况下,通过本领域中的任何方法可以容易地将该载体引入宿主细胞中,例如,哺乳动物、细菌、酵母或昆虫细胞。例如,表达载体可以通过物理、化学或生物方法转移到宿主细胞中。

[0127] 将多核苷酸引入宿主细胞的物理方法包括磷酸钙沉淀、脂质转染、粒子轰击、显微注射、电穿孔等。用于产生包含载体和/或外源核酸的细胞的方法是本领域众所周知的。例如,参见Sambrook等人(2001,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,New York)。

[0128] 将感兴趣的多核苷酸引入宿主细胞的生物方法包括使用DNA和RNA载体。病毒载体,特别是逆转录病毒载体,已成为最广泛使用的将基因插入哺乳动物(例如,人细胞)的方法。

[0129] 用于将多核苷酸引入宿主细胞的化学方法包括胶体分散系统,例如大分子复合物、纳米胶囊、微球、珠和基于脂质的系统,包括水包油乳剂、胶束、混合胶束和脂质体。用作体外和体内递送载体的示例性胶体系统是脂质体(例如,一种人造膜囊泡)。

[0130] 在使用非病毒递送系统的情况下,示例性递送载体是脂质体。在另一个方面,核酸可以与脂质结合。与脂质结合的核酸可以封装在脂质体的水性内部、散布在脂质体的脂质双层中、通过与脂质体和寡核苷酸均结合的连接分子与脂质体连接、包埋在脂质体中、与脂质体复合、分散在含有脂质的溶液中、与脂质混合、与脂质组合、作为悬浮液包含在脂质中、包含或与胶束复合、或以其他方式与脂质结合。与脂质、脂质/DNA或脂质/表达载体结合的组合物不限于溶液中的任何特定结构。例如,它们可以以双层结构、作为胶束或具有“塌陷”

结构存在。它们也可以简单地散布在溶液中,可能形成大小或形状不均匀的聚集体。脂质是脂肪物质,其可以是天然存在的或合成的脂质。例如,脂质包括天然存在于细胞质中的脂肪滴以及含有长链脂肪烃及其衍生物的化合物类别,例如脂肪酸、醇、胺、氨基醇和醛。适合应用的脂质可以从商业来源获得。例如,二肉豆蔻基磷脂酰胆碱(“DMPC”)可以从Sigma, St.Louis, MO. 获得;双十六烷基磷酸(“DCP”)可从K&K Laboratories (Plainview, NY) 获得;胆固醇(“Choi”)可以从Calbiochem-Behring获得;二肉豆蔻基磷脂酰甘油(“DMPG”)和其他脂质可以从Avanti Polar Lipids, Inc, (Birmingham, Ala.) 获得。

[0131] 免疫细胞

[0132] 本文公开的本发明TCR的 α 和 β 链可以在不同宿主细胞或相同宿主细胞中独立表达。在优选的实施方案中,将 α 链和 β 链引入相同的宿主细胞以允许形成功能性T细胞受体。最优选地,经工程化以表达本发明公开的TCR的全部或部分的宿主细胞包括免疫细胞(例如,免疫效应细胞)。这样的细胞可以从待治疗(即,自体细胞)的受试者获得(即,供体)。然而,在一些实施方案中,使用免疫细胞系或不是受试者自身细胞的供体细胞(即,同种异体细胞)。免疫效应细胞可以从多种来源获得,包括外周血单个核细胞(PBMC)、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织和肿瘤。可以使用本领域技术人员已知的许多技术(例如Ficoll™分离),从采集自受试者和/或供体的血液中获得免疫效应细胞。例如,来自个体循环血液的细胞可以通过单采术获得。在一些实施方案中,免疫效应细胞通过裂解红细胞和去除单核细胞从外周血淋巴细胞中分离,例如通过PERCOLL™梯度离心或通过逆流离心淘析。可以通过阳性或阴性选择技术进一步分离免疫效应细胞的特定亚群。例如,可以使用针对阳性选择细胞特有的表面标志物的抗体组合来分离免疫效应细胞,例如,通过与抗体缀合的珠一起孵育足够的时间来阳性选择所需的免疫效应细胞。或者,免疫效应细胞群的富集可以通过使用针对阴性选择细胞特有的表面标志物的抗体组合进行阴性选择来完成。

[0133] 在一些实施方案中,免疫效应细胞包括参与保护身体免受传染病和外来物质侵袭的任何白细胞。例如,免疫效应细胞可以包括淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞或其任何组合。例如,免疫效应细胞可以包括T淋巴细胞,优选细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。

[0134] 通过在细胞表面存在的T细胞受体(TCR),可以将T细胞或T淋巴细胞与其他淋巴细胞(例如B细胞和自然杀伤细胞(NK细胞))区分开来。它们被称为T细胞,是因为它们在胸腺中成熟(尽管有些也在扁桃体中成熟)。存在一些T细胞亚组,每个亚组都有不同的功能。

[0135] T辅助细胞(T_H 细胞)在免疫过程中辅助其他白细胞,所述免疫过程包括B细胞成熟为浆细胞和记忆B细胞,以及细胞毒性T细胞和巨噬细胞的活化。这些细胞也称为 $CD4^+$ T细胞,因为它们在其表面表达CD4糖蛋白。辅助T细胞在MHC II类分子向其呈递肽抗原时被激活,所述MHC II类分子在抗原呈递细胞(APC)表面上表达。一旦被激活,其迅速分裂并分泌称为细胞因子的小蛋白,调节或辅助主动免疫反应。这些细胞可以分化成几种亚型之一,包括 T_H1 、 T_H2 、 T_H3 、 T_H17 、 T_H9 或 T_{FH} ,其分泌不同的细胞因子以促进不同类型的免疫反应。

[0136] 细胞毒性T细胞(T_C 细胞或CTL)破坏病毒感染和肿瘤细胞的细胞,并且还参与移植排斥。这些细胞也被称为 $CD8^+$ T细胞,因为它们在其表面上表达CD8糖蛋白。这些细胞通过与存在于所有有核细胞表面上的MHC I类分子结合的抗原结合来识别其靶标。通过调节性T细

胞分泌的IL-10、腺苷和其他分子,CD8⁺细胞可以被灭活到无活力状态,从而防止自身免疫性疾病。

[0137] 记忆T细胞是抗原特异性T细胞的一个亚组,在感染消退后会长期存在。当再次暴露于其同源抗原时,其迅速扩增为大量效应T细胞,从而为免疫系统提供针对过去感染的“记忆”。记忆细胞可以是CD4⁺或CD8⁺。记忆T细胞通常表达细胞表面蛋白CD45RO。

[0138] 调节性T细胞(T_{reg}细胞),以前称为抑制性T细胞,对于维持免疫耐受至关重要。它们的主要作用是关闭T细胞介导的免疫,使免疫反应结束,并抑制在胸腺中逃逸阴性选择过程的自身反应性T细胞。已经描述了两大类CD4⁺T_{reg}细胞——天然存在的T_{reg}细胞和适应性T_{reg}细胞。

[0139] 自然杀伤T(NKT)细胞(不要与自然杀伤(NK)细胞混淆)将适应性免疫系统与固有免疫系统联系起来。与识别主要组织相容性复合物(MHC)分子呈递的肽抗原的传统T细胞不同,NKT细胞识别由称为CD1d的分子呈递的糖脂抗原。

[0140] 在一些实施方案中,T细胞包括CD4⁺细胞的混合物。在其他实施方案中,基于细胞表面表达富集T细胞的一个或多个亚组。例如,在某些情况下,T包含细胞毒性CD8⁺T淋巴细胞。在一些实施方案中,T细胞包括 $\gamma\delta$ T细胞,其具有独特的T细胞受体(TCR),所述T细胞受体具有一条 γ 链和一条 δ 链,而不是 α 和 β 链。

[0141] 自然杀伤(NK)细胞是CD56⁺CD3⁻大颗粒淋巴细胞,其可以杀伤病毒感染的和转化的细胞,并构成固有免疫系统的关键细胞亚组(Godfrey J,等人Leuk Lymphoma 2012 53:1666-1676)。不同于细胞毒性CD8⁺T淋巴细胞,NK细胞无需事先致敏即可对肿瘤细胞产生细胞毒性,并且可以根除MHC-I阴性细胞(Narni-Mancinelli E,等人Int Immunol 2011 23:427-431)。NK细胞是更安全的效应细胞,因为其可以避免细胞因子风暴的潜在致命并发症(Morgan RA,等人Mol Ther 2010 18:843-851)、肿瘤溶解综合征(Porter DL,等人N Engl J Med 2011 365:725-733)、以及靶向、肿瘤外效应。尽管NK细胞作为癌细胞的杀手具有众所周知的作用,并且已广泛记载了NK细胞损伤对多发性骨髓瘤(MM)的进展至关重要(Godfrey J,等人,Leuk Lymphoma 2012 53:1666-1676;Fauriat C,等人,Leukemia 2006 20:732-733),但是,在公开的TCR之前,可能增强NK细胞介导的抗MM活性的方法在很大程度上尚未被人们探索。

[0142] 虽然固有免疫反应在控制初始的HPV感染中起重要作用,但长期保护依赖于适应性免疫反应,包括体液和细胞介导的免疫。在免疫功能正常的个体中,大多数HPV感染在初始感染的2年内被清除。在自发消退的病变中经常观察到CD4⁺和CD8⁺T细胞的浸润。尽管HPV疫苗具有预防作用并且基于L1蛋白,但这种病毒抗原与HPV相关疾病的治疗无关。L1蛋白仅在HPV复制的后期表达,特别是在终末分化的角质形成细胞中表达。相反,与HPV复制周期相关的其他蛋白,即,E1、E2、E4、E5、E6和E7可能为免疫治疗策略提供重要的靶点。这主要是由于所有这些蛋白的表达保持在感染的多个阶段的事实。虽然对免疫治疗策略设计的大部分重点都集中在E6和E7抗原上,但重要的是要认识到其他早期蛋白参与HPV复制,因此这些蛋白的表达保持在感染的多个阶段。这突出了这些蛋白作为旨在消除持续感染HPV的细胞的免疫疗法的潜在靶标的重要性,而不管发病机制的阶段如何。事实上,以前使用动物模型(犬和兔)的研究表明,用编码密码子优化的E1或E2基因的DNA疫苗免疫导致乳头状瘤的完全消退。这些动物模型中的主要保护模式是通过诱导对E1和E2抗原的有效T细胞反应来介

导的。在患有HPV诱导的宫颈病变(C1N1至C1N3)的人受试者中使用编码E2的改良牛痘Ankara载体进行的进一步临床研究表明,宫颈病变完全消除,从C1N3消退为C1N1,并且HPV病毒载量显著降低。同样,E2特异性T细胞免疫的诱导与临床反应密切相关。抗载体抗体的开发导致对加强免疫反应不佳,一些患者在研究完成后表现出病变复发。此外,这种疗法需要将载体直接注射到子宫组织中才能有效,从而限制了其在普通人群中的广泛使用。

[0143] 因此,本文提供了通过过继转移自体或同种异体HPV特异性的、表达TCR的细胞(例如,本文所述的TCR-T细胞)来预防和治疗HPV相关疾病和癌症的方法。此类方法可包括产生和/或使用肽特异性T细胞(例如,CTL、CD8⁺T细胞和/或CD4⁺T细胞)。肽特异性T细胞的产生是本领域已知的,并且可以包括,例如,孵育包含T细胞的样品(例如,PBMC样品、富集样品或分离的T细胞样品)和抗原肽(即,包含T细胞表位的肽)或呈递一种或多种此类T细胞表位的抗原呈递细胞(APC)(例如,呈递包含I类MHC复合物上的CTL表位的肽的APC),从而诱导肽特异性T细胞的致敏(例如,活化和增殖)。在一些实施方案中,抗原肽包含任何病毒蛋白的序列(即,抗原)。例如,但不限于,免疫细胞(例如,CTL)对病毒抗原致敏,所述病毒抗原来自人乳头瘤病毒(HPV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、B.K.病毒(BKV)、约翰坎宁安病毒(JCV)、小核糖核酸病毒(例如,甲型肝炎病毒)、嗜肝DNA病毒(例如,乙型肝炎病毒)、肝炎病毒(例如,丙型肝炎病毒)、delta病毒(例如,丁型肝炎病毒)、肝炎病毒(例如,戊型肝炎病毒)中的任一、或其任何组合。在优选的实施方案中,包含CTL的样品(即,PBMC样品)与抗原肽(例如,抗原HPV16肽,例如表1、11和13中公开的那些)或本文提供的抗原呈递细胞(APC)(例如,“肽脉冲的”细胞,其在I类MHC复合物上呈递包含本文所述的HPV表位的所述肽)一起在培养物中孵育。在一些实施方案中,APC对于从中获得T细胞的受试者是自体的。在一些实施方案中,将含有T细胞的样品与本文提供的APC孵育2次或更多次。在一些实施方案中,在至少一种细胞因子的存在下,将T细胞与APC孵育。在一些实施方案中,细胞因子是IL-4、IL-7和/或IL-15。使用APC诱导T细胞增殖的示例性方法提供于,例如美国专利公开号2015/0017723中,其通过引用并入本文。在一些实施方案中,抗原是除E6和E7之外的HPV抗原。

[0144] 在一些方面,本文提供了包含本文提供的TCR-T细胞的组合物(例如,预防和/或治疗组合物)。在一些实施方案中,通过向受试者施用有效量的组合物,此类组合物用于治疗 and/或预防受试者的癌症、和/或癌前病变、和/或HPV感染。在一些实施方案中,经工程化的TCR-T细胞对于受试者不是自体的。在一些实施方案中,TCR-T细胞对于受试者是自体的。在一些实施方案中,在将TCR-T细胞施用于受试者之前,将其存储在细胞库中。因此,在一些实施方案中,包含一种或多种本发明的经工程化的TCR多肽的所公开的免疫效应细胞是同种异体或自体的免疫效应细胞。优选地,此类TCR-T细胞的等位基因HLA限制性(即,对特定HLA-A、HLA-B或HLA-C等位基因的限制性)是已知的。在一些实施方案中,用于产生本发明的TCR-T细胞的T细胞是肽特异性的(即,对抗原肽如病毒肽敏感)。在一些实施方案中,用于产生本发明的TCR-T细胞的T细胞是多功能T细胞,即,能够诱导多种免疫效应物功能的T细胞,相比于例如仅产生单个免疫效应物(例如单个生物标志物,例如细胞因子或CD107a)的细胞,其提供了针对病原体更有效的免疫反应。在慢性感染期间,多功能性较弱、单功能性、甚至“疲惫型”T细胞可能主导免疫反应,从而对针对病毒相关并发症的保护产生负面影响。在进一步优选的实施方案中,本发明的TCR-T细胞是多功能的。在某些实施方案中,用于产生

本发明的TCR-T细胞的至少50%的T细胞是CD4⁺T细胞。在一些这样的实施方案中,所述T细胞少于50% CD4⁺T细胞。在更进一步的实施方案中,所述T细胞主要是CD4⁺T细胞。在一些实施方案中,用于产生本发明的TCR-T细胞的至少50%的T细胞是CD8⁺T细胞。在一些这样的实施方案中,所述T细胞少于50% CD8⁺T细胞。在更进一步的实施方案中,所述T细胞主要是CD8⁺T细胞。在一些实施方案中,T细胞(例如,本文所述的供体样品、致敏T细胞和/或TCR-T细胞)在施用于受试者之前储存在细胞文库或细胞库中。

[0145] 在一些实施方案中,表达所公开的TCR的经工程化的TCR-T细胞进一步表达影响免疫检查点阻断的显性失活突变(例如,表达显性失活形式的免疫检查点分子,例如PD-1)。不旨在详尽列表,免疫检查点分子选自程序性死亡1 (PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (CTLA-4)、B和T淋巴细胞减毒剂 (BTLA)、T细胞免疫球蛋白粘蛋白3 (TIM-3)、淋巴细胞激活蛋白3 (LAG-3)、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (TIGIT)、白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR1)、自然杀伤细胞受体2B4 (2B4) 和CD160。免疫检查点分子也可以是转化生长因子β (TGF-β) 受体。在某些优选实施方案中,免疫检查点分子是CTLA-4。在特别优选的实施方案中,免疫检查点分子是PD-1。

[0146] 治疗方法

[0147] 表达所公开的TCR的免疫效应细胞可以引发针对表达HPV抗原的癌细胞(例如,HPV相关癌症)的治疗上有益的免疫反应。例如,由公开的TCR修饰的免疫效应细胞引发的抗肿瘤免疫反应可以是主动或被动免疫反应。此外,TCR介导的免疫反应可以是过继性免疫治疗方法的一部分,其中TCR修饰的免疫效应细胞诱导特异性针对HPV抗原的免疫反应,优选针对不是E6和E7抗原的HPV抗原、或针对E6和E7抗原以及其他HPV抗原。

[0148] 过继转移表达经工程化的TCR的免疫效应细胞是一种有前景的抗癌疗法。因此,在本发明的一些方面,本文提供了治疗受试者中HPV相关癌症或癌前病变的方法,所述方法包括施用有效量的包含本文所考虑的表达TCR的细胞的过继免疫疗法组合物。在收集患者的免疫效应细胞后,可以对细胞进行基因工程化以表达所公开的HPV抗原特异性TCR,从而调整所述免疫效应细胞(例如,T细胞)的特异性抗原性,并将其输回患者体内。此外,从患者以外的供体获得的免疫效应细胞(即,对患者为同种异体)可以被基因工程化以表达所公开的HPV抗原特异性TCR,然后将含有TCR的细胞输注到患者。在某些具体实施方案中,包含抗HPV抗原TCR多肽的免疫效应细胞是同种异体HPV特异性细胞毒性T细胞。

[0149] 公开的TCR修饰的免疫效应细胞可以单独施用,或者作为药物组合物与稀释剂和/或与其他组分如IL-2、IL-15或其他细胞因子或细胞群组合施用。简而言之,药物组合物可包含如本文所述的靶向细胞群,以及与一种或多种药学或生理学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合。这样的组合物可以包含缓冲剂,例如中性缓冲盐水、磷酸盐缓冲盐水等;碳水化合物,例如葡萄糖、甘露糖、蔗糖或葡聚糖、甘露醇;蛋白质;多肽或氨基酸,例如甘氨酸;抗氧化剂;螯合剂,例如EDTA或谷胱甘肽;佐剂(例如,氢氧化铝);和防腐剂。在一些实施方案中,用于所公开方法的组合物被配制用于静脉内施用。可以以任何适合治疗MM的方式施用药物组合物。施用的量和频率将由这样的因素决定:如患者的状况和患者疾病的严重程度,尽管适当的剂量可以通过临床试验来确定。

[0150] 当指出“免疫学上的有效量”、“抗肿瘤有效量”、“肿瘤抑制有效量”或“治疗量”时,待施用的本发明组合物的精确量由医生考虑患者(受试者)的年龄、体重、肿瘤大小、感染或

转移程度以及状况等个体差异来确定。

[0151] 在某些实施方案中,可能需要将活化的T细胞施用于受试者,然后再抽血(或进行单采术),根据所公开的方法从其中活化T细胞,并将这些活化并扩增的T细胞重新输注到患者。这个过程可以每几周进行多次。在某些实施方案中,可以从10cc至400cc的抽血中活化T细胞。在某些实施方案中,从20cc、30cc、40cc、50cc、60cc、70cc、80cc、90cc或100cc的抽血中活化T细胞。使用这种多次抽血/多次回输方案可用于选择某些T细胞群。

[0152] 可以任何方便的方式进行所公开组合物的施用,包括通过注射、输注或植入。本文所述的组合物可以通过以下方式施用于患者:通过皮下、皮内、肿瘤内、鞘内、节内、髓内、肌肉内、胸膜内、颅内直接施用于器官,通过静脉内(iv)注射或腹膜内注射施用。在一些实施方案中,所公开的组合物通过皮内或皮下注射施用于患者。在一些实施方案中,所公开的组合物通过静脉内注射施用。也可以将组合物直接注射到肿瘤、淋巴结或感染部位。

[0153] 在某些实施方案中,本文提供了治疗受试者的HPV感染和/或癌症和/或癌前病变的方法,所述方法包括向所述受试者施用本文提供的药物组合物。

[0154] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗受试者中HPV感染的方法。在某些此类实施方案中,所治疗的受试者是免疫低下的。例如,所述受试者可能患有T细胞缺乏症。所述受试者可能患有白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述受试者感染了HIV和/或患有艾滋病。在进一步的实施方案中,所述受试者已经进行了组织、器官和/或骨髓移植。在一些这样的实施方案中,向所述受试者施用免疫抑制药物。在一些实施方案中,所述受试者已经经历和/或正在经历化疗。在一些实施方案中,所述受试者已经经历和/或正在经历放疗。

[0155] 在某些实施方案中,所公开的TCR修饰的免疫效应细胞与(例如,之前、同时或之后的)任何数量的相关治疗方式结合施用于患者,所述相关治疗方式包括但不限于沙利度胺、地塞米松、硼替佐米和来那度胺。在进一步的实施方案中,TCR修饰的免疫效应细胞可以与化疗;放疗;免疫抑制剂如环孢菌素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和FK506;抗体或其他免疫消融剂如CAM PATH、抗CD3抗体或其他抗体疗法;细胞毒素;氟达拉滨;环孢菌素;FK506;雷帕霉素;霉酚酸;类固醇;FR901228;细胞因子和辐射组合使用。在一些实施方案中,TCR修饰的免疫效应细胞与(例如,之前、同时或之后的)骨髓移植、T细胞消融疗法(使用化疗剂如氟达拉滨、外照射放射疗法(XRT)、环磷酰胺或抗体如OKT3或CAMPATH)结合施用于患者。在其他实施方案中,本发明的细胞组合物在B细胞消融疗法(例如与CD20反应的试剂,例如,Rituxan)之后施用。例如,在一些实施方案中,受试者可以经历高剂量化疗、然后进行外周血干细胞移植的标准治疗。在某些实施方案中,移植后,受试者接受本发明的扩增的免疫细胞的输注。可以在手术之前或之后施用扩增的细胞。在一些实施方案中,还向受试者施用抑制HPV复制的抗病毒药物。例如,在一些实施方案中,向受试者施用普达非洛、咪喹莫特、sinecatechins、鬼臼树脂、三氯乙酸或二氯乙酸。在一些实施方案中,还用物理地影响HPV感染的病变和/或HPV相关肿瘤的干预来治疗受试者。例如,在一些实施方案中,用手术切除、化学消融、冷冻疗法或烧灼治疗病变。

[0156] 所公开方法的癌症可以是受试者中任何HPV感染的细胞(例如,任何表达HPV抗原的细胞),这些细胞经历不受调节的生长、侵袭或转移。在一些实施方案中,受试者患有癌症或癌前病变。本文所述的方法可用于治疗任何此类癌性或癌前病变。在一些实施方案中,癌

症和/或癌前病变表达一种或多种本文提供的HPV表位(例如,表1、11和13中列出的HPV表位)。在一些实施方案中,癌前病变包括异常细胞变化和/或癌前细胞变化。可通过本文提供的方法和组合物治疗的癌前病变包括但不限于宫颈上皮内瘤变(CIN)、鳞状上皮内病变(SIL)或宫颈疣。表达HPV抗原的癌症是本领域已知的并且包括鳞状细胞癌和实体瘤。可以通过本文提供的方法和组合物治疗的癌症包括但不限于来自宫颈、肛门、阴道、外阴、阴茎、舌根、喉、扁桃体、膀胱、血液、骨、骨髓、脑、乳腺、结肠、食道、胃肠道、牙龈、头、肾、肝、肺、鼻咽、颈、卵巢、前列腺、皮肤、非黑素瘤皮肤癌(NMSC)、皮肤鳞状细胞癌(SCC)、胃、睾丸、舌、或子宫的癌细胞。另外,癌症可以具体地是以下组织学类型,尽管其不限于这些:恶性肿瘤;癌;未分化癌;巨细胞和梭形细胞癌;小细胞癌;乳头状癌;鳞状细胞癌;淋巴上皮癌;基底细胞癌;毛母质癌;移行细胞癌;乳头状移行细胞癌;腺癌;恶性胃泌素瘤;胆管癌;肝细胞癌;合并肝细胞癌和胆管癌;小梁腺癌;腺样囊性癌;腺瘤息肉中的腺癌;腺癌,家族性结肠息肉病;实体癌;恶性类癌;支气管肺泡腺癌;乳头状腺癌;发色癌;嗜酸细胞癌;嗜酸腺癌;嗜碱性粒细胞癌;透明细胞腺癌;颗粒细胞癌;滤泡性腺癌;乳头状和滤泡状腺癌;非包膜硬化性癌;肾上腺皮质癌;子宫内膜样癌;皮肤附属物癌;大汗腺腺癌;皮脂腺癌;耵聍腺癌;粘液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液性囊腺癌;粘液性囊腺癌;粘液性腺癌;印戒细胞癌;浸润性导管癌;髓样癌;小叶癌;炎性癌;乳腺佩吉特病;腺泡细胞癌;腺鳞癌;腺癌伴鳞状化生;恶性胸腺瘤;恶性卵巢间质瘤;恶性泡膜细胞瘤;恶性颗粒细胞瘤;和恶性母细胞瘤;支持细胞癌;恶性间质细胞瘤;恶性脂质细胞瘤;恶性副神经节瘤;恶性乳腺外副神经节瘤;嗜铬细胞瘤;血管球肉瘤;恶性黑素瘤;无色素性黑素瘤;浅表扩散性黑素瘤;巨大色素痣中的恶性黑素瘤;上皮样细胞黑素瘤;恶性蓝色痣;肉瘤;纤维肉瘤;恶性纤维组织细胞瘤;粘液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎性横纹肌肉瘤;腺泡横纹肌肉瘤;间质肉瘤;恶性混合瘤;苗勒管混合瘤;肾母细胞瘤;肝母细胞瘤;癌性肉瘤;恶性间充质瘤;恶性布伦纳瘤;恶性间叶状肿瘤;滑膜肉瘤;恶性间皮瘤;无性细胞瘤;胚胎癌;恶性畸胎瘤;恶性卵巢甲状腺瘤;绒毛膜癌;恶性中肾瘤;血管肉瘤;恶性血管内皮瘤;卡波西肉瘤;恶性血管外皮瘤;淋巴管肉瘤;骨肉瘤;皮质旁骨肉瘤;软骨肉瘤;恶性软骨母细胞瘤;间充质软骨肉瘤;骨巨细胞瘤;尤因氏肉瘤;恶性牙源性肿瘤;成釉细胞牙肉瘤;恶性成釉细胞瘤;成釉细胞纤维肉瘤;恶性松果体瘤;脊索瘤;恶性胶质瘤;室管膜瘤;星形细胞瘤;原生质星形细胞瘤;纤维星形细胞瘤;星形母细胞瘤;胶质母细胞瘤;少突胶质细胞瘤;少突胶质母细胞瘤;原始神经外胚层肿瘤;小脑肉瘤;神经节神经母细胞瘤;成神经细胞瘤;视网膜母细胞瘤;嗅觉神经源性肿瘤;恶性脑膜瘤;神经纤维肉瘤;恶性神经鞘瘤;恶性颗粒细胞瘤;恶性淋巴瘤;霍奇金病;霍奇金淋巴瘤;副肉芽肿;小淋巴细胞恶性淋巴瘤;弥漫性大细胞恶性淋巴瘤;滤泡性恶性淋巴瘤;蕈样肉芽肿;其他特定的非霍奇金淋巴瘤;恶性组织细胞增多症;多发性骨髓瘤;肥大细胞肉瘤;免疫增殖性小肠疾病;白血病;淋巴样白血病;浆细胞白血病;红白血病;淋巴肉瘤细胞白血病;髓性白血病;嗜碱性粒细胞白血病;嗜酸性粒细胞白血病;单核细胞白血病;肥大细胞白血病;巨核细胞白血病;骨髓肉瘤;和毛细胞白血病。

[0157] 公开的TCR修饰的免疫效应细胞(例如,TCR-T细胞)可以与任何具有细胞毒性或细胞抑制作用的化合物、部分或基团组合使用。药物部分包括化疗剂,其可作为微管蛋白抑制剂、有丝分裂抑制剂、拓扑异构酶抑制剂或DNA嵌入剂发挥作用,特别是作为用于癌症治疗的那些试剂。示例性的抗癌化合物包括但不限于阿来珠单抗(**Campath®**)、阿立维甲酸

(**Panretin®**)、阿那曲唑(**Arimidex®**)、贝伐单抗(**Avastin®**)、贝沙罗汀(**Targretin®**)、硼替佐米(**Velcade®**)、博舒替尼(**Bosulif®**)、本妥昔单抗(**Adcetris®**)、卡博替尼(**Cometriq™**)、卡非佐米(**Kyprolis™**)、西妥昔单抗(**Erbitux®**)、克唑替尼(**Xalkori®**)、达沙替尼(**Sprycel®**)、Denileukin diftitox(**Ontak®**)、盐酸埃罗替尼(**Tarceva®**)、依维莫司(**Afinitor®**)、依西美坦(**Aromasin®**)、氟尔西坦(**Faslodex®**)、吉非替尼(**Iressa®**)、依替莫单抗替舒坦(**Zevalin®**)、甲磺酸伊马替尼(**Gleevec®**)、依匹木单抗(**Yervoy™**)、二甲苯磺酸拉帕替尼(**Tykerb®**)、来曲唑(**Femara®**)、尼洛替尼(**Tasigna®**)、奥法木单抗(**Arzerra®**)、帕尼单抗(**Vectibix®**)、盐酸帕唑帕尼(**Votrient®**)、帕妥珠单抗(**Perjeta™**)、普拉曲沙(**Folotyn®**)、雷戈非尼(**Stivarga®**)、利妥昔单抗(**Rituxan®**)、罗米地辛(**Istodax®**)、甲苯磺酸索拉非尼(**Nexavar®**)、苹果酸舒尼替尼(**Sutent®**)、他莫昔芬、替莫罗莫司(**Torisel®**)、托瑞米芬(**Fareston®**)、托西妥单抗和¹³¹I-托西妥玛单抗(**Bexxar®**)、曲妥珠单抗(**Herceptin®**)、维甲酸(**Vesanoid®**)、凡德他尼(**Caprelsa®**)、维拉非尼(**Zelboraf®**)、伏立诺他(**Zolinza®**)和阿柏西普(**Zaltrap®**)。其他化疗剂的示例包含但不限于烷化剂,如塞替派和环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡;氮丙啶类,如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基氨基吡啶类(methylamelamines),包含六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲密胺(trimethylolomelamine);多聚乙酰类(acetogenins)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包含合成类似物托泊替康(topotecan));苔藓抑素;多烯酮类化合物(callystatin);CC-1065(包含其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);隐藻素(cryptophycin)(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他汀;倍癌霉素(duocarmycin)(包含合成类似物、KW-2189和CB1-TM1);艾榴素(eleutherobin);水鬼蕉亭(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥类(nitrogen mustards),如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、胆磷酰胺(cholophosphamide)、雌氮芥、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、盐酸氧化二氯甲基二乙胺(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard);亚硝基脲类,如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,如烯二炔类抗生素(enediynes antibiotics)(例如,加里刹霉素(calicheamicin)、尤其是加里刹霉素 γ 1和加里刹霉素 ω 1;达内霉素(dynemicin),包含达内霉素A;二磷酸盐,如氯膦酸盐;埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素、蒽霉素(authrarnycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉

素、放线菌素C、卡拉比星(carabycin)、卡诺霉素(caminomycin)、嗜癌菌素、色霉素(chromomycins)、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(包含吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯啉-阿霉素和脱氧阿霉素(deoxydoxorubicin))、表柔比星、依索比星(esorubicin)、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素类,如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素类(olivomycins)、培洛霉素、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星;抗代谢物,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,如氟达拉滨、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷;雄激素类(androgens),如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯;抗肾上腺素物质(anti-adrenals),如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂(folic acid replenisher),如亚叶酸(folinic acid);醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吡啶;百垂布西(bestrabucil);比生群;依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);地美可辛;地吡醌;依氟鸟氨酸(elformithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidainine);美登素类化合物(maytansinoids),如美登素和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌;莫哌达醇(mopidanmol);尼曲吡啶(nitraerine);喷司他丁;蛋氨酸芥;吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙肼;丙卡巴肼;PSK多糖复合物);雷佐生;利索新;西佐喃(sizofuran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、粘液霉素A(verracurin A)、杆孢菌素A和蛇形菌素(anguidine));氨基甲酸乙酯;长春地辛(vindesine);达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托新(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;紫杉烷类,例如,紫杉醇和多西他赛(doxetaxel);苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-巯鸟嘌呤;硫嘌呤;甲氨蝶呤;铂配位络合物,如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊甙(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;盐酸米托蒽醌;替尼泊甙;依达曲沙;柔红霉素;氨嘌呤;希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandronate);伊立替康(例如,CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine)(DMFO);类视黄醇(retinoids),如视黄酸;卡培他滨;以及上述中任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0158] 在一些实施方案中,还向受试者施用免疫治疗剂。免疫疗法是指利用受试者的免疫系统治疗癌症的治疗,例如,癌症疫苗、细胞因子、利用癌症特异性抗体、T细胞疗法、和树突状细胞疗法。

[0159] 在一些实施方案中,还向受试者施用免疫调节蛋白。免疫调节蛋白的示例包含但不限于:B淋巴细胞化学引诱物("BLC")、C-C基序趋化因子11("Eotaxin-1")、嗜酸性粒细胞趋化蛋白2("Eotaxin-2")、粒细胞集落刺激因子("G-CSF")、粒巨噬细胞集落刺激因子("GM-CSF")、1-309、胞间粘附分子1("ICAM-1")、干扰素 γ ("IFN- γ ")、白细胞介素-1 α ("IL-1 α ")、白细胞介素-1 β ("IL-1 β ")、白细胞介素1受体拮抗剂("IL-1ra")、白细胞介素-2

(“IL-2”)、白细胞介素-4 (“IL-4”)、白细胞介素-5 (“IL-5”)、白细胞介素-6 (“IL-6”)、白细胞介素-6可溶性受体 (“IL-6sR”)、白细胞介素-7 (“IL-7”)、白细胞介素-8 (“IL-8”)、白细胞介素-10 (“IL-10”)、白细胞介素-11 (“IL-11”)、白细胞介素-12的 β 亚基 (“IL-12p40”或“IL-12p70”)、白细胞介素-13 (“IL-13”)、白细胞介素-15 (“IL-15”)、白细胞介素-16 (“IL-16”)、白细胞介素-17 (“IL-17”)、趋化因子 (C-C基序) 配体2 (“MCP-1”)、巨噬细胞集落刺激因子 (“M-CSF”)、干扰素 γ 诱导的单核因子 (“MIG”)、趋化因子 (C-C基序) 配体2 (“MIP-1 α ”)、趋化因子 (C-C基序) 配体4 (“MIP-1 β ”)、巨噬细胞炎性蛋白-1- δ (“MIP-1 δ ”)、血小板源性生长因子亚基B (“PDGF-BB”)、趋化因子 (C-C基序) 配体5、调控活化的正常T细胞表达和分泌的因子 (“RANTES”)、TIMP金属肽酶抑制剂1 (“TIMP-1”)、TIMP金属肽酶抑制剂2 (“TIMP-2”)、肿瘤坏死因子淋巴毒素 α (“TNF α ”)、肿瘤坏死因子淋巴毒素- β (“TNF β ”)、可溶性1型TNF受体 (“sTNFR1”)、sTNFR1IAR、脑源性神经营养因子 (“BDNF”)、碱性成纤维细胞生长因子 (“bFGF”)、骨形态生成蛋白4 (“BMP-4”)、骨形态生成蛋白5 (“BMP-5”)、骨形态生成蛋白7 (“BMP-7”)、神经生长因子 (“b-NGF”)、表皮生长因子 (“EGF”)、表皮生长因子受体 (“EGFR”)、内分泌腺性血管内皮生长因子 (“EG-VEGF”)、成纤维细胞生长因子4 (“FGF-4”)、角质形成细胞生长因子 (“FGF-7”)、生长分化因子15 (“GDF-15”)、胶质细胞源性神经营养因子 (“GDNF”)、生长激素、肝素结合EGF样生长因子 (“HB-EGF”)、肝细胞生长因子 (“HGF”)、胰岛素样生长因子结合蛋白1 (“IGFBP-1”)、胰岛素样生长因子结合蛋白2 (“IGFBP-2”)、胰岛素样生长因子结合蛋白3 (“IGFBP-3”)、胰岛素样生长因子结合蛋白4 (“IGFBP-4”)、胰岛素样生长因子结合蛋白6 (“IGFBP-6”)、胰岛素样生长因子1 (“IGF-1”)、胰岛素、巨噬细胞集落刺激因子 (“M-CSF R”)、神经生长因子受体 (“NGF R”)、神经营养因子-3 (“NT-3”)、神经营养因子-4 (“NT-4”)、破骨细胞生成抑制因子 (“Osteoprotegerin”)、血小板源性生长因子受体 (“PDGF-AA”)、磷脂酰肌醇-聚糖生物合成 (“PIGF”)、Skp、滞蛋白 (Cullin)、含F框的复合物 (“SCF”)、干细胞因子受体 (“SCFR”)、转化生长因子 α (“TGF α ”)、转化生长因子 β -1 (“TGF β 1”)、转化生长因子 β -3 (“TGF β 3”)、血管内皮生长因子 (“VEGF”)、血管内皮生长因子受体2 (“VEGFR2”)、血管内皮生长因子受体3 (“VEGFR3”)、VEGF-D 6Ckine、酪氨酸蛋白激酶受体FIF0 (“Ax1”)、细胞素 (“BTC”)、粘膜相关上皮趋化因子 (“CCL28”)、趋化因子 (C-C基序) 配体27 (“CTACK”)、趋化因子 (C-X-C基序) 配体16 (“CXCL16”)、C-X-C基序趋化因子5 (“ENA-78”)、趋化因子 (C-C基序) 配体26 (“Eotaxin-3”)、粒细胞趋化蛋白2 (“GCP-2”)、GRO、趋化因子 (C-C基序) 配体14 (“HCC-1”)、趋化因子 (C-C基序) 配体16 (“HCC-4”)、白细胞介素-9 (“IL-9”)、白细胞介素-17F (“IL-17F”)、白细胞介素-18-结合蛋白 (“IL-18BP α ”)、白细胞介素-28A (“IL-28A”)、白细胞介素29 (“IL-29”)、白细胞介素31 (“IL-31”)、C-X-C基序趋化因子10 (“IP-10”)、趋化因子受体CXCR3 (“I-TAC”)、白血病抑制因子 (“LIF”)、轻型趋化因子 (C基序) 配体 (“Lymphotactin”)、单核细胞化学引诱物蛋白2 (“MCP-2”)、单核细胞化学引诱物蛋白3 (“MCP-3”)、单核细胞化学引诱物蛋白4 (“MCP-4”)、巨噬细胞源性趋化因子 (“MDC”)、巨噬细胞移动抑制因子 (“MIF”)、趋化因子 (C-C基序) 配体20 (“MIP-3 α ”)、C-C基序趋化因子19 (“MIP-3 β ”)、趋化因子 (C-C基序) 配体23 (“MPIF-1”)、巨噬细胞刺激蛋白 α 链 (“MSP α ”)、核小体组装蛋白1样4 (“NAP-2”)、分泌性磷蛋白1 (“Osteopontin”)、肺部活化调控细胞因子 (“PARC”)、血小板因子4 (“PF4”)、基质细胞源性因子-1 α (“SDF-1 α ”)、趋化因子 (C-C基序) 配体17 (“TARC”)、胸腺表达趋化因子 (“TECK”)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (“TSLP4-IBB”)、CD

166抗原(“ALCAM”)、分化群80(“B7-1”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员17(“BCMA”)、分化群14(“CD14”)、分化群30(“CD30”)、分化群40(“CD40配体”)、癌胚抗原相关细胞粘附分子1(胆汁糖蛋白)(“CEACAM-1”)、死亡受体6(“DR6”)、脱氧胸苷激酶(“Dtk”)、1型膜糖蛋白(“内皮素”)、受体酪氨酸蛋白激酶erbB-3(“ErbB3”)、内皮细胞白细胞粘附分子1(“E-选择素”)、凋亡抗原1(“Fas”)、Fms样酪氨酸激酶3(“Flt-3L”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员1(“GITR”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员14(“HVEM”)、胞间粘附分子3(“ICAM-3”)、IL-1R4、IL-1RI、IL-10R β 、IL-17R、IL-2R γ 、IL-21R、溶酶体膜蛋白2(“LIMP2”)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(“脂质运载蛋白-2”)、CD62L(“L-选择素”)、淋巴管内皮细胞(“LYVE-1”)、I类MHC多肽相关序列A(“MICA”)、I类MHC多肽相关序列B(“MICB”)、NRG1- β 1、 β 型血小板源性生长因子受体(“PDGF R β ”)、血小板内皮细胞粘附分子(“PECAM-1”)、RAGE、甲型肝炎病毒细胞受体1(“TIM-1”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员10C(“TRAIL R3”)、Trappin蛋白转谷氨酰胺酶结合结构域(“Trappin-2”)、尿激酶受体(“uPAR”)、血管细胞粘附蛋白1(“VCAM-1”)、XEDAR、激活素A、刺鼠相关蛋白(“AgRP”)、核糖核酸酶5(“血管生成素”)、血管生成素1、血管抑素、组织蛋白酶S、CD40、隐藏家族蛋白IB(“Cripto-1”)、DAN、Dickkopf相关蛋白1(“DKK-1”)、E-钙粘附素、上皮细胞粘附分子(“EpCAM”)、Fas配体(FasL或CD95L)、Fc γ RIIB/C、FoUistatin、半乳凝素-7、胞间粘附分子2(“ICAM-2”)、IL-13R1、IL-13R2、IL-17B、IL-2Ra、IL-2Rb、IL-23、LAP、神经元细胞粘附分子(“NrCAM”)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(“PAI-1”)、血小板源性生长因子受体(“PDGF-AB”)、抵抗素、基质细胞衍生因子1(“SDF-1 β ”)、sgp130、分泌型卷曲相关蛋白2(“ShhN”)、唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(“Siglec-5”)、ST2、转化生长因子- β 2(“TGF β 2”)、Tie-2、血小板生成素(“TPO”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员10D(“TRAIL R4”)、骨髓细胞上表达的触发受体1(“TREM-1”)、血管内皮生长因子C(“VEGF-C”)、VEGFR1、脂联素、降脂蛋白(“ANGPTL4”)、 β -2-微球蛋白(“B2M”)、基底细胞粘附分子(“BCAM”)、糖抗原125(“CA125”)、癌抗原15-3(“CA15-3”)、癌胚抗原(“CEA”)、cAMP受体蛋白(“CRP”)、人表皮生长因子受体2(“ErbB2”)、卵泡抑素、促卵泡激素(“FSH”)、趋化因子(C-X-C基序)配体1(“GRO α ”)、人绒毛膜促性腺激素(“hCG”)、胰岛素样生长因子1受体(“IGF-1sR”)、IL-1sRII、IL-3、IL-18R β 、IL-21、瘦素、基质金属蛋白酶-1(“MMP-1”)、基质金属蛋白酶-2(“MMP-2”)、基质金属蛋白酶-3(“MMP-3”)、基质金属蛋白酶-8(“MMP-8”)、基质金属蛋白酶-9(“MMP-9”)、基质金属蛋白酶-10(“MMP-10”)、基质金属蛋白酶-13(“MMP-13”)、神经细胞粘附分子(“NCAM-1”)、巢蛋白(“Nidogen-1”)、神经元特异性烯醇酶(“NSE”)、制瘤素M(“OSM”)、降钙素原、催乳素、前列腺特异性抗原(“PSA”)、唾液酸结合性Ig样凝集素9(“Siglec-9”)、ADAM 17肽链内切酶(“TACE”)、甲状腺球蛋白、金属蛋白酶抑制剂4(“TIMP-4”)、TSH2B4、含解聚素和金属蛋白酶结构域的蛋白质9(“ADAM-9”)、血管生成素2、肿瘤坏死因子配体超家族成员13、酸性富亮氨酸核磷蛋白32家族成员B(“APRIL”)、骨形态生成蛋白2(“BMP-2”)、骨形态生成蛋白9(“BMP-9”)、补体成分5a(“C5a”)、组织蛋白酶L、CD200、CD97、趋化素、肿瘤坏死因子受体超家族成员6B(“DcR3”)、脂肪酸结合蛋白2(“FABP2”)、成纤维细胞活化蛋白 α (“FAP”)、成纤维细胞生长因子19(“FGF-19”)、半乳凝素-3、肝细胞生长因子受体(“HGFR”)、IFN- α /BR2、胰岛素样生长因子2(“IGF-2”)、胰岛素样生长因子2受体(“IGF-2R”)、白细胞介素-1受体6(“IL-1R6”)、白细胞介素24(“IL-24”)、白细胞介素33(“IL-33”)、激肽释放酶14、天冬酰胺酰肽链内切酶

(“Legumain”)、氧化型低密度脂蛋白受体1 (“LOX-1”)、甘露糖结合凝集素 (“MBL”)、脑啡肽酶 (“NEP”)、易位相关Notch同源物1 (果蝇) (“Notch-1”)、肾母细胞瘤过度表达 (“NOV”)、骨激活素 (Osteoactivin)、程序性细胞死亡蛋白1 (“PD-1”)、N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酸酰胺酶 (“PGRP-5”)、丝氨酸蛋白酶抑制剂A4、分泌型卷曲相关蛋白3 (“sFRP-3”)、血栓调节蛋白、Toll样受体2 (“TLR2”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员10A (“TRAIL R1”)、转铁蛋白 (“TRF”)、WIF-1ACE-2、白蛋白、AMICA、血管生成素4、B-细胞活化因子 (“BAFF”)、糖抗原19-9 (“CA19-9”)、CD 163、丛生蛋白、CRT AM、趋化因子 (C-X-C基序) 配体14 (“CXCL14”)、胱抑素C、饰胶蛋白 (“DCN”)、Dickkopf相关蛋白3 (“Dkk-3”)、 δ 样蛋白1 (“DLL1”)、胎球蛋白A、肝素结合生长因子1 (“aFGF”)、叶酸受体 α (“FOLR1”)、弗林蛋白酶、GPCR相关分选蛋白1 (“GASP-1”)、GPCR相关分选蛋白2 (“GASP-2”)、粒细胞集落刺激因子受体 (“GCSFR”)、丝氨酸蛋白酶 hepsin (“HAI-2”)、白细胞介素-17B受体 (“IL-17B R”)、白细胞介素27 (“IL-27”)、淋巴细胞活化基因3 (“LAG-3”)、载脂蛋白A-V (“LDL R”)、胃蛋白酶原I、视黄醇结合蛋白4 (“RBP4”)、SOST、硫酸类肝素蛋白多糖 (“Syndecan-1”)、肿瘤坏死因子受体超家族成员13B (“TACI”)、组织因子通路抑制剂 (“TFPI”)、TSP-1、肿瘤坏死因子受体超家族成员10b (“TRAIL R2”)、TRANCE、肌钙蛋白I、尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂 (“uPA”)、钙粘附素5、2型或VE-钙粘附素 (血管内皮细胞) 也称为CD144 (“VE-钙粘附素”)、WNT1诱导的信号传导通路蛋白1 (“WISP-1”)、以及核因子 κ B受体活化因子 (“RANK”)。在某些优选实施方案中,还向受试者施用IFN- γ (IFN γ)。在特别优选的实施方案中,在施用本文公开的TCR-修饰的免疫效应细胞 (例如,本文公开的包含本文公开的TCR-T细胞的过继免疫疗法组合物) 之前,用IFN γ (例如用低剂量的IFN γ) 预处理受试者。

[0160] 公开的TCR可以与免疫检查点抑制剂组合使用。免疫检查点抑制广义上是指抑制癌细胞产生妨碍或下调免疫反应的检查点。两种已知的免疫检查点通路涉及通过细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (CTLA-4) 和程序性死亡1 (PD-1) 受体的信号传导。这些蛋白是共同信号传导分子CD28-B7家族的成员,在T细胞功能的所有阶段都发挥重要作用。PD-1受体 (也称为CD279) 在活化的T细胞表面表达。其配体PD-L1 (B7-H1; CD274) 和PD-L2 (B7-DC; CD273) 表达于APC (如树突状细胞或巨噬细胞) 的表面。PD-L1是主要的配体,而PD-L2具有更加受限的表达模式。当配体与PD-1结合时,抑制信号传递到T细胞,从而减少细胞因子的产生并抑制T细胞增殖。检查点抑制剂包括但不限于阻断PD-1 (纳武单抗 (BMS-936558或MDX1106)、CT-011、MK-3475、AMP-514); PD-L1 (MDX-1105 (BMS-936559)、MPDL3280A、MSB0010718C); PD-L2 (rHIgM12B7、AMP-224); CTLA-4 (依匹木单抗 (MDX-010)、曲美母单抗 (Tremelimumab) (CP-675,206)); IDO; B7-H3 (MGA271); B7-H4; TIM3; LAG-3 (BMS-986016) 的适体和抗体。

[0161] 美国专利号8,008,449中描述了针对程序性死亡1 (PD-1) 的人单克隆抗体和使用抗PD-1抗体单独或与其他免疫治疗剂组合治疗癌症的方法,该专利通过引用并入本文。美国专利号8,552,154中描述了抗PD-L1抗体及其用途,该专利通过引用并入本文。美国专利号8,617,546描述了包含抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的抗癌剂,该专利通过引用并入本文。

[0162] 在一些实施方案中,PDL1抑制剂包括特异性结合PDL1的抗体,例如BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb) 或MPDL3280A (Roche)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂包括特异性结合PD-1的抗体,例如lambrolizumab (Merck)、纳武单抗 (Bristol-Myers Squibb) 或MEDI4736 (AstraZeneca)。美国专利号8,008,449中描述了针对PD-1的人单克隆抗体和使用

抗PD-1抗体单独或与其他免疫治疗剂组合治疗癌症的方法,该专利通过引用并入本文。美国专利号8,552,154中描述了抗PD-L1抗体及其用途,该专利通过引用并入本文。美国专利号8,617,546描述了包含抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的抗癌剂,该专利通过引用并入本文。

[0163] 所公开的TCR可与其他癌症免疫疗法组合使用。存在两种不同类型的免疫疗法:被动免疫疗法使用免疫系统的组分来引导针对癌细胞的靶向细胞毒活性,而不必在患者体内启动免疫反应,而主动免疫疗法则主动触发内源性免疫反应。被动策略包括使用B细胞响应特定抗原产生的单克隆抗体(mAb)。1970年代杂交瘤技术的发展和肿瘤特异性抗原的鉴定使得可以开发能够特异性靶向肿瘤细胞的单克隆抗体药物,以使肿瘤细胞被免疫系统破坏。其中包括利妥昔单抗(Rituxan, Genentech),其与B细胞恶性肿瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL))表面上高度表达的CD20蛋白结合。利妥昔单抗已被FDA批准用于化疗组合治疗NHL和慢性淋巴细胞白血病(CLL)。另一个重要的mAb是曲妥珠单抗(Herceptin; Genentech),其通过靶向HER2的表达,彻底革新了HER2(人表皮生长因子受体2)阳性乳腺癌的治疗。

[0164] 产生最佳的“杀手”CD8⁺ T细胞反应还需要T细胞受体活化和共刺激,这可以通过连接肿瘤坏死因子受体家族成员(包括OX40(CD134)和4-1BB(CD137))来提供。OX40特别令人感兴趣,因为用活化性(激动剂)抗OX40mAb治疗可增强T细胞分化和细胞溶解功能,从而增强针对各种肿瘤的抗肿瘤免疫。

[0165] 在一些实施方案中,此类另外的治疗剂可选自抗代谢物,例如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、地卡巴肼(decarbazine)、羟基脲、天冬酰胺酶、吉西他滨或克拉屈滨。

[0166] 在一些实施方案中,此类另外的治疗剂可以选自烷化剂,例如二氯甲基二乙胺、噻替派(thioepa)、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、达卡巴嗪(DTIC)、丙卡巴肼、丝裂霉素C、顺铂和其他铂衍生物,如卡铂。

[0167] 在一些实施方案中,此类另外的治疗剂可以选自抗有丝分裂剂,例如紫杉烷类,例如多西紫杉醇和紫杉醇,以及长春花生物碱,例如长春地辛、长春新碱、长春花碱和长春瑞滨。

[0168] 在一些实施方案中,此类另外的治疗剂可以选自拓扑异构酶抑制剂,例如拓扑替康或伊立替康,或细胞抑制药物,例如依托泊苷和替尼泊苷。

[0169] 在一些实施方案中,此类另外的治疗剂可以选自生长因子抑制剂,例如ErbB1(EGFR)的抑制剂(例如EGFR抗体,例如zalututumumab、西妥昔单抗、帕尼单抗或尼妥珠单抗或其他EGFR抑制剂,如吉非替尼或埃罗替尼),另一-ErbB2抑制剂(HER2/neu)(如HER2抗体,例如曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-DM1或帕妥珠单抗)或EGFR和HER2的抑制剂,例如拉帕替尼)。

[0170] 在一些实施方案中,此类另外的治疗剂可以选自酪氨酸激酶抑制剂,例如伊马替尼(Glivec, Gleevec STI571)或拉帕替尼。

[0171] 因此,在一些实施方案中,所公开的抗体与奥法木单抗、扎诺木单抗(zanolimumab)、达雷木单抗、雷珠单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗、hu806、达克珠单抗(Zenapax)、巴利昔单抗(Simulect)、英夫利昔单抗(Remicade)、阿达木单抗(Humira)、那他珠单抗(Tysabri)、奥马珠单抗(Xolair)、依法珠单抗(Raptiva)和/或利妥昔单抗组合使

用。

[0172] 在一些实施方案中,与TCR组合使用以治疗上述疾患的治疗剂可以是抗癌细胞因子、趋化因子或其组合。合适的细胞因子和生长因子的示例包括IFN γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-23、IL-24、IL-27、IL-28a、IL-28b、IL-29、KGF、IFN α (例如,INF α 2b)、IFN β 、GM-CSF、CD40L、Flt3配体、干细胞因子、ancestim和TNF α 。合适的趋化因子可以包括来自人CXC和C-C趋化因子家族的Glu-Leu-Arg (ELR) -阴性趋化因子,例如IP-10、MCP-3、MIG和SDF-1 α 。合适的细胞因子包括细胞因子衍生物、细胞因子变体、细胞因子片段和细胞因子融合蛋白。

[0173] 在一些实施方案中,与CAR组合使用以治疗如上所述的疾患的治疗剂可以是细胞周期控制/凋亡调节剂(或“调节剂”)。细胞周期控制/凋亡调节剂可以包括靶向和调节细胞周期控制/凋亡调节剂的分子,例如(i) cdc-25 (例如NSC663284), (ii) 过度刺激细胞周期的细胞周期蛋白依赖性激酶(例如flavopiridol (L868275, HMR1275), 7-羟基星形孢菌素(UCN-01, Kw-2401) 和核抑制剂(R-roscovitine, CYC202)), 和(iii) 端粒酶调节剂(例如BIBR1532, SOT-095, GRN163和例如在US 6,440,735和US 6,713,055中描述的组合物)。干扰凋亡通路的分子的非限制性示例包括TNF相关的凋亡诱导配体(TRAIL)/凋亡-2配体(Apo-2L)、活化TRAIL受体的抗体、IFN和反义Bcl-2。

[0174] 在一些实施方案中,与TCR组合使用以治疗上述疾患的治疗剂可以是激素调节剂(例如,激素疗法),例如用于抗雄激素和抗雌激素疗法的试剂。此类激素调节剂的示例是他莫昔芬、艾多昔芬、氟维司群、屈洛昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、己烯雌酚、乙炔雌二醇/estiny1、抗雄激素(例如氟他明/eulexin)、孕激素(例如己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮/provera、醋酸甲地孕酮/megace)、肾上腺皮质激素(如氢化可的松、强的松)、促黄体激素释放激素(及其类似物和其他LHRH激动剂如布舍瑞林和戈舍瑞林)、芳香酶抑制剂(如阿那曲唑/arimidex、氨鲁米特/cytraden、依西美坦)或激素抑制剂(如奥曲肽/sandostatin)。

[0175] 在一些实施方案中,与TCR联合使用以治疗上述疾患的治疗剂可以是抗癌核酸或抗癌抑制性RNA分子。

[0176] 在一些实施方案中,所公开的TCR与放疗联合施用。放疗可以包括向患者提供放射或放射性药物的相关施用。放射源可以在接受治疗的患者的外部或内部(例如,放射治疗可以是外束放射治疗(EBRT)或近距离放射治疗(BT)的形式)。可用于实施此类方法的放射性元素包括:例如,镭-223、铯-137、铈-139、镅-241、金-198、钴-60、铜-64、镓-67、碘-125、碘化物-131和铟-111。

[0177] 在一些实施方案中,所公开的TCR与手术联合施用。

[0178] 实施例

[0179] 实施例1:HPV特异性T细胞系的产生:

[0180] 洗涤冷冻保存的来自HNSCC患者的HPV⁺PBMC,并重新悬浮在完全RPMI培养基中并孵育过夜(即,37 $^{\circ}$ C,6.5%CO₂)。用浓度为1 μ g/ml的HPV16抗原表位刺激细胞(5×10^6)并孵育一小时。然后洗涤细胞并在24孔板进一步生长(即,孵育)14天。在第2天向培养物补充含有200IU/ml的白细胞介素-2(IL-2)的R10培养基,然后每3天补充一次,直至14天。在第14天,通过台盼蓝排除法计数活的T细胞,随后在液氮中冷冻保存。

[0181] 实施例2:通过双重细胞因子捕获测定法对抗原特异性CTL进行分选:

[0182] 将冷冻保存的T细胞 (10×10^6) 快速解冻、洗涤并重新悬浮在含有120IU/ml IL-2的10ml完全培养基中并孵育过夜。过夜的培养物中的1ml细胞等分试样被用作“刺激物”(例如,抗原呈递)群。对于刺激物培养物,加入1 μ g/ml的抗原肽(例如,选自SEQ ID NO.1-12、217和218的相应肽),孵育1小时;然后用完全培养基洗涤3次。然后将刺激物细胞以1:9的比例添加到CTL(即,“响应者”细胞),放入48孔中(约 $5-10 \times 10^6$ 每孔)并孵育3小时。孵育后,将CTL在冰冷的缓冲液(PBS,2mM EDTA和0.5% BSA)中洗涤并在4℃下以400g离心10分钟。然后将细胞重新悬浮在每 10^6 个细胞80 μ l的冷的完全培养基和10 μ l IFN γ 和TNF α 捕获试剂(与细胞表面特异性抗体缀合的抗细胞因子抗体,Miltenyi Biotec;Bergisch Gladbach, Germany)中,并在冰上孵育5分钟。然后将细胞在暖的完全培养基中离心,将细胞稀释至 10^5 个细胞/ml,轻轻混合试管(例如,每5分钟手动转动一次试管,或将其放置在旋转混合器中(例如Miltenyi MACSmixTM,在低旋转设置下),在37℃孵育箱中45分钟。孵育后,用冰冷的缓冲液加满每个管并离心(300g,10分钟,4℃),然后再用冷缓冲液洗涤一次。将每 10^6 个细胞重新悬浮在80 μ l冷的缓冲液中,含有 $\times 2.5\mu$ l抗CD3 BV421、 $\times 1\mu$ l抗CD8 perCPCy5.5、 $\times 2.5\mu$ l抗CD4 PE、 $\times 0.2\mu$ l NIR活-死、 $\times 10\mu$ l IFN γ 检测抗体PE、 $\times 10\mu$ l TNF α 检测抗体APC,并在冰上孵育10分钟,然后在冰冷的缓冲液中洗涤。然后将细胞重新悬浮在300 μ l冷的缓冲液中并过滤(0.45 μ m),用于荧光活化的细胞分选(FACS)。单个、IFN γ 和TNF α 双阳性HPV特异性CD8⁺T细胞被分选到96孔PCR板的各个孔中(图1),最后一排孔留空,用作PCR阴性对照。分选后,将板储存在-80℃下,直到下游加工。

[0183] 实施例3:RT-PCR、多重巢式PCR和测序:

[0184] 使用SuperScriptTMVIL0TMcDNA合成试剂盒(InvitrogenTM,Thermo Fisher Scientific;MA,USA)在2.5 μ l反应混合物中从96孔PCR板中的单个细胞合成互补DNA(cDNA),每个反应混合物包含0.5 μ l的5 $\times$ VIL0反应混合物、0.25 μ l的10 $\times$ Superscript逆转录酶和0.1%的Triton X-100。

[0185] 每个细胞的TCR转录本通过多重巢式PCR在含有2.5 μ l cDNA的25 μ l反应混合物中进行扩增。设计长度为17至23个碱基对的引物,用于靶向相关V基因以及TRAC和TRBC基因的每个家族,最多允许三个简并碱基对。产生了总共40对外部/内部正义TRAV、27对正义TRBV、以及反义TRAC和TRBC基因片段各1对的特异性引物(表12)。为了包含在巢式PCR中,TRAV和TRBV引物被多重化,每个引物的浓度为5 μ M,TRAC和TRBC引物被重构为5 μ M的浓度。第一轮(外部)PCR使用0.75U Taq DNA聚合酶、2.5 μ l 10 $\times$ PCR缓冲液(含有KCl、(NH₄)₂SO₄、和15mM MgCl₂、0.5 μ l的10mM脱氧核苷酸三磷酸(dNTPs)、0.1 μ M的各外部正义TRAV(T细胞受体 α 可变)和TRBV(T细胞受体 β 可变)引物,以及各外部反义TRAC(T细胞受体 α 恒定)和TRBC(T细胞受体 β 恒定)引物,如表12所列出。外部PCR产物的等分试样(2.5 μ l)作为模板用于两个单独的第二轮(内部)PCR,25 μ l反应中分别包含

[0186] (i) 内部正义TRAV引物和内部反义TRAC引物;或

[0187] (ii) 内部正义TRBV引物和内部反义TRBC引物,列于表12。

[0188] 第二轮PCR不使用10 $\times$ PCR缓冲液,而是使用**CoralLoad[®]** PCR缓冲液(Qiagen GmbH;Hilden,Germany),其含有两种用于凝胶加载的染料标志物。内部PCR产物(5 μ l)在2%琼脂糖凝胶上以80V运行,以选择阳性孔进行进一步分析(图2)。

[0189] 表12:PCR引物

[0190]

基因名称	外部PCR引物序列	SEQ ID NO.	内部PCR引物序列	SEQ ID NO.
TRAV1	AACTGCACGTACCAGACATC	71	GCACCCACATTTCTKTCTTAC	140
TRAV2	GATGTGCACCAAGACTCC	72	CACTCTGTGTCCAATGCTTAC	141
TRAV3	AAGATCAGGTCAACGTTGC	73	ATGCACCTATTTCAGTCTCTGG	142
TRAV4	CTCCATGGACTCATATGAAGG	74	ATTATATCACGTGGTACCAACAG	143
TRAV5	CTTTTCCTGAGTGTCCGAG	75	TACACAGACAGCTCCTCCAC	144
TRAV6	CACCCTGACCTGCAACTATAC	76	TGGTACCGACAAGATCCAG	145
TRAV7	AGCTGCACGTACTCTGTTCAG	77	ACAATTTGCAGTGGTACAGG	146
TRAV8-1	CTCACTGGAGTTGGGATG	78	GTCAACACCTTCAGCTTCTC	147
TRAV8-2	GCCACCCTGGTTAAAGG	79	AGAGTGAAACCTCCTTCCAC	148
TRAV8-3	CACTGTCTCTGAAGGAGCC	80	TTTGAGGCTGAATTTAAGAGG	149
TRAV8-6	GAGCTGAGGTGCAACTACTC	81	AACCAAGGACTCCAGCTTC	150
TRAV8-7	CTAACAGAGGCCACCCAG	82	ATCAGAGGTTTGGAGGCTG	151
TRAV9-1	TGGTATGTCCAATATCCTGG	83	GAAACCACTTCTTTCCACTTG	152
TRAV10	CAAGTGGAGCAGAGTCCTC	84	GAAAGAACTGCACTCTTCAATG	153

[0191]

TRAV12-1	CARTGTTCCAGAGGGAGC	85	AAGATGGAAGGTTTACAGCAC	154
TRAV13-1	CATCCTTCAACCCTGAGTG	86	TCAGACAGTGCCTCAAACCTAC	155
TRAV13-2	CAGCGCTCAGACTACTTC	87	CAGTGAAACATCTCTCTCTGC	156
TRAV14	AAGATAACTCAAACCCAACCAG	88	AGGCTGTGACTCTGGACTG	157
TRAV16	AGTGGAGCTGAAGTGCAAC	89	GTCCAGTACTCCAGACAACG	158
TRAV17	GGAGAAGAGGATCCTCAGG	90	CCACCATGAACTGCAGTTAC	159
TRAV18	TCCAGTATCTAAACAAAGAGCC	91	TGACAGTTCCTTCCACCTG	160
TRAV19	AGGTAACCAAGCGCAGAC	92	TGTGACCTTGGACTGTGTG	161
TRAV20	CACAGTCAGCGGTTTAAGAG	93	TCTGGTATAGGCAAGATCCTG	162
TRAV21	TTCCTGCAGCTCTGAGTG	94	AACTTGGTTCTCAACTGCAG	163
TRAV22	GTCCTCCAGACCTGATTCTC	95	CTGACTCTGTGAACAATTTGC	164
TRAV23	TGCTTATGAGAACACTGCG	96	TGCATTATTGATAGCCATACG	165
TRAV24	CTCAGTCACTGCATGTTTTCAG	97	TGCCTTACACTGGTACAGATG	166
TRAV25	GGACTTCACCACTGACTGC	98	TATAAGCAAAGGCTGTGGTG	167
TRAV26-1	GCAAACCTGCCTTGTAATC	99	CGACAGATTCACTCCAG	168
TRAV26-2	AGCCAAATTCAATGGAGAG	100	TTCATTGCTTGTAAACCAC	169
TRAV27	TCAGTTTCTAAGCATCCAAGAG	101	CTCACTGTGTACTGCAACTCC	170
TRAV29	GCAAGTTAAGCAAAATTCACC	102	CTGCTGAAGGTCCTACATTC	171
TRAV30	CAACAACCACTGCAGAGTC	103	AGAAGCATGGTGAAGCAC	172
TRAV34	AGAACTGGAGCAGAGTCCTC	104	ATCTCACCATAAACTGCACG	173
TRAV35	GGTCAACAGCTGAATCAGAG	105	ACCTGGCTATGGTACAAGC	174
TRAV36	GAAGACAAGGTGGTACAAAGC	106	ATCTCTGGTTGTCCACGAG	175
TRAV38-1	GCACATATGACACCAGTGAG	107	CAGCAGGCAGATGATTCTC	176
TRAV39	CTGTTCTGAGCATGCAG	108	TCAACCACTTCAGACAGACTG	177
TRAV40	GCATCTGTGACTATGAAGTGC	109	GGAGGCGGAAATATTAAAGAC	178
TRAV41	AATGAAGTGGAGCAGAGTCC	110	TTGTTTATGCTGAGCTCAGG	179
TRAC	GACCAGCTTGACATCACAG	111	TGTTGCTCTTGAAGTCCATAG	180
TRBV2	TCGATGATCAATTCTCAGTTG	112	TTCACCTCTGAAGATCCGGTC	181
TRBV3-1	CAAAATACCTGGTCACACAG	113	AATCTTCACATCAATTCCTTG	182
TRBV4-1	TCGCTTCTCACCTGAATG	114	CCTGCAGCCAGAAGACTC	183
TRBV5-1	GATTCTCAGGKCKCCAGTTC	115	CTTGAGCTGGRSGACTC	184
TRBV5-5	GTACCAACAGGYCCTGGGT	116	TCTGAGCTGAATGTGAACG	185
TRBV6-1	ACTCAGACCCCAAAATTC	117	GTGTRCCCAGGATATGAACC	186
TRBV6-4	ACTGGCAAAGGAGAAGTCC	118	TGGTTATAGTGTCTCCAGAGC	187
TRBV7-1	TRTGATCCAATTTTCAGGTCA	119	TCYACTCTGAMGWTCAGCG	188
TRBV7-4	GSWTCTYTGAGARAGGCC	120	TGRMGATYCACGCGACA	189
TRBV9	GATCACAGCAACTGGACAG	121	GTACCAACAGAGCCTGGAC	190
TRBV10-1	TGTWCTGGTATCGACAAGACC	122	TCCYCCTCACTCTGGAGTC	191
TRBV11-1	CGATTTTCTGCAGAGACGC	123	GACTCCACTCTCAAGATCCA	192
TRBV12-3	ARGTGACAGARATGGGACAA	124	CYACTCTGARGATCCAGCC	193
TRBV13	AGCGATAAAGGAAGCATCC	125	CATTCTGAACTGAACATGAGC	194
TRBV14	CCAACAATCGATTCTTAGCTG	126	ATTCTACTCTGAAGGTGCAGC	195
TRBV15	AGTGACCCTGAGTTGTTCTC	127	ATAACTTCCAATCCAGGAGG	196
TRBV16	GTCTTTGATGAAACAGGTATGC	128	GAAAGATTTTCAGCTAAGTGCC	197

[0192]

TRBV17	CAGACCCCCAGACACAAG	129	TGTTCACTGGTACCGACAG	198
TRBV18	CATAGATGAGTCAGGAATGCC	130	CGATTTTCTGCTGAATTTC	199
TRBV19	AGTTGTGAACAGAATTTGAACC	131	TTCCTCTCACTGTGACATCG	200
TRBV20-1	AAGTTTCTCATCAACCATGC	132	ACTCTGACAGTGACCATGC	201
TRBV23-1	GCGATTCTCATCTCAATGC	133	GCAATCCTGTCCTCAGAAC	202
TRBV24-1	CCTACGGTTGATCTATTACTCC	134	GATGGATACAGTGTCTCTCGA	203
TRBV25-1	ACTACACCTCATCCACTATTCC	135	CAGAGAAGGGAGATCTTTCC	204
TRBV27	TGGTATCGACAAGACCCAG	136	TTCYCCCTGATYCTGGAGTC	205
TRBV29-1	TTCTGGTACCGTCAGCAAC	137	TCTGACTGTGAGCAACATGAG	206
TRBV30	TCCAGCTGCTCTTCTACTCC	138	AGAATCTCTCAGCCTCCAGAC	207
TRBC	TAGAACTGGACTTGACAGCG	139	TTCTGATGGCTCAAACACAG	208

[0193] 这些阳性PCR产物被纯化并用作模板,用于染料终止子测序。将包含0.5μM TRAC或TRBC内部引物的每种反应混合物添加到含有约7μl纯化的PCR产物的96孔板中(约20μl总量/孔),并对反应进行PCR热循环。通过乙醇沉淀纯化延伸测序产物,样品用于毛细管电泳测序。通过IMGT/V-QUEST分析来自TCRα和TCRβ板的序列,IMGT/V-QUEST是一种用于免疫球蛋白和T细胞受体核苷酸序列的综合比对工具,可从国际ImMunoGeneTics **信息系统® (IMGT®)**主页在线获得。简而言之,将每个测序孔的核苷酸序列作为T细胞受体(TR)核苷酸序列输入IMGT/V-QUEST在线工具,IMGT/V-QUEST通过比对输入序列与IMGT参考目录鉴定出CDR3区域;V、D和J基因;以及等位基因。在已测序的克隆中,选择最大共表达的TCRα和TCRβ序列并用于生成TCR慢病毒构建体。

[0194] 结果

[0195] 在Jurkat细胞(初步筛选)和PBMC(二次筛选)中检查了表达和功能活性的经鉴定和测序的克隆(即,HPV特异性TCR氨基酸序列)在下表13所示。

[0196] 表13:HPV特异性TCR序列

[0197]

HPV16 抗原	表位	HLA 限制性	TCRα 基因	TCRβ 基因	CDR3 序列 (α/β)
E2	TLQDVSLEVYL (SEQ ID NO. 3)	A*02:01	TRAV38- 01*03		CDR3α 序列: CAFTYGGSQGNLIF

[0198]

			TRAJ42-01		(SEQ ID NO. 25)
				TRBV2*01	CDR3 β 序列: CASRASVGVGTGELFF (SEQ ID NO. 26)
				TRBJ2-2*01	
				TRBD1*01	
E5	NLDTASTTL (SEQ ID NO. 1)	C*05:01 & C*08:02	TRAV19-01		CDR3 α 序列: CALSEGGGSQGNLIF (SEQ ID NO. 13)
			TRAJ42-01		
				TRBV7-6*01	CDR3 β 序列: CASSPELAGPQETQYF (SEQ ID NO. 14)
				TRBJ2-5*01	
				TRBD2*01	
E6	AFRDLICIVY (SEQ ID NO. 5)	C*07:02	TRAV19*01		CDR3 α 序列: CALGSSGTYKYI (SEQ ID NO. 39)
			TRAJ40*01		
				TRBV25-1*01	CDR3 β 序列: CASSGPGQGHNPQHF (SEQ ID NO. 40)
				TRBJ1-5*01	
				TRBD1*01	
E6	TIHDIILECV (SEQ ID NO. 4)	A*02:01	TRAV1-2*01		CDR3 α 序列: CAVRDTGYGQNFVF (SEQ ID NO. 31)
			TRAJ26*01		
				TRBV27*01	CDR3 β 序列: CASSPQGRINSPLHF (SEQ ID NO. 32)
				TRBJ1-6*02	
				TRBD1*01	
E6	HDIILECVY (SEQ ID NO. 2)	B*18:01 (B44 super family)	TRAV26-1*01		CDR3 α 序列: CIVRDRSYGQNFVF (SEQ ID NO. 19)
			TRAJ26*01		
				TRBV20-1*01	CDR3 β 序列: CSAREGYRSYF (SEQ ID NO. 20)
				TRBJ2-1*01	
				TRBD1*01	
E6	KQRFHNIRGRWTGRC (SEQ ID NO. 6)	DQB1*03:01 /DRB1*15:01	TRAV13-2*01,		CDR3 α 序列: CAETLGLDQGGKLIF (SEQ ID NO. 43)
			TRAJ23*01		
				TRBV20-1*03	CDR3 β 序列: CSTAGETDTQYF (SEQ ID NO. 44)
				TRBJ2-3*01	
				TRBD2*01	

[0199] 实施例4:TCR慢病毒构建体:

[0200] 合成TCR核苷酸序列并将载体插入物克隆到pLV慢病毒骨架中。插入序列是为了在人组织中表达而优化的密码子。为了人恒定区的部分鼠源化,一些氨基酸被小鼠恒定区替

换。T细胞受体 α 恒定区氨基酸Pro91、Glu92、Ser93、Ser94(参见International ImMunoGeneTics information **system**[®], Accession#X02883|TRAC*01|Homo sapiens) 分别被Ser、Asp、Val、Pro氨基酸替换。T细胞受体 β 恒定区Glu18、Ser22、Phe133、Glu136、Gln139(参见International ImMunoGeneTics information **system**[®], Accession#s M12887|TRBC1*01|Homo sapiens和M12888|TRBC2*01|Homo sapiens) 分别被Lys、Ala、Ile、Ala、His氨基酸替换。对于具有额外链间二硫键的构建体,用半胱氨酸代替 α 链的Thr48和 β 链的Ser57。载体插入物还设计用于编码由弗林蛋白酶-2A自切割肽连接的已鉴定TCR的 α 链和 β 链(每个TCR链的恒定区部分鼠源化)。

[0201] 每个TCR慢病毒构建体的核苷酸序列及其相关特征在表2至11显示。类似地,图3、图4和图6-11分别描述了每个表达的TCR构建体的氨基酸序列及其序列特征。

[0202] 实施例5: Jurkat细胞经工程化以表达来自不同HPV抗原(E2、E5和E6)的1aHPV-TCR并展示抗原识别(初步筛选):

[0203] 通过用TCR pLV载体和包装质粒(pVSV、pMDL和pREV)共转染293T细胞产生TCR慢病毒上清液。转染后两天,收集TCR慢病毒上清液。

[0204] 在96孔板中用慢病毒转导40 μ l中的40,000个Jurkat细胞(感染复数(MOI)为50)。在转导后第3天,通过流式细胞术测量TCR表达来检查转导。

[0205] 进一步证实转导的Jurkat细胞具有工程化TCR的抗原特异性和HLA限制性。简而言之,在R-0(无FBS)培养基中用肽(1 μ g/ml)刺激淋巴样干细胞(LCL)并孵育1小时。然后用完全RPMI培养基在2300rpm洗涤(5x)刺激的抗原呈递LCL,2分钟。然后,将转导的Jurkat细胞(2×10^5 /孔)与等数量的肽脉冲LCL(HLA-匹配或不匹配)在96孔U型底板中在完全培养基中共培养,孵育24小时并通过流式细胞术分析。

[0206] 对于细胞计数分析,用含有2% FBS的PBS(洗涤缓冲液)洗涤细胞,并将沉淀重新悬浮在50 μ L洗涤缓冲液中,其中含有FITC缀合的抗V α 12.1(E5-NLD TCR, clone-6D6.6; Thermofisher)、或PE缀合的抗V β 2(E6-HDI, clone-MPB2D5, Beckman Coulter)、抗V β 11(E6-AFR-TCR, C21; Beckman Coulter)、抗V β 14(E6-TIH-TCR, clone-REA557; Miltenyi Biotec)、或抗V β 22(E2-TLQ-TCR, clone-IMMU 546; Beckman Coulter);和近红外活-死排除染料,然后在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。然后用洗涤缓冲液洗涤细胞两次,在分析前重新悬浮在含有1%多聚甲醛的PBS中。

[0207] 结果

[0208] 到第3天,用E2-TLQ-TCR、E5-NLD-TCR、E6-TIH-TCR慢病毒转导后, Jurkat细胞显示TCR表达,如分别由抗V β 22、V α 12.1、和V β 14抗体所检测的(见图12)。

[0209] 同样,与肽脉冲LCL共孵育后,用E5-NLD-TCR(HLA-C*05:01和C*08:02限制性)和E2-TLQ-TCR(HLA-A*02:01限制性)转导的Jurkat细胞表现出CD69表达(如用抗人CD69抗体, Clone-FN50所检测的)(见图13)。

[0210] 实施例6: 经工程化以表达来自E5抗原的TCR(E5-NLD-TCR)的T细胞显示多功能活性和高功能亲合力(二次筛选)

[0211] 从健康供体中分离人外周血单个核细胞(PBMC)。在转导之前,将PBMC在含有CD3和CD28激动剂的完全培养基中培养2天,所述激动剂用于提供初级、共刺激信号,用于优化和

有效的T细胞活化和扩增。

[0212] 通过向 **RetroNectin**[®] 包被的96孔板 (Takara Bio USA, Inc.; CA, U.S.A.) 添加慢病毒上清液 (至多80-90 μ l/孔) 进行转导。将板在2,000g和32 $^{\circ}$ C下离心2小时。弃去上清液并用PBS洗涤板。添加PBMC (20,000个/孔) 并将板在32 $^{\circ}$ C下以1,500rpm离心10分钟。大约16小时后,将细胞转移到24孔组织培养处理板中,并在IL-2 (200IU/ml) 存在下培养7天。在第8天,用肽脉冲的自体PBMC以2:1的效靶比再刺激转导的T细胞,并在完全RPMI培养基中培养。在第2天以200IU/ml添加IL-2,然后每3天添加一次,直至21天。在再刺激后的第7天和第14天,通过台盼蓝排除法目测计数活的T细胞并用于TCR表达研究和功能测定法。冷冻保存任何剩余的细胞。

[0213] 将转导的T细胞与同源肽抗原在含有莫能菌素、布雷菲德菌素和抗CD107a抗体的R10培养基中孵育。孵育4小时后,用含有2%FBS的PBS (洗涤缓冲液) 洗涤细胞,并将沉淀重新悬浮在洗涤缓冲液中,其中含有FITC缀合的抗CD4和PerCP-Cy5.5缀合的抗CD8抗体的用于IFN γ 分析,或含有PerCP-Cy5.5缀合的抗CD8和PE-Cy7缀合的抗CD4,然后在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。然后用PBS洗涤细胞两次,固定并透化20分钟。然后洗涤细胞并与PE缀合的抗IL-2、Alexa Fluor 700缀合的抗IFN γ 和APC缀合的抗TNF在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。用透化洗涤缓冲液洗涤染色的细胞两次,重新悬浮于含有1%多聚甲醛的PBS中,并通过流式细胞术进行分析。

[0214] 结果

[0215] 数据表明E5-NLD-TCR在PBMC中成功转导 (参见图14)。此外,转导的CD8⁺T细胞与用相同肽刺激的未转导的细胞相比,显示更高的CD107、IFN γ 、TNF α 和IL-2表达 (参见图15)。转导的CD4⁺T细胞表现出与CD8⁺T细胞相当的TNF α 和IL-2表达。然而,CD4⁺T细胞中的IFN γ 和CD107明显较低,这表明CD8共同受体在靶标结合中的贡献。

[0216] 实施例7:经工程化以表达来自E5抗原的TCR (E5-NLD-TCR) 的T细胞显示高功能亲合力 (二次筛选)

[0217] 在含有莫能菌素和布雷菲德菌素的R10培养基中,在37 $^{\circ}$ C、6.5% CO₂条件下用HLA匹配的LCL刺激转导和未转导的T细胞4小时,所述LCL用不同浓度的同源抗原肽脉冲 (即, (10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰, 10⁻¹¹, 10⁻¹²和10⁻¹³ mole/L))。然后洗涤细胞并将沉淀重新悬浮在含有FITC缀合的抗CD4和PerCP-Cy5.5缀合的抗CD8抗体的洗涤缓冲液中。在4 $^{\circ}$ C下与缀合抗体孵育30分钟后,洗涤、固定并透化细胞20分钟。然后洗涤细胞并与PE-抗-IFN γ 在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。将染色的细胞进一步洗涤并重新悬浮在含有1%多聚甲醛的PBS中,通过流式细胞术进行分析。

[0218] 结果

[0219] 如图16所示,在用HLA匹配 (C*05:01和C*08:02)、脉冲的LCL刺激的E5-NLD-lenti-转导的PBMC中诱导了IFN γ 表达。值得注意的是,CD8⁺T细胞显示识别用低至10pmol/L的NLD肽 (SEQ ID NO.1) 脉冲的LCL;基本上证明了功能亲合力高于介导肿瘤消退的其他基因疗法试验中使用的TCR基因工程化的T细胞 (Draper等人, Clin Cancer Res 21:4431-4439, 2015; Doran等人, Journal of Clinical Oncology 2019 37:30, 2759-2768)。

[0220] 实施例8:经工程化以表达来自E2抗原的TCR (E5-TLQ-TCR) 的T细胞特异性识别并杀伤HLA-A2+HPV-16+肿瘤细胞。(体外细胞溶解)

[0221] E2-TLQ-TCR-T细胞介导的肿瘤细胞系的细胞溶解,效靶比(E/T)为10:1和5:1。简而言之, 2×10^4 个靶细胞每孔(CaSki (HPV⁺)和SCC70 (HPV⁻))接种并过夜培养(17小时)。当细胞指数接近平台期时以指定的比例添加效应T细胞(E2-TLQ-TCR-T细胞)(参见图17),共培养约4天以评估随时间推移的细胞裂解(cytolysis)。也包括作为对照的IFN γ 处理的(100 μ /ml)靶细胞;将IFN γ 添加到靶细胞培养物中,持续24小时,并在测定法前用完全RPMI培养基洗涤培养物。

[0222] 每15分钟通过实时细胞分析、通过每个孔中贴壁细胞的电阻抗评估靶细胞裂解,直至实验结束。结果报告为细胞指数值。

[0223] 用E2-TLQ-TCR-T细胞(图17,A)和“未转导的”对照T细胞(图17,B)攻击CaSki细胞系(HPV16⁺;HLA-A*02:01⁺)。E2-TLQ-TCR-T细胞(HLA-A*02:01限制性)诱导HPV16⁺癌细胞系(CaSki)的细胞溶解,如添加E2-TLQ-TCR-T细胞后细胞指数的下降所示。观察到与未处理相比,IFN γ 处理的靶(CaSki)细胞有更大的细胞溶解,这可能与增强的抗原加工和MHC分子的表达相关。然而,当以相同的效靶比添加时,未转导的T细胞未显示出细胞溶解。

[0224] 用E2-TLQ-TCR T细胞和未转导的T细胞(UT)攻击对照细胞系SCC70 (HPV16⁻和HLA-A*02:01⁺)。10:1效靶比的E2-TLQ-T细胞诱导抗原特异性细胞溶解,而在HPV16⁻细胞系(SCC70)中未观察到细胞溶解。(图17,C)

[0225] 通过引用并入

[0226] 本文提及的所有出版物、专利、专利申请和序列登录号均通过引用整体并入本文,就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体且单独地指示通过引用并入一样。在冲突的情况下,以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0227] 等同物

[0228] 已经描述了本发明的多个实施方案。然而,应当理解,在不背离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种修改。因此,其他实施方案在以下权利要求的范围内。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

[0229] 本领域技术人员将认识到、或能够仅使用常规实验来确定本文描述的本发明的特定实施方案的许多等同实施方案。此类等同实施方案旨在包括在以下权利要求中。

序列表

<110>昆士兰医学研究所理事会

<120>用于靶向HPV感染细胞的组合物和方法

<130> QAH-02325

<140>

<141>

<150> 62/993,442

<151> 2020-03-23

<160> 233

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 1

Asn Leu Asp Thr Ala Ser Thr Thr Leu

1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 2

His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val Tyr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 3

Thr Leu Gln Asp Val Ser Leu Glu Val Tyr Leu

1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 4

Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys Val

1 5 10

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 5

Ala Phe Arg Asp Leu Cys Ile Val Tyr

1 5

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 6

Lys Gln Arg Phe His Asn Ile Arg Gly Arg Trp Thr Gly Arg Cys

1 5 10 15

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 7

Trp Pro Thr Thr Pro Pro Arg Pro Ile

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 8

Tyr Leu His Asn Arg Leu Val Val Phe

1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 9

Ala Leu Asp Gly Asn Leu Val Ser Met Asp Val

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 18

<400> 10

Thr Val Leu Glu Leu Thr Glu Val Phe Glu Phe

1 5 10

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 18

<400> 11

Ser Pro Ala Thr Ala Phe Thr Val Tyr

1 5

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> 人乳头瘤病毒 16

<400> 12

Val Gln Ser Thr His Val Asp Ile Arg Thr Leu Glu Asp Leu Leu Met

1 5 10 15

Gly Thr Leu

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 13

Cys Ala Leu Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 14

Cys Ala Ser Ser Pro Glu Leu Ala Gly Pro Gln Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 15

Cys Ala Val Ser Asp Arg His Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 16

Cys Ala Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Arg His Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 17

Cys Ala Ser Glu Gly His Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 18

Cys Ala Ser Ser Thr Glu Ala Gly Gly Pro Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 19

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 19

Cys Ile Val Arg Asp Arg Ser Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 20

Cys Ser Ala Arg Glu Gly Tyr Arg Ser Tyr Phe

1 5 10

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 21

Cys Ala Arg Gly Leu Glu Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 22

Cys Ala Thr Ser Val Arg Gly Thr Gln Pro Gln His Phe Phe

1 5 10

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 23

Cys Ala Leu Ser Glu Arg Gly Ser Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe

1 5 10 15

<210> 24

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 24

Cys Ala Ser Ser Ser Gly Glu Lys Gly Gln Gly Ala Pro Val Ser Ser

1 5 10 15

Tyr Glu Gln Tyr Phe Phe

20

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 25

Cys Ala Phe Thr Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 26

Cys Ala Ser Arg Ala Ser Val Gly Val Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 27

Cys Ala Leu Ser Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 28

Cys Ala Ser Ser Glu Gly Val Gly Gln Arg Asp Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 29

Cys Ala Ala Ser Trp Glu Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 30

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 30

Cys Ala Ser Arg Gly Gln Gly Val Tyr Arg Ser Ser Tyr Asn Glu Gln

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 31

Cys Ala Val Arg Asp Thr Gly Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe

1 5 10

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 32

Cys Ala Ser Ser Pro Gln Gly Arg Ile Asn Ser Pro Leu His Phe

1 5 10 15

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 33

Cys Ile Leu Ser Ala His Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 34

Cys Ala Ser Ser Gln Gly Gly Leu Asn Ser Pro Leu His Phe

1 5 10

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 35

Cys Ala Met Arg Val Ala Glu Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 36

Cys Ala Ser Ser Pro Trp Gly Arg Gly Gly Ser Pro Leu His Phe
1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 37

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

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 38

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

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 39

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

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 40

Cys Ala Ser Ser Gly Pro Gly Gln Gly His Asn Gln Pro Gln His Phe
1 5 10 15

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 41

Cys Ala Met Arg Glu Ala Asn Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 42

Cys Ala Ser Ser Phe Leu Val Leu Ala Val Ser Tyr Asn Glu Gln Phe

1 5 10 15

Phe

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 43

Cys Ala Glu Thr Leu Gly Leu Asp Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 44

Cys Ser Thr Ala Gly Glu Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 45

Cys Ala Thr Asp Glu Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 46

Cys Ser Val Glu Trp Thr Ser Gly Ser Gly Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 47

Cys Ala Thr Asp Ala Gly Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 48

Cys Ala Ser Ser Leu Glu Pro Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 49

Cys Ala Thr Asp Glu Gly Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 50

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 50

Cys Ala Ser Ser Trp Asp Thr Gly Thr Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 51

Cys Ala Phe Pro Ser Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe

1 5 10

<210> 52

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 52

Cys Ala Ser Thr Ala Gly Thr Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 53

<211> 9395

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸

<400> 53

aagcttaatg tagtcttatg caatactctt gtagtcttgc aacatggtaa cgatgagtta

60

gcaacatgcc	ttacaaggag	agaaaaagca	ccgtgcatgc	cgattggtgg	aagtaaggtg	120
gtacgatcgt	gccttattag	gaaggcaaca	gacgggtctg	acatggattg	gacgaaccac	180
tgaattgccg	cattgcagag	atattgtatt	taagtgccta	gctcgataca	taaacgggtc	240
tctctggtta	gaccagatct	gagcctggga	gctctctggc	taactaggga	accactgct	300
taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgc	tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tgttgtgtga	360
ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	ttagtcagtg	tggaaaatct	ctagcagtgg	420
cgcccgaaca	gggacttgaa	agcgaaaggg	aaaccagagg	agctctctcg	acgcaggact	480
cggcttgctg	aagcgcgcac	ggcaagaggc	gaggggcggc	gactggtgag	tacgccaaaa	540
attttgacta	gcggaggcta	gaaggagaga	gatgggtgcg	agagcgtcag	tattaagcgg	600
gggagaatta	gatcgcgatg	ggaaaaaatt	cggttaaggc	cagggggaaa	gaaaaaatat	660
aaattaaaac	atatagtatg	ggcaagcagg	gagctagaac	gattcgcagt	taatcctggc	720
ctgttagaaa	catcagaagg	ctgtagacaa	atactgggac	agctacaacc	atcccttcag	780
acaggatcag	aagaacttag	atcattatat	aatacagtag	caaccctcta	ttgtgtgcat	840
caaaggatag	agataaaaaga	caccaaggaa	gcttttagaca	agatagagga	agagcaaaac	900
aaaagtaaga	ccaccgcaca	gcaagcggcc	gctgatcttc	agacctggag	gaggagatat	960
gagggacaat	tggagaagtg	aattatataa	atataaagta	gtaaaaattg	aaccattagg	1020
agtagcacc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgctgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctggtata	gtgcagcagc	agaacaat	1200
gctgagggct	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcatcaagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattattgg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtaggttt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	accacactcc	caaccccgag	gggacccgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaaggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcgggttaact	tttaaaaagaa	aaggggggat	tggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaaattcaa	1920
aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaaccc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gcccctgcct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgttaaactc	2040
ccactaacgt	agaaccacaga	gatcgtgcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catgcccac	agtcgccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgccg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400

cggttatgg	cccttgcgtg	ccttgaatta	cttccacgcc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaaagtggg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gcccccttcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctggtggc	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	catttaaaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggccaa	2700
gatctgcaca	ctggtatttc	ggttttttggg	gccgcggggc	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctgggagg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcacca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgcttc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagttct	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggt	ggggggagg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaatttgc	cctttttgag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtggttc	aaagtttttt	tcttccattt	3300
cagggtgtcg	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttgat	3360
ccgccgccac	catgggcaca	agcctgctgt	gttgggtcgt	gctgggcttt	ctgggcacag	3420
atcatacagg	cgccggtgtc	agccagtctc	ctcgtacaa	agtgaccaag	cgcgacagg	3480
atgtggccct	gagatgcgat	cctatctctg	gccacgtgtc	cctgtactgg	tacagacagg	3540
ctctcggaca	gggccccgag	ttcctgacct	acttcaatta	cgaggcccag	caggacaaga	3600
gcggcctgcc	taacgataga	ttcagcgccg	aaagaccgga	gggcagcatc	agcacactga	3660
ccatccagag	aaccgagcag	agggacagcg	ccatgtacag	atgtgccagc	tctcctgaac	3720
tggccggacc	tcaagagaca	cagtacttcg	gccctggcac	cagactgctg	gtgctggaag	3780
atctgaacaa	ggtgttccct	ccagaggtgg	ccgtgttcga	gccttctaag	gccgagattg	3840
cccacacaca	gaaagccaca	ctcgtgtgcc	tggccaccgg	cttttttccc	gatcacgtgg	3900
aactgtcttg	gtgggtcaac	ggcaaagagg	tgcacagcgg	cgtctgtacc	gatcctcagc	3960
ctctgaaaga	gcagcccgtc	ctgaacgaca	gcagatactg	cctgagcagc	agactgagag	4020
tgtccgccac	cttctggcag	aaccccagaa	accacttcag	atgccaggtg	cagttctacg	4080
gcctgagcga	gaacgatgag	tggaccagg	atagagccaa	gcctgtgaca	cagatcgtgt	4140
ctgccgaagc	ctggggcaga	gccgattgtg	gaattaccag	cgccagctac	catcaggggc	4200
tgctgtctgc	cacaatcctg	tacgagattc	tgctgggcaa	agccactctg	tacgccgtgc	4260
tgggtgtctg	cctggtgctg	atggccatgg	tcaagcgga	ggacttcaga	gccaaagat	4320
ccggctccgg	cgcaccgggtg	aaacagactt	tgaattttga	ccttctcaag	ttggcaggag	4380
acgttgagtc	caaccctggg	cccattgtga	cagccagcct	gctgagagcc	gtgatcgctt	4440
ctatctgtgt	ggtgtccagc	atggctcaga	aagtgcaca	ggcccagacc	gagatcagcg	4500
tggtggaana	agaagatgtg	accctggact	gcgtgtacga	gacacgggac	accacctact	4560
acctgttttg	gtacaagcag	cctcctagcg	gcgagctggt	gttctgatc	agacggaaca	4620
gcttcgacga	gcagaacgag	atctccggcc	ggtacagctg	gaacttcag	aagtccacca	4680
gcagcttcaa	cttcaccatc	accgcctctc	aggtggtgga	ctccgccgtg	tatttttgcg	4740

ccctgtctga	aggcggcgga	agccagggca	atctgatctt	tggcaagggc	accaagctga	4800
gcgtgaagcc	caacattcag	aaccccgatc	ctgccgtgta	ccagctgaga	gacagcaaga	4860
gcagcgacaa	gtccgtgtgt	ctgttcaccg	acttcgacag	ccagaccaac	gtgtcccaga	4920
gcaaggacag	cgacgtgtac	atcaccgata	agtgcgtgct	ggacatgcgg	agcatggact	4980
tcaagagcaa	cagcgccgtg	gcctgggtcca	acaagagcga	tttcgcctgc	gccaacgcct	5040
tcaacaacag	cattatcccc	gaggacacat	tcttccccag	ctccgatgtg	ccctgcgacg	5100
tgaagctggt	cgagaagtcc	tttgagacag	acaccaacct	gaatttccag	aacctgtccg	5160
tgatcggctt	cagaatcctg	ctgctgaaag	tggccggctt	caacctgctg	atgaccctga	5220
gactctggtc	cagctaatga	gtcgacaatc	aacctctgga	ttacaaaatt	tgtgaaagat	5280
tgactggtat	tcttaactat	gttgctcctt	ttacgctatg	tggatacgct	gctttaatgc	5340
ctttgtatca	tgctattgct	tcccgtatgg	ctttcatttt	ctcctccttg	tataaatcct	5400
ggttgctgtc	tctttatgag	gagttgtggc	ccgttgctcg	gcaacgtggc	gtggtgtgca	5460
ctgtgtttgc	tgacgcaacc	cccactgggt	ggggcattgc	caccacctgt	cagctccttt	5520
ccgggacttt	cgctttcccc	ctccctattg	ccacggcgga	actcatcgcc	gcctgccttg	5580
cccgtgctg	gacaggggct	cggctgttgg	gcactgacaa	ttccgtgggtg	ttgtcgggga	5640
agctgacgtc	ctttccatgg	ctgctcgctt	gtgttgccac	ctggattctg	cgcgggacgt	5700
ccttctgcta	cgccccctcg	gccctcaatc	cagcggacct	tccttcccgc	ggcctgctgc	5760
cggctctgcg	gcctcttccg	cgtcttcgcc	ttcgccctca	gacgagtcgg	atctcccttt	5820
gggcccgcctc	cccgcctgga	attcgagctc	ggtaccttta	agaccaatga	cttacaaggc	5880
agctgtagat	cttagccact	ttttaaaaga	aaagggggga	ctggaagggc	taattcactc	5940
ccaacgaaga	caagatctgc	tttttgcttg	tactgggtct	ctctggttag	accagatctg	6000
agcctgggag	ctctctggct	aactagggaa	cccactgctt	aagcctcaat	aaagcttgcc	6060
ttgagtgcct	caagtagtgt	gtgcccgctt	gttgtgtgac	tctggtaact	agagatccct	6120
cagacccttt	tagtcagtgt	ggaaaatctc	tagcagtagt	agttcatgtc	atcttattat	6180
tcagtattta	taacttgcaa	agaaatgaat	atcagagagt	gagaggaact	tgttttattgc	6240
agcttataat	ggttacaaat	aaagcaatag	catcacaaat	ttcacaaata	aagcattttt	6300
ttcactgcat	tctagtgtg	gtttgtccaa	actcatcaat	gtatcttatc	atgtctggct	6360
ctagctatcc	cgccccctaac	tccgcccatac	ccgcccctaa	ctccgcccag	ttccgcccata	6420
tctccgcccc	atggctgact	aatttttttt	atttatgcag	aggccgaggc	cgcctcggcc	6480
tctgagctat	tccagaagta	gtgaggaggc	ttttttggag	gcctagggac	gtaccaaat	6540
cgccctatag	tgagtcgtat	tacgcgcgct	cactggccgt	cgttttacaa	cgtcgtgact	6600
gggaaaaccc	tggcgttacc	caacttaatc	gccttgccagc	acatccccct	ttcgccagct	6660
ggcgtaatag	cgaagaggcc	cgcaccgatc	gcccttccca	acagttgcgc	agcctgaatg	6720
gcgaatggga	cgcgccctgt	agcggcgcat	taagcgcggc	gggtgtgggtg	gttacgcgca	6780
gcgtgaccgc	tacacttgcc	agcgccctag	cgcccgcctc	tttcgctttc	ttcccttctt	6840
ttctcgccac	gttcgcccgc	tttccccgtc	aagctctaaa	tcggggggctc	ccttttaggt	6900
tccgatttag	tgctttacgg	cacctcgacc	ccaaaaaact	tgattagggt	gatggttcac	6960
gtagtgggcc	atcgccctga	tagacggttt	ttcgcccttt	gacgttgag	tccacgttct	7020
ttaatagtgg	actcttgctc	caaactggaa	caacactcaa	ccctatctcg	gtctattctt	7080

ttgatttata	agggattttg	ccgatttcgg	cctatttggtt	aaaaaatgag	ctgatttaac	7140
aaaaatttaa	cgcgaaat	taacgcttac	aatttaggtg	gcacttttcg		7200
gggaaatgtg	cgcggaaccc	ctatttggtt	atttttctaa	atacattcaa	atatgtatcc	7260
gctcatgaga	caataaccct	gataaatgct	tcaataatat	tgaaaaagga	agagtatgag	7320
tattcaacat	ttccgtgtcg	cccttattcc	cttttttgcg	gcattttgcc	ttcctgtttt	7380
tgctcaccca	gaaacgctgg	tgaaagtaaa	agatgctgaa	gatcagttgg	gtgcacgagt	7440
gggttacatc	gaactggatc	tcaacagcgg	taagatcctt	gagagttttc	gccccgaaga	7500
acgtttttcca	atgatgagca	cttttaaagt	tctgctatgt	ggcgcggtat	tatcccgtat	7560
tgacgccggg	caagagcaac	tcggtcgccc	catacactat	tctcagaatg	acttggttga	7620
gtactcacca	gtcacagaaa	agcatcttac	ggatggcatg	acagtaagag	aattatgcag	7680
tgctgccata	accatgagtg	ataacactgc	ggccaactta	cttctgacaa	cgatcggagg	7740
accgaaggag	ctaaccgctt	ttttgcacaa	catgggggat	catgtaactc	gccttgatcg	7800
ttgggaaccg	gagctgaatg	aagccatacc	aaacgacgag	cgtgacacca	cgatgcctgt	7860
agcaatggca	acaacgttgc	gcaaactatt	aactggcgaa	ctacttactc	tagcttcccc	7920
gcaacaatta	atagactgga	tggaggcgga	taaagttgca	ggaccacttc	tgcgctcggc	7980
ccttccggct	ggctggttta	ttgctgataa	atctggagcc	ggtgagcgtg	ggtctcgcgg	8040
tatcattgca	gcactggggc	cagatggtaa	gccctcccgt	atcgtagtta	tctacacgac	8100
ggggagtcag	gcaactatgg	atgaacgaaa	tagacagatc	gctgagatag	gtgcctcact	8160
gattaagcat	tggttaactgt	cagaccaagt	ttactcatat	atactttaga	ttgatttaaa	8220
acttcatttt	taatttaaaa	ggatctaggt	gaagatcctt	tttgataatc	tcatgaccaa	8280
aatcccctaa	cgtgagtttt	cgttccactg	agcgtcagac	cccgtagaaa	agatcaaagg	8340
atcttcttga	gatccttttt	ttctgcgcgt	aatctgctgc	ttgcaaacaa	aaaaaccacc	8400
gctaccagcg	gtggtttgtt	tgccggatca	agagctacca	actctttttc	cgaaggtaac	8460
tggttccagc	agagcgcaga	taccaaatac	tgttcttcta	gtgtagccgt	agttaggcca	8520
ccacttcaag	aactctgtag	caccgcctac	atacctcgct	ctgctaatac	tgttaccagt	8580
ggctgctgcc	agtggcgata	agtcgtgtct	taccgggttg	gactcaagac	gatagttacc	8640
ggataaggcg	cagcggtcgg	gctgaacggg	gggttcgtgc	acacagccca	gcttgagcgc	8700
aacgacctac	accgaactga	gatacctaca	gcgtgagcta	tgagaaagcg	ccacgcttcc	8760
cgaagggaga	aaggcggaca	ggtatccggt	aagcggcagg	gtcggaacag	gagagcgcac	8820
gagggagctt	ccagggggaa	acgcctggta	tctttatagt	cctgtcgggt	ttgccacctt	8880
ctgacttgag	cgtcgatttt	tgtgatgctc	gtcagggggg	cggagcctat	ggaaaaacgc	8940
cagcaacgcg	gcctttttac	ggttcctggc	cttttgctgg	ccttttgctc	acatgttctt	9000
tcctgcgtta	tcccctgatt	ctgtggataa	ccgtattacc	gcctttgagt	gagctgatac	9060
cgctcgcggc	agccgaacga	ccgagcgcag	cgagtcagtg	agcgaggaag	cggaagagcg	9120
cccaatacgc	aaaccgcctc	tccccgcgcg	ttggccgatt	cattaatgca	gctggcacga	9180
caggtttccc	gactggaaaag	cgggcagtg	gcgcaacgca	attaatgtga	gttagctcac	9240
tcattaggca	ccccaggett	tacactttat	gcttccggct	cgtatgttgt	gtggaattgt	9300
gagcggataa	caatttcaca	caggaaacag	ctatgaccat	gattacgcca	agcgcgcaat	9360
taaccctcac	taaagggaac	aaaagctgga	gctgc			9395

<210> 54

<211> 9386

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸

<400> 54

aagcttaatg tagtcttatg caatactctt gtagtcttgc aacatggtaa cgatgagtta	60
gcaacatgcc ttacaaggag agaaaaagca ccgtgcatgc cgattgggtg aagtaagggtg	120
gtacgatcgt gccttattag gaaggcaaca gacgggtctg acatggattg gacgaaccac	180
tgaattgccg cattgcagag atattgtatt taagtgccta gctcgataca taaacgggtc	240
tctctggta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct	300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgtc tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga	360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtg	420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaagagg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact	480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa	540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgag agagcgtcag tattaagcgg	600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc cagggggaaa gaaaaatat	660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc	720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag	780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat	840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac	900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat	960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg	1020
agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaagag cagtgggaat	1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcgtcaat	1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctgggtata gtgcagcagc agaacaattt	1200
gctgagggtc attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca	1260
gctccaggca agaattcctg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat	1320
ttgggggttg tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ctttggaatg ctagttggag	1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cagcactgg atggagtggg acagagaaat	1440
taacaattac acaagcttaa tactctctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat	1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtagggtt	1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt	1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggccgaag gaatagaaga	1740
agaagggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacgat ctcgacggt	1800
tcggttaaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt	1860
agacataata gcaacagaca tacaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaattcaa	1920

aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaaccc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatatc	aaaaggactc	gcccctgcct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgtaaactc	2040
ccactaacgt	agaaccacaga	gatcgctgcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catcgcccac	agtccccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagt	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
aggggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgcg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgctg	ccttgaatta	cttccacgcc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaaagtgg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctggtggc	accttcgcgc	ctgtctcgt	gctttcgata	agtctctagc	catttaaaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggcca	2700
gatctgcaca	ctggtatttc	ggttttttgg	gccgcgggcg	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctggggcgg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgttcc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagtctt	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggt	ggggggaggg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaatttgc	cctttttgag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtgggtc	aaagtttttt	tcttccattt	3300
cagggtgtcgt	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttgat	3360
ccgccccac	catgctgctg	ctcctgctgc	ttctcggccc	tggaatttct	ctgctgctgc	3420
ctggatctct	ggccggctct	ggacttgag	ctgtggtgtc	tcagcacccc	tcttgggtca	3480
tctgcaagag	cggcaccagc	gtgaagatcg	agtgcagaag	cctggacttc	caggccacca	3540
ccatgttctg	gtacagacag	ttccccaagc	agagcctgat	gctgatggcc	acctctaacg	3600
agggcagcaa	ggccacatat	gagcagggcg	tcgagaagga	caagttcctg	atcaaccacg	3660
ccagcctgac	actgagcacc	ctgacagtga	caagcgccca	tcctgaggac	agcagcttct	3720
acatctgcag	cgccagagag	ggctacagaa	gctactttgg	ccctggcacc	agactgaccg	3780
tgctggaaga	tctgaagaac	gtgttccac	ctgaggtggc	cgtgttcgag	ccttctaagg	3840
ccgagattgc	ccacacacag	aaagccacac	tcgtgtgcct	ggccaccggc	ttttttcccg	3900
atcacgtcga	actgtcttgg	tgggtcaacg	gcaaagaggt	gcacagcggc	gtctgtaccg	3960
atcctcagcc	tctgaaagag	cagcccgtc	tgaacgacag	cagatactgc	ctgagcagca	4020
gactgagagt	gtccgccacc	ttctggcaga	accccagaaa	ccacttcaga	tgccaggtgc	4080
agttctacgg	cctgagcgag	aacgatgagt	ggaccagga	tagagccaag	cctgtgacac	4140
agatcgtgtc	tgccgaagcc	tggggcagag	ccgattgtgg	aattaccagc	gccagctacc	4200
atcagggcgt	gctgtctgcc	acaatcctgt	acgagatcct	gctgggcaaa	gccactctgt	4260

acgccgtgct	ggtgtctgcc	ctggtcctga	tggtatggt	caagagaaag	gacagccggg	4320
gccgggcca	gcggtccggc	tccggcgcac	cggtgaaaca	gactttgaat	tttgaccttc	4380
tcaagttggc	aggagacgtt	gagtccaacc	ctggggcccat	gagactggtg	gccagagtga	4440
ccgtgttcct	gaccttcggc	accatcatcg	acgccaagac	aaccagcct	cctagcatgg	4500
attgtgccga	gggcagagcc	gccaacctgc	cttgtaatca	cagcaccatc	agcggcaacg	4560
agtacgtgta	ctggtacaga	cagatccact	ctcagggccc	tcagtacatc	atccacggcc	4620
tgaagaacaa	cgagacaaac	gagatggcca	gcctgatcat	caccgaggac	agaaagagca	4680
gcaccctgat	cctgcctcac	gccacactga	gagataccgc	cgtgtactac	tgcatcgtgc	4740
gggacagaag	ctacggccag	aacttcgtgt	ttggccctgg	caccagactg	agcgtgctgc	4800
cctatatattca	gaaccccgat	ccagccgtgt	accagctgag	agacagcaag	tccagcgaca	4860
agagcgtgtg	cctgttcacc	gacttcgaca	gccagacca	cgtgtcccag	agcaaggaca	4920
gcgacgtgta	catcaccgat	aagtgcgtgc	tgacatgcg	gagcatggac	ttcaagagca	4980
acagcgccgt	ggcctgggtcc	aacaagagcg	atttcgcctg	cgccaacgcc	ttcaacaaca	5040
gcattatccc	cgaggacaca	ttcttcccc	gctccgatgt	gccctgcgac	gtgaagctgg	5100
tggaagagag	cttcgagaca	gacaccaacc	tgaacttcca	gaacctgagc	gtgatcggct	5160
tccgcatacct	gctgctgaaa	gtggccggct	tcaacctgct	gatgaccctg	agactgtggt	5220
ccagctaattg	agtcgacaat	caacctctgg	attacaaaat	ttgtgaaaga	ttgactggta	5280
ttcttaacta	tgttgctcct	tttacgctat	gtggatacgc	tgctttaatg	cctttgtatc	5340
atgctatttg	ttcccgatg	gctttcattt	tctcctcctt	gtataaatcc	tggttgctgt	5400
ctctttatga	ggagtgtgtg	cccgttgtca	ggcaacgtgg	cgtggtgtgc	actgtgtttg	5460
ctgacgcaac	ccccactggt	tggggcattg	ccaccacctg	tcagtcctt	tccgggactt	5520
tcgctttccc	cctccctatt	gccacggcgg	aactcatcgc	cgccctgcctt	gcccgtgct	5580
ggacaggggc	tcggctgttg	ggcactgaca	attccgtggt	gttgctgggg	aagctgacgt	5640
cctttccatg	gctgctcgcc	tgtgttgcca	cctggattct	gcgcgggacg	tccttctgct	5700
acgtcccttc	ggccctcaat	ccagcggacc	ttccttccc	cggcctgctg	ccggctctgc	5760
ggcctcttcc	gcgtcttcgc	cttcgccctc	agacgagtcg	gatctccctt	tgggccgcct	5820
ccccgcctgg	aattcgagct	cgttacctt	aagaccaatg	acttacaagg	cagctgtaga	5880
tcttagccac	tttttaaaag	aaaagggggg	actggaagg	ctaattcact	ccaacgaag	5940
acaagatctg	ctttttgctt	gtactgggtc	tctctgggta	gaccagatct	gagcctggga	6000
gctctctggc	taactagga	accactgct	taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgt	6060
tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tgttgtgtga	ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	6120
ttagtcagtg	tgaaaaatct	ctagcagtag	tagttcatgt	catcttatta	ttcagtattt	6180
ataacttgca	aagaaatgaa	tatcagagag	tgagaggaa	ttgtttattg	cagcttataa	6240
tggttacaaa	taaagcaata	gcatcacaaa	tttcacaaat	aaagcatttt	tttactgca	6300
ttctagttgt	ggtttgtcca	aactcatcaa	tgtatcttat	catgtctggc	tctagctatc	6360
ccgcccctaa	ctccgccc	cccgccccta	actccgccc	gttccgccc	ttctccgccc	6420
catggctgac	taattttttt	tatttatgca	gaggccgagg	ccgcctcggc	ctctgagcta	6480
ttccagaagt	agtgaggagg	cttttttgga	ggcctagga	cgtacccaat	tcgccctata	6540
gtgagtcgta	ttacgcgcgc	tcactggccg	tcgttttaca	acgtcgtgac	tgggaaaacc	6600

ctggcggttac	ccaacttaat	cgcccttgacg	cacatccccc	tttcgccagc	tggcgtaata	6660
gcgaagaggc	ccgcaccgat	cgcccttccc	aacagttgcg	cagcctgaat	ggcgaatggg	6720
acgcgccctg	tagcggcgca	ttaagcgcgg	cgggtgtggt	ggttacgcgc	agcgtgaccg	6780
ctacacttgc	cagcgcctta	gcgcccgcctc	ctttcgcttt	cttcccttcc	tttctcgcca	6840
cgttcgccgg	ctttccccgt	caagctctaa	atcggggggct	ccctttaggg	ttccgattta	6900
gtgcttttacg	gcacctcgac	cccaaaaaaac	ttgattaggg	tgatggttca	cgtagtgggc	6960
catcgccctg	atagacgggt	tttcgccctt	tgacgttgga	gtccacgttc	tttaatatgt	7020
gactcttggt	ccaaactgga	acaacactca	accctatctc	ggtctattct	tttgatttat	7080
aagggttttt	gccgatttcg	gcctattggt	taaaaaatga	gctgatttaa	caaaaattta	7140
acgcgaattt	taacaaaaata	ttaacgctta	caatttaggt	ggcacttttc	ggggaaatgt	7200
gcgcggaacc	cctatttggt	tatttttcta	aatacattca	aatatgtatc	cgctcatgag	7260
acaataaacc	tgataaatgc	ttcaataata	ttgaaaaagg	aagagtatga	gtattcaaca	7320
tttccgtgtc	gcccttatct	ccttttttgc	ggcattttgc	cttctgtttt	ttgtctaccc	7380
agaaacgctg	gtgaaagtaa	aagatgctga	agatcagttg	ggtgcacgag	tgggttacat	7440
cgaactggat	ctcaacagcg	gtaagatcct	tgagagtttt	cgccccgaag	aacgttttcc	7500
aatgatgagc	actttttaaag	ttctgctatg	tggcgcggta	ttatcccgtta	ttgacgccgg	7560
gcaagagcaa	ctcggtcgcc	gcatacacta	ttctcagaat	gacttggttg	agtactcacc	7620
agtcacagaa	aagcatctta	cggatggcat	gacagtaaga	gaattatgca	gtgctgccat	7680
aaccatgagt	gataacactg	cggccaactt	acttctgaca	acgatcggag	gaccgaagga	7740
gctaaccgct	tttttgcaca	acatggggga	tcatgtaact	cgcccttgatc	gttggggaacc	7800
ggagctgaat	gaagccatac	caaacgacga	gcgtgacacc	acgatgcctg	tagcaatggc	7860
aacaacgttg	cgcaaacctat	taactggcga	actacttact	ctagcttccc	ggcaacaatt	7920
aatagactgg	atggaggcgg	ataaagtgtc	aggaccactt	ctgcgctcgg	cccttccggc	7980
tggctggttt	attgctgata	aatctggagc	cggtagcgt	gggtctcgcg	gtatcattgc	8040
agcactgggg	ccagatggta	agccctcccc	tatcgtagtt	atctacacga	cggggagtca	8100
ggcaactatg	gatgaacgaa	atagacagat	cgctgagata	ggtgcctcac	tgattaagca	8160
ttggtaactg	tcagaccaag	tttactcata	tatactttag	attgatttaa	aacttcattt	8220
ttaattttaa	aggatctagg	tgaagatcct	ttttgataat	ctcatgacca	aaatccctta	8280
acgtgagttt	tcgttccact	gagcgtcaga	ccccgtagaa	aagatcaaag	gatcttcttg	8340
agatcctttt	tttctgcgcg	taatctgctg	cttgcaaaca	aaaaaaccac	cgctaccagc	8400
ggtggtttgt	ttgccggatc	aagagctacc	aactcttttt	ccgaaggtaa	ctggcttcag	8460
cagagcgcag	ataccaaaata	ctgtttctct	agtgtagccg	tagttaggcc	accacttcaa	8520
gaactctgta	gcaccgccta	catacctcgc	tctgctaate	ctgttaccag	tggctgctgc	8580
cagtggcgat	aagtcgtgtc	ttaccgggtt	ggactcaaga	cgatagttag	cggataaggc	8640
gcagcggtcg	ggctgaacgg	ggggttcgtg	cacacagccc	agcttggagc	gaacgacctt	8700
caccgaactg	agataacctac	agcgtgagct	atgagaaagc	gccacgcttc	ccgaagggag	8760
aaaggcggac	aggtatccgg	taagcggcag	ggtcggaaaca	ggagagcgca	cgagggagct	8820
tccaggggga	aacgcctggt	atctttatag	tcctgtcggg	tttcgccacc	tctgacttga	8880
gcgtcgattt	ttgtgatgct	cgtcaggggg	gcggagccta	tggaaaaacg	ccagcaacgc	8940

ggccttttta	cggttcctgg	ccttttgctg	gccttttgct	cacatgttct	ttcctgcgtt	9000
atccccctgat	tctgtggata	accgtattac	cgcctttgag	tgagctgata	ccgctcgccg	9060
cagccgaacg	accgagcgca	gcgagtcagt	gagcgaggaa	gcggaagagc	gccaataacg	9120
caaaccgcct	ctccccgcgc	gttgccgat	tcattaatgc	agctggcacg	acaggtttcc	9180
cgactggaaa	gcgggcagt	agcgcaacgc	aattaatgtg	agttagctca	ctcattaggc	9240
accccaggct	ttacacttta	tgcttccggc	tcgtatgttg	tgtggaattg	tgagcggata	9300
acaatttcac	acaggaaaaca	gctatgacca	tgattacgcc	aagcgcgcaa	ttaaccctca	9360
ctaaagggaa	caaaagctgg	agctgc				9386

<210> 55

<211> 9398

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸

<400> 55

aagcttaatg	tagtcttatg	caatactctt	gtagtcttgc	aacatggtaa	cgatgagtta	60
gcaacatgcc	ttacaaggag	agaaaaagca	ccgtgcatgc	cgattggtgg	aagtaaggtg	120
gtacgatcgt	gccttattag	gaaggcaaca	gacgggtctg	acatggattg	gacgaaccac	180
tgaattgccg	cattgcagag	atattgtatt	taagtgccta	gctcgataca	taaacgggtc	240
tctctggtta	gaccagatct	gagcctggga	gctctctggc	taactaggga	acccactgct	300
taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgc	tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tgttggtgta	360
ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	ttagtcagt	tggaaaatct	ctagcagtgg	420
cgcccgaaca	gggacttgaa	agcgaaaagg	aaaccagagg	agctctctcg	acgcaggact	480
cggcttgctg	aagcgcgcac	ggcaagaggc	gaggggcggc	gactggtgag	tacgccaaaa	540
attttgacta	gcggaggcta	gaaggagaga	gatgggtgcg	agagcgtcag	tattaagcgg	600
gggagaatta	gatcgcgatg	ggaaaaaatt	cggttaaggc	cagggggaaa	gaaaaaatat	660
aaattaaaac	atatagtatg	ggcaagcagg	gagctagaac	gattcgcagt	taatcctggc	720
ctgttagaaa	catcagaagg	ctgtagacaa	atactgggac	agctacaacc	atcccttcag	780
acaggatcag	aagaacttag	atcattatat	aatacagtag	caaccctcta	ttgtgtgcat	840
caaaggatag	agataaaaaga	caccaaggaa	gcttttagaca	agatagagga	agagcaaaac	900
aaaagtaaga	ccaccgcaca	gcaagcggcc	gctgatcttc	agacctggag	gaggagatat	960
gagggacaat	tggagaagt	aattatataa	atataaagta	gtaaaaattg	aaccattagg	1020
agtagcacc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgctgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctggtata	gtgcagcagc	agaacaattt	1200
gctgagggct	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcatcaagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttaggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440

taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattattgg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtaggttt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	acccacctcc	caaccccgag	gggacccgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaaggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaagaa	aaggggggat	tgggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaaattcaa	1920
aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaaccc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gccccgtcct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgttaaactc	2040
ccactaacgt	agaacccaga	gatcgctgcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catgcccac	agtccccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgccg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgctg	ccttgaatta	cttcacgcc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccg	agcttcgggt	tggaaagtgg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctggtggc	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	cattttaaata	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggcca	2700
gatctgcaca	ctgggtatttc	ggtttttggg	gccgcgggcg	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatgcccccg	2880
ccctgggcgg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgcttc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagtctt	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggtt	ggggggaggg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaaatttg	cctttttgag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtgggtc	aaagtttttt	tcttccattt	3300
caggtgtcgt	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttggat	3360
ccgccccac	catggatacc	tggtcgtgtg	gctgggcat	cttcagcctg	ctgaaagccg	3420
gactgaccga	gcctgaagtg	acccagacac	ctagccacca	agtacacag	atgggccaaag	3480
aagtgatcct	gcgctgcgtg	cccatcagca	accacctgta	cttctactgg	tacagacaga	3540
tcttgggcca	gaaagtggag	ttcctggtgt	ccttctacaa	caacgagatc	agcgagaagt	3600
ccgagatctt	cgacgaccag	ttcagcgtgg	aaagaccgga	cggcagcaac	ttcacctga	3660
agatcagaag	caccaagctg	gaggacagcg	ccatgtactt	ttgcgccagc	agagcctctg	3720
tcggcgttgg	aacaggcgag	ctgttttttcg	gcgagggcag	cagactgacc	gtgctggaag	3780

atctgaagaa	cgtgttccca	cctgaggtgg	ccgtgttcga	gccttctaag	gccgagattg	3840
cccacacaca	gaaagccaca	ctcgtgtgcc	tggccaccgg	cttttttccc	gatcacgtgg	3900
aactgtcttg	gtgggtcaac	ggcaaagagg	tgcacagcgg	cgtctgtacc	gacctcagc	3960
cactgaaaga	gcagcccgt	ctgaacgaca	gcagatactg	cctgtcctcc	agactgagag	4020
tgtccgccac	cttctggcag	aaccccagaa	accacttcag	atgccaggtg	cagttctacg	4080
gcctgagcga	gaacgatgag	tggacccagg	atagagccaa	gcctgtgact	cagatcgtgt	4140
ctgccgaagc	ctggggcaga	gccgattgtg	gaattaccag	cgccagctac	catcagggcg	4200
tgctgtctgc	cacaatcctg	tacgagatcc	tgctgggcaa	agccactctg	tacgccgtgc	4260
tggtgtctgc	cctgggtgctg	atggccatgg	tcaagcggaa	ggatagcaga	ggcagagcca	4320
agagatccgg	ctccggcgca	ccggtgaaac	agactttgaa	ttttgacctt	ctcaagttgg	4380
caggagacgt	tgagtccaac	cctggggcca	tgaccagagt	gtctctgctg	tgggccgtcg	4440
tggtgtccac	atgtctggaa	tctggcatgg	cccagaccgt	gacacagagc	cagcctgaga	4500
tgtctgtgca	agaggccgag	acagtgaccc	tgagctgcac	ctacgatacc	agcgagagca	4560
actactacct	gttctggtac	aagcagcctc	ctagccggca	gatgatcctg	gtcatcagac	4620
aagaggccta	taagcagcag	aacgccaccg	agaacagatt	cagcgtgaac	ttccagaagg	4680
ccgccaagag	cttcagcctg	aagatcagcg	atagccagct	gggcgacacc	gccatgtact	4740
tttgcgcctt	tacctacggc	ggcagccagg	gcaatctgat	ctttggcaag	ggcaccaagc	4800
tgagcgtgaa	gccaacatt	cagaaccccc	atcctgccgt	gtaccagctg	agagacagca	4860
agagcagcga	caagagcgtg	tgcctgttca	ccgacttcga	cagccagacc	aacgtgtccc	4920
agagcaagga	cagcgacgtg	tacatcaccg	ataagtgcgt	gctggacatg	cggagcatgg	4980
acttcaagag	caacagcgcc	gtggcctggt	ccaacaagag	cgatttcgcc	tgcgccaacg	5040
ccttcaacaa	cagcattatc	cccgaggaca	cattcttccc	cagctccgat	gtgccctgcg	5100
acgtgaagct	ggtggaaaag	agcttcgaga	cagacaccaa	cctgaatttc	cagaacctgt	5160
ccgtgatcgg	cttcagaatc	ctgctgctga	aagtggccgg	cttcaacctg	ctgatgaccc	5220
tgcgactttg	gagcagctaa	tgagtgcaca	atcaacctct	ggattacaaa	atttgtgaaa	5280
gattgactgg	tattcttaac	tatgttgctc	cttttacgct	atgtggatac	gctgctttaa	5340
tgcccttgta	tcatgctatt	gcttcccgtg	tggttttcat	tttctcctcc	ttgtataaat	5400
cctggttgct	gtctctttat	gaggagtgtg	ggcccgttgt	caggcaacgt	ggcgtggtgt	5460
gcactgtggt	tgctgacgca	acccccactg	gttggggcat	tgccaccacc	tgtcagctcc	5520
tttccgggac	tttcgcttcc	cccctcccta	ttgccacggc	ggaactcatc	gccgcctgcc	5580
ttgcccgtg	ctggacaggg	gctcggctgt	tgggcaactga	caattccgtg	gtgttgctcg	5640
ggaagctgac	gtcctttcca	tggtgtctcg	cctgtgttgc	cacctggatt	ctgcgcggga	5700
cgtccttctg	ctacgtccct	tcggccctca	atccagcgga	ccttcccttc	cgcgccctgc	5760
tgccggctct	gcggcctctt	ccgcgtcttc	gccttcgccc	tcagacgagt	cggatctccc	5820
tttgggccc	ctccccgcct	ggaattcgag	ctcgttacct	ttaagaccaa	tgacttacaa	5880
ggcagctgta	gatcttagcc	acttttttaa	agaaaagggg	ggactggaag	ggctaattca	5940
ctcccaacga	agacaagatc	tgctttttgc	ttgtactggg	tctctctggt	tagaccagat	6000
ctgagcctgg	gagctctctg	gctaactagg	gaaccactg	cttaagcctc	aataaagctt	6060
gccttgagtg	cttcaagtag	tgtgtgcccc	tctgttgtgt	gactctggta	actagagatc	6120

cctcagaccc	ttttagtcag	tgtggaaaat	ctctagcagt	agtagttcat	gtcatcttat	6180
tattcagtat	ttataacttg	caaagaaatg	aatatcagag	agtgagagga	acttgtttat	6240
tgcagcttat	aatgggtaca	aataaagcaa	tagcatcaca	aatttcacaa	ataaagcatt	6300
tttttcaactg	cattctagtt	gtggtttgtc	caaactcatc	aatgtatctt	atcatgtctg	6360
gctctagcta	tcccgcacct	aactccgccc	atcccgcctc	taactccgcc	cagttccgcc	6420
cattctccgc	cccatggctg	actaatTTTT	tttatttatg	cagaggccga	ggccgcctcg	6480
gcctctgagc	tattccagaa	gtagtgagga	ggctTTTTtg	gaggcctagg	gacgtaccca	6540
attcgcccta	tagtgagtcg	tattacgcgc	gtcactggc	cgtcgtttta	caacgtcgtg	6600
actgggaaaa	ccctggcggt	acccaactta	atcgcccttg	agcacatccc	cctttcgcca	6660
gctggcgtaa	tagcgaagag	gcccgcaccg	atcgcccttc	ccaacagttg	cgcagcctga	6720
atggcgaaatg	ggacgcgccc	tgtagcggcg	cattaagcgc	ggcgggtgtg	gtggttacgc	6780
gcagcgtgac	cgctacactt	gccagcgcct	tagcgcctcg	tcctttcgct	ttcttccctt	6840
cctttctcgc	cacgttcgcc	ggttttcccc	gtcaagctct	aaatcggggg	ctcccttttag	6900
ggttccgatt	tagtgcttta	cggcacctcg	acccccaaaa	acttgattag	ggtgatggtt	6960
cacgtagtgg	gccatcgccc	tgatagacgg	tttttcgccc	tttgacgttg	gagtccacgt	7020
tccttaatatg	tggactcttg	ttccaaactg	gaacaacact	caaccctatc	tcggtctatt	7080
cttttgattt	ataagggatt	ttgccgattt	cggcctattg	gttaaaaaat	gagctgattt	7140
aacaaaaaatt	taacgcgaat	tttaacaaaa	tattaacgct	tacaatttag	gtggcacttt	7200
tcggggaaat	gtgcgcggaa	cccctatttg	tttatttttc	taaatacatt	caaatatgta	7260
tccgctcatg	agacaataac	cctgataaat	gcttcaataa	tattgaaaaa	ggaagagtat	7320
gagtattcaa	catttccgtg	tcgcccttat	tccttttttt	gcggcatttt	gccttccctg	7380
ttttgctcac	ccagaaacgc	tggtgaaagt	aaaagatgct	gaagatcagt	tgggtgcacg	7440
agtgggttac	atcgaactgg	atctcaacag	cggtaagatc	cttgagagtt	ttcgccccga	7500
agaacgtttt	ccaatgatga	gcacttttaa	agttctgcta	tgtggcgcg	tattatcccc	7560
tattgacgcc	gggcaagagc	aactcggctg	ccgcatacac	tattctcaga	atgacttggt	7620
tgagtactca	ccagtcacag	aaaagcatct	tacggatggc	atgacagtaa	gagaattatg	7680
cagtgtctgcc	ataacatga	gtgataacac	tcgggccaac	ttacttctga	caacgatcgg	7740
aggaccgaag	gagctaaccg	cttttttgca	caacatgggg	gatcatgtaa	ctcgccctga	7800
tcgttgggaa	ccggagctga	atgaagccat	accaaagcgc	gagcgtgaca	ccacgatgcc	7860
tgtagcaatg	gcaacaacgt	tcgcaaaact	attaactggc	gaactactta	ctctagcttc	7920
ccggcaacaa	ttaatagact	ggatggaggc	ggataaagtt	gcaggaccac	ttctgcgctc	7980
ggcccttccg	gctggctggt	ttattgctga	taaatctgga	gccggtgagc	gtgggtctcg	8040
cggtatcatt	gcagcactgg	ggccagatgg	taagccctcc	cgtatcgtag	ttatctacac	8100
gacggggagt	caggcaacta	tggatgaacg	aaatagacag	atcgctgaga	taggtgcctc	8160
actgattaag	cattggtaac	tgtcagacca	agtttactca	tatatacttt	agattgattt	8220
aaaacttcat	ttttaattta	aaaggatcta	ggtgaagatc	ctttttgata	atctcatgac	8280
caaaatccct	taacgtgagt	tttcgttcca	ctgagcgtca	gaccccgtag	aaaagatcaa	8340
aggatcttct	tgagatcctt	tttttctgcg	cgtaatctgc	tgcttgcaaa	caaaaaaacc	8400
accgctacca	gcggtggttt	gtttgccgga	tcaagagcta	ccaactcttt	ttccgaaggt	8460

aactggcttc agcagagcgc agatacaaaa tactgttctt ctagtgtagc cgtagttagg	8520
ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa tcctgttacc	8580
agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt	8640
accggataag ggcagcggg cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga	8700
gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgct	8760
tcccgaaggg agaaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg	8820
cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg ggtttcgcca	8880
cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc tatggaaaaa	8940
cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggctttttgc tggccttttg ctcacatgtt	9000
ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga	9060
taccgctcgc cgagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcggaaga	9120
gcgccaata cgcaaacgc ctctccccgc gcgttgccg attcattaat gcagctggca	9180
cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct	9240
cactcattag gcacccagc ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat	9300
tgtgagcgga taacaatttc acacagaaa cagctatgac catgattacg ccaagcgcgc	9360
aattaaccct cactaaaggg aacaaaagct ggagctgc	9398

<210> 56

<211> 9365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸

<400> 56

aagcttaatg tagtcttatg caatactctt gtagtcttgc aacatggtaa cgatgagtta	60
gcaacatgcc ttacaaggag agaaaaagca ccgtgcatgc cgattggtgg aagtaagggtg	120
gtacgatcgt gccttattag gaaggcaaca gacgggtctg acatggattg gacgaaccac	180
tgaattgccg cattgcagag atattgtatt taagtgccta gctcgataca taaacgggtc	240
tctctgggta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactagga accactgct	300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgc tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga	360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg	420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaggagg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact	480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgcaaaaa	540
atthttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg	600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc cagggggaaa gaaaaaatat	660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc	720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag	780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat	840
caaaggatag agataaaaaga caccaaggaa gcttttagaca agatagagga agagcaaaac	900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat	960

gagggacaat	tggagaagtg	aattatataa	atataaagta	gtaaaaattg	aaccattagg	1020
agtagcaccc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgctgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctgggtata	gtgcagcagc	agaacaattt	1200
gctgagggct	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcatcaagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttaggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattatttg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtagggtt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	accacacctc	caaccccgag	gggacccgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaaggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaagaa	aaggggggat	tggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaaattcaa	1920
aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaaccc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gcccctgcct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgttaaactc	2040
ccactaacgt	agaaccacga	gatcgctgcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catcgcccac	agtcgccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgcg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgcgtg	ccttgaatta	cttcacgcgc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaaagtgg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctggtggc	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	catttaaaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggccaa	2700
gatctgcaca	ctggtatttc	ggttttttgg	gccgcgggcg	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctgggcgg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgtctc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagttct	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggt	ggggggaggg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaaatttg	ccttttttag	3240
tttgatcctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtgtgtc	aaagtttttt	tcttccattt	3300

caggtgtcgt	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttggat	3360
ccgccgccac	catgggacct	cagctgctgg	gatacgctgg	gctgtgtctg	cttgagccg	3420
gacctctgga	agcccaagtg	acacagaacc	ccagatacct	gatcacctg	accggcaaga	3480
aactgaccgt	gacctgcagc	cagaacatga	accacgagta	catgagctgg	tacagacagg	3540
accctggcct	gggcctgaga	cagatctact	acagcatgaa	cgtggaagtg	accgacaagg	3600
gcgacgtgcc	cgagggctac	aaggtgtcca	gaaaagagaa	gcggaacttc	ccactgatcc	3660
tggaaagccc	atctcctaac	cagaccagcc	tgtacttctg	cgccagctct	cctcagggca	3720
gaatcaacag	ccctctgcac	ttcggcaacg	gcaccagact	gacagtgacc	gaggacctga	3780
acaaggtggt	ccctccagag	gtggccgtgt	tcgagccttc	taaggccgag	attgcccaca	3840
cacagaaaagc	cacactcgtg	tgccctggcca	ccggcttttt	tcccgatcac	gtggaactgt	3900
cttggtgggt	caacggcaaa	gaggtgcaca	gcggcgtctg	taccgatect	cagcctctga	3960
aagagcagcc	cgctctgaac	gacagcagat	actgcctgag	cagcagactg	agagtgtccg	4020
ccaccttctg	gcagaaccct	cggaaccact	tcagatgcc	ggtgcagttc	tacggcctga	4080
gcgagaacga	tgagtggacc	caggatagag	ccaagcctgt	gactcagatc	gtgtctgccg	4140
aagcctgggg	cagagccgat	tgtggaatta	ccagcgccag	ctaccatcag	ggcgtgctgt	4200
ctgccacaat	cctgtacgag	atcctgctgg	gcaaagccac	tctgtacgcc	gtgctggttt	4260
ctgctctggt	gctgatggcc	atggtcaagc	ggaaggactt	cagagccaag	agatccggct	4320
ccggcgcacc	ggtgaaacag	actttgaatt	ttgaccttct	caagttggca	ggagacgttg	4380
agtccaaccc	tggggccatg	tggggagtgt	tcctgctgta	cgtgtccatg	aagatgggcg	4440
gcaccaccgg	ccagaacatc	gatcagccta	cagagatgac	cgccaccgag	ggcgccatcg	4500
tgcagatcaa	ttgcacctac	cagaccagcg	gcttcaacgg	cctgttctgg	tatcagcagc	4560
atgccggcga	ggccccctacc	ttcctgagct	acaatgtgct	ggacggcctg	gaagagaagg	4620
gcagattcag	cagcttccctg	tccagaagca	agggtacag	ctacctgctg	ctgaaagaac	4680
tgcagatgaa	ggacagcgcc	tcctacctgt	gcgccgtcag	agatacaggc	tacggccaga	4740
atttcgtggt	cggccccctggc	accagactga	gcgtgctgcc	ctatattcag	aaccccgatc	4800
ctgccgtgta	ccagctgaga	gacagcaaga	gcagcgacaa	gagcgtgtgc	ctgttcaccg	4860
acttcgacag	ccagaccaac	gtgtcccaga	gcaaggactc	cgacgtgtac	atcaccgata	4920
agtgcgtgct	ggacatgcgg	agcatggact	tcaagagcaa	cagcgccgtg	gcctgggtcca	4980
acaagagcga	tttcgcctgc	gccaacgcct	tcaacaacag	cattatcccc	gaggacacat	5040
tcttcccaag	cagcgacgtg	ccctgcgacg	tgaagctggt	ggaaaagagc	ttcgagacag	5100
acaccaacct	gaacttccag	aacctgagcg	tgatcggttt	cagaatcctg	ctgcttaagg	5160
tggccggctt	caatctgctg	atgacctga	gactgtggtc	cagctaatga	gtcgacaatc	5220
aacctctgga	ttacaaaatt	tgtgaaagat	tgactggtat	tcttaactat	gttgctcctt	5280
ttacgctatg	tggatacgtc	gctttaatgc	ctttgtatca	tgctattgct	tcccgatagg	5340
ctttcatttt	ctcctccttg	tataaatcct	ggttgctgtc	tctttatgag	gagttgtggc	5400
ccgttgctcag	gcaacgtggc	gtggtgtgca	ctgtgtttgc	tgacgcaacc	cccactggtt	5460
ggggcattgc	caccacctgt	cagctccttt	ccgggacttt	cgttttcccc	ctccctattg	5520
ccacggcgga	actcatcgcc	gcctgccttg	cccgtgctg	gacaggggct	cggctgttgg	5580
gcactgacaa	ttccgtggtg	ttgtcgggga	agctgacgtc	ctttccatgg	ctgctcgcct	5640

gtgttgccac	ctggattctg	cgcgggacgt	ccttctgcta	cgtcccttcg	gccctcaatc	5700
cagcggacct	tccttcccgc	ggcctgctgc	cggtctctgc	gcctcttccg	cgtcttcgcc	5760
ttcgccctca	gacgagtcgg	atctcccttt	gggccgcctc	cccgcctgga	attcgagctc	5820
ggtaccttta	agaccaatga	cttacaaggc	agctgtagat	cttagccact	ttttaaaaga	5880
aaagggggga	ctggaagggc	taattcactc	ccaacgaaga	caagatctgc	tttttgcttg	5940
tactgggtct	ctctggttag	accagatctg	agcctgggag	ctctctggct	aactagggaa	6000
cccactgctt	aagcctcaat	aaagcttgcc	ttgagtgcct	caagtagtgt	gtgcccgtct	6060
gttgtgtgac	tctggtaact	agagatccct	cagacccttt	tagtcagtgt	ggaaaatctc	6120
tagcagtagt	agttcatgtc	atcttattat	tcagtattta	taacttgcaa	agaaatgaat	6180
atcagagagt	gagaggaaact	tgtttattgc	agcttataat	ggttacaaat	aaagcaatag	6240
catcacaaat	ttcacaaata	aagcattttt	ttactgcat	tctagtgttg	gtttgtccaa	6300
actcatcaat	gtatcttata	atgtctggct	ctagctatcc	cgcacctaac	tccgcccata	6360
ccgccccata	ctccgcccag	ttccgcccct	tctccgcccc	atggctgact	aatttttttt	6420
atttatgcag	aggccgaggc	cgctctggcc	tctgagctat	tccagaagta	gtgaggaggc	6480
ttttttggag	gcctagggac	gtacccaatt	cgcctatag	tgagtcgtat	tacgcgcgtc	6540
cactggccgt	cgttttataa	cgtcgtgact	gggaaaaccc	tggcgttacc	caacttaatc	6600
gccttgacgc	acatccccct	ttcgccagct	ggcgtaatat	cgaagaggcc	cgcaccgatc	6660
gcccttccca	acagttgcgc	agcctgaatg	gcgaatggga	cgcgccctgt	agcggcgcac	6720
taagcgcggc	gggtgtgggt	gttacgcgca	gcgtgaccgc	tacacttgcc	agcgccttag	6780
cgcgcgtcc	tttcgctttc	ttcccttcct	ttctcgccac	gttcgccggc	tttccccgtc	6840
aagctctaaa	tcgggggctc	cctttagggt	tccgatttag	tgctttacgg	cacctcgacc	6900
ccaaaaaact	tgattagggt	gatggttcac	gtagtgggcc	atcgccctga	tagacggttt	6960
ttcgcccttt	gacgttgag	tccacgttct	ttaatagtgg	actcttggtc	caaactggaa	7020
caacactcaa	ccctatctcg	gtctattctt	ttgatttata	agggattttg	ccgatttcgg	7080
cctattgggt	aaaaaatgag	ctgatttaac	aaaaatttaa	cgcgaatttt	aacaaaatat	7140
taacgcttac	aatttaggtg	gcacttttcg	gggaaatgtg	cgcggaaccc	ctatttggtt	7200
atttttctaa	atacattcaa	atatgtatcc	gctcatgaga	caataaccct	gataaatgct	7260
tcaataatat	tgaaaaagga	agagtatgag	tattcaacat	ttccgtgtcg	cccttatttc	7320
cttttttgcg	gcattttgcc	ttcctgtttt	tgctcaccca	gaaacgctgg	tgaaagtaaa	7380
agatgctgaa	gatcagttgg	gtgcacgagt	gggttacatc	gaactggatc	tcaacagcgg	7440
taagatcctt	gagagttttc	gccccgaaga	acgtttttcca	atgatgagca	cttttaaagt	7500
tctgctatgt	ggcgcggtat	tatcccgtat	tgacgccggg	caagagcaac	tcggctcgccg	7560
catacactat	tctcagaatg	acttggttga	gtactacca	gtcacagaaa	agcatcttac	7620
ggatggcatg	acagtaagag	aattatgcag	tgctgccata	accatgagtg	ataacactgc	7680
ggccaactta	cttctgacaa	cgatcggagg	accgaaggag	ctaaccgctt	ttttgcacaa	7740
catgggggat	catgtaactc	gccttgatcg	ttgggaaccg	gagctgaatg	aagccatacc	7800
aaacgacgag	cgtgacacca	cgatgcctgt	agcaatggca	acaacgttgc	gcaaactatt	7860
aactggcgaa	ctacttactc	tagcttcccc	gcaacaatta	atagactgga	tggaggcgga	7920
taaagttgca	ggaccacttc	tgcgctcggc	ccttccggct	ggctggttta	ttgctgataa	7980

atctggagcc	ggtgagcgtg	ggtctcgcgg	tatcattgca	gcactggggc	cagatggtaa	8040
gccctcccg	atcgtagtta	tctacacgac	ggggagtcag	gcaactatgg	atgaacgaaa	8100
tagacagatc	gctgagatag	gtgcctcact	gattaagcat	tggtaaactgt	cagaccaagt	8160
ttactcatat	atactttaga	ttgattttaa	acttcatttt	taatttataa	ggatctaggt	8220
gaagatcctt	tttgataaat	tcatgaccaa	aatcccttaa	cgtgagtttt	cgttccactg	8280
agcgctcagac	cccgtagaaa	agatcaaagg	atcttcttga	gatccttttt	ttctgcgcgt	8340
aatctgctgc	ttgcaaacaa	aaaaaccacc	gctaccagcg	gtggtttggt	tgccggatca	8400
agagctacca	actctttttc	cgaaggtaac	tggtctcagc	agagcgcaga	taccaaatac	8460
tggtcttctc	gtgtagccgt	agttaggcca	ccacttcaag	aactctgtag	caccgcctac	8520
atacctcgct	ctgctaatac	tgttaccagt	ggctgctgcc	agtggcgata	agtcgtgtct	8580
taccgggttg	gactcaagac	gatagttacc	ggataaggcg	cagcggtcgg	gctgaacggg	8640
gggttcgtgc	acacagccca	gcttggagcg	aacgacctac	accgaactga	gataacctaca	8700
gcgtgagcta	tgagaaagcg	ccacgcttcc	cgaagggaga	aaggcggaca	ggtatccggt	8760
aagcggcagg	gtcggaacag	gagagcgcac	gaggagctt	ccagggggaa	acgcctggta	8820
tctttatagt	cctgtcgggt	ttcgccacct	ctgacttgag	cgtcgatttt	tgtgatgctc	8880
gtcagggggg	cggagcctat	ggaaaaacgc	cagcaacgcg	gcctttttac	ggttcctggc	8940
cttttgctgg	ccttttgctc	acatgttctt	tcctgcgtta	tcccctgatt	ctgtggataa	9000
ccgtattacc	gcctttgagt	gagctgatac	cgctcgccgc	agccgaacga	ccgagcgcag	9060
cgagtcagtg	agcgaggaag	cgaagagcg	cccaatacgc	aaaccgcctc	tccccgcgcg	9120
ttggccgatt	cattaatgca	gctggcacga	caggtttccc	gactggaaag	cgggcagtga	9180
gcgcaacgca	attaatgtga	gtagctcac	tcattaggca	ccccaggctt	tacactttat	9240
gcttccggct	cgtatgttgt	gtggaattgt	gagcggataa	caatttcaca	caggaaacag	9300
ctatgaccat	gattacgcca	agcgcgcaat	taaccctcac	taaagggaac	aaaagctgga	9360
gctgc						9365

<210> 57

<211> 9386

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸

<400> 57

aagcttaatg	tagtcttatg	caatactctt	gtagtcttgc	aacatggtaa	cgatgagtta	60
gcaacatgcc	ttacaaggag	agaaaaagca	ccgtgcatgc	cgattggtgg	aagtaagggtg	120
gtacgatcgt	gccttattag	gaaggcaaca	gacgggtctg	acatggattg	gacgaaccac	180
tgaattgccg	cattgcagag	atattgtatt	taagtgccta	gctcgataca	taaacgggtc	240
tctctggtta	gaccagatct	gagcctggga	gctctctggc	taactaggga	accactgct	300
taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgtc	tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tggtgtgtga	360
ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	ttagtcagtg	tggaataatct	ctagcagtgg	420
cgcccgaaca	gggacttgaa	agcgaaaggg	aaaccagagg	agctctctcg	acgcaggact	480

cggcttgctg	aagcgcgcac	ggcaagaggc	gaggggcggc	gactggtgag	tacgccaaaa	540
attttgacta	gcgagggcta	gaaggagaga	gatgggtgcg	agagcgtcag	tattaagcgg	600
gggagaatta	gatcgcgatg	ggaaaaaatt	cggttaaggc	cagggggaaa	gaaaaaatat	660
aaattaaaac	atatagtatg	ggcaagcagg	gagctagaac	gattcgcagt	taatcctggc	720
ctgttagaaa	catcagaagg	ctgtagacaa	atactgggac	agctacaacc	atcccttcag	780
acaggatcag	aagaacttag	atcattatat	aatacagtag	caaccctcta	ttgtgtgcat	840
caaaggatag	agataaaaaga	caccaaggaa	gctttagaca	agatagagga	agagcaaaac	900
aaaagtaaga	ccaccgcaca	gcaagcggcc	gctgatcttc	agacctggag	gaggagatat	960
gagggacaat	tggagaagtg	aattatataa	atataaagta	gtaaaaattg	aaccattagg	1020
agtagcacc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgctgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctggtata	gtgcagcagc	agaacaattt	1200
gctgagggct	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcatcaagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttaggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattattgg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtaggttt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	accacactcc	caaccccgag	gggacccgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaaggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaagaa	aaggggggat	tggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaaattcaa	1920
aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaaccc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gcccctgcct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgttaaactc	2040
ccactaacgt	agaacccaga	gatcgcgtcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catcgcccac	agtccccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgccg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgctg	ccttgaatta	cttcacgcc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaaagtgg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctgggtgg	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	catttaaaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggccaa	2700
gatctgcaca	ctggtaattc	ggttttttgg	gccgcggggc	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820

tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctgggcg	caaggtggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgcttc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagtctt	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggtt	ggggggagg	gttttatg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaatttgc	cctttttgag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtgggtc	aaagtttttt	tcttcattt	3300
caggtgtcgt	gaaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cggtttggat	3360
ccgccccac	catgaccatc	cggtgtctgt	gctatatggg	cttctacttc	ctcggagccg	3420
gcctgatgga	agccgacatc	taccagacac	ctagatacct	ggtcatcggc	accggcaaga	3480
aaatcacctt	ggaatgcagc	cagaccatgg	gccacgaca	gatgtactgg	tatcagcagg	3540
accccgcat	ggaactgcac	ctgatccact	acagctacgg	cgtgaacagc	accgagaagg	3600
gcgatctgtc	tagcgagagc	accgtgtcca	gaatccggac	cgagcacttc	ccactgacac	3660
tggaaagcgc	tagaccagc	cacaccagcc	agtacctgtg	tgcctcttct	ggacctggac	3720
agggccacaa	tcagcctcag	cactttggcg	acggcaccag	actgagcatc	ctggaagatc	3780
tgaacaaggt	gttccctcca	gaggtggccg	tggtcgagcc	ttctaaggcc	gagattgccc	3840
acacacagaa	agccacactc	gtgtgcctgg	ccaccggctt	ttttccgat	cacgtggaac	3900
tgtcttggtg	ggtcaacggc	aaagaggtgc	acagcggcgt	ctgtaccgat	cctcagcctc	3960
tgaaagagca	gcccgtctg	aacgacagca	gatactgcct	gagcagcaga	ctgagagtgt	4020
ccgccacctt	ctggcagaac	cccagaaacc	acttcagatg	ccaggttcag	ttctacggcc	4080
tgagcgagaa	cgacgagtgg	accaggata	gagccaagcc	tgtgacacag	atcgtgtctg	4140
ccgaagcctg	gggcagagcc	gattgtggaa	ttaccagcgc	cagctaccat	cagggcgctgc	4200
tgtctgccac	aatcctgtac	gagatcctgc	tgggcaaagc	cactctgtac	gccgtgctgg	4260
tgtctgccct	ggtgctgatg	gccatggtca	agcggaagga	cttcagagcc	aagagatccg	4320
gctccggcgc	accggtgaaa	cagactttga	attttgacct	tctcaagttg	gcaggagacg	4380
ttgagtccaa	ccctgggccc	atgctgacag	cctctctgct	gagagccgtg	atcgccagca	4440
tctgtgtggt	gtctagcatg	gcccagaaag	tgacacaggc	ccagaccgag	atcagcgtgg	4500
tggaaaaaga	agatgtgacc	ctggactgcg	tgtacgagac	acgggacacc	acctactacc	4560
tgttctggta	caagcagcct	cctagcggcg	agctgggtgtt	cctgatcaga	cggaacagct	4620
tcgacgagca	gaacgagatc	tccggccggg	acagctggaa	cttcagaaag	tccaccagca	4680
gcttcaactt	caccatcacc	gccagccagg	tggtggatag	cgccgtgtat	ttttgtgccc	4740
tgggcagcag	cggcacctac	aagtacatct	ttggcaccgg	caccagactg	aaggtgctgg	4800
ccaacattca	gaaccccgat	cctgccgtgt	accagctgag	agacagcaag	agcagcgaca	4860
agagcgtgtg	cctgttcacc	gacttcgaca	gccagaccaa	cgtgtcccag	agcaaggaca	4920
gcgacgtgta	catcaccgat	aagtgcgtgc	tggacatgcg	gagcatggac	ttcaagagca	4980
acagcgccgt	ggcctggtcc	aacaagagcg	atttcgcctg	cgccaacgcc	ttcaacaaca	5040
gcattatccc	cgaggacaca	ttcttcccca	gctccgatgt	gccctgcgac	gtgaagctgg	5100
tcgagaagtc	cttcgagaca	gacaccaacc	tgaatttcca	gaacctgagc	gtgatcggct	5160

tcagaatcct	gctgctgaaa	gtggccggct	tcaacctgct	gatgaccctg	agactctggt	5220
ccagctaata	gtgcgacaat	caacctctgg	attacaaaat	ttgtgaaaga	ttgactggta	5280
ttcttaacta	tgttgctcct	tttacgctat	gtggatacgc	tgctttaatg	cctttgtatc	5340
atgctattgc	ttcccgtatg	gctttcattt	tctcctcctt	gtataaatcc	tggttgctgt	5400
ctcttttatg	ggagttgtgg	cccgttgtca	ggcaacgtgg	cgtggtgtgc	actgtgtttg	5460
ctgacgcaac	ccccactggt	tggggcattg	ccaccacctg	tcagctcctt	tccgggactt	5520
tcgctttccc	cctccctatt	gccacggcgg	aactcatcgc	cgcctgcctt	gcccgtgct	5580
ggacaggggc	tcggctgttg	ggcactgaca	attccgtggt	gttgctgggg	aagctgacgt	5640
cctttccatg	gctgctcgcc	tgtgttgcca	cctggattct	gcgcgggacg	tccttctgct	5700
acgtcccttc	ggccctcaat	ccagcggacc	ttccttcccg	cggcctgctg	ccggctctgc	5760
ggcctcttcc	gcgtcttcgc	cttcgccttc	agacgagtcg	gatctccctt	tgggccgcct	5820
ccccgcctgg	aattcgagct	cggtagcttt	aagaccaatg	acttacaagg	cagctgtaga	5880
tcttagccac	tttttaaaag	aaaagggggg	actggaaggg	ctaattcact	cccaacgaag	5940
acaagatctg	ctttttgctt	gtactgggtc	tctctggtta	gaccagatct	gagcctggga	6000
gctctctggc	taactagggg	acccactgct	taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgtc	6060
tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tgttgtgtga	ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	6120
ttagtcatg	tggaaaatct	ctagcagtag	tagttcatgt	catcttatta	ttcagtattt	6180
ataacttgca	aagaaatgaa	tatcagagag	tgagaggaac	ttgtttattg	cagcttataa	6240
tggttacaaa	taaagcaata	gcatcacaaa	ttcacaaaat	aaagcatttt	tttactgca	6300
ttctagtgtg	ggtttgtcca	aactcatcaa	tgtatcttat	catgtctggc	tctagctatc	6360
ccgcccctaa	ctccgcccct	cccgccccta	actccgcccc	gttccgcccc	ttctccgccc	6420
catggctgac	taattttttt	tatttatgca	gaggccgagg	ccgcctcggc	ctctgagcta	6480
ttccagaagt	agtgaggagg	cttttttgga	ggcctagggg	cgtacccaat	tcgccctata	6540
gtgagtcgta	ttacgcgcgc	tactggcccg	tcgttttaca	acgtcgtgac	tgggaaaacc	6600
ctggcggtac	ccaacttaat	cgccttgacg	cacatcccc	tttcgccagc	tggcgtaata	6660
gcgaagaggc	ccgcaccgat	cgcccttccc	aacagttgcg	cagcctgaat	ggcgaatggg	6720
acgcgccctg	tagcggcgca	ttaagcgcgg	cgggtgtggt	ggttacgcgc	agcgtgaccg	6780
ctacacttgc	cagcgccccta	gcgcccgtc	ctttcgcttt	cttcccttcc	tttctcgcca	6840
cgttcgccgg	ctttccccgt	caagctctaa	atcggggggt	ccctttaggg	ttccgattta	6900
gtgcttttac	gcacctcgac	cccaaaaaac	ttgattaggg	tgatggttca	cgtagtgggc	6960
catcgccctg	atagacgggt	tttcgcccct	tgacgttgga	gtccacgttc	tttaatagtg	7020
gactcttggt	ccaaactgga	acaacactca	accctatctc	ggtctattct	tttgatttat	7080
aagggatttt	gccgatttcg	gcctatttgt	taaaaaatga	gctgatttaa	caaaaattta	7140
acgcgaattt	taacaaaata	ttaacgetta	caatttaggt	ggcacttttc	ggggaaatgt	7200
gcgcggaacc	cctatttggt	tatttttcta	aatacattca	aatatgtatc	cgctcatgag	7260
acaataaccc	tgataaatgc	ttcaataata	ttgaaaaagg	aagagtatga	gtattcaaca	7320
tttccgtgtc	gcccttattc	ccttttttgc	ggcattttgc	cttcctgttt	ttgctcacc	7380
agaaacgctg	gtgaaaagta	aagatgctga	agatcagttg	ggtgcacgag	tgggttacat	7440
cgaactggat	ctcaacagcg	gtaagatcct	tgagagtttt	cgccccgaag	aacgttttcc	7500

aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg tggcgcgcta ttatcccgta ttgacgccgg	7560
gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc	7620
agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat	7680
aacatgagt gataaactg cgccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga	7740
gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc	7800
ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc	7860
aacaacgttg cgcaaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt	7920
aatagactgg atggaggcgg ataaagtgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttcgggc	7980
tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtagcgt gggtctcgcg gtatcattgc	8040
agcactgggg ccagatggta agccctccc tatcgtagtt atctacacga cggggagtca	8100
ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca	8160
ttggtaactg tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt	8220
ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta	8280
acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg	8340
agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc	8400
ggtggtttgt ttgccgcatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag	8460
cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa	8520
gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaate ctgttaccag tggctgctgc	8580
cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttag cgataaggc	8640
gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc gaacgaccta	8700
caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaaggag	8760
aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgaggagct	8820
tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttcgccacc tctgacttga	8880
gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc	8940
ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt	9000
atccccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg	9060
cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg	9120
caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc	9180
cgactggaaa gcgggcagt agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc	9240
accccaggct ttacacttta tgcttcggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata	9300
acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagcgcgcaa ttaaccctca	9360
ctaaagggaa caaaagctgg agctgc	9386

<210> 58

<211> 9407

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸

<400> 58

aagcttaatg	tagtcttatg	caatactctt	gtagtcttgc	aacatggtaa	cgatgagtta	60
gcaacatgcc	ttacaaggag	agaaaaagca	ccgtgcatgc	cgattggtgg	aagtaagggtg	120
gtacgatcgt	gccttattag	gaaggcaaca	gacgggtctg	acatggattg	gacgaaccac	180
tgaattgccg	cattgcagag	atattgtatt	taagtgccta	gctcgataca	taaacgggtc	240
tctctggtta	gaccagatct	gagcctggga	gctctctggc	taactaggga	accactgct	300
taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgc	tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tgttgtgtga	360
ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	ttagtcaagt	tggaaaatct	ctagcagtgg	420
cgcccgaaca	gggacttgaa	agcgaagg	aaaccagagg	agctctctcg	acgcaggact	480
cggcttgctg	aagcgcgcac	ggcaagaggc	gaggggcggc	gactggtgag	tacgcaaaaa	540
atitttgacta	gcgagggcta	gaaggagaga	gatgggtgcg	agagcgtcag	tattaagcgg	600
gggagaatta	gatcgcgatg	ggaaaaaatt	cggttaaggc	cagggggaaa	gaaaaaatat	660
aaattaaaac	atatagtatg	ggcaagcagg	gagctagaac	gattcgcagt	taatcctggc	720
ctgttagaaa	catcagaagg	ctgtagacaa	atactgggac	agctacaacc	atcccttcag	780
acaggatcag	aagaacttag	atcattatat	aatacagtag	caaccctcta	ttgtgtgcat	840
caaaggatag	agataaaaaga	caccaaggaa	gcttttagaca	agatagagga	agagcaaaac	900
aaaagtaaga	ccaccgcaca	gcaagcggcc	gctgatcttc	agacctggag	gaggagatat	960
gagggacaat	tggagaagtg	aattatataa	atataaagta	gtaaaaattg	aaccattagg	1020
agtagcacc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgctgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctggtata	gtgcagcagc	agaacaattt	1200
gctgagggct	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcatcaagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttaggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattattgg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtaggttt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	accacactcc	caaccccgag	gggacccgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaaggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaaagaa	aaggggggat	tggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaaattcaa	1920
aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaacc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gccccgtgct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgtaaactc	2040
ccactaacgt	agaaccagaa	gatcgtgcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catgcccac	agtccccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340

ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgccg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgctg	ccttgaatta	cttccacgcc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaagtggg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctgggtggc	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	catttataaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggccaa	2700
gatctgcaca	ctggtatttc	ggtttttggg	gccgcgggcg	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctggggcgg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaaaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgcttc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagttct	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggt	ggggggaggg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tgaattttgc	cctttttgag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtggttc	aaagtttttt	tcttccattt	3300
cagggtgtcg	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttggat	3360
ccgccgccac	catgctgctg	ctcctgctgc	ttctcggccc	tgaattttct	ctgctgctgc	3420
ctggatctct	ggccggctct	ggacttggag	ctgtggtgtc	tcagcacccc	tcttgggtca	3480
tctgcaagag	cggcaccagc	gtgaagatcg	agtgcagaag	cctggacttc	caggccacca	3540
ccatgttctg	gtacagacag	ttccccaagc	agagcctgat	gctgatggcc	acctctaacg	3600
agggctgcaa	ggccacatat	gagcaggcgc	tcgagaagga	caagttcctg	atcaaccacg	3660
ccagcctgac	actgagcacc	ctgacagtga	caagcgccca	tcctgaggac	agcagcttct	3720
acatctgtag	cacagccggc	gagacagaca	cccagtattt	tggccctggc	accagactga	3780
ccgtgctgga	agatctgaag	aacgtgttcc	cacctgaggt	ggccgtgttc	gagccttcta	3840
aggccgagat	tgccacaca	cagaaagcca	cactcgtgtg	tctggccacc	ggcttctatc	3900
ccgatcacgt	cgaactgtct	tgggtgggtca	acggcaaaga	ggtgcacagc	ggcgtctgta	3960
ccgatcctca	gcctctgaaa	gagcagcccc	ctctgaacga	cagcagatac	tgcttgagca	4020
gcagactgag	agtgtccgcc	accttctggc	agaaccccag	aaaccacttc	agatgccagg	4080
tgcagttcta	cggcctgagc	gagaacgatg	agtggaccca	ggatagagcc	aagcctgtga	4140
cacagatcgt	gtctgccgaa	gcctggggca	gagccgattg	tgaattacc	agcgcagct	4200
accatcaggg	cgtgctgtct	gccacaatcc	tgtacgagat	cctgctgggc	aaagccactc	4260
tgtacgccgt	gctgggtgtct	gccctgggtc	tgatggctat	ggtcaagaga	aaggacagcc	4320
ggggcagagc	caagagatcc	ggtccggcg	caccggtgaa	acagactttg	aattttgacc	4380
ttctcaagtt	ggcaggagac	gttgagtcca	accctgggcc	catggccgga	atcagagccc	4440
tgttcatgta	cctgtggctg	cagctggact	gggtgtccag	aggcgaatct	gtgggactgc	4500
atctgcccac	actgagcgtg	caagagggcg	acaacagcat	catcaactgc	gcctacagca	4560
acagcgcag	cgactacttc	atctggtaca	agcaagagag	cggcaagggc	cctcagttca	4620
tcatcgacat	ccggtccaac	atggacaagc	ggcaaggcca	gagagtgacc	gtcctgctga	4680

acaagaccgt	gaagcacctg	agcctgcaga	tcgccgctac	acagcctggc	gatagcgccg	4740
tgtacttctg	tgccgaaaca	ctgggcctcg	accaaggcgg	caagctgata	tttgacaggg	4800
gcacagagct	gagcgtgaag	cccaacattc	agaaccccca	tcctgccgtg	taccagctga	4860
gagacagcaa	gtccagcgac	aagagcgtgt	gcctgttcac	cgacttcgac	agccagacca	4920
acgtgtccca	gagcaaggac	agcgacgtgt	acatcaccca	taagtgcgtg	ctggacatgc	4980
ggagcatgga	cttcaagagc	aactccgccc	tggcctggtc	caacaagagc	gatttcgcct	5040
gcgccaacgc	cttcaacaac	tctattatcc	ccgaggacac	attcttcccc	agctccgatg	5100
tgccctgcga	cgtgaagctg	gtggaaaaga	gcttcgagac	agacaccaac	ctgaacttcc	5160
agaacctgtc	cgtgatcggc	ttccgcatcc	tgtgtctgaa	agtggccggc	ttcaacctgc	5220
tgatgacctt	gagactgtgg	tccagctaat	gagtcgacaa	tcaacctctg	gattacaaaa	5280
tttgtgaaag	attgactggg	attcttaact	atgttgcctc	ttttacgcta	tgtggatacg	5340
ctgctttaat	gcctttgtat	catgtatttg	cttcccgtat	ggctttcatt	ttctctctct	5400
tgtataaatc	ctggttgctg	tctctttatg	aggagtgtgt	gcccgttgct	aggcaacgtg	5460
gcgtgggtgtg	cactgtgttt	gctgacgcaa	ccccactggg	ttggggcatt	gccaccacct	5520
gtcagctcct	ttccgggact	ttcgttttcc	ccctccctat	tgccacggcg	gaactcatcg	5580
ccgcctgcct	tgcccgtgcg	tggacagggg	ctcggctgtt	gggcactgac	aattccgtgg	5640
tgttgtcggg	gaagctgacg	tcctttccat	ggctgctcgc	ctgtgttgcc	acctggattc	5700
tgcgcgggac	gtccttctgc	tacgtccctt	cggccctcaa	tccagcggac	cttccctccc	5760
gcggcctgct	gccggctctg	cggcctcttc	cgcgtcttcg	ccttcgccct	cagacgagtc	5820
ggatctccct	ttggggccgc	tccccgcctg	gaattcgagc	tcggtacctt	taagaccaat	5880
gacttacaag	gcagctgtag	atcttagcca	ctttttaaaa	gaaaaggggg	gactggaagg	5940
gctaattcac	tccaacgaa	gacaagatct	gctttttgct	tgtactgggt	ctctctggtt	6000
agaccagatc	tgagcctggg	agctctctgg	ctaactaggg	aaccactgac	ttaagcctca	6060
ataaagcttg	ccttgagtgc	ttcaagtagt	gtgtgcccgt	ctgttggtgtg	actctggtaa	6120
ctagagatcc	ctcagaccct	tttagtcagt	gtggaaaatc	tctagcagta	gtagttcatg	6180
tcactcttatt	attcagtatt	tataacttgc	aaagaaatga	atatcagaga	gtgagaggaa	6240
cttgctttatt	gcagcttata	atggttacia	ataaagcaat	agcatcacia	atttcacaaa	6300
taaagcattt	ttttcactgc	attctagtgt	tggtttgctc	aaactcatca	atgtatctta	6360
tcactgtctg	ctctagctat	cccgcctcta	actccgcccc	tcccgcctct	aactccgccc	6420
agttccgccc	attctccgcc	ccatggctga	ctaatttttt	ttattttatg	agaggccgag	6480
gccgcctcgg	cctctgagct	attccagaag	tagtgaggag	gcttttttgg	aggcctaggg	6540
acgtacccaa	ttcgccctat	agtgagtcgt	attacgcgcg	ctcactggcc	gtcgttttac	6600
aacgtcgtga	ctgggaaaac	cctggcggtta	cccaacttaa	tcgccttgca	gcacatcccc	6660
ctttcgccag	ctggcgtaat	agcgaagagg	cccgcaccga	tcgccttccc	caacagttgc	6720
gcagcctgaa	tggcgaatgg	gacgcgccct	gtagcggcgc	attaagcgcg	gcgggtgtgg	6780
tggttacgcg	cagcgtgacc	gctacacttg	ccagcgccct	agcgcctcgt	ccttttcgctt	6840
tcttcccttc	ctttctcgcc	acgttcgccc	gctttccccc	tcaagctcta	aatcgggggc	6900
tccctttagg	gttccgattt	agtgttttac	ggcacctcga	ccccaaaaaa	cttgattagg	6960
gtgatgggtc	acgtagtggg	ccatcgccct	gatagacggt	ttttcgccct	ttgacgttgg	7020

agtccacggtt	ctttaatagt	ggactcttgt	tccaaactgg	aacaacactc	aaccttatct	7080
cggctctattc	ttttgattta	taagggattt	tgccgatttc	ggcctattgg	ttaaaaaatg	7140
agctgatttta	acaaaaat	aacgcgaatt	ttaacaaaat	attaacgctt	acaatttagg	7200
tggcactttt	cggggaaatg	tgcgcggaac	ccctatttgt	ttatTTTTct	aaatacat	7260
aaatatgtat	ccgctcatga	gacaataacc	ctgataaatg	cttcaataat	attgaaaaag	7320
gaagagtatg	agtattcaac	atttccgtgt	cgcccttatt	ccctTTTTtg	cggcattttg	7380
ccttcctggt	tttgctcacc	cagaaacgct	ggtgaaagta	aaagatgctg	aagatcagtt	7440
gggtgcacga	gtgggttaca	tcgaactgga	tctcaacagc	ggtaagatcc	ttgagagttt	7500
tcgccccgaa	gaacgttttc	caatgatgag	cactttttaa	gttctgctat	gtggcgcggt	7560
attatcccg	attgacgccg	ggcaagagca	actcggtcgc	cgcatacact	attctcagaa	7620
tgacttggtt	gagtactcac	cagtcacaga	aaagcatctt	acggatggca	tgacagtaag	7680
agaattatgc	agtgtgccca	taacatgag	tgataacact	gcggccaact	tacttctgac	7740
aacgatcggg	ggaccgaagg	agctaaccgc	ttttttgcac	aacatggggg	atcatgtaac	7800
tcgccttgat	cgttggggaa	cggagctgaa	tgaagccata	ccaaacgacg	agcgtgacac	7860
cacgatgcct	gtagcaatgg	caacaacggt	gcgcaacta	ttaactggcg	aactacttac	7920
tctagcttcc	cggcaacaat	taatagactg	gatggaggcg	gataaagttg	caggaccact	7980
tctgcgtcgc	gcccttccgg	ctggctggtt	tattgctgat	aaatctggag	ccggtgagcg	8040
tgggtctcgc	ggtatcattg	cagcactggg	gccagatggt	aagccctccc	gtatcgtagt	8100
tatctacacg	acgggggagtc	aggcaactat	ggatgaacga	aatagacaga	tcgctgagat	8160
aggtgcctca	ctgattaagc	attggtaact	gtcagaccaa	gtttactcat	atatacttta	8220
gattgatttta	aaacttcatt	tttaatttaa	aaggatctag	gtgaagatcc	tttttgataa	8280
tctcatgacc	aaaatccctt	aacgtgagtt	ttcgttcac	tgagcgtcag	accccgtaga	8340
aaagatcaaa	ggatcttctt	gagatccttt	ttttctgcgc	gtaatctgct	gcttgcaaac	8400
aaaaaaacca	ccgctaccag	cggtggtttg	tttgccggat	caagagctac	caactctttt	8460
tccgaaggta	actggcttca	gcagagcgca	gataccaaat	actgttcttc	tagtgtagcc	8520
gtagttaggc	caccacttca	agaactctgt	agcaccgcct	acatacctcg	ctctgcta	8580
cctgttacca	gtggctgctg	ccagtggcga	taagtctgtt	cttaccgggt	tggactcaag	8640
acgatagtta	ccggataagg	cgcagcggtc	gggctgaacg	gggggttcgt	gcacacagcc	8700
cagcttgag	cgaacgacct	acaccgaact	gagataccta	cagcgtgagc	tatgagaaag	8760
cgccacgctt	cccgaaggga	gaaaggcgga	caggtatccg	gtaagcggca	gggtcggaac	8820
aggagagcgc	acgagggagc	ttccaggggg	aaacgcctgg	tatctttata	gtcctgtcgg	8880
gtttcgccac	ctctgacttg	agcgtcgatt	tttgtgatgc	tcgtcagggg	ggcggagcct	8940
atggaaaaac	gccagcaacg	cggccttttt	acggttcttg	gccttttgct	ggccttttgc	9000
tcacatgttc	tttctgcgt	tatcccttga	ttctgtggat	aaccgtatta	ccgcctttga	9060
gtgagctgat	accgctcgcc	gcagccgaac	gaccgagcgc	agcgagtcag	tgagcgagga	9120
agcggaagag	cgcccaatac	gcaaaccgcc	tctccccgcg	cgttggccga	ttcattaatg	9180
cagctggcac	gacaggtttc	ccgactggaa	agcgggcagt	gagcgcaacg	caattaatgt	9240
gagttagctc	actcattagg	caccccaggc	tttacctttt	atgcttccgg	ctcgtatgtt	9300
gtgtggaatt	gtgagcggat	aacaatttca	cacaggaaac	agctatgacc	atgattacgc	9360

caagcgcgca attaacccctc actaaaggga acaaaagctg gagctgc

9407

<210> 59

<211> 295

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 59

Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gln	Met	Gly
1				5					10					15	
Gln	Glu	Val	Ile	Leu	Arg	Cys	Val	Pro	Ile	Ser	Asn	His	Leu	Tyr	Phe
			20					25					30		
Tyr	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ile	Leu	Gly	Gln	Lys	Val	Glu	Phe	Leu	Val	Ser
		35					40					45			
Phe	Tyr	Asn	Asn	Glu	Ile	Ser	Glu	Lys	Ser	Glu	Ile	Phe	Asp	Asp	Gln
		50					55				60				
Phe	Ser	Val	Glu	Arg	Pro	Asp	Gly	Ser	Asn	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Arg
65				70					75					80	
Ser	Thr	Lys	Leu	Glu	Asp	Ser	Ala	Met	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Arg	Ala
			85						90					95	
Ser	Val	Gly	Val	Gly	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg
		100						105					110		
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
		115						120					125		
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
		130					135					140			
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	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	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		180						185					190		
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
		195					200					205			
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
		210					215					220			
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
225				230						235				240	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	His	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 Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val					
	275		280		285
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly					
	290		295		
<210> 60					
<211> 256					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列的描述：合成的多肽					
<400> 60					
Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser Val Gln Glu Ala					
1	5		10		15
Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Glu Ser Asn Tyr					
	20		25		30
Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln Met Ile Leu Val					
	35		40		45
Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr Glu Asn Arg Phe					
	50		55		60
Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser Leu Lys Ile Ser					
65	70		75		80
Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Phe Thr Tyr					
	85		90		95
Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser					
	100		105		110
Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg					
	115		120		125
Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp					
	130		135		140
Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr					
145	150		155		160
Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser					
	165		170		175
Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe					
	180		185		190
Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp Val					

195	200	205
Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn		
210	215	220
Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu		
225	230	235
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
245	250	255
<210> 61		
<211> 291		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的多肽		
<400> 61		
Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Thr Lys Arg Gly Gln Asp		
1	5	10
Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Tyr Trp		
20	25	30
Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Thr Tyr Phe Asn		
35	40	45
Tyr Glu Ala Gln Gln Asp Lys Ser Gly Leu Pro Asn Asp Arg Phe Ser		
50	55	60
Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Ile Ser Thr Leu Thr Ile Gln Arg Thr		
65	70	75
Glu Gln Arg Asp Ser Ala Met Tyr Arg Cys Ala Ser Ser Pro Glu Leu		
85	90	95
Ala Gly Pro Gln Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Leu		
100	105	110
Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe		
115	120	125
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val		
130	135	140
Cys Leu Ala Thr 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 Cys Thr Asp Pro Gln Pro		
165	170	175
Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser		
180	185	190
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe		

195	200	205
Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr		
210	215	220
Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp		
225	230	235
Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val		240
245	250	255
Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu		
260	265	270
Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg		
275	280	285
Lys Asp Phe		
290		
<210> 62		
<211> 257		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的多肽		
<400> 62		
Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser Val Val Glu Lys		
1	5	10
Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg Asp Thr Thr Tyr		15
20	25	30
Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu Leu Val Phe Leu		
35	40	45
Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile Ser Gly Arg Tyr		
50	55	60
Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn Phe Thr Ile Thr		
65	70	75
Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser Glu		80
85	90	95
Gly Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu		
100	105	110
Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu		
115	120	125
Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe		
130	135	140
Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile		

145	150	155	160
Thr Asp Lys Cys Val	Leu Asp Met Arg Ser	Met Asp Phe Lys Ser	Asn
	165	170	175
Ser Ala Val Ala Trp	Ser Asn Lys Ser Asp	Phe Ala Cys Ala	Asn Ala
	180	185	190
Phe Asn Asn Ser Ile	Ile Pro Glu Asp Thr	Phe Phe Pro Ser	Ser Asp
	195	200	205
Val Pro Cys Asp Val	Lys Leu Val Glu Lys	Ser Phe Glu Thr	Asp Thr
	210	215	220
Asn Leu Asn Phe Gln	Asn Leu Ser Val Ile	Gly Phe Arg Ile	Leu Leu
225	230	235	240
Leu Lys Val Ala Gly	Phe Asn Leu Leu Met	Thr Leu Arg Leu	Trp Ser
	245	250	255

Ser

<210> 63

<211> 311

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 63

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

Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	His	Thr	Gln	Lys
145						150				155					160
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu
				165					170					175	
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr
				180				185					190		
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr
		195					200					205			
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro
	210					215					220				
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn
225					230					235					240
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser
				245					250					255	
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr
				260				265					270		
His	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly
		275					280					285			
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala
	290					295					300				
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Phe									
305					310										
<210> 64															
<211> 254															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列的描述：合成的多肽															
<400> 64															
Gln	Lys	Val	Thr	Gln	Ala	Gln	Thr	Glu	Ile	Ser	Val	Val	Glu	Lys	Glu
1				5				10					15		
Asp	Val	Thr	Leu	Asp	Cys	Val	Tyr	Glu	Thr	Arg	Asp	Thr	Thr	Tyr	Tyr
			20					25					30		
Leu	Phe	Trp	Tyr	Lys	Gln	Pro	Pro	Ser	Gly	Glu	Leu	Val	Phe	Leu	Ile
		35				40						45			
Arg	Arg	Asn	Ser	Phe	Asp	Glu	Gln	Asn	Glu	Ile	Ser	Gly	Arg	Tyr	Ser
	50					55				60					
Trp	Asn	Phe	Gln	Lys	Ser	Thr	Ser	Ser	Phe	Asn	Phe	Thr	Ile	Thr	Ala
65				70						75					80

Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Gly Ser Ser
 85 90 95
 Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu
 100 105 110
 Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
 115 120 125
 Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
 130 135 140
 Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
 145 150 155 160
 Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
 165 170 175
 Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
 180 185 190
 Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
 195 200 205
 Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
 210 215 220
 Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
 225 230 235 240
 Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245 250

<210> 65

<211> 289

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 65

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

Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Gln	Gly	Arg
85				90				95							
Ile	Asn	Ser	Pro	Leu	His	Phe	Gly	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Thr
100				105				110							
Glu	Asp	Leu	Asn	Lys	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro
115				120				125							
Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
130				135				140							
Ala	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
145				150				155				160			
Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys
165				170				175							
Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu
180				185				190							
Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys
195				200				205							
Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp
210				215				220							
Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg
225				230				235				240			
Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	His	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	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp
275				280				285							

Phe

<210> 66

<211> 251

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 66

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

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

<210> 67

<211> 296

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 67

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
Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr		
85	90	95
Ile Cys Ser Ala Arg Glu Gly Tyr Arg Ser Tyr Phe Gly Pro Gly Thr		
100	105	110
Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val		
115	120	125
Ala Val Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln Lys Ala		
130	135	140
Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu		
145	150	155
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp		
165	170	175
Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys		
180	185	190
Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg		
195	200	205
Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp		
210	215	220
Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala		
225	230	235
Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His		
245	250	255
Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys		
260	265	270
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met		
275	280	285
Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
290	295	

<210> 68

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 68

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

<210> 69

<211> 297

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 69

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	Cys	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	Thr	Ala	Gly	Glu	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly
			100					105					110		
Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu
		115					120					125			
Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	His	Thr	Gln	Lys
		130					135					140			
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu
145				150					155					160	
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr
				165				170						175	
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr
		180						185					190		
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro
		195					200					205			
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn
	210					215					220				
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser
225				230					235					240	
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr
				245					250					255	
His	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly
		260						265					270		
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala
		275					280						285		
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly							
		290					295								

<210> 70

<211> 259

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 70

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	Thr	Leu	Gly	Leu	Asp
						85				90					95
Gln	Gly	Gly	Lys	Leu	Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser	Val	Lys
			100					105					110		
Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Pro	Asn	Pro	Ala	Val	Tyr
			115					120					125		
Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr
			130					135				140			
Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val
145						150				155					160
Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Cys	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys
						165				170				175	
Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala
			180					185				190			
Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser
			195					200				205			
Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr
			210					215				220			
Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile
225						230				235					240
Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu
						245				250				255	

Trp Ser Ser	
<210> 71	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 71	
aactgcacgt accagacatc	20
<210> 72	
<211> 18	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 72	
gatgtgcacc aagactcc	18
<210> 73	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 73	
aagatcaggt caacgttgc	19
<210> 74	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 74	
ctccatggac tcatatgaag g	21
<210> 75	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	

<400> 75	
cttttcctga gtgtccgag	19
<210> 76	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 76	
caccctgacc tgcaactata c	21
<210> 77	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 77	
agctgcacgt actctgtcag	20
<210> 78	
<211> 18	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 78	
ctcactggag ttgggatg	18
<210> 79	
<211> 17	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 79	
gccaccctgg ttaaagg	17
<210> 80	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	

〈223〉 人工序列的描述：合成的引物	
〈400〉 80	
cactgtctct gaaggagcc	19
〈210〉 81	
〈211〉 20	
〈212〉 DNA	
合成的引物 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成的引物	
〈400〉 81	
gagctgaggt gcaactactc	20
〈210〉 82	
〈211〉 18	
〈212〉 DNA	
合成的引物 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成的引物	
〈400〉 82	
ctaacagagg ccacccag	18
〈210〉 83	
〈211〉 20	
〈212〉 DNA	
合成的引物 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成的引物	
〈400〉 83	
tggtatgtcc aatatcctgg	20
〈210〉 84	
〈211〉 19	
〈212〉 DNA	
合成的引物 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成的引物	
〈400〉 84	
caagtggagc agagtcctc	19
〈210〉 85	
〈211〉 18	
〈212〉 DNA	
合成的引物 人工序列	

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 85	
cartgttcca gagggagc	18
<210> 86	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 86	
catccttcaa ccctgagtg	19
<210> 87	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 87	
cagcgccctca gactacttc	19
<210> 88	
<211> 22	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 88	
aagataactc aaacccaacc ag	22
<210> 89	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 89	
agtggagctg aagtgaac	19
<210> 90	
<211> 19	
<212> DNA	

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 90

ggagaagagg atcctcagg

19

<210> 91

<211> 22

<212> DNA

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 91

tccagtatct aaacaaagag cc

22

<210> 92

<211> 19

<212> DNA

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 92

aggtaactca agcgcagac

19

<210> 93

<211> 20

<212> DNA

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 93

cacagtcagc ggtttaagag

20

<210> 94

<211> 18

<212> DNA

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 94

ttcctgcagc tctgagtg

18

<210> 95

<211> 20

<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 95	
gtcctccaga cctgattctc	20
<210> 96	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 96	
tgcttatgag aacactgcg	19
<210> 97	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 97	
ctcagtcact gcatgttcag	20
<210> 98	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 98	
ggacttcacc acgtactgc	19
<210> 99	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 99	
gcaaacctgc cttgtaatc	19
<210> 100	

<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 100	
agccaaattc aatggagag	19
<210> 101	
<211> 22	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 101	
tcagtttcta agcatccaag ag	22
<210> 102	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 102	
gcaagttaag caaaattcac c	21
<210> 103	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 103	
caacaaccag tgcagagtc	19
<210> 104	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 104	
agaactggag cagagtcctc	20

<210> 105	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 105	
ggtcaacagc tgaatcagag	20
<210> 106	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 106	
gaagacaagg tggtacaaag c	21
<210> 107	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 107	
gcacatatga caccagtga	20
<210> 108	
<211> 18	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 108	
ctgttcctga gcatgcag	18
<210> 109	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 109	

gcatctgtga ctatgaactg c	21
<210> 110	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 110	
aatgaagtgg agcagagtcc	20
<210> 111	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 111	
gaccagcttg acatcacag	19
<210> 112	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 112	
tcgatgatca attctcagtt g	21
<210> 113	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 113	
caaaataacct ggtcacacag	20
<210> 114	
<211> 18	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	

<400> 114	
tcgcttctca cctgaatg	18
<210> 115	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 115	
gattctcagg kckccagttc	20
<210> 116	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 116	
gtaccaacag gycctgggt	19
<210> 117	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 117	
actcagaccc caaaattcc	19
<210> 118	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 118	
actggcaaag gagaagtcc	19
<210> 119	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	

<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 119	
trtgatccaa tttcaggtca	20
<210> 120	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 120	
gswtctytgc agaraggcc	19
<210> 121	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 121	
gatcacagca actggacag	19
<210> 122	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 122	
tgtwctggta tcgacaagac c	21
<210> 123	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 123	
cgattttctg cagagacgc	19
<210> 124	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 124	
argtgacaga ratgggacaa	20
<210> 125	
<211> 19	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 125	
agcgataaag gaagcatcc	19
<210> 126	
<211> 21	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 126	
ccaacaatcg attcttagct g	21
<210> 127	
<211> 20	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 127	
agtgaccctg agttgttctc	20
<210> 128	
<211> 22	
<212> DNA	
合成的引物 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 128	
gtctttgatg aaacaggtat gc	22
<210> 129	
<211> 18	
<212> DNA	

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 129

cagacccccca gacacaag

18

<210> 130

<211> 21

<212> DNA

合成的引物 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 130

catagatgag tcaggaatgc c

21

<210> 131

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 131

agttgtgaac agaatttgaa cc

22

<210> 132

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 132

aagttttctca tcaaccatgc

20

<210> 133

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 133

gcgatttctca tctcaatgc

19

<210> 134

<211> 22

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 134	
cctacggttg atctattact cc	22
<210> 135	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 135	
actacacctc atccactatt cc	22
<210> 136	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 136	
tggtatcgac aagacccag	19
<210> 137	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 137	
ttctggtacc gtcagcaac	19
<210> 138	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 138	
tccagctgct cttctactcc	20
<210> 139	

<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 139	
tagaactgga cttgacagcg	20
<210> 140	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 140	
gcacccacat ttctktctta c	21
<210> 141	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 141	
cactctgtgt ccaatgctta c	21
<210> 142	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 142	
atgcacctat tcagtctctg g	21
<210> 143	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 143	
attatatcac gtggtaccaa cag	23

<210> 144	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 144	
tacacagaca gctcctccac	20
<210> 145	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 145	
tggtaccgac aagatccag	19
<210> 146	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 146	
acaatttgca gtggtacagg	20
<210> 147	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 147	
gtcaacacct tcagcttctc	20
<210> 148	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 148	

agagtgaaac ctccttccac	20
<210> 149	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 149	
tttgaggctg aatttaagag g	21
<210> 150	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 150	
aaccaaggac tccagcttc	19
<210> 151	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 151	
atcagaggtt ttgaggctg	19
<210> 152	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 152	
gaaaccactt ctttccactt g	21
<210> 153	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	

<400> 153	
gaaagaactg cactcttcaa tg	22
<210> 154	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 154	
aagatggaag gtttacagca c	21
<210> 155	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 155	
tcagacagtg cctcaaacta c	21
<210> 156	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 156	
cagtgaaca tctctctctg c	21
<210> 157	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 157	
aggctgtgac tctggactg	19
<210> 158	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 158	
gtccagtact ccagacaacg	20
<210> 159	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 159	
ccaccatgaa ctgcagttac	20
<210> 160	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 160	
tgacagttcc ttccacctg	19
<210> 161	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 161	
tgtgaccttg gactgtgtg	19
<210> 162	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 162	
tctggtatag gcaagatcct g	21
<210> 163	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 163	
aacttggttc tcaactgcag	20
<210> 164	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 164	
ctgactctgt gaacaatttg c	21
<210> 165	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 165	
tgcattattg atagccatac g	21
<210> 166	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 166	
tgcccttacac tggtagagat g	21
<210> 167	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 167	
tataagcaaa ggccctggtg	19
<210> 168	
<211> 18	
<212> DNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 168	
cgacagattc actcccag	18
<210> 169	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 169	
ttcacttgcc ttgtaaccac	20
<210> 170	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 170	
ctcactgtgt actgcaactc c	21
<210> 171	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 171	
ctgctgaagg tcctacattc	20
<210> 172	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 172	
agaagcatgg tgaagcac	18
<210> 173	
<211> 20	

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 173	
atctcaccat aaactgcacg	20
<210> 174	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 174	
acctggctat ggtacaagc	19
<210> 175	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 175	
atctctgggtt gtccacgag	19
<210> 176	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 176	
cagcaggcag atgattctc	19
<210> 177	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 177	
tcaaccactt cagacagact g	21
<210> 178	

<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 178	
ggaggcggaa atattaaaga c	21
<210> 179	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 179	
ttgtttatgc tgagctcagg	20
<210> 180	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 180	
tgttgctcctt gaagtccata g	21
<210> 181	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 181	
ttcactctga agatccggtc	20
<210> 182	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 182	
aatcttcaca tcaattccct g	21

<210> 183	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 183	
cctgcagcca gaagactc	18
<210> 184	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 184	
cttggagctg grsgactc	18
<210> 185	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 185	
tctgagctga atgtgaacg	19
<210> 186	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 186	
gtgtrcccag gatatgaacc	20
<210> 187	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 187	

tggttatagt gtctccagag c	21
<210> 188	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 188	
tcyactctga mgwtccagcg	20
<210> 189	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 189	
tgrmgatyca gcgcaca	17
<210> 190	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 190	
gtaccaacag agcctggac	19
<210> 191	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 191	
tccycctcac tctggagtc	19
<210> 192	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	

<400> 192	
gactccactc tcaagatcca	20
<210> 193	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 193	
cyactctgar gatccagcc	19
<210> 194	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 194	
cattctgaac tgaacatgag c	21
<210> 195	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 195	
attctactct gaaggtgcag c	21
<210> 196	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 196	
ataacttcca atccaggagg	20
<210> 197	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 197	
gaaagattttt cagctaagtg cc	22
<210> 198	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 198	
tgtttcactgg taccgacag	19
<210> 199	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 199	
cgatttttctg ctgaatttcc	20
<210> 200	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 200	
ttcctctcac tgtgacatcg	20
<210> 201	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成的引物	
<400> 201	
actctgacag tgaccagtgc	20
<210> 202	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 202	
gcaatcctgt cctcagaac	19
<210> 203	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 203	
gatggataca gtgtctctcg a	21
<210> 204	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 204	
cagagaaggg agatctttcc	20
<210> 205	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 205	
ttcyccctga tyctggagtc	20
<210> 206	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成的引物	
<400> 206	
tctgactgtg agcaacatga g	21
<210> 207	
<211> 21	
<212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 207

agaatctctc agcctccaga c

21

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的引物

<400> 208

ttctgatggc tcaaacacag

20

<210> 209

<211> 622

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 209

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala

1 5 10 15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr

20 25 30

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

35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe

50 55 60

Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro

130 135 140

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln

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

Ser	Gln	Gly	Asn	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Lys	Leu	Ser	Val	Lys
465					470					475					480
Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser
				485						490					495
Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln
			500						505					510	
Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys
		515					520						525		
Cys	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val
	530						535					540			
Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn
545					550					555					560
Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys
				565					570						575
Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn
			580						585					590	
Phe	Gln	Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val
		595					600						605		
Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser		
	610						615					620			
<210> 210															
<211> 621															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列的描述：合成的多肽															
<400> 210															
Met	Gly	Thr	Ser	Leu	Leu	Cys	Trp	Val	Val	Leu	Gly	Phe	Leu	Gly	Thr
1				5				10					15		
Asp	His	Thr	Gly	Ala	Gly	Val	Ser	Gln	Ser	Pro	Arg	Tyr	Lys	Val	Thr
			20					25					30		
Lys	Arg	Gly	Gln	Asp	Val	Ala	Leu	Arg	Cys	Asp	Pro	Ile	Ser	Gly	His
		35					40						45		
Val	Ser	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Leu	Gly	Gln	Gly	Pro	Glu	Phe
	50					55					60				
Leu	Thr	Tyr	Phe	Asn	Tyr	Glu	Ala	Gln	Gln	Asp	Lys	Ser	Gly	Leu	Pro
65				70						75					80
Asn	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Glu	Arg	Pro	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Thr	Leu
				85						90					95

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

	405		410		415
Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe					
	420		425		430
Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val					
	435		440		445
Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Ser Glu Gly Gly Gly Ser					
	450		455		460
Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro					
465		470		475	480
Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys					
	485		490		495
Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr					
	500		505		510
Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys					
	515		520		525
Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala					
	530		535		540
Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser					
545		550		555	560
Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp					
	565		570		575
Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe					
	580		585		590
Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala					
	595		600		605
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser					
	610		615		620
<210> 211					
<211> 618					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列的描述：合成的多肽					
<400> 211					
Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala					
1	5		10		15
Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile					
	20		25		30
Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His					

35					40					45						
Asp	Lys	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Asp	Pro	Gly	Met	Glu	Leu	His	Leu	
50					55					60						
Ile	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Val	Asn	Ser	Thr	Glu	Lys	Gly	Asp	Leu	Ser	
65					70					75					80	
Ser	Glu	Ser	Thr	Val	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Glu	His	Phe	Pro	Leu	Thr	
85					90					95						
Leu	Glu	Ser	Ala	Arg	Pro	Ser	His	Thr	Ser	Gln	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	
100					105					110						
Ser	Gly	Pro	Gly	Gln	Gly	His	Asn	Gln	Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	
115					120					125						
Thr	Arg	Leu	Ser	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Asn	Lys	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	
130					135					140						
Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	His	Thr	Gln	Lys	
145					150					155					160	
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	
165					170					175						
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr	
180					185					190						
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	
195					200					205						
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	
210					215					220						
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	
225					230					235					240	
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	
245					250					255						
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	
260					265					270						
His	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	
275					280					285						
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	
290					295					300						
Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Phe	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	
305					310					315					320	
Pro	Val	Lys	Gln	Thr	Leu	Asn	Phe	Asp	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gly	Asp	
325					330					335						
Val	Glu	Ser	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Leu	Thr	Ala	Ser	Leu	Leu	Arg	Ala	
340					345					350						

Val Ile Ala Ser Ile Cys Val Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr		
355	360	365
Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu		
370	375	380
Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr		
385	390	395 400
Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser		
405	410	415
Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln		
420	425	430
Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val		
435	440	445
Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Gly Ser Ser Gly Thr Tyr Lys		
450	455	460
Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln		
465	470	475 480
Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp		
485	490	495
Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser		
500	505	510
Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp		
515	520	525
Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn		
530	535	540
Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro		
545	550	555 560
Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu		
565	570	575
Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu		
580	585	590
Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn		
595	600	605
Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
610	615	
<210> 212		
<211> 611		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 212

```

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

```

290	295	300
Val Lys Arg Lys Asp Phe Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro		
305	310	315
Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val		
325	330	335
Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Trp Gly Val Phe Leu Leu Tyr Val Ser		
340	345	350
Met Lys Met Gly Gly Thr Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu		
355	360	365
Met Thr Ala Thr Glu Gly Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln		
370	375	380
Thr Ser Gly Phe Asn Gly Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu		
385	390	395
Ala Pro Thr Phe Leu Ser Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys		
405	410	415
Gly Arg Phe Ser Ser Phe Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu		
420	425	430
Leu Leu Lys Glu Leu Gln Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala		
435	440	445
Val Arg Asp Thr Gly Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr		
450	455	460
Arg Leu Ser Val Leu Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr		
465	470	475
Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr		
485	490	495
Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val		
500	505	510
Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys		
515	520	525
Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala		
530	535	540
Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser		
545	550	555
Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr		
565	570	575
Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile		
580	585	590
Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu		
595	600	605

Trp Ser Ser

610

<210> 213

<211> 618

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 213

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

Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr		
	245	250 255
Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr		
	260	265 270
Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu		
	275	280 285
Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu		
	290	295 300
Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala Lys		
305	310	315 320
Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu		
	325	330 335
Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu		
	340	345 350
Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala		
	355	360 365
Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala		
	370	375 380
Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr Val Tyr		
385	390	395 400
Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly		
	405	410 415
Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu		
	420	425 430
Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu Arg Asp		
	435	440 445
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Asp Arg Ser Tyr Gly Gln Asn		
	450	455 460
Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Ser Val Leu Pro Tyr Ile Gln		
465	470	475 480
Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp		
	485	490 495
Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser		
	500	505 510
Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp		
	515	520 525
Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn		
	530	535 540
Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro		

545	550	555	560
Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu			
	565	570	575
Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu			
	580	585	590
Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn			
	595	600	605
Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
610	615		
<210> 214			
<211> 630			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成的多肽			
<400> 214			
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 Cys 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 Thr Ala Gly Glu Thr Asp Thr Gln			
	115	120	125
Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn			
	130	135	140
Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile			
145	150	155	160
Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe			
	165	170	175
Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His			

	180		185		190
Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu					
195		200		205	
Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr					
210		215		220	
Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr					
225		230		235	240
Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val					
	245		250		255
Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile					
	260		265		270
Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr					
	275		280		285
Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala					
	290		295		300
Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala					
305		310		315	320
Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp					
	325		330		335
Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Ala					
	340		345		350
Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp Trp Val					
	355		360		365
Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln					
	370		375		380
Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser					
385		390		395	400
Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe					
	405		410		415
Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val					
	420		425		430
Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala					
	435		440		445
Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Thr Leu					
	450		455		460
Gly Leu Asp Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu					
465		470		475	480
Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Ser Val Lys Pro Asn Pro					
	485		490		495

Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys		
500	505	510
Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp		
515	520	525
Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met		
530	535	540
Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe		
545	550	555
Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe		
565	570	575
Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser		
580	585	590
Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly		
595	600	605
Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr		
610	615	620
Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
625	630	

<210> 215

<211> 614

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 215

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

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

420	425	430
Leu Ser Leu Pro Arg Val Ser	Leu Ser Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
435	440	445
Leu Val Gly Pro Tyr Phe Gly Gly Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly		
450	455	460
Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro		
465	470	475
Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys		
485	490	495
Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp		
500	505	510
Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met		
515	520	525
Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe		
530	535	540
Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe		
545	550	555
Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser		
565	570	575
Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly		
580	585	590
Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr		
595	600	605
Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
610		
<210> 216		
<211> 629		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成的多肽		
<400> 216		
Met Gly Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala		
1	5	10
Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Ser Asn Lys Val Thr		
20	25	30
Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His		
35	40	45
Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe		

50	55	60
Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro		
65	70	75
Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Thr Gly Gly Ser Val Ser Thr Leu		80
	85	90
Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala		95
	100	105
Ser Ser Leu Gly Gln Gly Ala Val Gly Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly		110
	115	120
Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Arg Lys Thr Leu Lys Asn		125
	130	135
Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile		140
145	150	155
Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr		160
	165	170
Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His		175
	180	185
Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu		190
	195	200
Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr		205
	210	215
Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr		220
225	230	235
Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val		240
	245	250
Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile		255
	260	265
Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr		270
	275	280
Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala		285
	290	295
Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly Arg Ala		300
305	310	315
Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp		320
	325	330
Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro Met Thr		335
	340	345
Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu Glu Ser		350
	355	360
		365

Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser Val Gln		
370	375	380
Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Glu Asn		
385	390	395 400
Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln Met Ile		
405	410	415
Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr Glu Asn		
420	425	430
Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser Leu Lys		
435	440	445
Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Phe		
450	455	460
Met Lys Pro Asp Gly Ser Gly Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln		
465	470	475 480
Gly Thr Thr Leu Gln Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala		
485	490	495
Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu		
500	505	510
Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser		
515	520	525
Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp		
530	535	540
Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala		
545	550	555 560
Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe		
565	570	575
Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe		
580	585	590
Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe		
595	600	605
Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu		
610	615	620
Arg Leu Trp Ser Ser		
625		
<210> 217		
<211> 19		
<212> PRT		
<213> 人乳头瘤病毒 16		
<400> 217		

Thr Pro Thr Leu His Glu Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr
1 5 10 15
Asp Leu Tyr
<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 人乳头瘤病毒 16
<400> 218
Ser Ala Phe Arg Cys Phe Ile Val Tyr
1 5
<210> 219
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成的肽
<400> 219
Cys Leu Val Gly Pro Tyr Phe Gly Gly Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe
1 5 10 15
<210> 220
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成的肽
<400> 220
Cys Ala Ser Ser Gln Gly Thr Gly Arg Gly Asn Thr Glu Ala Phe Phe
1 5 10 15
<210> 221
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成的肽
<400> 221
Cys Ala Val Arg Glu Lys Gly Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe
1 5 10
<210> 222
<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 222

Cys Ala Ser Ser Leu Pro Gln Gly Thr Pro Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 223

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 223

Cys Gly Leu Ser Trp Gly Asp Lys Thr Asp Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 224

Cys Ala Ser Ser Pro Ser Leu Ala Gly Val Val Pro Gly Glu Leu Phe

1 5 10 15

Phe

<210> 225

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 225

Cys Ala Phe Met Lys Pro Asp Gly Ser Gly Asn Thr Gly Lys Leu Ile

1 5 10 15

Phe

<210> 226

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 226

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Gln Gly Ala Val Gly Thr Asp Thr Gln Tyr

1

5

10

15

Phe

<210> 227

<211> 9374

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多核苷酸

<400> 227

aagcttaatg	tagtcttatg	caatactctt	gtagtcttgc	aacatggtaa	cgatgagtta	60
gcaacatgcc	ttacaaggag	agaaaaagca	ccgtgcatgc	cgattgggtg	aagtaaggtg	120
gtacgatcgt	gccttattag	gaaggcaaca	gacgggtctg	acatggattg	gacgaaccac	180
tgaattgccg	cattgcagag	atattgtatt	taagtgccta	gctcgataca	taaacgggtc	240
tctctggtta	gaccagatct	gagcctggga	gctctctggc	taactaggga	accactgct	300
taagcctcaa	taaagcttgc	cttgagtgct	tcaagtagtg	tgtgcccgtc	tgttgtgtga	360
ctctggtaac	tagagatccc	tcagaccctt	ttagtcagtg	tggaaaatct	ctagcagtgg	420
cgcccgaaca	gggacttgaa	agcgaaaggg	aaaccagagg	agctctctcg	acgcaggact	480
cggcttgctg	aagcgcgcac	ggcaagaggc	gaggggcggc	gactggtgag	tacgcaaaaa	540
atthttgacta	gcggaggcta	gaaggagaga	gatgggtgcg	agagcgtcag	tattaagcgg	600
gggagaatta	gatcgcgatg	ggaaaaaatt	cggttaaggc	cagggggaaa	gaaaaaatat	660
aaattaaaac	atatagtatg	ggcaagcagg	gagctagaac	gattcgcagt	taatcctggc	720
ctgttagaaa	catcagaagg	ctgtagacaa	atactgggac	agctacaacc	atcccttcag	780
acaggatcag	aagaacttag	atcattatat	aatacagtag	caaccctcta	ttgtgtgcat	840
caaaggatag	agataaaaaga	caccaaggaa	gcttttagaca	agatagagga	agagcaaaac	900
aaaagtaaga	ccaccgcaca	gcaagcggcc	gctgatcttc	agacctggag	gaggagatat	960
gagggacaat	tggagaagtg	aattatataa	atataaagta	gtaaaaattg	aaccattagg	1020
agtagcacc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgtgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctggtata	gtgcagcagc	agaacaattt	1200
gctgagggtc	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcataagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500

gaatgaacaa	gaattatttg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaatttg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtaggttt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	acccacctcc	caaccccgag	gggacccgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaaggtgga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaagaa	aaggggggat	tgggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaatttcaa	1920
aatttttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaaccc	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gcccctgcct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgttaaactc	2040
ccactaacgt	agaaccgaga	gatcgctgcg	ttcccgcgcc	ctcaccgcgc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catcgcccac	agtccccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgcg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgctg	ccttgaatta	cttcacgcc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaaagtgg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctggtggc	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	catttaaaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggccaa	2700
gatctgcaca	ctggfatattc	ggttttttgg	gccgcgggcg	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctgggcgg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcagggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgcttc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagttct	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggtt	ggggggaggg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaaatttg	ccttttttag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtggttc	aaagtttttt	tcttccattt	3300
caggtgtcgt	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttggat	3360
ccgccgccac	catgggctgc	agactgctgt	gctgtgtggt	gttctgcctg	ctgcaagccg	3420
gacctctgga	tacagccgtg	tctcagaccc	ctaagtacct	ggtcaccag	atgggcaacg	3480
acaagagcat	caagtgcgag	cagaacctgg	gccacgacac	catgtactgg	tacaagcagg	3540
acagcaagaa	attcctgaag	atcatgttca	gtacaacaa	caaagagctg	atcatcaacg	3600
agacagtgcc	caaccggttc	agccctaaga	gccctgataa	ggccacctg	aacctgcaca	3660
tcaacagcct	ggaactgggc	gacagcgccg	tgtacttttg	tgccagctct	caaggcaccg	3720
gcagaggcaa	taccgaggcc	ttttttggcc	aaggcaccgc	gctgaccgtg	gtggaagatc	3780
tgaacaaggt	gttccctcca	gaggtggccg	tgttcgagcc	ttctaaggcc	gagattgccc	3840

acacacagaa	agccacactc	gtgtgtcttg	ccaccggctt	ctatcccgat	cacgtggaac	3900
tgtcttggtg	ggtcaacggc	aaagagggtc	acagcggcgt	ctgtaccgat	cctcagcctc	3960
tgaaagagca	gcccgtcttg	aacgacagca	gatactgcct	gagcagcaga	ctgagagtgt	4020
ccgccacctt	ctggcagaac	cccagaaacc	acttcagatg	ccaggtgcag	ttctacggcc	4080
tgagcgagaa	cgatgagtgg	accaggata	gagccaagcc	tgtgacacag	atcgtgtctg	4140
ccgaagcctg	gggcagagcc	gattgtggaa	ttaccagcgc	cagctaccat	cagggcgtgc	4200
tgtctgccac	aatcctgtac	gagatcctgc	tgggcaaagc	cactctgtac	gccgtgctgg	4260
tgtctgccct	ggtgctgatg	gccatggtca	agcgggaagga	cttcagagcc	aagagatccg	4320
gctccggcgc	accggtgaaa	cagactttga	attttgacct	tctcaagttg	gcaggagacg	4380
ttgagtccaa	ccctgggccc	atgagacagg	tggccagagt	gatcgtgttc	ctgacactga	4440
gcaccctgag	cctggccaag	accacacagc	ccatcagcat	ggacagctac	gagggccaag	4500
aagtgaacat	cacctgtagc	cacaacaata	tcgccacca	cgactacatc	acgtggtatc	4560
agcagttccc	cagtcaaggc	cccagattca	tcattccaagg	ctacaagacc	aaagtgacca	4620
acgaggtggc	ctctctgttc	atccccgccg	acagaaagag	cagcaccttg	tctctgccta	4680
gagtgtccct	gagcgatacc	gccgtgtact	actgtctcgt	gggcccttat	tttgccggcg	4740
gaagctacca	gctgaccttc	ggcaagggca	caaagctgag	cgtgatcccc	aacattcaga	4800
accccgatcc	tgccgtgtac	cagctgcggg	atagcaagag	cagcgacaag	agcgtgtgcc	4860
tgttcaccga	cttcgacagc	cagaccaacg	tgtcccagag	caaggacagc	gacgtgtaca	4920
tcaccgataa	gtgcgtgctg	gacatgcgga	gcatggactt	caagagcaac	agcgccgtgg	4980
cctggtccaa	caagagcgat	ttgcctgcg	ccaacgcctt	caacaacagc	attatccccg	5040
aggacacatt	cttccccagc	tccgatgtgc	cctgcgacgt	gaagctggtg	gaaaagagct	5100
tcgagacaga	caccaacctg	aacttccaga	acctgtccgt	gatcggcttc	cgcctcctgc	5160
tgttgaaagt	ggccggcttc	aacctgctga	tgacctgag	actgtggtcc	agctaatgag	5220
tcgacaatca	acctctggat	tacaaaattt	gtgaaagatt	gactggtatt	cttaactatg	5280
ttgctccttt	tacgctatgt	ggatacgtg	ctttaatgcc	tttgatcat	gctattgctt	5340
cccgtatggc	tttcattttc	tcctccttgt	ataaatcctg	gttgctgtct	ctttatgagg	5400
agttgtggcc	cgttgtcagg	caacgtggcg	tgggtgtgcac	tgtgtttgct	gacgcaaccc	5460
ccactggttg	gggcattgcc	accacctgtc	agctcctttc	cgggactttc	gctttccccc	5520
tccctattgc	cacggcggaa	ctcatcgccg	cctgccttgc	ccgctgctgg	acaggggctc	5580
ggctgttggg	cactgacaat	tccgtggtgt	tgtcggggaa	gctgacgtcc	tttccatggc	5640
tgctcgcctg	tgttgccacc	tggattctgc	gcgggacgtc	cttctgctac	gtcccttcgg	5700
ccctcaatcc	agcggacctt	ccttcccgcg	gcctgctgcc	ggctctgcgg	cctcttccgc	5760
gtcttcgcct	tcgccctcag	acgagtcgga	tctccctttg	ggccgcctcc	ccgcctggaa	5820
ttcgagctcg	gtaccttta	gaccaatgac	ttacaaggca	gctgtagatc	ttagccactt	5880
tttaaaagaa	aaggggggac	tggaagggt	aattcactcc	caacgaagac	aagatctgct	5940
ttttgcttgt	actgggtctc	tctggttaga	ccagatctga	gcctgggagc	tctctggcta	6000
actagggaa	ccactgctta	agcctcaata	aagcttgctt	tgagtgtctc	aagtagtgtg	6060
tgcccgctctg	ttgtgtgact	ctggtaacta	gagatccctc	agaccctttt	agtcagtgtg	6120
gaaaatctct	agcagtagta	gttcatgtca	tcttattatt	cagtatttat	aacttgcaaa	6180

gaaatgaata	tcagagagtg	agaggaactt	gtttattgca	gcttataatg	gttacaaata	6240
aagcaatagc	atcacaaatt	tcacaaataa	agcatttttt	tcactgcatt	ctagttgtgg	6300
tttgtccaaa	ctcatcaatg	tatcttatca	tgtctggctc	tagctatccc	gcccctaact	6360
ccgcccattc	cgcccctaac	tccgcccagt	tccgcccatt	ctccgcccga	tggctgacta	6420
atTTTTTTT	tttatgcaga	ggccgaggcc	gcctcggcct	ctgagctatt	ccagaagtag	6480
tgaggaggct	tttttggagg	cctagggacg	tacccaattc	gccctatagt	gagtcgtatt	6540
acgcgcgctc	actggccgct	gttttacaac	gtcgtgactg	ggaaaaccct	ggcgttaccc	6600
aacttaatcg	ccttgcagca	catccccctt	tcgccagctg	gcgtaatagc	gaagaggccc	6660
gcaccgatcg	cccttcccaa	cagttgcgca	gcctgaatgg	cgaatgggac	gcgccctgta	6720
gcggcgcatc	aagcgcggcg	ggtgtgggtg	ttacgcgcag	cgtgaccgct	acacttgcca	6780
gcgccctagc	gcccgtcctt	ttcgttttct	tcccttcctt	tctcgccacg	ttcgccggct	6840
ttccccgtca	agctctaaat	cgggggctcc	ctttagggtt	ccgatttagt	gctttacggc	6900
acctcgaccc	caaaaaactt	gattagggtg	atggttcacg	tagtgggcca	tcgccctgat	6960
agacggTTTT	tcgccctttg	acgttggagt	ccacgttctt	taatagtgga	ctcttgttcc	7020
aaactggaac	aacactcaac	cctatctcgg	tctattcttt	tgattttataa	gggattttgc	7080
cgatttcggc	ctattggtta	aaaaatgagc	tgatttaaca	aaaatttaac	gcgaatttta	7140
acaaaatatt	aacgcttaca	atttaggttg	cacttttcgg	ggaaatgtgc	gcggaacccc	7200
tatttgttta	tttttctaaa	tacattcaaa	tatgtatccg	ctcatgagac	aataaccctg	7260
ataaatgctt	caataatatt	gaaaaaggaa	gagtatgagt	attcaacatt	tccgtgtcgc	7320
ccttattccc	ttttttgcgg	cattttgcct	tcctgttttt	gtcaccacag	aaacgctggt	7380
gaaagtaaaa	gatgctgaag	atcagttggg	tgcacgagtg	ggttacatcg	aactggatct	7440
caacagcggc	aagatccttg	agagttttcg	ccccgaagaa	cgttttccaa	tgatgagcac	7500
ttttaaggtt	ctgctatgtg	gcgcgggtatt	atcccgtatt	gacgccgggc	aagagcaact	7560
cggtcgccgc	atacactatt	ctcagaatga	cttggttgag	tactcaccag	tcacagaaaa	7620
gcactttacg	gatggcatga	cagtaagaga	attatgcagt	gctgccataa	ccatgagtga	7680
taacactgcg	gccaacttac	ttctgacaac	gatcggagga	ccgaaggagc	taaccgcttt	7740
tttgcacaac	atgggggatc	atgtaactcg	ccttgatcgt	tgggaaccgg	agctgaatga	7800
agccatacca	aacgacgagc	gtgacaccac	gatgcctgta	gcaatggcaa	caacgttgcg	7860
caaactatta	actggcgaac	tacttactct	agcttcccgg	caacaattaa	tagactggat	7920
ggaggcggat	aaagttgcag	gaccacttct	gcgctcggcc	cttcgggctg	gctggtttat	7980
tgctgataaa	tctggagccg	gtgagcgtgg	gtctcgcggc	atcattgcag	cactggggcc	8040
agatggtaag	ccctcccgtg	tcgtagttat	ctacacgacg	gggagtcagg	caactatgga	8100
tgaacgaaat	agacagatcg	ctgagatagg	tgccctactg	attaagcatt	ggtaactgtc	8160
agaccaagtt	tactcatata	tacttttagat	tgatttataa	cttcattttt	aattttaaag	8220
gatctaggtg	aagatccttt	ttgataatct	catgacccaa	atcccttaac	gtgagttttc	8280
gttccactga	gcgtcagacc	ccgtagaaaa	gatcaaagga	tcttcttgag	atcctttttt	8340
tctgcgcgta	atctgctgct	tgcaaacaaa	aaaaccaccg	ctaccagcgg	tggtttgttt	8400
gccggatcaa	gagctaccaa	ctctttttcc	gaaggttaact	ggcttcagca	gagcgcagat	8460
accaaatact	gttcttctag	tgtagccgta	gttaggccac	cacttcaaga	actctgtagc	8520

```

accgcctaca tacctcgctc tgctaatacct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 8580
gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 8640
ctgaacgggg gggtcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 8700
atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa aggcggacag 8760
gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 8820
cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 8880
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cttttttacg 8940
gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgtttctt cctgcgttat cccctgattc 9000
tgtggataac cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 9060
cgagcgcagc gagtcaagtg gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 9120
ccccgcgct tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 9180
gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattagcac cccaggcttt 9240
acactttatg cttccggctc gtatgtttgt tggaattgtg agcggataac aatttcacac 9300
aggaaacagc tatgaccatg attacgcaa gcgcgcaatt aaccctcact aaaggaaca 9360
aaagctggag ctgc 9374

```

<210> 228

<211> 9419

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸

<400> 228

```

aagcttaatg tagtcttatg caatactctt gtagtcttgc aacatggtaa cgatgagtta 60
gcaacatgcc ttacaaggag agaaaaagca ccgtgcatgc cgattggtgg aagtaagggtg 120
gtacgatcgt gccttattag gaaggcaaca gacgggtctg acatggattg gacgaaccac 180
tgaattgccg cattgcagag atattgtatt taagtgccta gctcgataca taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgtc tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaggagg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgcaaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgag agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc cagggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaaga caccaaggaa gcttttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020

```

agtagcaccc	accaaggcaa	agagaagagt	ggtgcagaga	gaaaaaagag	cagtgggaat	1080
aggagctttg	ttccttgggt	tcttgggagc	agcaggaagc	actatgggcg	cagcgtcaat	1140
gacgctgacg	gtacaggcca	gacaattatt	gtctggtata	gtgcagcagc	agaacaattt	1200
gctgagggct	attgaggcgc	aacagcatct	gttgcaactc	acagtctggg	gcatcaagca	1260
gctccaggca	agaatcctgg	ctgtggaaag	atacctaaag	gatcaacagc	tcctggggat	1320
ttgggggttg	tctggaaaac	tcatttgcac	cactgctgtg	ccttggaatg	ctagttaggag	1380
taataaatct	ctggaacaga	tttggaatca	cacgacctgg	atggagtggg	acagagaaat	1440
taacaattac	acaagcttaa	tacactcctt	aattgaagaa	tcgcaaaacc	agcaagaaaa	1500
gaatgaacaa	gaattatttg	aattagataa	atgggcaagt	ttgtggaatt	ggtttaacat	1560
aacaaattgg	ctgtggtata	taaaattatt	cataatgata	gtaggaggct	tggtagggtt	1620
aagaatagtt	tttgctgtac	tttctatagt	gaatagagtt	aggcagggat	attcaccatt	1680
atcgtttcag	acccacctcc	caaccccgag	gggacctgac	aggcccgaag	gaatagaaga	1740
agaagggtga	gagagagaca	gagacagatc	cattcgatta	gtgaacggat	ctcgacggta	1800
tcggttaact	tttaaaagaa	aaggggggat	tggggggtac	agtgcagggg	aaagaatagt	1860
agacataata	gcaacagaca	tacaaactaa	agaattacaa	aaacaaatta	caaatttcaa	1920
aattttatcg	atgcctcccc	gtcaccaccc	cccccaacct	gccccgaccg	gagctgagag	1980
taattcatac	aaaaggactc	gccccctgct	tggggaatcc	cagggaccgt	cgttaaactc	2040
ccactaacgt	agaaccagca	gatcgctgcg	ttcccgcctc	ctcaccgccc	cgctctcgtc	2100
atcactgagg	tggagaagag	catgcgtgag	gctccggtgc	ccgtcagtgg	gcagagcgca	2160
catcgcccac	agtccccgag	aagttggggg	gaggggtcgg	caattgaacc	ggtgcctaga	2220
gaaggtggcg	cggggtaaac	tgggaaagtg	atgtcgtgta	ctggctccgc	ctttttcccg	2280
agggtggggg	agaaccgtat	ataagtgcag	tagtcgccgt	gaacgttctt	tttcgcaacg	2340
ggtttgccgc	cagaacacag	gtaagtgcg	tgtgtggttc	ccgcgggcct	ggcctcttta	2400
cgggttatgg	cccttgcgtg	ccttgaatta	cttcacgccc	cctggctgca	gtacgtgatt	2460
cttgatcccc	agcttcgggt	tggaaagtgg	tgggagagtt	cgaggccttg	cgcttaagga	2520
gccccctcgc	ctcgtgcttg	agttgaggcc	tggcctgggc	gctggggccg	ccgcgtgcga	2580
atctgggtgg	accttcgcgc	ctgtctcgct	gctttcgata	agtctctagc	catttaaaat	2640
ttttgatgat	atcctgcgac	gctttttttc	tggcaagata	gtcttgtaaa	tgcgggccaa	2700
gatctgcaca	ctggtatttc	ggttttttgg	gccgcggggc	gcgacggggc	ccgtgcgtcc	2760
cagcgcacat	gttcggcgag	gcggggcctg	cgagcgcggc	caccgagaat	cggacggggg	2820
tagtctcaag	ctggccggcc	tgctctggtg	cctggcctcg	cgccgccgtg	tatcgccccg	2880
ccctgggcgg	caaggctggc	ccggtcggca	ccagttgcgt	gagcggaaag	atggccgctt	2940
cccggccctg	ctgcaggag	ctcaaaatgg	aggacgcggc	gctcgggaga	gcgggcgggt	3000
gagtcaccca	cacaaaggaa	aagggccttt	ccgtcctcag	ccgtcgcttc	atgtgactcc	3060
acggagtacc	gggcgccgtc	caggcacctc	gattagttct	cgagcttttg	gagtacgtcg	3120
tcttttaggt	gggggggagg	gttttatgcg	atggagtttc	cccacactga	gtgggtggag	3180
actgaagtta	ggccagcttg	gcacttgatg	taattctcct	tggaatttgc	cctttttgag	3240
tttgatctt	ggttcattct	caagcctcag	acagtggttc	aaagtttttt	tcttccattt	3300
cagggtgtcg	gaaaactacc	cctctagata	atacgactca	ctatagggcc	cgggttggtat	3360

ccgccgccac	catgggcacc	agactgctgt	tctgggtcgc	cttttgtctg	ctgggcgccg	3420
atcatacagg	tgccggtgtt	tctcagagcc	ccagcaacaa	agtgaccgag	aagggcaaag	3480
acgtggaact	gagatgcgac	cccatcagcg	gacacacagc	cctgtactgg	tacagacagt	3540
ctctcggcca	gggcctcgag	ttcctgatct	acttccaagg	caacagcgcc	cctgacaaga	3600
gcggcctgcc	tagcgataga	ttcagcgccg	aaagaacagg	cggcagcgtg	tccacactga	3660
ccatccagag	aacccagcaa	gaggacagcg	ccgtgtacct	gtgtgccagc	tctcttgga	3720
aaggcgccgt	gggcacagac	acccagtatt	ttggccctgg	caccaggctg	accgtgctgg	3780
aagatagaaa	gaccctgaag	aacgtgttcc	cacctgaggt	ggccgtgttc	gagccttcta	3840
aggccgagat	tgcccacaca	cagaaagcca	cactcgtgtg	tctggccacc	ggcttctatc	3900
ccgaccatgt	ggaactgtct	tggtaggtca	acggcaaaga	ggtgcacagc	ggcgtctgta	3960
ccgatcctca	gcctctgaaa	gagcagcccc	ctctgaacga	cagcagatac	tgcttgagca	4020
gcagactgag	agtgtccgcc	accttctggc	agaaccccag	aaaccacttc	agatgccagg	4080
tgcagttcta	cggcctgagc	gagaacgatg	agtggacca	ggatagagcc	aagcctgtga	4140
cacagatcgt	gtctgccgaa	gcctggggca	gagccgattg	tggaattacc	agcgccagct	4200
accatcaggg	cgtgctgtct	gccacaatcc	tgtacgagat	cctgctgggc	aaagccactc	4260
tgtacgccgt	gctggtgtct	gccctggtgc	tgatggccat	ggtcaagcgg	aaggatagca	4320
gaggcagagc	caagagatcc	ggctccggcg	caccggtgaa	acagactttg	aattttgacc	4380
ttctcaagtt	ggcaggagac	gttgagtcca	accctgggcc	catgaccaga	gtgtctctgc	4440
tgtgggccgt	cgtggtgtcc	acatgtctgg	aatctggcat	ggcccagacc	gtgacacaga	4500
gccagcctga	gatgtctgtg	caagaggccg	agacagtgc	cctgagctgc	acctacgata	4560
ccagcgagaa	caactactac	ctgttctggt	acaagcagcc	tcctagccgg	cagatgatcc	4620
tggatcatcag	acaagaggcc	tataagcagc	agaacgccac	cgagaacaga	ttcagcgtga	4680
acttccagaa	ggccgccaa	agcttcagcc	tgaagatcag	cgatagccag	ctgggcgaca	4740
ccgccatgta	cttttgcgcc	tttatgaagc	ccgacggcag	cggcaatacc	ggcaagctga	4800
tttttgccca	gggcaccaca	ctgcaagtga	agcccaacat	tcagaacccc	gatcctgccg	4860
tgtaccagct	gagagacagc	aagagcagcg	acaagagcgt	gtgcctgttc	accgacttcg	4920
acagccagac	caacgtgtcc	cagagcaagg	acagcgacgt	gtacatcacc	gataagtgcg	4980
tgtctggacat	gcggagcatg	gacttcaaga	gcaacagcgc	cgtggcctgg	tccaacaaga	5040
gcgatttcgc	ctgcgccaac	gccttcaaca	acagcattat	ccccgaggac	acattcttcc	5100
ccagctccga	tgtgccctgc	gacgtgaagc	tggtagaaaa	gagcttcgag	acagacacca	5160
acctgaattt	ccagaacctg	agcgtgatcg	gcttccgcat	cctgctgctg	aaagtggccg	5220
gcttcaacct	gctgatgacc	ctgcgacttt	ggagcagcta	atgagtcgac	aatcaacctc	5280
tggattacaa	aatttgtgaa	agattgactg	gtattcttaa	ctatgttgct	ccttttacgc	5340
tatgtggata	cgctgcttta	atgcctttgt	atcatgctat	tgcttcccgt	atggctttca	5400
ttttctcctc	cttgataaaa	tcctggttgc	tgtctcttta	tgaggagtgt	tgccccgttg	5460
tcaggcaacg	tggcgtgggtg	tgcactgtgt	ttgctgacgc	aacccccact	ggttggggca	5520
ttgccaccac	ctgtcagctc	ctttccggga	ctttcgcttt	ccccctccct	attgccacgg	5580
cggaaactcat	cgccgcctgc	cttgcccgtc	gctggacagg	ggctcggctg	ttgggcactg	5640
acaattccgt	ggtgttgtcg	gggaagctga	cgtcccttcc	atggctgctc	gcctgtgttg	5700

ccacctggat	tctgcgcggg	acgtccttct	gctacgtccc	ttcggccctc	aatccagcgg	5760
accttccttc	ccgcggcctg	ctgccggctc	tgcggcctct	tccgcgtctt	cgccttcgcc	5820
ctcagacgag	tcgatctcc	ctttgggccc	cctccccgcc	tggaattcga	gctcgggtacc	5880
tttaagacca	atgacttaca	aggcagctgt	agatcttagc	cactttttta	aagaaaaggg	5940
gggactggaa	gggctaattc	actcccaacg	aagacaagat	ctgctttttg	cttgtactgg	6000
gtctctctgg	ttagaccaga	tctgagcctg	ggagctctct	ggctaactag	ggaaccact	6060
gcttaagcct	caataaagct	tgccttgagt	gcttcaagta	gtgtgtgccc	gtctgttgtg	6120
tgactctgg	aactagagat	ccctcagacc	cttttagtca	gtgtggaaaa	tctctagcag	6180
tagtagttca	tgcatctta	ttattcagta	tttataactt	gcaaagaaat	gaatatcaga	6240
gagtgcgagg	aacttgttta	ttgcagctta	taatggttac	aaataaagca	atagcatcac	6300
aaatttcaca	aataaagcat	ttttttcact	gcattctagt	tgtggtttgt	ccaaactcat	6360
caatgtatct	tatcatgtct	ggtcttagct	atcccgcgcc	taactccgcc	catcccgcgc	6420
ctaactccgc	ccagttccgc	ccattctccg	ccccatggct	gactaatttt	ttttatttat	6480
gcagaggccg	aggccgcctc	ggcctctgag	ctattccaga	agtagtgagg	aggctttttt	6540
ggaggcctag	ggacgtaccc	aattcgcctt	atagttagtc	gtattacgcg	cgctcactgg	6600
ccgtcgtttt	acaacgtcgt	gactgggaaa	accctggcgt	tacccaactt	aatcgccttg	6660
cagcacatcc	ccctttcgcc	agctggcgta	atagcgaaga	ggcccgacc	gatcgccctt	6720
cccaacagtt	gcgcagcctg	aatggcgaat	gggacgcgcc	ctgtagcggc	gcattaagcg	6780
cggcggtgt	ggtggttacg	cgcagcgtga	ccgctacact	tgccagcgcc	ctagcgcccc	6840
ctcctttcgc	tttcttcctt	tcctttctcg	ccacgttcgc	cggctttccc	cgtcaagctc	6900
taaatcgggg	gctcccttta	gggttccgat	ttagtgcttt	acggcacctc	gaccccaaaa	6960
aacttgatta	gggtgatggt	tcacgtagt	ggccatcgcc	ctgatagacg	gtttttcgcc	7020
ctttgacgtt	ggagtccacg	ttctttaata	gtggactctt	gttccaaact	ggaacaacac	7080
tcaaccctat	ctcgggtctat	tcttttgatt	tataagggat	tttgccgatt	tcggcctatt	7140
ggttaaaaaa	tgagctgatt	taacaaaaat	ttaacgcgaa	ttttaacaaa	atattaacgc	7200
ttacaattta	ggtggcactt	ttcggggaaa	tgtgcgcgga	accctatatt	gtttattttt	7260
ctaaatacat	tcaaataatgt	atccgctcat	gagacaataa	ccctgataaa	tgcttcaata	7320
atattgaaaa	aggaagagta	tgagtattca	acatttcctg	gtcgccctta	ttcccttttt	7380
tgcggcat	ttgccttcctg	tttttgetca	cccagaaacg	ctggtgaaag	taaaagatgc	7440
tgaagatcag	ttgggtgcac	gagtgggtta	catcgaactg	gatctcaaca	gcggttaagat	7500
ccttgagagt	tttcgccccg	aagaacgttt	tccaatgatg	agcactttta	aagttctgct	7560
atgtggcgcg	gtattatccc	gtattgacgc	cgggcaagag	caactcggtc	gccgcataca	7620
ctattctcag	aatgacttgg	ttgagtactc	accagtcaca	gaaaagcatc	ttacggatgg	7680
catgacagta	agagaattat	gcagtgtctg	cataaccatg	agtataaca	ctgcggccaa	7740
cttacttctg	acaacgatcg	gaggaccgaa	ggagctaacc	gcttttttgc	acaacatggg	7800
ggatcatgta	actcgccttg	atcgttggga	accggagctg	aatgaagcca	taccaaacga	7860
cgagcgtgac	accacgatgc	ctgtagcaat	ggcaacaacg	ttgcgcaaac	tattaactgg	7920
cgaactactt	actctagctt	cccggcaaca	attaatagac	tggtatggagg	cggataaagt	7980
tgcaggacca	cttctgcgct	cggcccttcc	ggctggctgg	tttattgctg	ataaatctgg	8040

agccggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc 8100
 ccgtatcgta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca 8160
 gatcgctgag atagggtgcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc 8220
 atatatactt tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat 8280
 cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc 8340
 agacccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg 8400
 ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct 8460
 accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct 8520
 tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct 8580
 cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg 8640
 gttggactca agacgatatg taccggataa ggcgagcgg tcgggctgaa cgggggggttc 8700
 gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga 8760
 gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg 8820
 cagggctcga acaggagagc gcacgaggga gcttcaggg ggaaacgcct ggtatcttta 8880
 tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gtcctcagg 8940
 ggggctggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcgcccttt ttacggttcc tggccttttg 9000
 ctggcctttt gctcacatgt tctttcctgc gttatcccct gattctgttg ataaccgtat 9060
 taccgccttt gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcgagtc 9120
 agtgagcgag gaagcggaag agcgcccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc 9180
 gattcattaa tgcagctggc acgacaggtt tcccactgg aaagcgggca gtgagcgcaa 9240
 cgcaattaat gtgagttagc tcactcatta ggcacccag gctttacact ttatgcttcc 9300
 ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga 9360
 ccatgattac gccaagcgcg caattaaccc tcactaaagg gaacaaaagc tggagctgc 9419

<210> 229

<211> 292

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 229

Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr Gln Met Gly

1 5 10 15

Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His Asp Thr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile Met Phe Ser

35 40 45

Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His Ile Asn Ser

65	70	75	80
Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Gln Gly			
	85	90	95
Thr Gly Arg Gly Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu			
	100	105	110
Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val			
	115	120	125
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu			
	130	135	140
Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr 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
Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser			
	180	185	190
Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His			
	195	200	205
Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp			
	210	215	220
Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala			
225	230	235	240
Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His 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 Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys			
	275	280	285
Arg Lys Asp Phe			
290			
<210> 230			
<211> 254			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成的多肽			
<400> 230			
Leu Ala Lys Thr Thr Gln Pro Ile Ser Met Asp Ser Tyr Glu Gly Gln			
1	5	10	15
Glu Val Asn Ile Thr Cys Ser His Asn Asn Ile Ala Thr Asn Asp Tyr			

Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His Thr Ala Leu

<210>	232
<211>	259
<212>	PRT
<213>	人工序列

$\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列的描述：合成的多肽

<400> 232

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

233

 $\langle 211 \rangle$ 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成的肽

<400> 233

Ser Gly Ser Gly

1

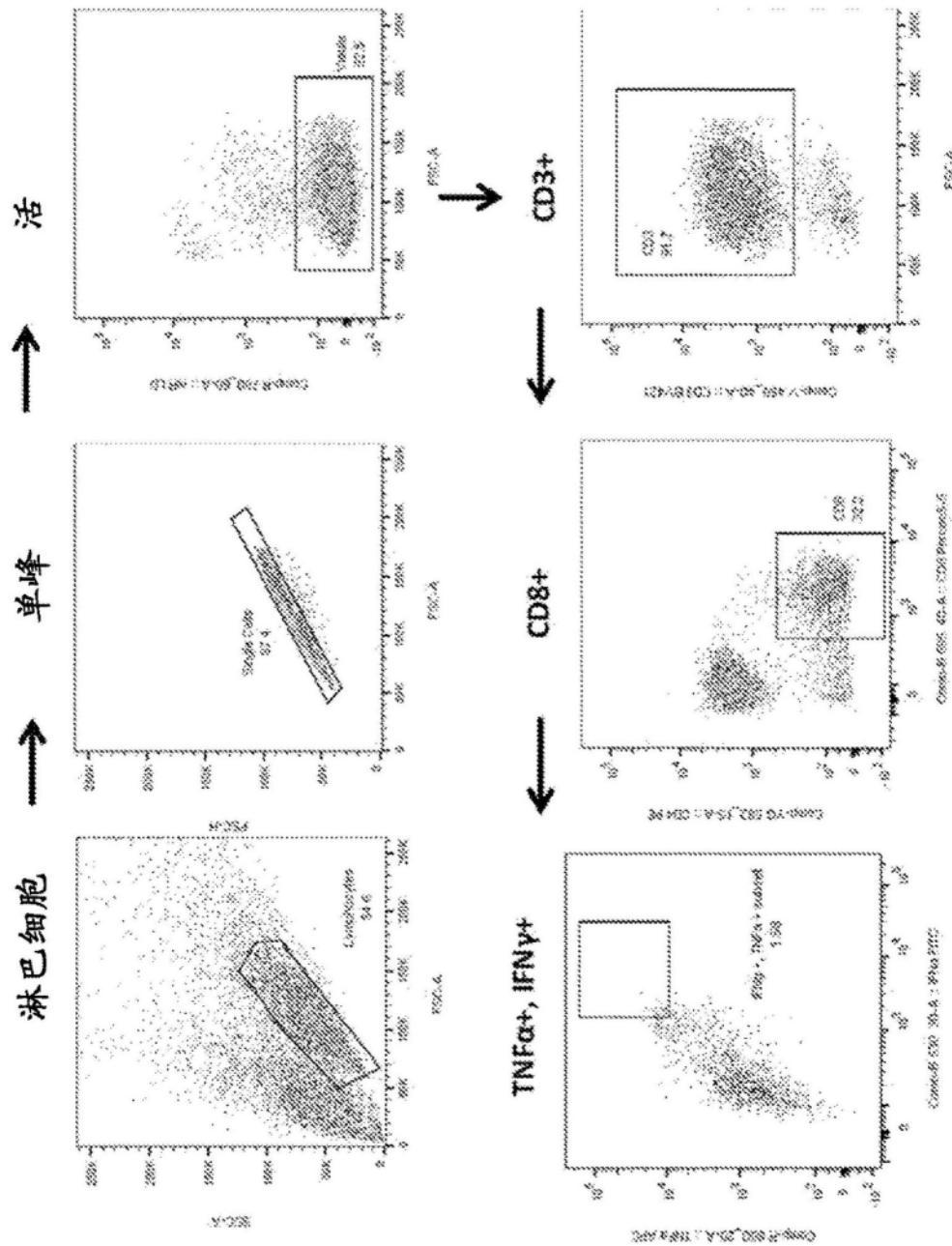


图1

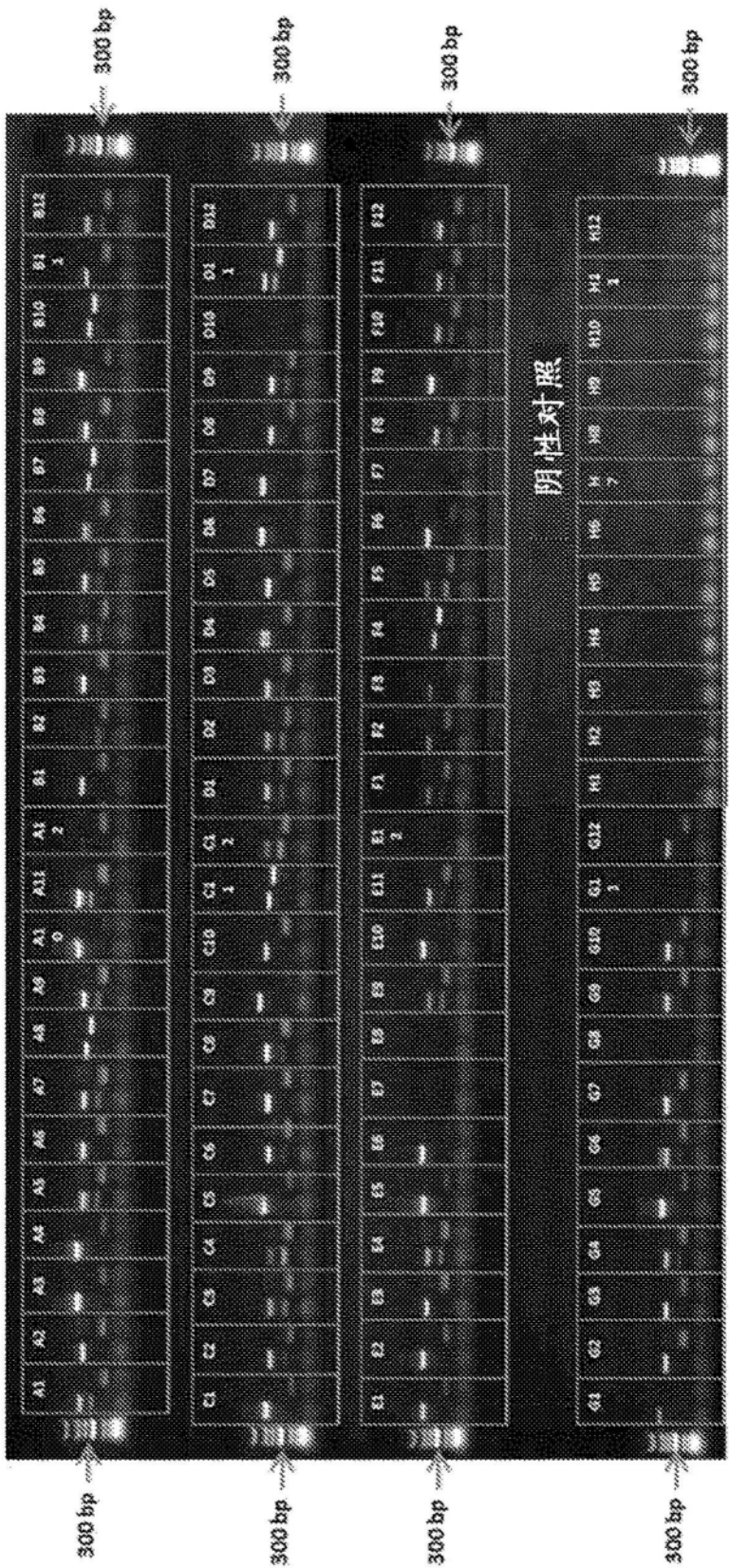


图2

E2-TLQ-TCR 氨基酸序列	
<u>TCR β链</u>	<u>1 ... 314</u>
<u>TCR β信号肽序列</u>	<u>1 ... 19</u>
<u>TCR β抗原特异性位点</u>	<u>111 ... 126</u>
<u>TCR α链</u>	<u>347 ... 366</u>
<u>TCR α信号肽序列</u>	<u>347 ... 600</u>
<u>TCR α抗原特异性位点</u>	<u>458 ... 471</u>
<u>FURIN切割位点</u>	<u>315 ... 318</u>
<u>SGSG接头 (SEQ ID NO: 233)</u>	<u>319 ... 322</u>
<u>F2A接头</u>	<u>323 ... 346</u>
<u>鼠源化氨基酸</u>	<u>53, 57, 68, 71, 74, 572 ... 575</u>
<u>半胱氨酸桥改变</u>	<u>192, 529</u>

1 MDTWLVCWATFSLKAGLTEPEVTOTPSHOVTOMGOEVILRCVPISNHLYFYWYROI LGO
 61 KVEFLVSFYNNIEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASRASVGVG
 121 TGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW
 181 WVNGKEVHSGVCTDPOPLKEOPALNDSRYCLSSRLRVSATFWONPRNHFRCOVOFYGLSE
 241 NDEWTODRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHOGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA
 301 LVLAMMVKRKDSRGRAKRSGSGAPVKOTLNFDLLKLAGDVESNPGPMTRVSLWAVVST
 361 CLESGMAOTVTOSOPEMSVOEAE TVTL SCTYDTSESNYLFWYKOPPSROMILVIROEAY
 421 KQONATENRFSVNFOKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCAFTYGGSOGNLIFGKGTKLSVK
 481 PNIONPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSOTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKS
 541 NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFONLSVIG
 601 FRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO. 209)

图3

E5-NLD-TCR 氨基酸序列	
TCR β 链	1 ... 312
TCR β 信号肽序列	1 ... 21
TCR β 抗原特异性位点	111 ... 126
TCR α 链	347 ... 599
TCR α 信号肽序列	347 ... 364
TCR α 抗原特异性位点	456 ... 470
FURIN切割位点	313 ... 317
SGSG接头(SEQ ID NO: 233)	318 ... 322
E2A接头	323 ... 346
鼠源化氨基酸	153, 157, 268, 271, 274
半胱氨酸桥改变	192, 528

1 MGTSLICWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVTKRGODVALRCDPISGHVSLYWYRQALGO
 61 GPEFLTYFNIEAQODKSGLPNDRFSAERPEGSISTLTIORTEQORDSAMYRCASSPELAGP
 121 OETOYFGPGTRLLVLEDLNKVFPPEVAVFEPSKAEIAHTOKATLVCLATGFFPDHVELSW
 181 WVNGKEVHSGVCTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFCQVQFYGLSE
 241 NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSA SYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA
 301 LVLMMVKRKDFRAKRS GSGAPVKOTLNFDLLKLAGDVESNPGPMLTASILRAVIASICV
 361 VSSMAOKVTOAQTEISVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFWYKOPPSGELVFLIRNSFDE
 421 QNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVD S AVYFCALSEGGSQGNLIFGKGTKLSVKP
 481 NIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSN
 541 SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVP CDVKLVKESFETDTNLNFQNL SVIGF
 601 RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.210)

图4

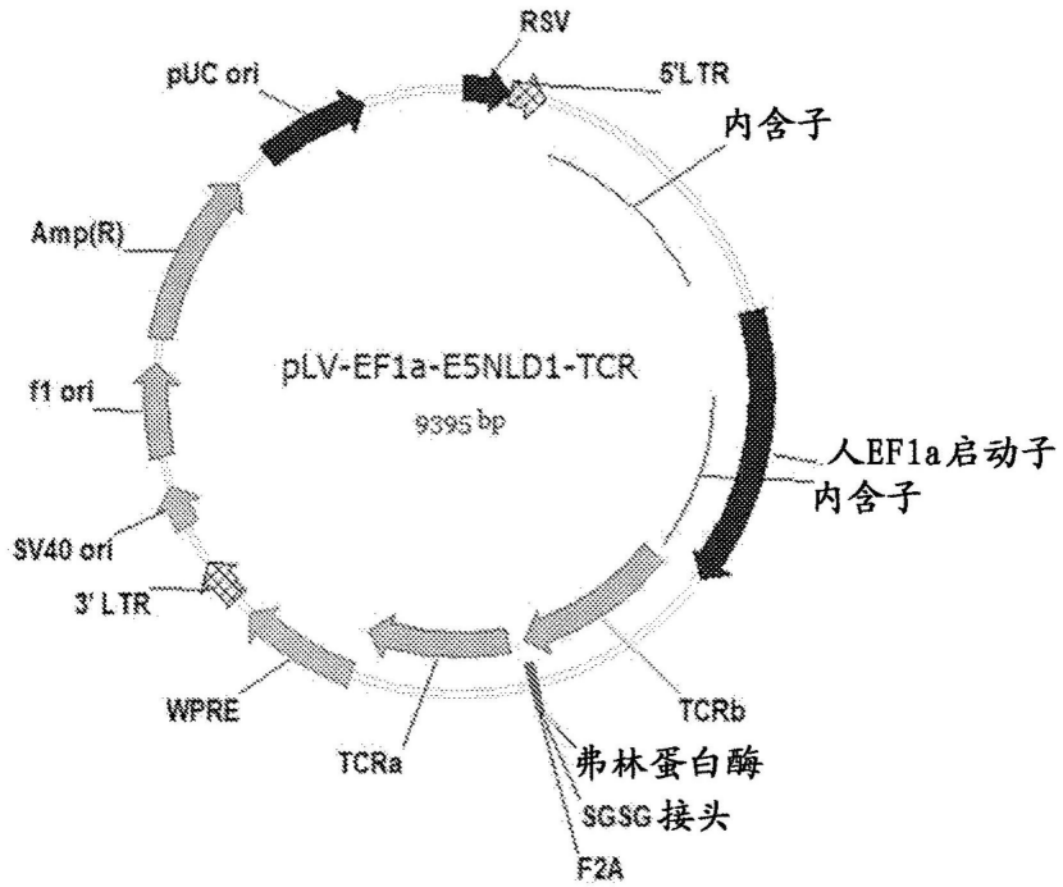


图5

E6-AFR-TCR 氨基酸序列	
<u>TCR β链</u>	<u>1 ... 311</u>
<u>TCR β信号肽序列</u>	<u>1 ... 21</u>
<u>TCR β抗原特异性位点</u>	<u>110 ... 125</u>
<u>TCR α链</u>	<u>344 ... 596</u>
<u>TCR α信号肽序列</u>	<u>344 ... 364</u>
<u>TCR α抗原特异性位点</u>	<u>455 ... 466</u>
<u>FURIN切割位点</u>	<u>312 ... 315</u>
<u>SGSG接头(SEQ ID NO: 233)</u>	<u>316 ... 319</u>
<u>E2A接头</u>	<u>320 ... 343</u>
<u>鼠源化氨基酸</u>	<u>52, 56, 267, 270, 273, 568 ... 571</u>
<u>半胱氨酸桥改变</u>	<u>191, 525</u>

1 MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADIYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMYWYQQDPGM
 61 ELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASSGPGQGHN
 121 QPOHFGDGTRLSEILEDLNKVFPPEVAVFEPSSKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW
 181 VNGKEVHSGVCTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWONPRNHFRCoVQFYGLSEN
 241 DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL
 301 VLAMVVKRKDFRAKRSYGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMLTASLLRAVIASICVV
 361 SSMAOKVTOAQTEISVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFWYKOPPSGELVFLIRNNSFDEQ
 421 NEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDNAVYFCALGSSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQ
 481 NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAV
 541 AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRIL
 601 LLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.211)

图6

E6-TIH-TCR 氨基酸序列	
TCR β 链	1 ... 310
TCR β 信号肽序列	1 ... 21
TCR β 抗原特异性位点	110 ... 124
TCR α 链	343 ... 589
TCR α 信号肽序列	343 ... 360
TCR α 抗原特异性位点	447 ... 460
FURIN 切割位点	311 ... 314
SGSG接头(SEQ ID NO: 233)	315 ... 318
F2A接头	319 ... 342
鼠源化氨基酸	151, 155, 266, 269, 272, 561 ... 564
半胱氨酸桥改变	190, 518

1 MGPOLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRLITVTGKKLTVTCSONMNHEYMSWYRQDPGL
 61 GLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKVS RKEKRNFLILESPNQTSLYFCASSPQGRINS
 121 PLHFGNGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV
 181 NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFCQVQFYGLSEND
 241 EWTDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALV
 301 LMAMVKRKDFRAKRS GSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMWGVFLLYVSMKMGTTG
 361 QNIDQPTTEMTATEGAIVQINCTYQTS GFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFS
 421 SFLSRSKGYSYLLKELQMKDSASYLCAVRDTGYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDAVY
 481 QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSD
 541 FACANAFNNSIIPEDTFFPS SDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGE
 601 NLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.212)

图7

E6-HDI-TCR 氨基酸序列	
TCR β 链	1... 317
TCR β 信号肽序列	1... 21
TCR β 抗原特异性位点	119... 129
TCR α 链	350... 596
TCR α 信号肽序列	350... 368
TCR α 抗原特异性位点	454... 467
FURIN 切割位点	318... 321
SGSG 接头(SEQ ID NO: 233)	322... 325
E2A 接头	326... 349
鼠源化氨基酸	155, 159, 271, 274, 277, 568 ... 571
半胱氨酸桥改变	195, 525

1 MLLLLLLLGPGTISLLLPGLAGSGLGAVVSOHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFW
 61 YRQFPKQSLMLMATSNESKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICS
 121 AREGYRSYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHVE
 181 LSWWVNGKEVHSGVCTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFCQVQFYG
 241 LSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVL
 301 VSALVLMAMVKKDSRGRAKRS GSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMRLVARVTVFL
 361 TFGTLLIDAKTTOPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWYROIHSQGPOYIIHGLKNN
 421 ETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRDRSYGONFVFGPGTRL SVLPYIQ
 481 NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAV
 541 AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS SDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFONLSVIGFRIL
 601 LLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.213)

图8

E6-KQR-TCR 氨基酸序列	
TCR β 链	1 ... 318
TCR β 信号肽序列	1 ... 21
TCR β 抗原特异性位点	119 ... 130
TCR α 链	351 ... 608
TCR α 信号肽序列	351 ... 371
TCR α 抗原特异性位点	460 ... 474
FURIN 切割位点	319 ... 322
SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)	323 ... 326
F2A 接头	327 ... 350
鼠源化氨基酸	137, 141, 272, 275, 278, 580 ... 583
半胱氨酸桥改变	196, 537

1 MLLLLLLLGPGISLLLPGLAGSGLGAVVSOHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFW
 61 YRQFPKQSLMLMATSNEGCKATYEOGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICS
 121 TAGETD TOYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSKAEIAHTQKATLVCLATGFFPDHV
 181 ELSWVNGKEVHSGVCTDPOPLKEOPALNDSRYCLSSRLRVSATFWONPRNHFRCOVOFY
 241 GLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
 301 LVSAVLMLAMVKKRDSRGRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMAGIFALEMY
 361 LWLQLDWVSRGESVGLHLP T LSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPFIFI DI
 421 RSNMDKROGORVTVLLNKT VKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAETLGLDQGGKLIFGQGT EL
 481 SVKPNIQNPDSVKPNPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQKSDSVYITDKCVLD
 541 MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLN
 601 FQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.214)

图9

E7-TPT-TCR 氨基酸序列	
TCR β 链	1 ... 311
TCR β 信号肽序列	1 ... 19
TCR α 链	344 ... 614
TCR α 信号肽序列	344 ... 360
FURIN 切割位点	312 ... 315
SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)	316 ... 319
E2A 接头	320 ... 343
鼠源化氨基酸	152, 156, 267, 270, 273, 564 ... 567
半胱氨酸桥改变	191, 521

1 MGCRLCCVVFCLLOAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKK
 61 FLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGTGRGN
 121 TEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPKAEIAHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWW
 181 VNGKEVHSGVCTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPNRNHFRCQVQFYGLSEN
 241 DEWTDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA
 301 VLMMVVRKDFRAKRSGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGPMFQVARVIVFLLSTLS
 361 LAKTTQPISMDSYEGQEVNITCSHNNIATNDYITWYQQFPSQGPRFIIQGYKTKVTNEVA
 421 SLFIPADRKSSTLSLPRVSLSDTAVYYCLVGPYFGGGSYQLTFGKGTKLSPVNIQNPD
 481 AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSN
 541 KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSSDVPCDVKLVEKSFETDTNLNFONLSVIGFRILLKV
 601 AGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.215)

图10

E5-SAF-TCR 氨基酸序列	
TCR β 链	1... 318
TCR β 信号肽序列	1... 19
TCR α 链	351... 629
TCR α 信号肽序列	351... 370
FURIN 切割位点	319... 322
SGSG 接头 (SEQ ID NO: 233)	323... 326
E2A 接头	327... 350
鼠源化氨基酸	157, 161, 272, 275, 278, 579 ... 582
半胱氨酸桥改变	196, 536

1 MGTRLEFWVAFCLLGADHTGAGVVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALYWYROS LGQ
 61 GLEFLIYFOGNSAPDKSGLPSDRFSAERTGGSVSTLTIQRTQOEDSAVYLCASSLGOGAV
 121 GTDTOYFGPGTRLTVLEDKRTLKNVFPPPEVAVFEPSKAEIAHTQKATLVCLATGFYPDHV
 181 ELSWVWNGKEVHSGVCTDPOPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFY
 241 GLSENDEWTDRAKPVTOIVSAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
 301 LVSAVLVLMAMVKKDSRGRAKRSGSGAPVKOTLNFDLLKLAGDVESNPGPMTRVSLWAV
 361 VVSTCLESGMAQTVTQSOPEMSVQEAETVTLSCITYDTSEN NYLFWYKQPPSRQ MILVIR
 421 QEAYKQONATENRFSVNFQKA AKSFSLKISDSQLGDTAMYFC AFMKPDGSGNTGKLIFGQ
 481 GTTLOVKPNIONPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKCVLDM
 541 RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS SDVPCDVKLVEKSFETDTNLNF
 601 QNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO.216)

图11

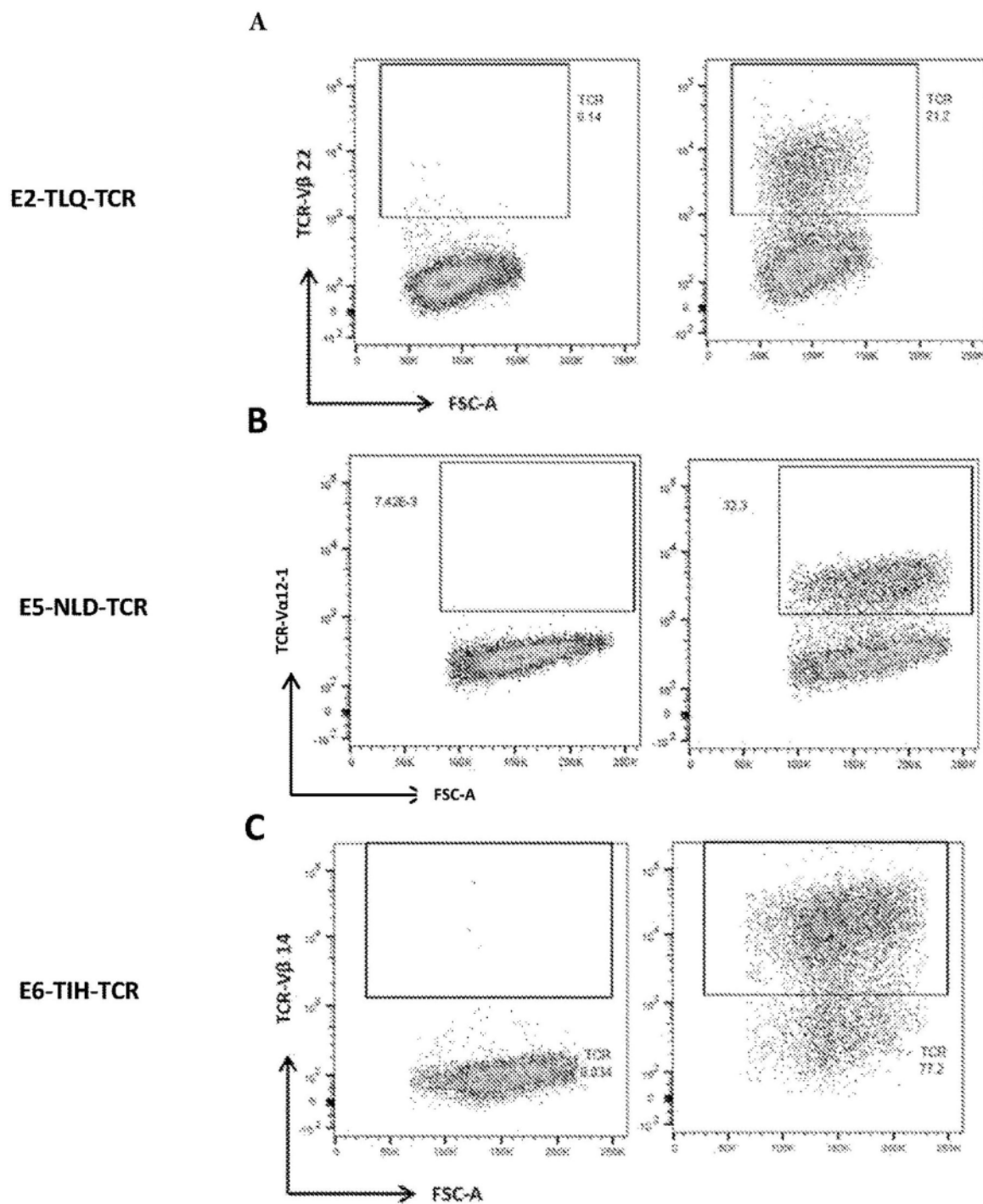


图12

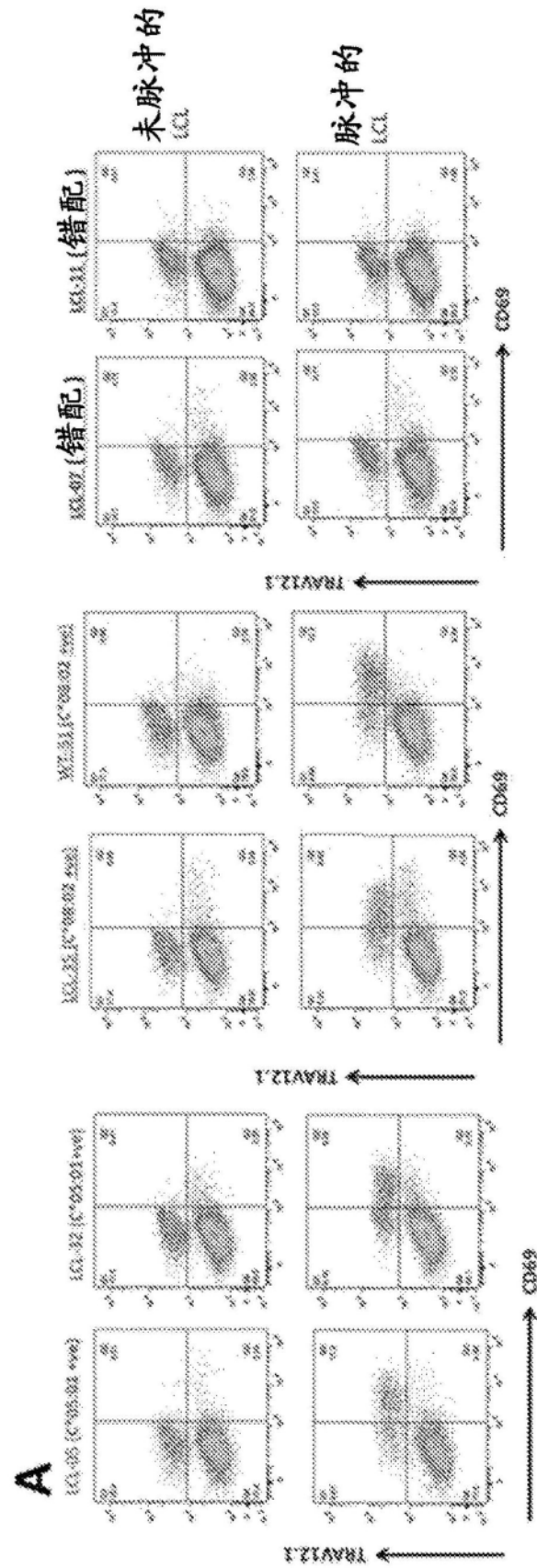


图13

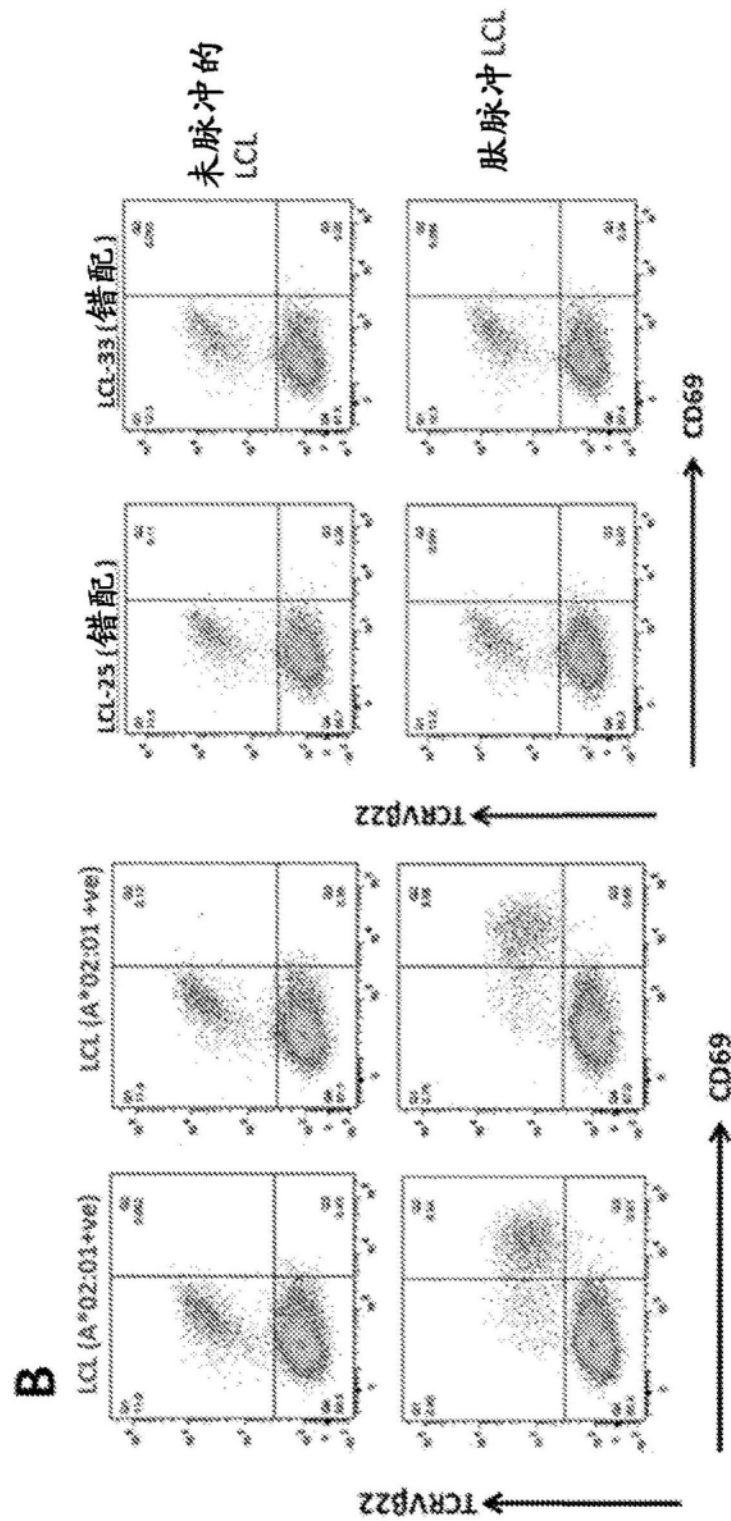


图13续

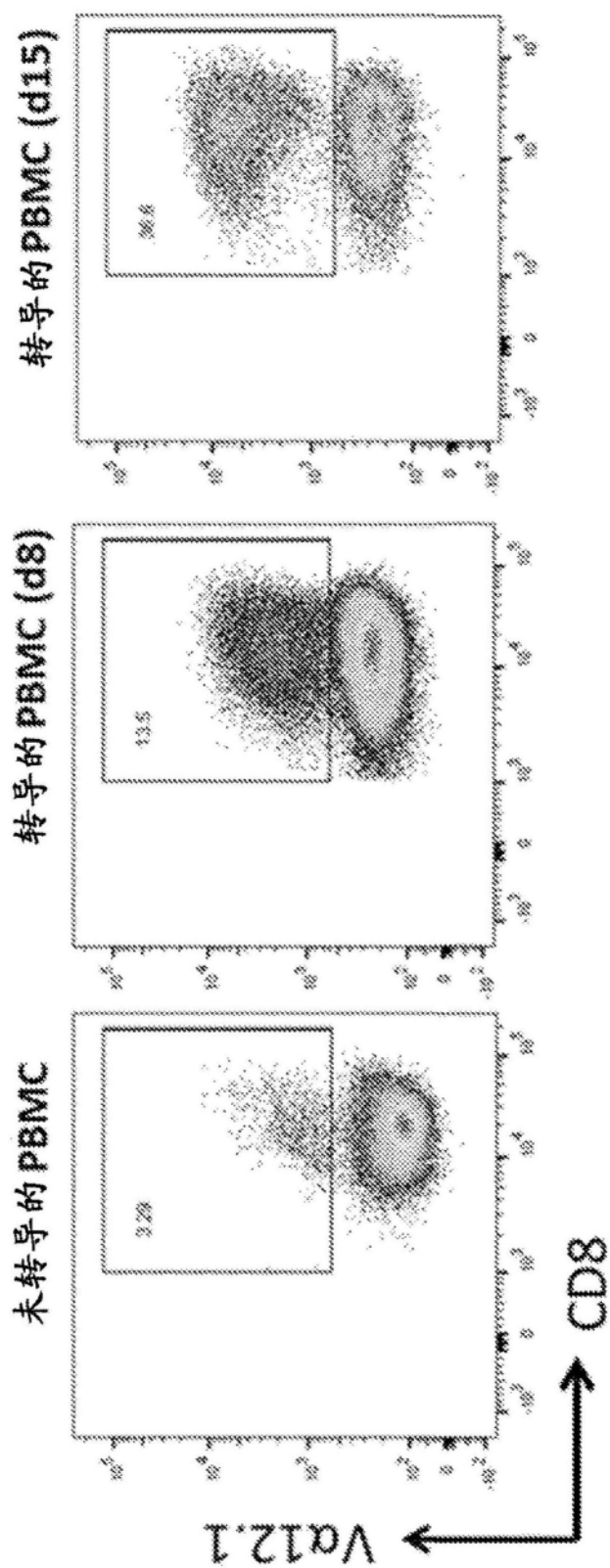


图14

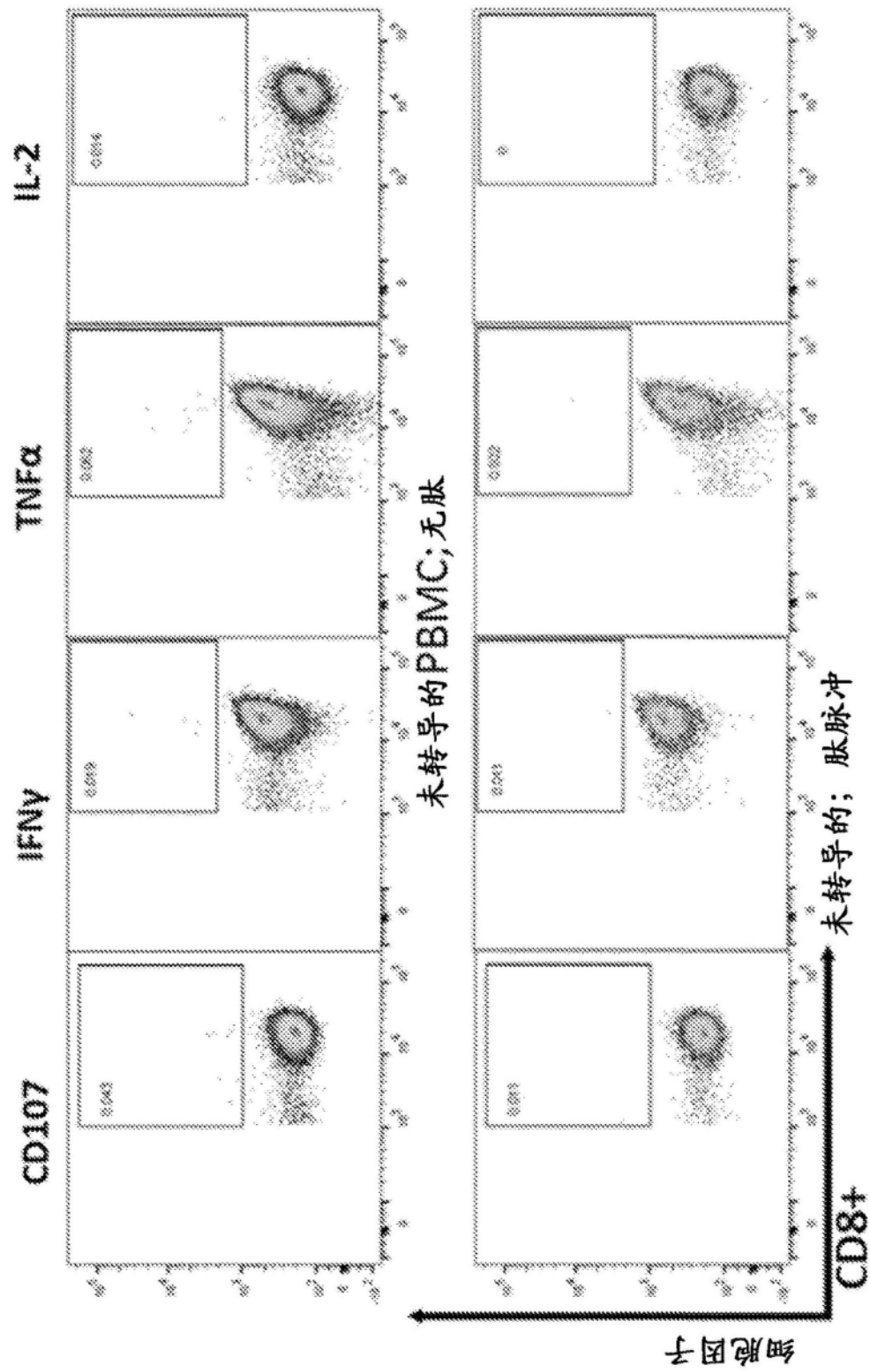


图15

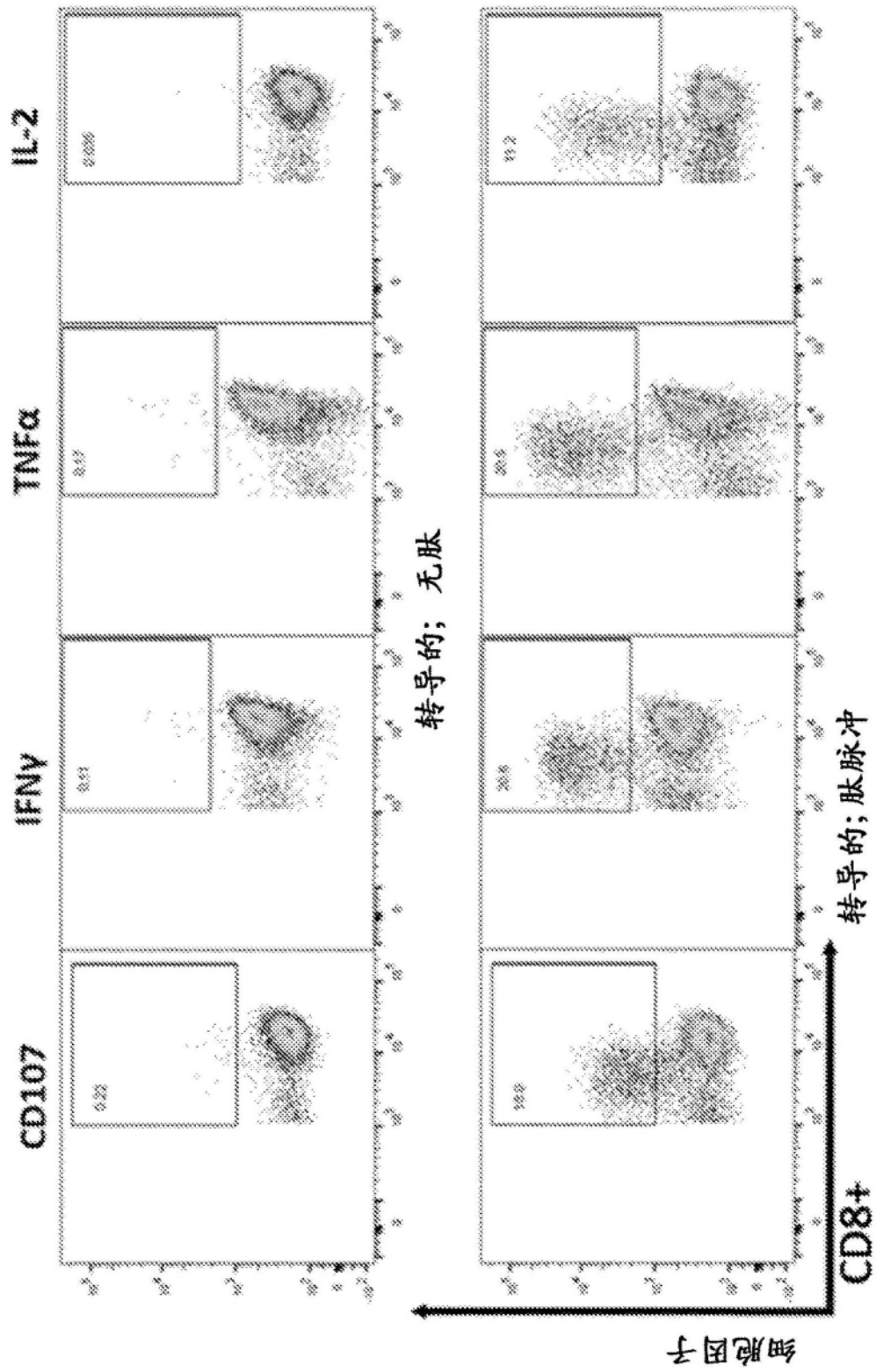


图15续

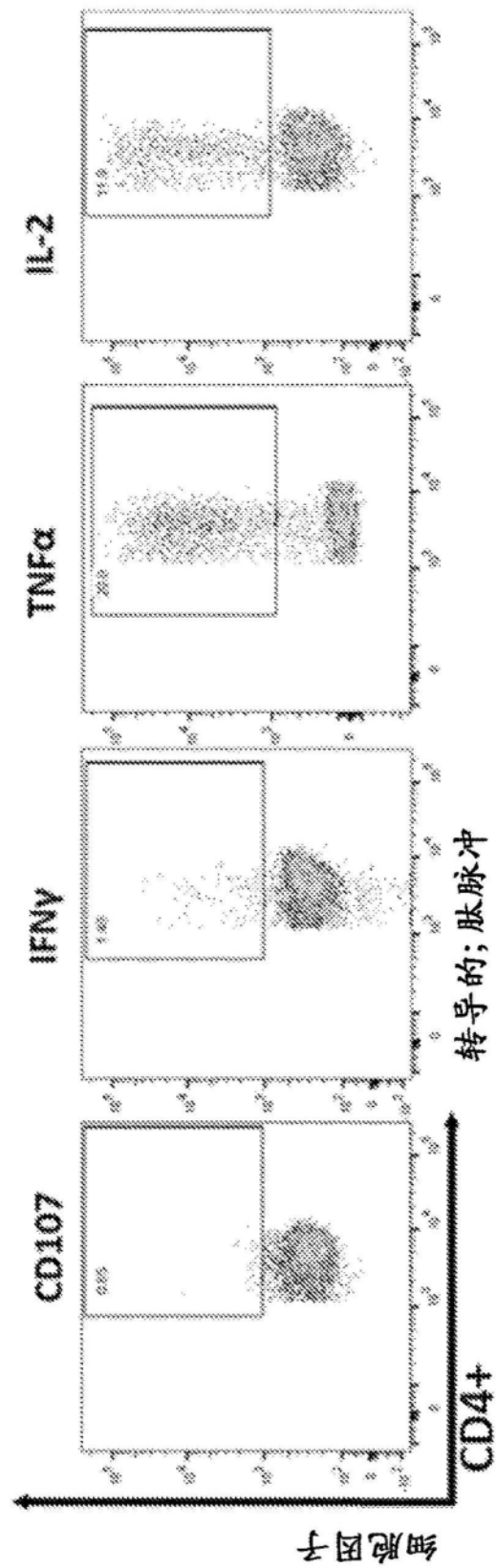


图15续

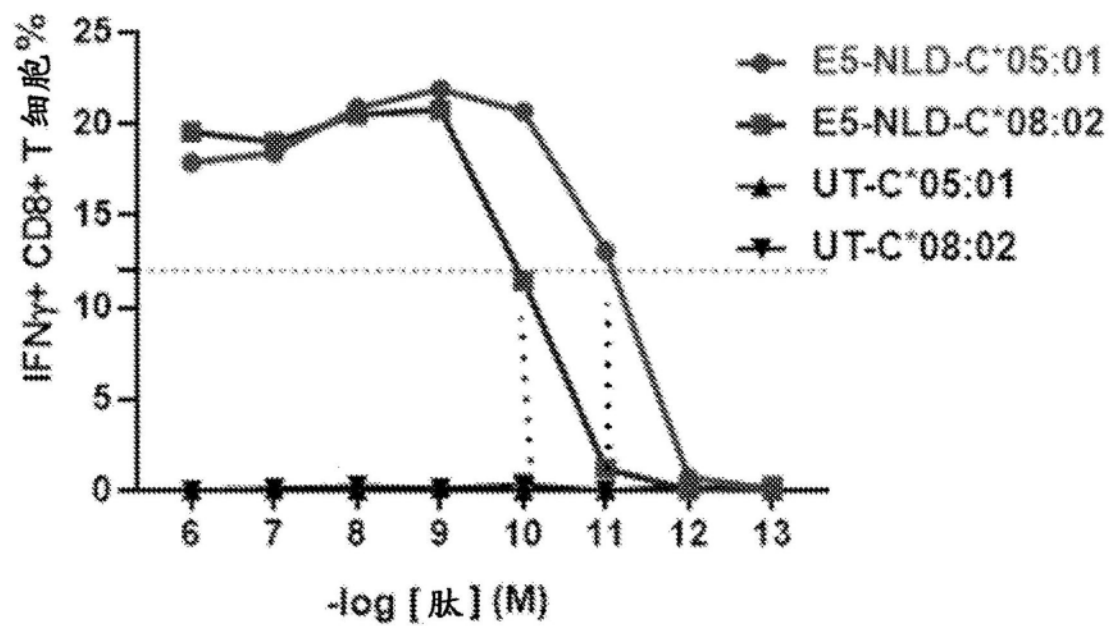


图16

A

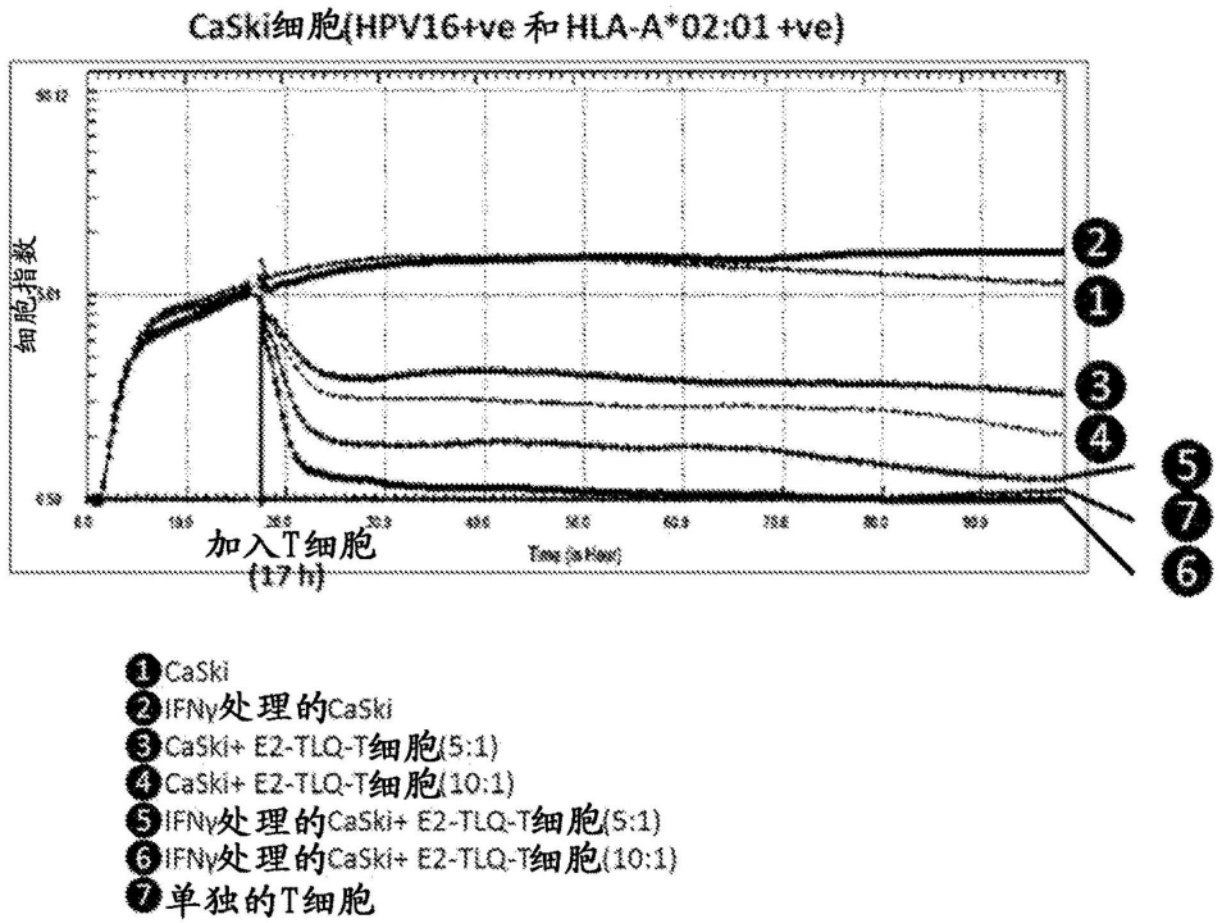


图17

B

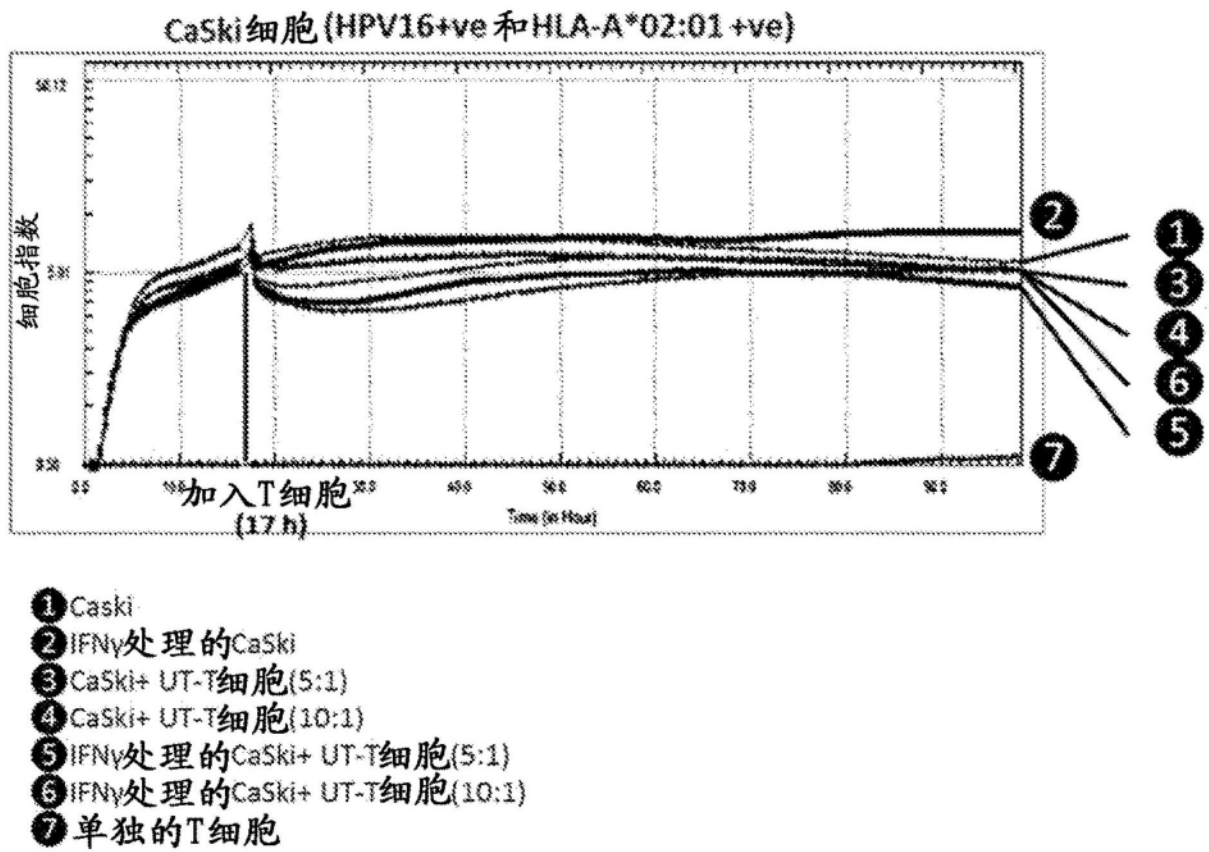


图17续

C

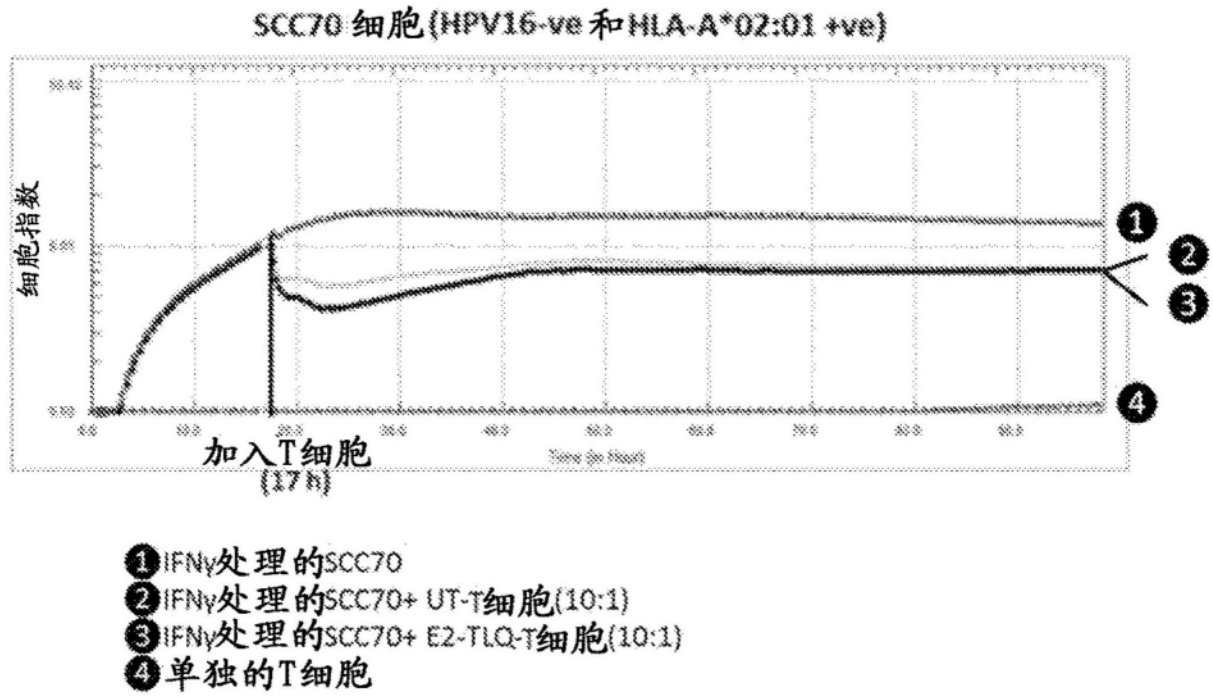


图17续