



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110951690 A

(43)申请公布日 2020.04.03

(21)申请号 201910985490.8

(22)申请日 2011.09.19

(30)优先权数据

10009990.2 2010.09.20 EP

11000045.2 2011.01.05 EP

(62)分案原申请数据

201180045314.8 2011.09.19

(71)申请人 生物技术细胞和基因治疗公司

地址 德国美因兹

申请人 约翰·古腾堡大学美因兹医学大学
转化肿瘤学公司

(72)发明人 乌尔·沙欣 厄兹莱姆·图雷奇

彼得拉·西蒙 塔纳·欧莫科科

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟 刘振佳

(51)Int.Cl.

C12N 5/10(2006.01)

C12N 15/12(2006.01)

C12N 5/0783(2010.01)

C12Q 1/25(2006.01)

C12Q 1/02(2006.01)

G07K 14/725(2006.01)

A61K 38/17(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书76页

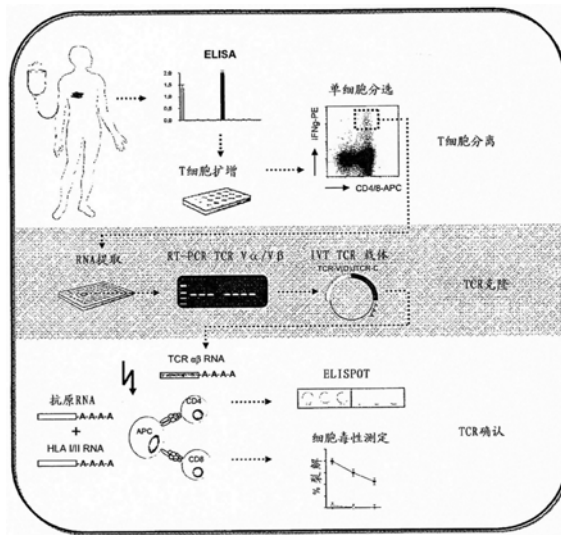
序列表191页 附图12页

(54)发明名称

抗原特异性T细胞受体和T细胞表位

(57)摘要

本发明涉及用于提供抗原特异性淋巴样细胞的有效方法。这些淋巴样细胞可以用于提供具有确定的MHC限制性的抗原特异性T细胞受体和用于鉴定免疫相关T细胞表位。此外,本发明涉及抗原特异性T细胞受体和T细胞表位以及它们在免疫治疗中的用途。



1. 用于提供抗原特异性淋巴样细胞的方法,其包括以下步骤:
 - (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;
 - (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;以及
 - (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞中以提供所述抗原特异性淋巴样细胞。
2. 用于提供具有确定的MHC限制性的抗原特异性T细胞受体的方法,其包括以下步骤:
 - (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;
 - (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;
 - (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞中以提供抗原特异性淋巴样细胞;以及
 - (d) 确定所述抗原特异性淋巴样细胞的MHC限制性。
3. 用于鉴定抗原中的T细胞表位的方法,其包括以下步骤:
 - (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;
 - (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;
 - (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞以提供抗原特异性淋巴样细胞;以及
 - (d) 确定所述抗原特异性淋巴样细胞的表位特异性。
4. 权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述核酸是RNA。
5. 权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述提供编码具有所述单一抗原反应性T细胞之T细胞受体的特异性的T细胞受体的核酸的步骤包括提供编码这样的T细胞受体的核酸,其包含所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的至少CDR序列,优选至少可变区。
6. 权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述对象对所述抗原或包含所述抗原的物质为血清阳性。
7. 权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述单一抗原反应性T细胞使用流式细胞术从包含T细胞的样品中分离。
8. 肽,其包含选自SEQ ID NO:108至139、172、173、175、178至187和196的氨基酸序列或所述氨基酸序列的变体。
9. 编码权利要求8所述肽的核酸或者包含所述核酸的细胞。
10. 呈递权利要求8所述肽或其加工产物的细胞。
11. 对权利要求8所述肽有反应性的免疫反应性细胞或T细胞受体,或者所述T细胞受体的多肽链。
12. T细胞受体 α -链或包含所述T细胞受体 α -链的T细胞受体,其中所述T细胞受体 α -链选自:
 - (i) 包含选自SEQ ID NO:4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、

162、164、166、168、170、176、188、190、192和194或其变体的T细胞受体 α -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 α -链,和

(ii) 包含选自SEQ ID NO:4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、176、188、190、192和194或其变体的T细胞受体 α -链序列的T细胞受体 α -链。

13. T细胞受体 β -链或包含所述T细胞受体 β -链的T细胞受体,其中所述T细胞受体 β -链选自:

(i) 包含选自SEQ ID NO:5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、177、189、191、193和195或其变体的T细胞受体 β -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 β -链,和

(ii) 包含选自SEQ ID NO:5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、177、189、191、193和195或其变体的T细胞受体 β -链序列的T细胞受体 β -链。

14. T细胞受体,其选自:

(I) 包含以下的T细胞受体:

(i) 包含SEQ ID NO: x 或其变体的T细胞受体 α -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 α -链,和

(ii) 包含SEQ ID NO: $X+1$ 或其变体的T细胞受体 β -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 β -链;

其中 X 选自4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、176、188、190、192和194,

以及

(H) 包含以下的T细胞受体:

(i) 包含SEQ ID NO: x 或其变体的T细胞受体 α -链序列的T细胞受体 α -链,和

(ii) 包含SEQ ID NO: $X+1$ 或其变体的T细胞受体 β -链序列的T细胞受体 β -链;

其中 X 选自4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、176、188、190、192和194。

15. 编码权利要求11至14中任一项所述T细胞受体链或T细胞受体的核酸,或者包含权利要求11至14中任一项所述T细胞受体链或T细胞受体或所述核酸的细胞。

16. 药物组合物,其包含以下的一种或更多种:
- (i) 权利要求8所述的肽;
 - (ii) 权利要求9或15所述的核酸;
 - (iii) 权利要求9、10和15中任一项所述的细胞;
 - (iv) 权利要求11所述的免疫反应性细胞;以及
 - (v) 权利要求11至14中任一项所述的T细胞受体。
17. 在对象中诱导免疫应答的方法,其包括向所述对象施用权利要求16的药物组合物。
18. 刺激、引发和/或扩增T细胞的方法,其包括将T细胞与以下的一种或更多种接触:
- (i) 权利要求8所述的肽;
 - (ii) 权利要求9所述的核酸;和
 - (iii) 权利要求9或10所述的细胞。
19. 测定对象中的免疫应答的方法,其包括测定从所述对象分离的生物样品中与权利要求8所述肽或权利要求10所述细胞有反应性的T细胞。
20. 测定细胞毒活性的方法,其包括以下步骤:
- (i) 提供包含产生报告酶之靶细胞的样品;
 - (ii) 使所述靶细胞接触待测定其细胞毒活性的物质;以及
 - ii) 对所述样品进行检测测定以建立所述样品的有活力细胞中包含的报告酶水平。

抗原特异性T细胞受体和T细胞表位

[0001] 本申请是申请日为2011年9月19日、申请号为“201510647177.5”、发明名称为“抗原特异性T细胞受体和T细胞表位”的中国专利申请的分案申请,该母案申请是申请日为2011年9月19日、申请号为“201180045314.8”、发明名称为“抗原特异性T细胞受体和T细胞表位”的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请PCT/EP2011/004674的中国国家阶段申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及可用于免疫治疗的T细胞受体和T细胞表位的提供。

背景技术

[0003] 免疫系统的进化使得脊椎动物处于基于两种类型的防御(先天和获得性免疫)的高效网络中。

[0004] 与依赖于不变受体(其识别与病原体相关的常见分子模式)的在进化上古老的先天免疫系统相比,获得性免疫基于B细胞(B淋巴细胞)和T细胞(T淋巴细胞)上的高度特异性抗原受体以及克隆选择。

[0005] B细胞通过分泌抗体引起体液免疫应答,而T细胞介导导致所识别细胞被破坏的细胞免疫应答。

[0006] T细胞在人和动物的细胞介导免疫中发挥核心作用。在T细胞表面上表达的T细胞受体(TCR)介导特定抗原的识别和结合。

[0007] T细胞的T细胞受体(TCR)能够与结合于主要组织相容性复合体(MHC)分子并且在靶细胞表面上呈递的免疫原性肽(表位)相互作用。TCR的特异性结合触发T细胞内的信号级联,导致增殖和分化成成熟的效应T细胞。为了能够靶向大量的多种抗原,T细胞受体需要具备极大的多样性。

[0008] 通过编码TCR不同结构区域之基因的不同不连续区段的基因重排获得该多样性。TCR由一条 α -链和一条 β -链或者一条 γ -链和一条 δ 链构成。TCR α/β 链由参与抗原识别的N端高多态性可变区和不变的恒定区构成。在基因水平上,这些链被分成几个区,可变(V)区,多样(D)区(仅 β -和 δ -链),结合(J)区和恒定(C)区。人 β -链基因包含超过60个可变(V),2个多样(D),超过10个结合(J)区段和2个恒定区区段(C)。人 α -链基因包含超过50个V区段,以及超过60个J区段但是没有D区段,以及一个C区段。鼠 β -链基因包含超过30个可变(V),2个多样(D),超过10个结合(J)区段和2个恒定区区段(C)。鼠 α -链基因包含几乎100个V区段,60个J区段,没有D区段,但有一个C区段。在T细胞分化过程中,通过重排一个V,一个D(仅 β -和 δ -链),一个J和一个C区基因产生特异性T细胞受体基因。通过不精确的V-(D)-J重排进一步扩大TCR的多样性,在所述重排中随机核苷酸在重排位点被引入和/或缺失。由于TCR基因座重排发生在T细胞成熟过程中的基因组中,所以每个成熟T细胞仅表达一种特定的 α/β TCR或 γ/δ TCR。

[0009] MHC和抗原结合是通过TCR的互补决定区1,2和3(CDR1,CDR2,CDR3)介导的。通过重

排的TCR β -链基因的V-D-J连结编码对于抗原识别和结合最关键的 β -链CDR3。

[0010] TCR是复杂的信号转导装置的一部分,其包括TCR α -和 β -链的异源二聚体复合物,辅助受体CD4或CD8以及CD3信号转导模块(CD3 signal transduction modul)(图1)。CD3链转移细胞内激活信号,而TCR α / β 异源二聚体仅负责抗原识别。因此,TCR α / β 链的转移为T细胞向任何的目的抗原重定向提供了机会。

[0011] 免疫治疗

[0012] 抗原特异性免疫治疗旨在提高或诱导患者体内的特异性免疫应答以控制感染性或恶性疾病。越来越多的病原体和肿瘤相关抗原(TAA)的鉴定产生了一大批用于免疫治疗的合适靶标。可通过主动或被动的免疫策略特异性靶向呈递源自这些抗原的免疫原性肽(表位)的细胞。

[0013] 主动免疫倾向于诱导患者的抗原特异性T细胞并使其扩增,所述T细胞能够特异性识别和杀死病变细胞。相反,被动免疫依赖于T细胞的过继转移,其在体外被扩增并任选地进行遗传改造(过继T细胞治疗)。

[0014] 疫苗接种

[0015] 肿瘤疫苗旨在通过主动免疫诱导内源性肿瘤特异性免疫应答。可以用于肿瘤疫苗接种的不同抗原形式包括全癌细胞、蛋白质、肽或免疫载体(如RNA、DNA或病毒载体),其可在体内直接施用或在体外通过致敏DC随后转移入患者。

[0016] 鉴于免疫策略和抗原特异性免疫应答检测方法的改进,可鉴定治疗诱导之免疫应答的临床研究的数目正在稳定增长(Connerotte, T.等.(2008).Cancer Res.68,3931-3940;Schmitt, M.等.(2008)Blood 111,1357-1365;Speiser, D.E.等.(2008)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 105,3849-3854;Adams, S.等.(2008)J, Immunol.181,776-784)。

[0017] 然而,在大多数情况下,检测到的免疫应答不完全与临床结果相关(Curigliano, G.等.(2006)Ann.Oncol.17,750-762;Rosenberg, S.A.等.(2004)Nat.Med.10,909-915)。

[0018] 因此来自肿瘤抗原的肽表位的准确确定可有助于提高疫苗接种策略和免疫监测方法的特异性和效力。

[0019] 过继细胞转移(Adoptive cell transfer,ACT)

[0020] 基于ACT的免疫治疗可以被广义地定义为用先前致敏的T细胞进行的被动免疫形式,所述T细胞从低前体频次离体扩增至临床相关的细胞数后被转移至未免疫接受者或自体宿主。已被用于ACT实验的细胞类型是淋巴因子激活的杀伤(lymphokine-activated killer, LAK)细胞(Mule, J.J.et al.(1984)Science 225,1487-1489;Rosenberg, S.A.et al.(1985)N.Engl.J.Med.313,1485-1492)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)(Rosenberg, S.A.et al.(1994)J.Natl.Cancer Inst.86,1159-1166)、造血干细胞移植(HSCT)后的供体淋巴细胞以及肿瘤特异性T细胞系或克隆(Dudley, M.E.et al.(2001)J.Immunother.24,363-373;Ye;C.et al.(2002)Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A 99,16168-16173)。

[0021] 证明过继T细胞转移对人的病毒感染(如CMV)具有治疗活性。虽然健康个体的免疫系统控制CMV感染和内源潜伏病毒的再活化,但在免疫受损的个体(如移植接受者或AIDS患者)中导致显著的发病率和死亡率。Riddell和他的同事证明在转移来自HLA匹配的CMV血清

阳性移植供体的CD8+CMV特异性T细胞克隆之后,在免疫抑制患者中通过过继T细胞治疗重建病毒免疫(Riddell,S.R.(1992)Science 257,238-241)。

[0022] 作为一种替代方法,多克隆供体来源的CMV或EBV特异性T细胞类群被转移到移植接受者,导致转移T细胞的持久性的增加(Rooney,C.M.et al.(1998)Blood 92,1549-1555; Peggs,K.S.et al.(2003)Lancet 362,1375-1377)。

[0023] 对于黑色素瘤的过继免疫治疗,Rosenberg和他的同事建立了一种ACT方法,其依赖于输注分离自切除肿瘤的体外扩增的自体肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)与非骨髓性淋巴细胞删除性化学疗法和高剂量IL-2的组合。最近发表的临床研究的结果是治疗的转移性黑色素瘤患者有约50%的客观反应率(Dudley,M.E.et al.(2005)J.Chin.Oncol.23:2346-2357)。

[0024] 然而,患者必须满足几个前提以适于ACT免疫治疗。他们必须具有可切除的肿瘤。肿瘤必须在细胞培养条件下生成有活力的TIL。TIL必须针对肿瘤抗原具有反应性,并且必须在体外扩增至足够的数量。特别是在除黑色素瘤外的其他癌症中,难以获得这样的肿瘤反应性TIL。此外,正常人T淋巴细胞的反复体外刺激和克隆扩增导致端粒酶活性逐渐减少和端粒缩短,从而导致复制性衰老和转移T细胞持久能力的下降(Shen,X.et al.(2007)J.Immunother.30:123-129)。

[0025] 克服ACT局限性的一种方法是自体T细胞的过继转移,所述T细胞在短时间的离体培养中被重新编程以表达具有确定特异性的肿瘤反应性TCR,然后回输到患者体内。这种策略使ACT适用于多种常见的恶性肿瘤,即使在患者体内缺乏肿瘤反应性T细胞时也适用。由于T细胞的抗原特异性完全依靠TCR α -和 β -链的异源二聚体复合物,克隆的TCR基因向T细胞的转移提供了将它们重定向为任何目的抗原的潜力。因此,TCR基因治疗提供了具有吸引力的策略以开发用自体淋巴细胞作为治疗选择的抗原特异性免疫治疗。TCR基因转移的主要优点是在几天之内产生治疗量的抗原特异性T细胞,以及可以引入在患者的所有内源性TCR中不存在的特异性。

[0026] 几个小组证实,TCR基因转移是重定向原发T细胞的抗原特异性的有吸引力的策略(Morgan,R.A.et al.(2003)J.Immunol.171,3287-3295;Cooper,L.J.et al.(2000)J.Virol.74,8207-8212;Fujio,K.et al.(2000)J.Immunol.165,528-532;Kessels,H.W.et al.(2001)Nat.Immunol.2,957-961;Dembic,Z.et al.(1986)Nature 320,232-238)。

[0027] Rosenberg和他的小组最近在恶性黑色素瘤治疗的临床试验证实了在人中进行TCR基因治疗的可行性。用黑色素瘤/黑色素细胞抗原特异性TCR进行逆转录病毒转导的自体淋巴细胞的过继转移导致在高达30%的所治疗黑色素瘤患者中癌症消退(Morgan,R.A.et al.(2006)Science 314,126-129;Johnson,L.A.etal.(2009)Blood 114,535-546)。

[0028] 抗原特异性免疫治疗的靶结构

[0029] 多个肿瘤相关抗原(TAA)的发现为抗原特异性免疫疗法的概念提供了基础(Novellino,L.et al.(2005)Cancer Immunol.Immunother.54,187-207)。由于遗传不稳定性,TAA是在肿瘤细胞上表达的不常见蛋白质,其在正常细胞中没有或有有限的表达。这些的TAA可以导致免疫系统特异性识别恶性细胞。

[0030] 通过使用自体肿瘤特异性T细胞(van der Bruggen,P.et al.(1991)Science 254,1643-1647)或循环抗体(Sabin,U.et al.(1995)Proc.Natl.Mad.Sci.U.S.A 92,

11810-11813) 筛选肿瘤衍生的cDNA表达文库进行TAA分子克隆、反向免疫学方法、生物化学方法(Hunt,D.F.et al. (1992) Science 256,1817-1820)、基因表达分析或用计算机进行的克隆策略(Heiftenbein,G.et al. (2008) Gene 414,76-84)产生了用于免疫治疗策略的显著数量的靶候选物。TAA分为几个类别,包括分化抗原,过表达的抗原,肿瘤特异性的剪接变体,突变基因的产物,病毒抗原和所谓的癌睾丸抗原(CTA)。由于其表达限于睾丸和多种不同的肿瘤实体,癌症睾丸家族是非常有前途的TAA类别(Scanlan,M.J.et al. (2002) Immunol.Rev,188,22-32)。至今为止,已经描述了超过50种CT基因(Scanlan,M.J.et al. (2004) Cancer Immun.4,1)并且其中一些已在临床研究中使用(Adams,S.et al. (2008) J.Immunol.181,776-784;Atanackovic,D.et al. (2004) J.Immunol.172,3289-3296;Chen,Q.et al. (2004) Proc.Natl.Acad.Sci,U.S.A 101,9363-9368;Connerotte,T.et al. (2008) .Cancer Res.68,3931-3940;Davis,I.D.et al. (2004) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 101,10697-10702;Jager,E. (2000) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 97,12198-12203;Marchand,M.et at. (1999) hit.J.Cancer 80,219-230;Schuler-Thurner,B.et al. (2000) J.Immunol.165,3492-3496)。

[0031] 尽管用于免疫治疗方法的有吸引力的靶结构越来越多,但仅对于它们中的几个存在确定HLA限制性的T细胞克隆或系(Chaux,P.et al. (1999) J.Immunol.163,2928-2936;Zhang,Y.at al. (2002) Tissue Antigens 60,365-371;Zhao,Y.et al. (2005) J.Immunol.174,4415-4423)。对于大多数的CTA(包括TPTE),即便连存在特异性T细胞应答的迹象都不存在。

发明内容

[0032] 发明概述

[0033] 免疫治疗策略是治疗感染性疾病和癌症的有前景选择。越来越多的病原体 and 肿瘤相关抗原的鉴定产生了用于免疫治疗的大量合适靶标。

[0034] 通过过继转移经改造以表达确定抗原特异性T细胞受体(TCR)的T细胞,这些抗原可以被特异性靶向,从而导致所靶向的恶性或受感染细胞的选择性破坏。由于TCR特异性由高度多态性的MHC分子限制,过继TCR转移的广泛应用依赖于“现成(off the shelf)”使用的多种TCR试剂(覆盖宽范围的抗原和MHC限制性)的产生。然而,至今为止仅鉴定了有限数量的合适TCR候选物。这主要是由于用于TCR基因分离的T细胞克隆的建立费力。

[0035] 本发明涉及用于提供抗原特异性淋巴样细胞的有效方法。这些淋巴样细胞可以用于提供具有确定的MHC限制性的抗原特异性T细胞受体,以及用于鉴定免疫相关T细胞表位。

[0036] 一方面,本发明涉及用于提供抗原特异性淋巴样细胞的方法,其包括以下步骤:

[0037] (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;

[0038] (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;以及

[0039] (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞以提供所述抗原特异性淋巴样细胞。

[0040] 在一个实施方案中,该方法还包括确定所述抗原特异性淋巴样细胞的表位特异性的步骤和/或确定所述抗原特异性淋巴样细胞的MHC限制性的步骤。

[0041] 另一方面,本发明涉及用于提供具有确定的MHC限制性的抗原特异性T细胞受体的方法,其包括以下步骤:

[0042] (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;

[0043] (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;

[0044] (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞以提供抗原特异性淋巴样细胞;以及

[0045] (d) 确定所述抗原特异性淋巴样细胞的MHC限制性。

[0046] 在一个实施方案中,该方法还包括确定所述抗原特异性淋巴样细胞的表位特异性的步骤。

[0047] 另一方面,本发明涉及用于鉴定抗原中的T细胞表位的方法,其包括以下步骤:

[0048] (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;

[0049] (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;

[0050] (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞以提供抗原特异性淋巴样细胞;以及

[0051] (d) 确定所述抗原特异性淋巴样细胞的表位特异性。

[0052] 在一个实施方案中,该方法还包括确定所述抗原特异性淋巴样细胞的MHC限制性的步骤。

[0053] 在一个优选的实施方案中,所述单一抗原反应性T细胞和所述编码T细胞受体(其具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性)的核酸对施用给对象的抗原具有反应性。在一个优选的实施方案中,所述单一抗原反应性T细胞通过分离提供。

[0054] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述表位是MHC呈递的肽。在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述确定所述抗原特异性淋巴样细胞的表位特异性的步骤包括:确定所述抗原特异性淋巴样细胞对MHC分子的反应性,所述MHC分子暴露于(优选致敏(pulse),即装载)来自所述抗原的肽。优选地,所述MHC分子是在对象中表达的MHC分子。优选地,所述MHC分子存在于靶细胞上。所述肽可以是源于所述抗原的肽文库的一部分,并且肽文库可以包含来自所述抗原的一组重叠肽。优选地,所述重叠肽的组覆盖该抗原的完整序列。

[0055] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,确定所述抗原特异性淋巴细胞的MHC限制性的步骤包括:确定所述抗原特异性淋巴样细胞对选定MHC分子的反应性。优选地,所述选定MHC分子存在于靶细胞上。优选地,所述选定MHC分子是在对象中表达的MHC分子。优选地,所述选定MHC分子存在于表达所述抗原或其一部分的靶细胞上。优选地,所述抗原特异性淋巴样细胞或其T细胞受体受在对象中表达的MHC分子的限制。

[0056] 优选地,确定抗原特异性淋巴样细胞的反应性包括确定淋巴样细胞的细胞因子分泌,其中所述细胞因子可以是干扰素- γ (IFN γ)。可以使用的另一些活化标志物是例如CD154和/或CD137。

[0057] 在根据上述所有方面的方法的一个特别优选实施方案中,所述编码T细胞受体(其具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性)的核酸是RNA(优选体外转录的

RNA)。优选地,所述淋巴样细胞缺乏内源性TCR的表面表达或者对不相关抗原特异。在一个实施方案中,淋巴样细胞是淋巴细胞,优选T细胞。

[0058] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述提供编码T细胞受体(其具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性)的核酸的步骤包括提供编码这样的T细胞受体的核酸,其包含所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的至少CDR序列、优选至少可变区。

[0059] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述提供编码T细胞受体(其具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性)的核酸的步骤包括从所述单一抗原反应性T细胞或其克隆群中分离RNA(优选多聚A⁺-RNA),并且优选还包括从所述RNA获得cDNA。在一个实施方案中,所述提供编码T细胞受体(其具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性)的核酸的步骤还包括扩增cDNA的至少一部分,所述部分包含编码至少CDR序列(优选至少所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的可变区)的核酸序列。

[0060] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述对象对所述抗原或包含所述抗原的物质(agent)呈血清学阳性。对象的血清学阳性可通过测定对抗原或物质或其组分的免疫应答来确定。

[0061] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,在提供单一抗原反应性T细胞之前对所述T细胞进行抗原特异性扩增和再攻击(rechallenge),其中抗原特异性扩增和再攻击可以通过将T细胞暴露于优选呈递抗原之自体抗原呈递细胞来实现。在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述单一抗原反应性T细胞为活化标志物(如IFN γ 或CD137和CD8或CD4)阳性。

[0062] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述单一抗原反应性T细胞使用流式细胞术从包含T细胞的样品中分离。分选优选根据对于活化标志物(尤其IFN γ 或CD137,和CD8或CD4)呈阳性而进行。

[0063] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述T细胞受体包含T细胞受体 α -和 β -链。

[0064] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述编码T细胞受体(其具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性)的核酸包含编码至少CDR序列(优选至少所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的可变区)的核酸序列。

[0065] 在根据上述所有方面的方法的一个实施方案中,所述对象是哺乳动物,优选人。优选地,所述对象具有涉及表达抗原的细胞的疾病,优选T细胞相关疾病。所述疾病可以选自免疫系统疾病、感染和恶性疾病。

[0066] 此外,本发明涉及对病毒抗原CMV-pp65或肿瘤相关抗原NY-ESO-1、TPTE或PLAC1(尤其是在呈递于细胞如病变细胞或抗原呈递细胞表面上时)特异的T细胞受体,以及包含被这些T细胞受体识别的表位的肽。

[0067] 一方面,本发明涉及包含以下氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列选自SEQ ID NO: 108至139,172,173,175,178至187和196或者所述氨基酸序列的变体。

[0068] 在一个实施方案中,所述肽是MHC I类或II类呈递肽,优选MHC I类呈递肽,或者,如果存在于细胞内,所述肽可以被加工产生其加工产物,所述加工产物是MHC I类或II类呈递肽,优选MHC I类呈递肽。优选地,所述MHC I类或II类呈递肽具有基本上对应于给定氨基

酸序列(即选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196或者所述氨基酸序列变体的氨基酸序列)的序列。优选地,本发明所述的肽能够刺激针对这样的疾病的细胞应答,所述疾病涉及特征为呈递肽所源自的抗原(即具有MHC I类的CMV-pp65、NY-ESO-1、TPTE或PLAC1)的细胞。

[0069] 另一方面,本发明涉及编码本发明肽的核酸以及包含该核酸的细胞。该核酸可以存在于质粒或表达载体中并且可以与启动子功能性连接。优选地,所述细胞表达所述肽。所述细胞可以是重组细胞并且可分泌编码的肽或其加工产物,可在表面表达它并且优选地可以额外表达MHC分子,该MHC分子结合所述肽或其加工产物并且优选地在细胞表面上呈递所述肽或其加工产物。在一个实施方案中,所述细胞内源性表达MHC分子。在另一个实施方案中,所述细胞以重组方式表达MHC分子和/或所述肽。所述细胞优选是非增殖性的。在一个优选的实施方案中,所述细胞是抗原呈递细胞,尤其是树突细胞,单核细胞或巨噬细胞。

[0070] 另一方面,本发明涉及呈递本发明肽或其加工产物的细胞,其中该加工产物优选是具有给定氨基酸序列(即选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196或者所述氨基酸序列变体的氨基酸序列)的肽。该细胞可通过其表面的MHC分子呈递所述肽或其加工产物。在一个实施方案中,所述细胞内源性表达MHC分子。在另一个实施方案中,所述细胞重组表达MHC分子。在一个实施方案中,通过向细胞添加肽使细胞的MHC分子加载(致敏)所述肽。所述细胞可以重组表达所述肽并且在细胞表面呈递所述肽或其加工产物。所述细胞优选是非增殖性的。在一个优选的实施方案中,所述细胞是抗原呈递细胞,例如树突细胞,单核细胞或巨噬细胞。

[0071] 另一方面,本发明涉及对本发明的肽有反应性的免疫反应性细胞,尤其是当所述肽在细胞表面上呈递时。所述免疫反应性细胞可以是已在体外致敏以识别所述肽的细胞。所述免疫反应性细胞可以是T细胞,优选细胞毒性T细胞。优选地,所述免疫反应性细胞结合基本对应于给定氨基酸序列(即选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196或者所述氨基酸序列的变体的氨基酸序列)的肽中的序列。

[0072] 另一方面,本发明涉及对本发明的肽或其多肽链有反应性的T细胞受体。

[0073] 另一方面,本发明涉及T细胞受体 α -链或包含所述T细胞受体 α -链的T细胞受体,所述T细胞受体 α -链包含选自SEQ ID NO:4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,28,30,32,34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,140,142,144,146,148,150,152,154,156,158,160,162,164,166,168,170,176,188,190,192和194或其变体的T细胞受体 α -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列。CDR序列在本文给出的上述T细胞受体 α -链序列中用下划线显示。

[0074] 另一方面,本发明涉及T细胞受体 α -链或包含所述T细胞受体 α -链的T细胞受体,其中所述T细胞受体 α -链序列选自SEQ ID NO:4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,28,30,32,34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,140,142,144,146,148,150,152,154,156,158,160,162,164,166,168,170,176,188,190,192和194或其变体。

[0075] 另一方面,本发明涉及T细胞受体 β -链或包含所述T细胞受体 β -链的T细胞受体,所述T细胞受体 β -链包含选自SEQ ID NO:5,7,9,11,13,15,17,19,21,23,25,27,29,31,33,

35,37,39,41,43,45,47,49,51,53,55,57,59,61,63,65,67,69,71,73,75,77,79,81,83,85,87,89,91,93,95,97,99,101,103,105,107,141,143,145,147,149,151,153,155,157,159,161,163,165,167,169,171,177,189,191,193,和195或其变体的T细胞受体β-链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列。CDR序列在本文给出的上述T细胞受体β-链序列中用下划线显示。

[0076] 另一方面,本发明涉及T细胞受体β-链或包含所述T细胞受体β-链的T细胞受体,所述T细胞受体β-链序列选自SEQ ID NO:5,7,9,11,13,15,17,19,21,23,25,27,29,31,33,35,37,39,41,43,45,47,49,51,53,55,57,59,61,63,65,67,69,71,73,75,77,79,81,83,85,87,89,91,93,95,97,99,101,103,105,107,141,143,145,147,149,151,153,155,157,159,161,163,165,167,169,171,177,189,191,193和195或其变体。

[0077] 另一方面,本发明涉及T细胞受体,其包含:

[0078] (i) T细胞受体α-链,其包含SEQ ID NO:x或其变体的T细胞受体α-链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列,和

[0079] (ii) T细胞受体β-链,其包含SEQ ID NO:X+1或其变体的T细胞受体β-链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列;其中X选自4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,28,30,32,34,36,38,3040,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,140,142,144,146,148,150,152,154,156,158,160,162,164,166,168,170,176,188,190,192和194。

[0080] 另一方面,本发明涉及T细胞受体,其包含:

[0081] (i) T细胞受体α-链,其包含SEQ ID NO:x或其变体的T细胞受体α-链序列,以及

[0082] (ii) T细胞受体β-链,其包含SEQ ID NO:X+1或其变体的T细胞受体β-链序列;

[0083] 其中X选自4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24,26,28,30,32,34,36,38,40,42,44,46,48,50,52,54,56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,102,104,106,140,142,144,146,148,150,152,154,156,158,160,162,164,166,168,170,176,188,190,192和194。

[0084] 上述T细胞受体优选对病毒抗原CMV-pp65或肿瘤相关抗原NY-ESO-1、TPTE或PLAC1(尤其当它们呈递于细胞(如病变细胞或抗原呈递细胞)表面时)具有特异性。

[0085] 另一方面,本发明涉及编码根据上述任一方面的T细胞受体链或T细胞受体的核酸。

[0086] 另一方面,本发明涉及包含根据上述任一方面的T细胞受体链或T细胞受体或者编码根据上述任一方面之T细胞受体链或T细胞受体的核酸的细胞。所述细胞可以是效应细胞或干细胞,优选是免疫反应性细胞。所述免疫反应性细胞可以是T细胞,优选是细胞毒性T细胞。优选地,所述免疫反应性细胞与病毒抗原CMV-pp65或肿瘤相关抗原NY-ESO-1、TPTE或PLAC1(尤其是当它们呈递在细胞(如病变细胞或抗原呈递细胞)表面上存在时)有反应性,特别是对本发明的肽有反应性并且优选与基本上对应于给定氨基酸序列(即选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196的氨基酸序列或者所述氨基酸序列的变体)的肽中的序列结合。

[0087] 另外,本发明一般地包括通过靶向病变细胞治疗疾病。所述方法提供了对呈递抗原(即病毒抗原CMV-pp65或肿瘤相关抗原NY-ESO-1、TPTE或PLAC1)的细胞的选择性消除,从

而将对不呈递所述抗原的正常细胞的不良影响降到最低。因此,治疗的优选疾病是表达和呈递本文所述抗原之一的疾病,例如病毒感染性疾病或恶性疾病,特别是病毒疾病和癌症疾病,例如在本文中描述的那些。

[0088] 一方面,本发明涉及药物组合物,其包含以下一种或更多种:

[0089] (i) 上述的肽;

[0090] (ii) 上述编码肽的核酸或编码T细胞受体链或T细胞受体的核酸;

[0091] (iii) 上述包含编码肽的核酸的细胞,上述呈递肽或其加工产物的细胞,或者上述包含T细胞受体链或T细胞受体或核酸的细胞;

[0092] (iv) 上述T细胞受体;或者

[0093] (v) 上述免疫反应性细胞。

[0094] 本发明的药物组合物可以包含可药用载体并且可任选地包含一种或更多种佐剂,稳定剂等。该药物组合物可以为治疗或预防性疫苗的形式。在一个实施方案中,所述药物组合物用于治疗或预防本文所述的病毒疾病(如hCMV感染)或恶性疾病。

[0095] 施用上述药物组合物可提供MHC II类呈递表位,其能够引发针对本文所述抗原的CD4+辅助T细胞应答和/或CD8+ T细胞应答。作为替代的或另外的,施用如上所述的药物组合物可提供MHC I类呈递表位,其能够引发针对本文所述的肿瘤抗原的CD8+ T细胞应答。

[0096] 在一个实施方案中,相关的抗原是hCMV-pp65,并且本发明的药物组合物可用于治疗和/或预防hCMV感染。

[0097] 在一个实施方案中,相关的抗原是NY-ESO-1、TPTE或PLAC1,并且本发明的药物组合物可用于治疗和/或预防恶性疾病。

[0098] 另一方面涉及在对象中诱导免疫应答的方法,其包括向所述对象施用本发明的药物组合物。

[0099] 另一方面涉及用于刺激,引发(priming)和/或扩增T细胞的方法,其包括将T细胞与以下的一种或更多种接触

[0100] (i) 上述肽;

[0101] (ii) 上述编码肽的核酸;以及

[0102] (iii) 上述包含编码肽的核酸的细胞或者上述呈递肽或其加工产物的细胞。

[0103] 在这方面,本发明可涉及用于制备抗原特异性T细胞的方法。所述T细胞可以在体外或体内被刺激,引发和/或扩增。优选地,所述T细胞存在于从对象获得的样品中。被刺激,引发和/或扩增的T细胞可以向对象施用并且对于对象可以是自体 (autologous)、异体 (allogeneic)、同基因 (syngeneic) 的。

[0104] 用于在对象中诱导免疫应答的方法或者用于刺激,引发和/或扩增T细胞的方法的本发明上述方面可以涉及用于治疗对象的hCMV感染或恶性疾病的方法。

[0105] 在一个实施方案中,相关抗原是hCMV-pp65并且所述治疗是对hCMV感染的治疗或预防性治疗。

[0106] 在一个实施方案中,相关抗原是NY-ESO-1、TPTE或PLAC1并且所述治疗是对恶性疾病的治疗或预防性治疗。在治疗恶性疾病的情况下,本文所述的物质 (agent) 和组合物优选这样的方式施用,其使得治疗活性物质不或基本上不被递送到这样的组织或器官,其中的细胞在所述组织或器官 (尤其是睾丸组织) 没有恶性疾病时表达本文所述的肿瘤相关抗原。

为此,本文所描述的物质和组合物可以局部施用。

[0107] 本文所述的组合物和物质优选能够诱导或促进针对以下疾病的细胞应答(优选细胞毒性T细胞活性),所述疾病的特征为以MHC I类呈递本文所述的抗原,例如病毒性疾病或恶性疾病。

[0108] 一方面,本发明提供了用于本文所述治疗方法的本文所述的物质和组合物。

[0109] 本文所述的恶性疾病的治疗可与手术切除和/或放射和/或传统的化学治疗相联合。

[0110] 另一方面,本发明涉及确定对象中免疫应答的方法,其包括在从所述对象分离的生物样品中测定T细胞与上述肽或者上述呈递肽或加工产物之细胞的反应性。所述方法可包括以下步骤:

[0111] (a) 用以下的一种或更多种孵育包含分离自对象之T细胞的样品:

[0112] (i) 上述肽;

[0113] (ii) 上述编码肽的核酸;以及

[0114] (iii) 上述包含编码肽的核酸的细胞或上述呈递肽或加工产物的细胞;以及

[0115] (b) 检测所述T细胞的特异性活化,由此确定所述对象中免疫应答的存在或不存在。

[0116] 用于确定对象中免疫应答的方法的本发明上述方面可以涉及用于在对象中诊断hCMV感染或恶性疾病的方法。

[0117] 在一个实施方案中,相关抗原是hCMV-pp65并且诊断是对hCMV感染的诊断。

[0118] 在一个实施方案中,相关抗原是NY-ESO-1、TPTE或PLAC1并且诊断是对恶性疾病的诊断。

[0119] 在所述诊断方法的一个实施方案中,所述生物样品来自这样的组织或器官,其中的细胞在组织或器官没有疾病时基本上不表达所述相关抗原。

[0120] 通常,将生物样品中的T细胞水平与参照水平进行比较,其中与所述参照水平的偏离指示对象中疾病的存在和/或阶段。所述参照水平可以是在对照样品(例如,来自正常的组织或对象)中确定的水平或者是来自正常对象的中值水平。与所述参照水平的“偏离”表示任何显著的变化,例如增加至少10%,20%或30%,优选至少40%或50%,或者甚至更高。优选地,所述生物样品中T细胞的存在或与参照水平相比所述生物样品中T细胞的量升高指示疾病的存在。

[0121] T细胞可以从患者的外周血,淋巴结,组织样品(如来自活检和切除)或其他来源中分离。反应性测定可在原代T细胞或其他适当的衍生物上进行。例如,可以融合T细胞以产生杂交瘤。用于测量T细胞应答性的测定在本领域中是已知的,并且包括增殖测定和细胞因子释放测定。

[0122] 用于检测反应性T细胞的测定和指标包括但不限于使用IFN γ ELISPOT和IFN γ 细胞内细胞因子染色。用于确定T细胞克隆是否应答于特定肽的多种其他方法在本领域中是已知的。通常,将肽添加到T细胞悬液中一到三天的时间。可以通过增殖(例如经标记胸苷的摄取)来衡量T细胞的应答,或通过细胞因子的释放,例如IL-2。可获得检测所释放细胞因子的存在的多种测定。T细胞细胞毒性测定可用于检测具有抗原特异性的细胞毒性T细胞。在一个实施方案中,测试细胞毒性T细胞杀伤用MHC I类分子呈递抗原之靶细胞的能力。可以

标记呈递抗原的靶细胞,并将其加入到来自患者样品的T细胞悬液中。可以通过对从裂解细胞释放的标记物进行定量来测量细胞毒性。在该测定中可包括对自发释放和总释放的对照。

[0123] 另一方面,本发明提供了非放射性测定以监测和量化杀伤靶细胞的活性(例如通过细胞毒性T淋巴细胞(CTL)介导)。该测定可以提供对细胞毒性效应细胞活性的测量,并可以可靠地检测靶细胞的抗原特异性CTL杀伤。该测定为最常用于量化CTL应答的标准⁵¹Cr-释放测定提供了更安全的替代方式。该测定可用于研究不同细胞品系的原代宿主靶细胞的CTL介导杀伤,并为新疫苗和免疫疗法的开发提供有价值的工具。

[0124] 本发明涉及用于测定细胞毒活性的方法,其包括如下步骤:

[0125] (i) 提供包含产生报告酶之靶细胞的样品;

[0126] (ii) 使所述靶细胞经受待测定其细胞毒活性的物质;以及

[0127] (iii) 对所述样品进行检测测定以建立所述样品的有活力细胞中包含的报告酶水平。

[0128] 优选地,所述细胞毒活性是细胞介导的细胞毒活性,并且待测定其细胞毒活性的物质是细胞毒性效应细胞,例如选自细胞毒性T淋巴细胞(CTL),自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞的细胞,优选细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。在一个实施方案中,所述报告酶是ATP依赖的。在一个实施方案中,所述报告酶是发光酶,如产生光的酶。优选地,所述报告酶是萤光素酶。在一个实施方案中,编码所述报告酶的RNA被引入所述靶细胞。所述方法还可以包括这样的步骤:向样品中添加ATP降解酶(如ATP酶)以基本上降解样品中的任何细胞外ATP。该方法还可以包括添加至少可部分渗透有活力细胞的底物的步骤。所述底物可以是发光分子并且可以是萤光素衍生物。在这个实施方案中,该方法可以包括检测样品的发光,由此检测样品中有活力细胞的数目或存在。

[0129] 本发明的另一些特征和优点通过下面的详细描述和权利要求将显而易见。

[0130] 发明详述

[0131] 虽然在下面详细描述本发明,但是应当理解的是,本发明并不限于本文所描述的特定方法,方案和物质,因为它们可能会有所变化。还应当理解的是,本文使用的术语仅以描述特定实施方案为目的,并不是为了限制本发明的范围,其仅由所附权利要求限制。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域技术人员通常理解的相同的含义。

[0132] 在下文中,将描述本发明的要素。这些要素是通过特定的实施方案列出的,然而应当理解的是它们可以以任何方式和任何数目组合以创建另外的实施方案。不同描述的实施例和优选的实施方案不应该被解释为仅将本发明限制到明确描述的实施方案。此描述应被理解为支持和包括结合了具有任何数量公开和/或优选元素的明确描述的实施方案的实施方案。此外,除非文中另有说明,否则应当认为任何在本申请中所有描述的元素排列和组合是本申请说明书所披露的。

[0133] 优选地,本文使用的术语如A multilingual glossary of biotechnological terms:(IUPAC Recommendations),H.G.W.Leuenberger,B.Nagel,and H. **Kölbl**编,(1995) Helvetica Chimica Acta,CH-4010 Basel,Switzerland.所描述的进行定义。

[0134] 除非另有说明,否则本发明的实施将采用本领域文献(参见例如Molecular

Cloning: A Laboratory Manual, 第二版, J. Sambrook 等编, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1989) 中所解释的生物化学、细胞生物学、免疫学和重组DNA技术的常规方法。

[0135] 在整个说明书和随后的权利要求书中, 除非上下文另有要求, 否则词语“包含”应当理解为意指包括所述的成员、整数或步骤或者成员、整数或步骤的组, 但不排除任何其他成员、整数或者成员、整数或步骤的组, 虽然在一些实施方案中, 这样的其他成员、整数或步骤或者成员、整数或步骤的组可被排除, 即该主题由所述的成员、整数或步骤或成员、整数或步骤的组组成。除非本文另有指明或者与上下文明显相矛盾, 否则描述本发明的上下文中(尤其是在权利要求书的上下文中)不使用数量词修饰时解释为包括单数和复数。本文列举的数值的范围仅意在充当单独指代落入该范围内的每个独立数值的快捷方法。除非本文另有指明, 每个单独的值均如同在本文中单独涉及一样而被并入本说明书中。

[0136] 提及SEQ ID NO:108-139时应当理解为单独指SEQ ID NO:108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138和139中的每一个。

[0137] 类似地, 提及SEQ ID NO:178-187时应当理解为单独指SEQ ID NO:178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186和187中的每一个。

[0138] 除非本文另有说明或由上下文明显矛盾, 否则本文所描述的所有方法均可以以任何适当的顺序执行。本文所提供的任何和所有实施例, 或示例性语言(例如, “例如”)的使用, 其目的仅是为了更好地说明本发明, 并不构成本发明范围的限制(由权利要求限制)。在本说明书中没有语言应当解释为表示任何未要求权利的元素对本发明的实现是必须的。

[0139] 本说明书的整个文件中引用了几篇文献。本文引用的每篇文献(包括所有专利, 专利申请, 科学出版物, 制造商说明, 说明书, 等等)(无论上文或下文)均通过整体引用并入本文。本文中任何信息均不应解释为承认本发明无权通过先发明而早于这些公开。

[0140] 本发明上下文中的术语“重组”是指“通过基因改造”。优选地, “重组物质”(如本发明上下文中的重组细胞)不是天然的。

[0141] 本文使用的术语“天然”指的是物质可以在自然界被发现的事实。例如, 存在于生物体(包括病毒)中并且可以从天然来源中分离且没有在实验室中被人有意改造的肽或核酸是天然的。

[0142] 术语“免疫应答”指的是对抗原的综合身体应答, 优选指细胞免疫应答或细胞和体液免疫应答。免疫应答可以是保护性/防止性/预防性和/或治疗性的。

[0143] “诱导免疫应答”可指在诱导前对特定抗原没有免疫应答, 但它也可指在诱导前针对特定抗原有一定水平的免疫应答, 并且在诱导后所述免疫应答得到增强。因此, “诱导免疫应答”也包括“增强免疫应答”。优选地, 在对象中诱导免疫应答之后, 所述对象被保护免于发生疾病(如感染性疾病, 尤其是如本文公开的病毒病, 或者恶性疾病)或者通过诱导免疫应答使疾病状态得到改善。例如, 对病毒抗原(如hCMV-pp65)的免疫应答可以在患有病毒性疾病的患者中或者在具有发生病毒性疾病风险的对象中被诱导。例如, 对肿瘤相关性抗原(如NY-ESO-1、TPTE或PLAC1)的免疫应答可以在患有恶性疾病的患者中或者在具有发生恶性疾病风险的对象中被诱导。在这种情况下, 诱导免疫应答可意味着对象的疾病状态得到改善, 对象没有发生转移, 或者具有发生恶性疾病风险的对象没有发生恶性疾病。

[0144] “细胞免疫应答”、“细胞应答”、“针对抗原的细胞应答”或者类似的术语意于包括与特征为用I类或II类MHC呈递抗原的细胞有关的细胞应答。细胞应答涉及称为T细胞或T-淋巴细胞的细胞,其作为‘辅助者’或‘杀伤者’。辅助T细胞(也被称为CD4⁺ T细胞)通过调节免疫应答发挥核心作用,杀伤细胞(也被称为细胞毒性T细胞,细胞裂解性T细胞,CD8⁺T细胞或CTL)杀伤病变细胞(如感染细胞或恶性细胞),防止产生更多的病变细胞。

[0145] 术语“抗原”涉及包含针对其产生免疫应答的表位的物质。优选地,本发明上下文中的抗原是分子,该分子任选地在加工后诱导优选对该抗原为特异性的免疫反应。术语“抗原”特别包括蛋白质,肽,多糖,核酸(尤其是RNA和DNA)以及核苷酸。

[0146] 优选地,抗原是对应于或来自于天然的抗原的产物。该天然抗原可包括或者可来自于过敏原、病毒、细菌、真菌、寄生虫和其它感染性物质和病原体,或者抗原也可以是肿瘤相关抗原。根据本发明,抗原可以对应天然产物,例如,病毒蛋白或其一部分。

[0147] 术语“包含抗原的物质(agent)”涉及包含抗原的实体(如包含病毒性抗原的病毒)。一个实例是包含hCMV-pp65的hCMV。

[0148] 在一个优选的实施方案中,抗原是肿瘤相关抗原,即可以来自细胞质、细胞表面和细胞核的恶性细胞成分,尤其是在细胞内或作为表面抗原在恶性细胞上生成(优选大量的)的抗原。

[0149] 特别地,抗原或其肽应可被T细胞受体识别。优选地,如果T细胞受体识别抗原或肽,则在适当的共刺激信号存在的情况下,其能够诱导携带特异性识别所述抗原或肽之T细胞受体的T细胞的克隆扩增。在本发明一些实施方案的上下文中,抗原优选在MHC分子的环境下由细胞(优选通过抗原呈递细胞和/或病变细胞)呈递,其导致针对该抗原的免疫反应。

[0150] 在本发明的上下文中,术语“肿瘤相关抗原”或“肿瘤抗原”涉及这样的蛋白质,其在正常条件下在有限数量的组织和/或器官中特异性表达或在特定的发育阶段表达特异表达(例如,肿瘤相关抗原可在正常条件下在胃组织中(优选在胃粘膜中)、在生殖器官中(例如,在睾丸中)、在滋养层组织(例如,在胎盘)或在生殖系细胞中特异性表达),并且在一种或更多种肿瘤或癌组织中表达或异常表达。在此上下文中,“有限数量”优选是指不超过3,更优选不超过2。本发明的上下文中的肿瘤相关抗原包括,例如,分化抗原,优选细胞类型特异性分化抗原,即在正常条件下在一定分化阶段的某些细胞类型中特异性表达的蛋白质;癌症/睾丸抗原,即在正常情况下在睾丸以及有时在胎盘中特异性表达的蛋白质;和生殖系特异性抗原。在本发明的上下文中,该肿瘤相关抗原优选与恶性细胞的细胞表面相关联,并且优选在正常组织中没有或只有极少的表达。优选地,肿瘤相关抗原或肿瘤相关抗原的异常表达鉴定恶性细胞。在本发明的上下文中,对象的恶性细胞表达的肿瘤相关抗原(例如,患有恶性疾病的患者)优选是所述对象的自身蛋白质。在一些优选的实施方案中,本发明上下文中的肿瘤相关抗原在正常条件下在非必需的组织或器官中(即当被免疫系统损伤时不导致对象死亡的组织或器官,或者免疫系统不可及或难以触及的身体器官或结构)特异性表达。优选地,在正常组织中表达的肿瘤相关抗原与在恶性组织中表达的肿瘤相关抗原之间,肿瘤相关抗原的氨基酸序列是相同的。优选地,肿瘤相关抗原由表达该抗原的恶性细胞呈递。

[0151] 在一些优选的实施方案中,抗原是病毒抗原(如hCMV-pp65)并且本发明涉及针对表达该病毒抗原(且优选用I类MHC呈递该病毒抗原)之感染细胞的CTL应答的刺激。

[0152] 巨细胞病毒属于疱疹病毒组的疱疹病毒属。在人中,它通常被称为hCMV或人疱疹病毒5 (HHV-5)。所有疱疹病毒都具有在体内保持长时间潜伏的特征性能力。

[0153] 虽然它们可在整个身体中被发现,但hCMV感染经常与唾液腺相关。hCMV感染对于免疫缺陷患者也可危及生命(如,艾滋病患者,器官移植接受者,或新生儿)。其他CMV病毒在一些哺乳动物物种中被发现,但是从动物中分离的类型在基因组结构方面与hCMV不同,并且尚没有引起人疾病的报道。

[0154] hCMV在所有地理位置和社会经济群体中被发现,并且如大量一般人群中抗体的存在所指示的,其在美国感染50%至80%的成年人(全球40%)。hCMV也是最频繁传递到发育中胎儿的病毒。hCMV感染在发展中国家和社会经济地位较低的社区更为广泛,并且在工业化国家代表引起出生缺陷的最重要病毒。

[0155] 磷蛋白65 (pp65;CMV-pp65) 和立即早期蛋白-1 (IE-1) 这两种CMV蛋白是细胞免疫应答的主要靶标。

[0156] 术语“hCMV-pp65”优选涉及包含根据SEQ ID NO:1的氨基酸序列或者所述氨基酸序列的变体的蛋白质。

[0157] 根据本发明的多个方面涉及hCMV-pp65(尤其是SEQ ID NO:1),hCMV-pp65的表位序列(尤其是SEQ ID NO:108-110)或者对hCMV-pp65特异的T细胞受体序列(尤其是SEQ ID NO:4-29)时,目的优选是诱导或确定针对hCMV或被hCMV感染且优选特征为呈递hCMV-PP65的靶细胞的免疫应答,以及诊断、治疗或预防hCMV感染。优选地,所述免疫应答包括刺激针对表达hCMV-PP65并优选用I类MHC呈递hCMV-PP65之感染细胞的抗hCMV-PP65CTL应答。

[0158] 在一些优选的实施方案中,抗原是肿瘤相关抗原(如NY-ESO-1、TPTE或PLAC1)并且本发明包括刺激针对表达该肿瘤相关抗原且优选用I类MHC呈递该肿瘤相关抗原之恶性细胞的抗肿瘤CTL应答。

[0159] NY-ESO-1是仅在正常成年人的睾丸生殖细胞的正常成体组织中以及多种癌症中表达的癌症/睾丸抗原。其在具有表达NY-ESO-1之癌症的患者中诱导特异性体液和细胞免疫。

[0160] 术语“NY-ESO-1”优选涉及人NY-ESO-1,并且尤其涉及包含根据序列SEQ ID NO:2的氨基酸序列或者所述氨基酸序列的变体的蛋白质。

[0161] 根据本发明的多个方面涉及NY-ESO-1(特别是SEQ ID NO:2),NY-ESO-1的表位序列(特别是SEQ ID NO:111-117和175)或对NY-ESO-1特异的T细胞受体序列(特别是SEQ ID NO:30-47,140-151,176和177)时,目的优选是诱导或确定针对表达NY-ESO-1且优选特征为呈递NY-ESO-1的恶性细胞的免疫应答,诊断、治疗或预防涉及表达NY-ESO-1的细胞的恶性疾病。优选地,所述免疫应答包括刺激针对表达NY-ESO-1且优选用I类MHC呈递NY-ESO-1之恶性细胞的抗NY-ESO-1CTL应答。

[0162] 术语“TPTE”涉及“具有张力蛋白同源性的跨膜磷酸酶(“transmembrane phosphatase with tensin homology)”。术语“TPTE”优选涉及人TPTE,并且特别涉及包含根据序列SEQ ID NO:3的氨基酸序列或者所述氨基酸序列的变体的蛋白质。

[0163] TPTE在健康组织中的表达仅限于睾丸并且在所有其它正常组织标本中转录量在检测限以下。相反,在不同癌症类型(包括恶性黑色素瘤,乳癌,肺癌,前列腺癌,乳腺癌,卵巢癌,肾细胞癌和宫颈癌)中发现TPTE的表达。

[0164] TPTE的转录在癌症相关的DNA低甲基化的恶性转化过程中启动。此外,TPTE促进癌症发展和癌细胞的转移性扩散。特别地,TPTE对于有效的趋化至关重要,所述趋化是参与癌症发展的多个方面(包括癌症侵袭和转移)的过程并且对癌症细胞的归巢和转移目的地有影响。原发性肿瘤中TPTE的表达与显著更高的转移性疾病发病率相关。

[0165] 根据本发明的多个方面涉及TPTE(特别是SEQ ID NO:3),TPTE的表位序列(特别是SEQ ID NO:118-139和178-187)或对TPTE特异的T细胞受体序列(特别是SEQ ID NO:48-107和188-193)时,目的优选是诱导或确定针对表达TPTE且优选特征为呈递TPTE的恶性细胞的免疫应答,以及诊断、治疗或预防涉及表达TPTE的细胞的恶性疾病。优选地,所述免疫应答包括刺激针对表达TPTE且优选用I类MHC呈递TPTE之恶性细胞的抗TPTE CTL应答。

[0166] 术语“PLAC1”涉及“胎盘特异性蛋白1”。术语“PLAC1”优选涉及人PLAC1,并且特别涉及包含根据序列SEQ ID NO:174的氨基酸序列或者所述氨基酸序列的变体的蛋白质。

[0167] PLAC1是胎盘特异性基因,其经常在多种肿瘤类型中异常活化和高表达。PLAC1表达已在例如乳腺癌,肺癌,卵巢癌,胃癌,前列腺癌,胰腺癌,肾细胞癌,肝癌,肉瘤,甲状腺癌以及头颈癌中发现。PLAC1在82%的乳腺癌患者中表达。关于肺癌和胃癌,PLAC1分别在42%和58%的病例中表达。

[0168] 在MCF-7和BT-549乳腺癌细胞中进行的RNAi介导的PLAC1沉默显著削弱运动、迁移和侵袭并且诱导几乎完全消除增殖的G1/S细胞周期阻滞。敲低PLAC1与细胞周期蛋白D1的表达减少以及AKT激酶磷酸化的降低有关。PLAC1不仅参与细胞增殖,而且参与细胞运动,迁移和侵袭。

[0169] 根据本发明的多个方面涉及PLAC1(特别是SEQ ID NO:174),PLAC1的表位序列(特别是SEQ ID NO:172,173和196),或对PLAC1特异的T细胞受体序列(特别是SEQ ID NO:152-171,194和195)时,目的优选是诱导或确定针对表达PLAC1且优选特征为呈递PLAC1的恶性细胞的免疫应答,以及诊断、治疗或预防涉及表达PLAC1的细胞的恶性疾病。优选地,所述免疫应答包括刺激针对表达PLAC1且优选用I类MHC呈递PLAC1之恶性细胞的抗PLAC1 CTL应答。

[0170] 上述抗原序列包括所述序列的任何变体,特别是突变体,剪接变体,构象,同工型,等位基因变异体,物种变体和物种同源物,特别是天然的那些。等位基因变体涉及基因正常序列中的改变,其重要性通常是不清楚的。完整基因测序经常鉴定出给定基因的多个等位基因变体。物种同源物是与给定的核酸或氨基酸序列有不同来源物种的核酸或氨基酸序列。术语“CMV-pp65”,“NY-ESO-1”,“TPTE”和“PLAC1”应涵盖(i)剪接变体,(ii)翻译后修饰变体,特别是包括具有不同糖基化的变体,如N-糖基化状态,(iii)构象变体,以及(iv)疾病相关的和非疾病相关变体。优选地,“CMV-pp65”,“NY-ESO-1”,“TPTE”或“PLAC1”以其天然构象存在。

[0171] “靶细胞”是指作为免疫应答(如细胞免疫应答)靶标的细胞。靶细胞包括存在抗原或抗原表位(即源于抗原的肽片段)的细胞,并且包括任何不期望的细胞如如上所述的病毒感染细胞或恶性细胞。在一些优选的实施方法中,靶细胞是表达本文所述抗原并优选用I类MHC呈递所述抗原的细胞。

[0172] 术语“之前暴露于抗原的对象”是指对象(例如人)预先与抗原接触,并优选对抗原和/或包含该抗原的物质呈血清阳性。这种血清阳性可通过在对象中测定针对抗原或包含

该抗原的物质或抗原以外的所述物质的成分(例如另一抗原)的免疫应答来确定。所述免疫应答的确定优选包括确定抗体应答,例如IgG应答。

[0173] 术语“表位”是指在分子(如抗原)中的抗原决定簇,即,是指免疫系统识别(例如由T细胞识别,特别是在MHC分子的环境中呈递时)的分子的一部分或片段。蛋白质(例如肿瘤相关抗原或病毒抗原)的表位优选包含所述蛋白质的连续或不连续部分,且优选长度为5至100,优选5至50,更优选8至30,最优选10至25个氨基酸,例如,所述表位的长度可优选为9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,或25个氨基酸。特别优选地,本发明上下文中的表位是T细胞表位。

[0174] 术语“表位”,“抗原片段”,“抗原肽”和“肽”在本文中可互换使用,并优选涉及抗原的不完整呈现,其优选能够引发针对抗原或者表达或包含且优选呈递抗原的细胞的免疫应答。优选地,该术语涉及抗原的免疫原性部分。优选地,它是被T细胞受体识别(即,特异性结合)的抗原的一部分(特别是如果在MHC分子的环境中呈递)。某些优选的免疫原性部分结合至MHC I类或II类分子。如本文所使用的,如果使用本领域中已知的任何测定可检测到结合,则认为免疫原性部分“结合”到MHC I或II类分子。

[0175] 优选地,包含选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196或所述氨基酸序列的变体的本文公开的抗原肽能够刺激免疫应答,优选针对其所源自的抗原或特征为表达该抗原以及优选特征为呈递该抗原的细胞的细胞应答。优选地,抗原肽能够刺激针对特征为用I类MHC呈递抗原之细胞的细胞应答,并且优选能够刺激抗原响应性CTL。优选地,根据本发明的抗原肽是MHC I类和/或II类呈递的肽或可以被加工以产生MHC I类和/或II类呈递的肽。优选地,结合MHC分子的序列选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196。

[0176] 如果抗原肽被直接呈递(即未经加工,特别是未经切割),它具有适合于结合MHC分子(特别是I类MHC分子)的长度,优选长度是7-20个氨基酸,更优选长度是7-12个氨基酸,更优选长度是8-11个氨基酸,特别是长度为9或10个氨基酸。优选地,待直接呈递的抗原肽的序列基本上对应选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196的序列并且优选与其完全一致。

[0177] 如果抗原肽经过加工(特别是经过切割)后呈递,通过加工产生的所述肽具有适合于结合MHC分子(特别是I类MHC分子)的长度,优选长度是7-20个氨基酸,更优选长度是7-12个氨基酸,更优选长度是8-11个氨基酸,特别是长度为9或10个氨基酸。优选地,待经过加工后呈递肽的序列基本上对应选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196的序列并优选与其完全一致。因此,在一个实施方案中根据本发明的抗原肽包含选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196的序列,并且在加工后,所述抗原肽构成选自SEQ ID NO:108至139,172,173,175,178至187和196的序列。

[0178] 具有基本上对应于由MHC分子呈递之肽序列的氨基酸序列的肽可在一个或多个残基上不同,所述残基对于作为由MHC呈递的肽的TCR识别或者肽与MHC的结合不是必要的。这样基本上对应的肽优选也能够刺激抗原特异性细胞应答(如抗原特异性CTL)。具有在不影响TCR识别但改善与MHC结合之稳定性的残基上与呈递肽不同的氨基酸序列的肽可改善抗原肽的免疫原性,并可在本文中被称作“优化的肽”。利用这些残基哪些更有可影响与MHC或TCR结合的现有知识,可以使用设计基本上对应的肽的合理方法。所得的功能性肽考虑作

为抗原肽。如上文所讨论的序列包含在本文所用的术语“变体”范围内。

[0179] 抗原肽可与MHC分子(如细胞表面上的MHC分子)结合,并且因此可以是“MHC结合肽”。术语“MHC结合肽”涉及结合到MHC I类和/或MHC II类分子的肽。在I类MHC/肽复合物的情况下,虽然更长或更短的肽可以是有效的,但结合肽通常长度是8-10个氨基酸。在II类MHC/肽复合物的情况下,尽管更长或更短的肽可以是有效的,但结合肽通常长度是10-25个氨基酸,特别是13-18个氨基酸。

[0180] 术语“部分”是指段(fraction)。对于特定的结构如氨基酸序列或蛋白质,其术语“部分”可指所述结构的连续或不连续段。优选地,氨基酸序列的部分包含至少1%,至少为5%,至少10%,至少20%,至少30%,优选至少40%,优选至少50%,更优选至少60%,更优选至少70%,甚至更优选为至少80%,并且最优选至少90%的所述氨基酸序列的氨基酸。优选地,如果该部分是不连续段,所述不连续段由2,3,4,5,6,7,8或更多个结构的部分构成,每部分是所述结构的连续元件。例如,氨基酸序列的不连续段可由2,3,4,5,6,7,8或更多(优选不超过4)的所述氨基酸序列的部分构成,其中每个部分优选包含所述氨基酸序列的至少5个连续氨基酸,至少10个连续氨基酸,优选至少20个连续氨基酸,优选至少30个连续氨基酸。

[0181] 术语“部分”和“片段”在本文中可互换使用,是指连续的元件。例如,结构(如氨基酸序列或蛋白质)的一部分是指所述结构的连续元件。结构的份,部分或片段优选包含一个或更多个所述结构的功能特性。例如,表位、肽或蛋白质的份,部分或片段优选与其源自的表位、肽或蛋白质是免疫学等价的。在本发明的上下文中,结构(例如氨基酸序列)的一“部分”优选包含至少10%,至少20%,至少30%,至少40%,至少50%,至少60%,至少70%,至少80%,至少85%,至少90%,至少92%,至少94%,至少96%,至少98%,至少99%的整个结构或氨基酸序列,优选由其组成。如上文所讨论的份、部分或片段包含在本文使用的术语“变体”的范围内。

[0182] “抗原加工”是指抗原到为所述抗原之片段的加工产物的降解(如,蛋白质到肽的降解)以及这些片段中的一个或更多个与MHC分子的相关联(例如,通过结合)来被细胞呈递(优选抗原呈递细胞呈递到特异性T细胞)。

[0183] 抗原呈递细胞(APC)是在其表面在主要组织相容性复合体(MHC)的环境中展示抗原的细胞。T细胞可用它们的T细胞受体(TCR)识别该复合体。抗原呈递细胞加工抗原并呈递它们到T细胞。

[0184] 专门的抗原呈递细胞在内化抗原(通过吞噬作用或通过受体介导的内吞作用)然后在它们的膜上显示抗原片段(与II类MHC分子结合)方面是非常有效的。T细胞识别抗原呈递细胞膜上的抗原-II类MHC分子复合物并与其相互作用。然后抗原呈递细胞产生额外的共刺激信号,导致T细胞的活化。共刺激分子的表达是专门的抗原呈递细胞的限定性特征。

[0185] 专门的抗原呈递细胞的主要类型是树突细胞(其具有最广范围的抗原呈递并且可是最重要的抗原呈递细胞),巨噬细胞,B-细胞,和某些活化的上皮细胞。

[0186] 非专门的抗原呈递细胞不组成型表达与幼稚T细胞相互作用所需的MHC II类蛋白质;这些仅在某些细胞因子(如IFN γ)刺激非专门抗原呈递细胞时才表达。

[0187] 树突细胞(DC)是白细胞类群,其通过MHC II类和I类抗原呈递途径呈递在外周组织中捕获的抗原给T细胞。公知树突细胞是强免疫应答的诱导物,并且这些细胞的活化是抗

肿瘤免疫的诱导的关键步骤。

[0188] 树突细胞和祖细胞可以从外周血,骨髓,肿瘤浸润细胞,瘤周组织浸润细胞,淋巴结,脾,皮肤,脐带血或任何其它合适的组织或流体中获得。例如,树突细胞可以通过向从外周血获得的单核细胞培养物添加细胞因子组合(如GM-CSF, IL-4, IL-13和/或TNF α)进行离体分化。或者,从外周血、脐带血液或骨髓中收集的CD34阳性细胞可以通过向培养基中加入诱导树突细胞分化、成熟和增殖的GM-CSF, IL-3, TNF α , CD40配体, LPS, f1t3配体和/或其他化合物的组合而分化成树突细胞。

[0189] 树突细胞通常归类为“未成熟”和“成熟”的细胞,这可以用作区分两个良好表征的表型的简单方式。但是,此术语不应该被解释为排除分化的所有可中间阶段。

[0190] 未成熟树突细胞的特征为具有高的抗原摄取和加工能力的抗原呈递细胞,其与Fc γ 受体和甘露糖受体的高表达相关。成熟表型通常特征为这些标志物的较低表达而负责T细胞活化(如I类和II类MHC,粘附分子(如CD54和CD11)和共刺激分子(如CD40, CD80, CD86和4-1BB)的细胞表面分子的高表达。

[0191] 树突细胞成熟指的是该抗原呈递树突细胞导致T细胞引发的树突细胞活化状态,而由未成熟树突细胞进行的呈递导致耐受。树突细胞成熟主要由以下引起:被先天受体检测到的具有微生物特征的生物分子(细菌DNA,病毒RNA,内毒素等),促炎性细胞因子(TNF, IL-1, IFN),通过CD40L在树突细胞表面上CD40的结合,以及从正在经历应激细胞死亡的细胞中释放的物质。树突细胞可以通过用细胞因子(如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤坏死因子 α)体外培养骨髓细胞而衍生。

[0192] 可以通过用肽暴露(即致敏)细胞或用核酸(编码包含待呈递之肽的肽或蛋白质)(优选RNA)转导细胞来使细胞(如抗原呈递细胞或靶细胞)装载MHC I类呈递肽。

[0193] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含装载抗原肽的抗原呈递细胞。在这方面,方案可依赖于树突细胞的体外培养/分化,改造所述树突细胞以使它们人工呈递抗原肽。遗传改造的树突细胞的生产可涉及将编码抗原或抗原肽的核酸引入树突细胞。使用mRNA转染树突细胞是很有前景的刺激强烈抗肿瘤免疫的抗原装载技术。这样的转染可离体发生,包含该转染细胞的药物组合物随后可用于治疗目的。或者,可将靶向树突状或其他抗原呈递细胞的基因递送载体施用给患者,导致在体内发生转染。体内和离体转染树突细胞的例如通常可使用本领域中已知的任何方法进行,如W097/24447中描述的那些,或由Mahvi等人, *Immunology and cell Biology* 75:456-460, 1997描述的基因枪方法。树突细胞的抗原负载可通过用抗原, DNA(裸或在质粒载体内)或RNA;或抗原表达重组细菌或病毒(如牛痘病毒,鸡痘病毒(fowipox),腺病毒或慢病毒载体)孵育树突细胞或祖细胞来实现。

[0194] 术语“免疫原性”涉及抗原诱导免疫反应的相对效率。

[0195] 本发明的上下文中的术语“免疫反应性细胞”涉及在免疫反应过程中显示效应子功能的细胞。“免疫反应性细胞”优选能够结合抗原或特征为呈递抗原或来自抗原的抗原肽的细胞,以及介导免疫应答。例如,这样的细胞分泌细胞因子和/或趋化因子,杀灭微生物,分泌抗体,识别感染的或癌细胞并且任选地消除这样的细胞。例如,免疫反应性细胞包括T细胞(细胞毒性T细胞,辅助T细胞,肿瘤浸润T细胞),B细胞,自然杀伤细胞,嗜中性粒细胞,巨噬细胞和树突细胞。优选地,在本发明的上下文中,“免疫反应性细胞”是T细胞,优选CD4⁺和/或CD8⁺ T细胞。

[0196] 优选地，“免疫反应性细胞”以某种程度的特异性识别抗原或来自抗原的抗原肽（特别是如果其在MHC分子的环境下呈递，例如在抗原呈递细胞或病变细胞（如恶性细胞或病毒感染细胞）的表面上）。优选地，所述识别能够使识别抗原或来自该抗原的抗原肽的细胞具有响应性或反应性。如果该细胞是在II类MHC分子的环境下带有识别抗原或来自抗原之抗原肽的受体的辅助T细胞（CD4⁺ T细胞），这样的响应性或反应性可涉及细胞因子的释放和/或CD8⁺淋巴细胞（CTL）和/或B细胞的激活。如果该细胞是CTL，这样的响应性或反应性可涉及在I类MHC分子的环境下呈递的细胞（即细胞的特征为用I类MHC呈递抗原，例如通过凋亡或穿孔蛋白（perforin）介导的细胞裂解）的消除。根据本发明，CTL响应性可包括持续的钙通量，细胞分裂，细胞因子（如IFN- γ 和TNF- α ）的产生，活化标志物（例如CD44和CD69）的上调，以及表达抗原的靶细胞的特异性细胞裂解性杀伤。CTL响应性也可以使用准确指示CTL响应性的人工报告子来确定。这种识别抗原或来自抗原并且具有响应性或反应性的CTL在本文中也被称为“抗原响应性CTL”。如果该细胞是B细胞，这种响应性可涉及免疫球蛋白的释放。

[0197] 根据本发明，术语“免疫反应性细胞”也包括可以通过合适的刺激成熟为免疫细胞（如T细胞，特别是辅助T细胞，或细胞裂解性T细胞）的细胞。免疫反应性细胞包括CD34⁺造血干细胞，未成熟和成熟T细胞以及未成熟和成熟B细胞。如果期望产生识别抗原的细胞裂解性或T辅助细胞，使免疫反应性细胞与呈递的抗原或抗原肽的细胞在有利于生成，分化和/或选择细胞裂解性T细胞和T辅助细胞的条件下接触。当暴露于抗原时，T细胞前体向细胞裂解性T细胞的分化与免疫系统的克隆选择相类似。

[0198] “淋巴样细胞”是任选地在合适的修饰后（如T细胞受体转移后）能够产生免疫应答（如细胞免疫应答）的细胞，或者是该细胞的前体细胞，并且包括淋巴细胞优选T淋巴细胞，淋巴母细胞和浆细胞。淋巴样细胞可以是如本文所述的免疫反应性细胞。优选的淋巴样细胞是缺乏T细胞受体的内源性表达且可以进行修饰以在细胞表面上表达该T细胞受体的T细胞。

[0199] 术语“T细胞”和“T淋巴细胞”在本文中互换使用并且包括辅助T细胞（CD4⁺ T细胞）和包括细胞裂解性T细胞的细胞毒性T细胞（CTL，CD8⁺T细胞）。

[0200] T细胞属于被称为淋巴细胞的白血细胞，并在细胞介导的免疫中发挥核心作用。通过它们细胞表面称为T细胞受体（TCR）的特殊受体的存在，可以将它们区别于其他的淋巴细胞类型（如B细胞和自然杀伤细胞）。胸腺是负责T细胞的T细胞成熟的主要器官。已经发现几种不同的T细胞亚群，每一个都具有不同的功能。

[0201] T辅助细胞在免疫过程中协助其他白血细胞，包括B细胞到浆细胞的成熟以及细胞毒性T细胞和巨噬细胞的活化等功能。这些细胞也被称为CD4⁺ T细胞，因为它们在其表面表达CD4蛋白。当它们由II类MHC分子（在抗原呈递细胞（APC）的表面上表达）呈递肽抗原时，辅助T细胞被激活。一旦被激活，它们将迅速分裂并分泌调节或协助活性免疫应答的称为细胞因子的小蛋白。

[0202] 细胞毒性T细胞破坏病毒感染的细胞和肿瘤细胞，并且也参与移植排斥。由于它们在其表面上表达CD8糖蛋白，这些细胞也被称为CD8⁺T细胞。这些细胞通过结合与I类MHC（存在于身体几乎每个细胞表面上）相关联的抗原来识别其靶标。

[0203] 大多数T细胞具有作为几种蛋白质的复合物存在的T细胞受体（TCR）。实际的T细胞

受体由两个单独的肽链构成,它们由独立的T细胞受体 α 和 β (TCR α 和TCR β) 基因产生并被称为 α -和 β -TCR链。 γ δ T细胞代表在其表面具有独特的T细胞受体 (TCR) 的T细胞的小亚型。然而,在 γ δ T细胞中,TCR由一个 γ -链和一个 δ 链构成。这组T细胞较 α β T细胞更为不常见(总T细胞的2%)。

[0204] T细胞受体的结构与免疫球蛋白的Fab片段非常相似,Fab片段被定义为抗体臂轻链和重链的组成的区域。TCR的每个链都是免疫球蛋白超家族的成员,并且具有一个N末端的免疫球蛋白(Ig)可变(V)结构域,一个Ig-恒定(C)结构域,跨膜/细胞跨膜区和在C末端的短胞浆尾。

[0205] 根据本发明,术语“T细胞受体的可变区”涉及TCR链的可变结构域。

[0206] TCR α -链和 β -链的可变结构域都具有三个高变或互补决定区(CDR),而 β -链的可变区具有额外的高变(HV4)区,其通常不接触抗原因此不被认为是CDR。CDR3是负责识别所加工抗原的主要CDR,虽然 α -链的CDR1也被表明与抗原肽的N-末端部分相互作用,而 β -链的CDR1与肽的C-末端部分相互作用。认为CDR2识别MHC。不认为 β -链的CDR4参与抗原的识别,但已表明其与超抗原(superantigen)相互作用。

[0207] 根据本发明,术语“至少一个CDR序列”优选是指至少CDR3序列。术语“T细胞受体链的CDR序列”优选涉及T细胞受体 α -链或 β -链的CDR1,CDR2和CDR3。

[0208] TCR结构域的恒定结构域由短的连接序列组成,其中半胱氨酸残基形成二硫键,这形成这两条链之间的连接。

[0209] 所有T细胞源自骨髓的造血干细胞。源自造血干细胞的造血祖细胞存在于胸腺并通过细胞分裂扩增以产生不成熟胸腺细胞的大类群。最早的胸腺细胞既不表达CD4也不表达CD8,并因此归类为双阴性(CD4-CD8-)细胞。随着它们通过发育而进展,它们成为双阳性的胸腺细胞(CD4+CD8+),并最终成熟为单阳性(CD4+CD8-或CD4-CD8+)胸腺细胞,然后从胸腺释放到外周组织。

[0210] 通过T细胞受体与另一细胞上的主要组织相容性复合体(MHC)呈递的短肽的结合提供T细胞激活的第一个信号。这确保了只有具有对该肽特异的TCR的T细胞被激活。伴侣细胞通常是专门的抗原呈递细胞(APC),在幼稚应答(**naïve** response)的情况下通常是树突细胞,虽然B细胞和巨噬细胞可以是重要的APC。由I类MHC分子呈递到CD8+T细胞的肽长度为8-10个氨基酸;由于II类MHC分子的结合裂缝(binding cleft)的末端打开,由II类MHC分子呈递到CD4+T细胞的肽更长。

[0211] 通常可使用标准程序在体外或离体制备T细胞。例如,使用市售的细胞分离系统,T细胞可存在于(或分离于)哺乳动物(如患者)的骨髓,外周血或骨髓或外周血级分。或者,T细胞可以衍生自相关或不相关的人,非人的动物,细胞系或培养物。“包含T细胞的样品”可以例如是外周血单核细胞(PBMC)。

[0212] T细胞可通过抗原、肽、核酸和/或表达抗原的抗原呈递细胞(APC)被刺激。这样的刺激在足以允许产生对抗原、肽和/或呈递抗原或肽的细胞特异的T细胞的条件下和时间下进行。

[0213] CD4+或CD8+ T细胞的特异性活化可以以多种不同的方式检测。用于检测特异性T细胞活化的方法包括检测T细胞增殖,细胞因子的产生(例如,淋巴因子),或细胞裂解活性的产生。对于CD4+ T细胞,一个优选的检测特异性T细胞活化的方法是T细胞增殖的检测。对

于CD8⁺ T细胞,一个优选的检测特异性T细胞活化的方法是检测细胞裂解活性的产生。

[0214] 为了产生的CD8⁺ T细胞系,可以将转染有产生抗原之核酸的抗原呈递细胞(优选自体抗原呈递细胞)用作刺激细胞。

[0215] 核酸(如编码T细胞受体(ICR)链的RNA)可以被引入到淋巴样细胞(如T细胞或其他具有裂解能力的细胞)。在一个合适的实施方案中,TCR α -和 β -链从抗原特异性T细胞系中克隆出来,并被用于过继T细胞治疗。本发明提供了对本文所公开的抗原或抗原肽特异的T细胞受体。一般情况下,本发明的这个方面涉及识别或结合MHC环境中呈递的抗原肽的T细胞受体。编码T细胞受体(如根据本发明提供的T细胞受体) α -和 β -链的核酸可以包含于单独的核酸分子(如表达载体)中或者,包含于单个核酸分子中。因此,术语“编码T细胞受体的核酸”涉及在相同或优选不同的核酸分子上编码T细胞受体链的核酸分子。

[0216] 术语“与肽有反应性的免疫反应性细胞”涉及这样的免疫反应性细胞,当它识别肽(特别是如果在MHC分子的环境中呈递(如在抗原呈递细胞或诸如恶性细胞或病毒感染细胞的病变细胞的表面上))时,发挥如上所述的免疫反应性细胞的效应子功能。

[0217] 术语“与肽有反应性的T细胞受体”涉及这样的T细胞受体,当存在于识别肽的免疫反应性细胞上时,特别是如果在MHC分子的环境中呈递(如在抗原呈递细胞或诸如恶性细胞或病毒感染细胞的病变细胞的表面上)时,使得免疫反应性细胞发挥如上所述的免疫反应性细胞的效应子功能。

[0218] 术语“抗原反应性T细胞”涉及这样的T细胞,如果抗原在MHC分子的环境中呈递(如在抗原呈递细胞或诸如恶性细胞或病毒感染细胞的病变细胞的表面上)则识别抗原,并发挥如上所述的T细胞效应子功能。

[0219] 术语“抗原特异性淋巴样细胞”涉及这样的淋巴样细胞,特别是当提供抗原特异性T细胞受体时,如果抗原在MHC分子的环境中呈递(如在抗原呈递细胞或诸如恶性细胞或病毒感染细胞的病变细胞的表面上)则识别抗原,并优选发挥如上所述的T细胞效应子功能。如果T细胞和其他淋巴样细胞杀伤表达抗原和/或呈递抗原肽的靶细胞,该细胞被认为对抗原是特异性的。T细胞特异性可使用多种标准技术中的任一种进行评价,例如,使用铬释放测定或增殖测定。或者,可以测量淋巴因子(如干扰素- γ)的合成。

[0220] 术语“主要组织相容性复合体”和缩写“MHC”包括MHC I类和MHC II类分子,并涉及存在于所有脊椎动物的基因的复合体。MHC蛋白或分子在免疫反应中对于淋巴细胞和抗原呈递细胞或病变细胞之间的信号转导很重要,其中MHC蛋白或分子结合肽并且呈递它们以通过T细胞受体进行识别。由MHC编码的蛋白质在细胞的表面上表达,并向T细胞显示自体抗原(来自细胞本身的肽片段)和非自体抗原(例如,入侵微生物的片段)。

[0221] MHC区域分为3个亚类,I类,II类和III类。MHC I类蛋白包含 α -链和 β 2-微球蛋白(不是由15号染色体编码的MHC的部分)。它们呈递抗原片段给细胞毒性T细胞。在大多数免疫系统细胞中,特别是在抗原呈递细胞中,MHC II类蛋白包含 α -和 β -链,并且它们呈递抗原片段给T辅助细胞。MHC III类区编码其他的免疫成分,如补体成分并且一些编码细胞因子。

[0222] 在人中,编码细胞表面上的抗原呈递蛋白的MHC区基因被称为人白细胞抗原(HLA)基因。然而,缩写MHC经常用于指HLA基因产物。HLA基因包括9个所谓的经典MHC基因:HLA-A,HLA-B,HLA-C,HLA-DPA1,HLA-DPB1,HLA-DQA1,HLA-DQB1,HLA-DRA和HLA-DRB1。

[0223] 在本发明所有方面的一个优选的实施方案中,MHC分子是HLA分子。

[0224] 所谓“特征为呈递抗原的细胞”，“呈递抗原的细胞”，“由细胞呈递的抗原”，“呈递的抗原”或类似表述是指在MHC分子的环境中(特别是MHC I类分子)呈递其表达的抗原或源自该抗原的片段(例如通过加工抗原)的细胞，例如患病细胞(如病毒感染细胞或恶性细胞)或抗原呈递细胞。类似地，术语“特征为呈递抗原的疾病”表示这样的疾病，其涉及特征为呈递抗原(特别是通过I类MHC)的细胞。通过细胞的抗原呈递可以通过使用核酸(如编码抗原的RNA)转染细胞而实现。

[0225] 所谓“呈递的抗原的片段”或类似表述是指该片段可由MHC I类或II类(优选MHC I类)呈递，例如，当直接加入到抗原呈递细胞中时。在一个实施方案中，该片段是表达抗原的细胞自然呈递的片段。

[0226] 一些治疗方法基于患者免疫系统的反应，这导致病变细胞裂解用I类MHC呈递抗原。在这一点上，例如对抗原肽和MHC分子的复合体特异的自体细胞毒性T淋巴细胞可以给具有疾病的患者施用。这样的细胞毒性T淋巴细胞在体外的生成是已知的。分化T细胞方法的一个例子可以在WO-A-9633265中找到。一般来说，包含细胞(如血细胞)的样品取自患者，并且将该细胞与呈递该复合体并可导致细胞毒性T淋巴细胞(例如树突细胞)增殖的细胞接触。靶细胞可以是转染的细胞(如COS细胞)。这些转染的细胞在其表面上呈递期望的复合物，并且当与细胞毒性T淋巴细胞接触时，刺激后者的增殖。克隆增殖的自体细胞毒性T淋巴细胞随后向患者施用。

[0227] 选择细胞毒性T淋巴细胞的另一方法中，MHC I类分子/肽复合物的产荧光四聚体用于获得细胞毒性T淋巴细胞的特异性克隆(Altman等人(1996), *Science* 274:94-96; Dunba等人(1998), *Curr. Biol.* 8:413-416, 1998)。

[0228] 此外，呈递期望复合物的细胞(例如树突细胞)可与健康个体或其他物种(例如，小鼠)的细胞毒性T淋巴细胞组合，这可导致具有高亲和力的特异性细胞毒性T淋巴细胞的增殖。这些增殖的特异性T淋巴细胞的高亲和力T细胞受体可以被克隆并且任选地人源化至不同程度，并且由此得到的T细胞受体然后通过基因转移(例如，使用逆转录病毒载体)转导进入患者的T细胞。然后可以使用这些基因改变的T淋巴细胞进行过继转移(Stanislowski等人(2001), *Nat Immunol.* 2:962-70; Kessels等人(2001), *Nat Immunol.* 2:957-61)。

[0229] 细胞毒性T淋巴细胞也可以以本身已知的方式在体内产生。一种方法使用表达MHC I类/肽复合体的非增殖性细胞。这里所使用的细胞是通常表达复合体的细胞，例如，经照射的肿瘤细胞或用一个或两个呈递复合体所需的基因(即抗原肽和呈递MHC分子)转染的细胞。另一种优选的形式是以重组RNA的形式引入抗原，例如其可通过脂质体转移或通过电穿孔被引入到细胞中。由此产生的细胞呈递目标复合物并且被自体细胞毒性T淋巴细胞识别然后增殖。

[0230] 可以通过将抗原或抗原肽与佐剂的组合实现类似的效果以使在体内并入抗原呈递细胞可行。抗原或抗原肽可以被表现为蛋白质，DNA(例如，在载体内)或RNA。抗原可以被加工以产生MHC分子的肽伴侣，而其片段可以不需要进一步加工而被呈递。如果这些可以结合MHC分子，后者是特别的情况。优选的是这样的施用形式，其中完整的抗原通过树突细胞在体内加工，因为这也可产生有效的免疫应答所需的T辅助细胞应答(Ossendorp等人, *Immunol Len.* (2000), 74:75-9; Ossendorp等人(1998), *J. Exp. Med.* 187:693-702)。在一般情况下，例如，可以通过皮内注射给患者施用有效量的肿瘤相关抗原。但是，注射也可通过

结内途径进入淋巴结来进行 (Malloy等人 (2001), Proc Natl Acad Sci USA98:3299-303)。

[0231] 根据本发明,“参照”(如参照样品或参照生物体)可用于关联和比较来自测试样品或测试生物体的本发明方法中得到结果。通常情况下,参照生物体是健康生物体,特别是未患病(例如恶性疾病或病毒性疾病)的生物体。“参照值”或“参照水平”可以通过测量足够大量的参照凭经验从参照中确定。优选地,该参照值通过测量至少2个,优选至少3个,优选至少5个,优选至少为8个,优选至少12个,优选至少20个,优选至少30个,优选至少50个或优选为至少100个参照而确定。

[0232] 术语“免疫球蛋白”涉及免疫球蛋白超家族的蛋白,优选抗原受体,如抗体或B细胞受体(BCR)。免疫球蛋白的特征为具有特征性免疫球蛋白(Ig)折叠的结构域,即,免疫球蛋白结构域。该术语包括膜结合免疫球蛋白以及可溶性免疫球蛋白。膜结合免疫球蛋白也被称为表面免疫球蛋白或膜免疫球蛋白,其一般是BCR的一部分。可溶性免疫球蛋白一般被称为抗体。免疫球蛋白通常包括几个链,通常为通过二硫键相连的两个相同的重链和两个相同的轻链。这些链主要由免疫球蛋白结构域(如VL(可变轻链)结构域,CL(恒定轻链)结构域,以及CH(恒定重链)结构域CH1,CH2,CH3和CH4构成。有五种类型的哺乳动物免疫球蛋白重链,即, α , δ , ϵ , γ 和 μ ,其对应不同类别抗体,即,IgA,IgD,IgE,IgG和IgM。与可溶性免疫球蛋白的重链相反,膜或表面免疫球蛋白的重链包括跨膜域和在其羧基末端的短胞质结构域。在哺乳动物中,有两种类型的轻链,即 λ 和 κ 。

[0233] 免疫球蛋白链包含可变区和恒定区。恒定区基本上在免疫球蛋白的不同的同型内保守,其中,可变部分是高度差异且负责抗原识别。

[0234] 术语“抗体”是指包括通过二硫键在内部连接的至少两个重(H)链和两个轻(L)链的糖蛋白,并包括任何包含其抗原结合部分的分子。术语“抗体”包括单克隆抗体和其片段或衍生物,包括但不限于人单克隆抗体,人源化单克隆抗体,嵌合单克隆抗体,单链抗体,例如,scFV's和抗原结合抗体片段(如Fab和Fab'片段),并且还包括抗体的所有重组形式,例如,在原核生物中表达的抗体,非糖基化抗体,以及任何抗原结合抗体片段和衍生物。每一个重链由重链可变区(本文缩写为V_H)和重链恒定区构成。每一个轻链由轻链可变区(本文缩写作为V_L)和轻链恒定区组成。V_H和V_L区可以被进一步细分成高变区,称为互补性决定区(CDR),其穿插在较保守的区域(称为框架区(FR))中。每个V_H和V_L由3个CDR和4个FR构成,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3,FR4。重链和轻链的可变区含有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和宿主组织或因子(包括免疫系统的多种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q))的结合。

[0235] 根据本发明,如果T细胞受体或抗体对于预定的靶标具有显著的亲和力并在标准测定中结合到所述预定的靶标,则其能够结合至该预定的靶标。“亲和力”或“结合亲和力”往往通过平衡解离常数(K_d)测量。如果T细胞受体或抗体对靶标没有显著的亲和力并且在标准测定中不结合到该靶标,则其(基本上)不能结合到所述靶标,。

[0236] T细胞受体或抗体优选能够特异性结合至预定的靶标。如果T细胞受体或抗体能够结合到预定靶标而其(基本上)不能结合其他靶标(即对其他靶标没有显著的亲和性并且在标准测定中对其他靶标没有显著亲和力),则其对于所述预定的靶标是特异的。

[0237] 术语“免疫学上等同”是指免疫学上等同的分子,例如,显示出相同或基本相同的

免疫学性质和/或发挥相同的或基本上相同的免疫效果的免疫学上等同的氨基酸序列,例如,关于免疫效果的类型,例如诱导体液和/或细胞免疫应答,诱导免疫反应的强度和/或持续时间,或诱导免疫反应的特异性。在本发明的上下文中,术语“免疫学上等同的”优选用于免疫所用的肽或肽变体的免疫效果或性质。例如,如果当暴露于对象的免疫系统时,氨基酸序列诱导具有与参照氨基酸序列反应的特异性的免疫应答,则所述氨基酸序列与参照氨基酸序列免疫学上等同。

[0238] 在本发明的上下文中的术语“免疫效应子功能”包括任何通过免疫系统的组分介导的导致以下结果的功能,所述结果例如,病毒感染细胞或肿瘤细胞的杀伤,或肿瘤生长的抑制和/或肿瘤发生的抑制,包括肿瘤传播和转移的抑制。优选地,本发明上下文中的免疫效应子功能是T细胞介导的效应子功能。这样的功能就辅助T细胞(CD4⁺ T细胞)来说,包括由T细胞受体的MHC II类分子环境下的抗原或来自抗原的抗原肽的识别,细胞因子的释放和/或CD8⁺淋巴细胞(CTL)和/或B-细胞的活化,并且就CTL来说,包括由T细胞受体在MHC I类分子环境下的抗原或来自抗原的抗原肽的识别,在MHC I类分子的环境下进行呈递的细胞(即,特征为用I类MHC呈递抗原的细胞)的消除(例如,通过凋亡或穿孔蛋白介导的细胞裂解),细胞因子(如IFN- γ 和TNF- α)的生成,以及表达抗原的靶细胞的特异性细胞裂解性杀伤。

[0239] 术语“具有另一T细胞受体特异性的T细胞受体”是指两个T细胞受体(特别是当呈递在免疫反应性细胞时)识别相同的表位(特别是当其呈递在MHC分子的环境中例如在抗原呈递细胞或患病细胞(如病毒感染细胞或恶性细胞)的表面上)并且优选提供具有上面所公开的效应子功能的免疫反应性细胞。优选地,T细胞受体的结合特异性和/或结合亲和力是相似或相同的。在一个优选的实施方式中,“具有另一T细胞受体特异性的T细胞受体”涉及包含另一T细胞受体的至少CDR区(优选至少可变区)的T细胞受体。在一个实施方式中,两个T细胞受体是基本相同或相同的。

[0240] 根据本发明的核酸优选是脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA),更优选为RNA,最优选体外转录的RNA(IVT RNA)。根据本发明的核酸包括基因组DNA,cDNA,mRNA,重组制备的和化学合成的分子。根据本发明的核酸可以是分子的形式,其是单链或双链并且直链或共价封闭以形成环。可以采用核酸引入(即转染)细胞,例如,可以通过体外从DNA模板转录制备的RNA的形式。RNA还可以在应用之前通过稳定序列、加帽和聚腺苷酸化进行修饰。

[0241] 本文所描述的核酸可以包含在载体中。本文所用的术语“载体”包括任何本领域技术人员已知的载体,包括质粒载体、粘粒载体,噬菌体载体(如 λ 噬菌体),病毒载体(如腺病毒或杆状病毒载体)或人工染色体(如细菌人工染色体(BAC),酵母人工染色体(YAC)或P1人工染色体(PAC))。所述载体包括表达和克隆载体。表达载体包括质粒和病毒载体,并通常含有期望的编码序列和在特定宿主生物体(例如,细菌,酵母,植物,昆虫或哺乳动物)或在体外表达系统中表达有效连接的编码序列所需的合适DNA序列。克隆载体一般用于改造和扩增某些期望的DNA片段,并且可缺乏表达所述期望DNA片段所需的功能序列。

[0242] 作为用于T细胞受体表达的载体,可以使用以下两种载体类型中的任意种:其中T细胞受体链存在于不同载体,或者其中T细胞受体链存在于同一载体。

[0243] 在本发明的MHC分子呈递抗原或抗原肽的这些情况下,核酸还可以包含编码该MHC分子的核酸序列。编码MHC分子的核酸序列可以存在于编码抗原或抗原肽的同一核酸序列

上,或两个核酸序列可以存在于不同的核酸分子。在后者的情况下,两个核酸分子可以共转染到细胞中。如果宿主细胞既不表达抗原或抗原肽,也不表达MHC分子,两个编码核酸序列从而可在相同的核酸分子或者不同核酸分子上被转染进细胞内。如果细胞已经表达MHC分子,则只有编码抗原或抗原肽的核酸序列可以转染到细胞中。

[0244] 本文所使用的术语“RNA”指包含至少一个核糖核苷酸残基的分子。“核糖核苷酸”是指在 β -D-核-呋喃糖部分的2'-位置具有羟基基团的核苷酸。该术语包括双链RNA,单链RNA,分离的RNA(例如部分纯化的RNA),基本上纯的RNA,合成RNA,重组产生的RNA以及改变的RNA,其通过一个或更多个核苷酸的添加、删除、替换和/或改变而区别于天然RNA。这样的改变可包括向RNA的末端或内部(例如,在RNA的一个或更多个核苷酸)添加非核苷酸材料。RNA分子中的核苷酸还可以包含非标准核苷酸,例如非天然核苷酸或化学合成的核苷酸或脱氧核苷酸。这些改变的RNA可称为类似物或天然RNA的类似物。

[0245] 根据本发明,术语“RNA”包括并优选涉及“mRNA”,其是指“信使RNA”并涉及可使用DNA作为模板生成并且编码肽或蛋白质的“转录物”。mRNA一般包括5'非翻译区,蛋白质或肽编码区和3'非翻译区。mRNA在细胞内和体外具有有限的半衰期。优选地,使用DNA模板通过体外转录产生mRNA。在本发明的一个实施方案中,被引入细胞的RNA通过适当DNA模板的体外转录获得。

[0246] 本发明的上下文中,术语“转录”涉及这样的过程,其中DNA序列中的遗传密码被转录成RNA。随后,RNA可以被翻译成蛋白质。根据本发明,术语“转录”包括“体外转录”,其中该术语“体外转录”涉及这样的过程,其中RNA(特别是mRNA)是在无细胞系统中体外合成的,优选使用适当的细胞提取物进行。优选地,克隆载体用于转录物的生成。这些克隆载体一般是被指定作为转录载体,并且根据本发明包含在术语“载体”中。根据本发明,RNA可以通过适当的DNA模板的体外转录获得。控制转录的启动子可以是用于任何RNA聚合酶任何启动子。RNA聚合酶的具体例子是T7,T3和SP6 RNA聚合酶。可以通过核酸(特别是cDNA)克隆获得用于体外转录的DNA模板,并将其引入到用于体外转录的合适的载体。cDNA可以通过RNA的逆转录获得。优选地,克隆载体用于制造通常为指定的转录载体的转录本。

[0247] 包含载体模板的cDNA可以包括承载不同的cDNA插入物的载体,其在转录后产生不同RNA分子的类群,其任选地能够表达不同因子;或者也可包括仅承载一种cDNA插入物的载体,其转录后仅产生一种RNA类群,其仅能够表达一种因子。因此,可以产生能够仅仅表达单一因子或产生不同RNA的组合物。

[0248] 根据本发明描述的核酸已优选地是分离的。根据本发明,术语“分离的核酸”意为所述核酸为(i)体外扩增的,例如通过聚合酶链反应(PCR),(ii)通过克隆重组产生的,(iii)纯化的,例如通过切割和凝胶电泳分级,或(iv)合成的,例如通过化学合成。分离的核酸是可通过重组DNA技术操作的核酸。

[0249] 根据本发明,核酸可以单独存在或与其他核酸联合存在,其可以是同源或异源的。在一些优选的实施方案中,核酸与表达控制序列功能性地连接,所述表达控制序列与所述核酸可以是同源或异源的。术语“同源”意为所述核酸也天然地功能性连接,并且术语“异源的”意为所述核酸不是天然地功能性连接。

[0250] 如果核酸和表达控制序列以所述核酸的表达和转录在所述表达控制序列的控制或影响下的方式相互共价连接,则它们是“功能性的”互相连接。如果核酸待被翻译成功能

性蛋白,则当表达控制序列功能性连接到编码序列时,诱导该表达控制序列导致该核酸的转录,而不会引起该编码序列的移码(frame shift)或者该编码序列不能够被翻译成期望的蛋白质或肽。

[0251] 根据本发明,术语“表达控制序列”或“表达控制元件”包括启动子、核糖体结合位点、增强子和其它调节基因转录或mRNA翻译的控制元件。在本发明的一些具体的实施方案中,可调节所述表达控制序列。表达控制序列的确切结构可根据物种或细胞类型而不同,但通常包含5'-非转录的和5'-和3'-非翻译序列,其分别参与转录和翻译的起始,例如TATA盒,加帽序列,CAAT序列等。更具体地,5'-非转录表达控制序列包括启动子区,其包含用于对功能性连接的核酸进行转录控制的启动子序列。表达控制序列还可以包括增强子序列或上游激活子序列。

[0252] 根据本发明,术语“启动子”或“启动子区”表示这样的核酸序列,其位于被表达核酸序列上游(5'),并且通过提供RNA聚合酶的识别及结合位点而控制序列的表达。“启动子区”还可包含参与基因转录调节之其他因子的识别和结合位点。启动子可控制原核或真核基因的转录。此外,启动子可以是“诱导型”并且可响应于诱导剂而起始转录,或者如果转录不受诱导剂控制,所述启动子可以是“组成型”。如果不存在诱导剂,在诱导型启动子控制下的基因不表达或仅少量表达。在诱导剂存在下,所述基因被开启或者转录水平升高。这在一般情况下通过特异性转录因子的结合所介导。

[0253] 根据本发明优选的启动子包括SP6、T3和T7聚合酶的启动子,人U6 RNA启动子,CMV启动子及其人工的杂合启动子(例如,CMV),其一个或更多个部分与其他细胞蛋白(例如,人GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶))的基因启动子的一个或更多个部分融合,并且包含或不包含额外的内含子。

[0254] 本文中以最广的意义使用术语“表达”,并包括产生RNA或产生RNA和蛋白质或肽。对于RNA,术语“表达”或“翻译”特别涉及肽或蛋白质的生成。表达可以是瞬时或稳定的。根据本发明,所述术语还包括“异常表达”或“不正常表达”。

[0255] 根据本发明,“异常表达”或“不正常表达”意为与参照(例如未患与某种蛋白质(例如,肿瘤相关抗原)异常或不正常表达相关疾病的对象的状态)相比表达改变(优选升高)。表达的升高是指升高至少10%,尤其是至少20%,至少50%或至少100%,或更多。在一个实施方案中,表达仅见于病变组织中,而在健康组织中的表达受到抑制。

[0256] 术语“特异性表达”是指蛋白基本上仅在特定的组织或器官中表达。例如,肿瘤相关抗原特异性地在胃粘膜上表达,这意味着该蛋白主要在胃粘膜上表达,在其他组织中不表达或在其他组织或器官未表达达到显著程度。因此,仅在胃粘膜细胞表达并以显著较低的程度在任何其他组织(如睾丸)表达的蛋白在胃粘膜细胞中特异性表达。在一些实施方案中,肿瘤相关抗原也可在正常条件下在多于一个的组织类型或器官中(如2个或3个组织类型或器官中)特异性表达,但优选不超过3个不同的组织或器官类型。在这种情况下,则肿瘤相关抗原在这些器官特异性表达。例如,如果在正常条件下肿瘤相关抗原在肺和胃中以优选大致相等的程度表达,该肿瘤相关抗原在肺和胃中特异性表达。

[0257] 根据本发明的术语“翻译”涉及在细胞核糖体内的过程,通过该过程,信使RNA的链指导氨基酸序列组装以制造蛋白质或肽。

[0258] 根据本发明,术语“核酸编码”指的是核酸(如果存在于适当的环境中,优选在细胞

内)可以被表达以产生其编码的蛋白质或肽。

[0259] 根据本发明,导入细胞内的RNA的稳定性和翻译效率可以根据需要进行调节。例如,RNA可以通过具有稳定效果和/或增加RNA翻译效率的一个或更多个修饰而稳定化和增加其翻译。这样的修饰例如在通过引用并入本文的PCT/EP2006/009448中描述。

[0260] 例如,具有未屏蔽的多聚A序列的RNA比具有屏蔽的多聚A序列的RNA能更有效地翻译。术语“多聚A序列”或“多聚A+”涉及腺嘌呤(A)残基的序列,其通常位于RNA分子的3'-末端,并且“未屏蔽的多聚A序列”是指RNA分子3'端的多聚-A序列以多聚-A序列的A结尾而其后没有除位于多聚-A序列3'端(即下游)的A以外的核苷酸。此外,约120个碱基对的长多聚A序列导致RNA的最佳转录稳定性和翻译效率。

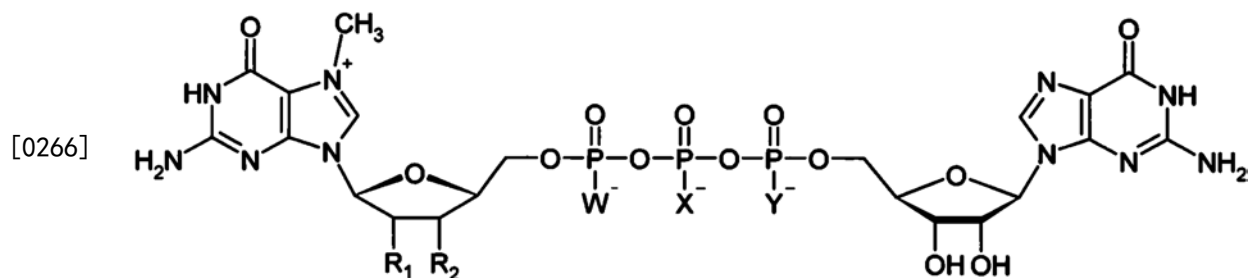
[0261] 因此,为了增加本发明所使用的RNA的稳定性和/或表达,其可被修饰以便与多聚A序列结合存在,多聚A序列优选具有10至500,更优选为30至300,甚至更优选为65至200,并且特别是100至150个腺苷残基的长度。在一个特别优选的实施方案中,多聚A序列具有大约120个腺苷残基的长度。为了进一步提高根据本发明所使用的RNA的稳定性和/或表达,多聚A序列可以被取消屏蔽。

[0262] 此外,引入3'-非翻译区(UTR)到RNA分子的3'-非翻译区可以导致翻译效率的增强。可通过引入两个或更多个这样的3'-非翻译区实现协同效应。3'-非翻译区对于它们引入到其中的RNA可以是自体或异源。在一个特定的实施方案中,3'-非翻译区来自人β-球蛋白基因。

[0263] 上述修饰的组合(即多聚A序列,未屏蔽的多聚A序列的引入以及一个或更多个3'-非翻译区的引入)对RNA的稳定性和翻译效率的增加具有协同的影响。

[0264] 为了增加根据本发明使用的RNA的表达,其可在编码区域内被修饰(即编码所表达的因子的序列,优选不改变所表达因子的序列)以便增加GC含量并且因此加强在细胞中的翻译。

[0265] 在本发明另一些实施方案中,待引入到细胞中的RNA在其5'-末端具有帽结构或调节序列,其促进了宿主细胞中的翻译。优选地,RNA由任选地修饰的7-甲基鸟苷在其5'-末端加帽,该7-甲基鸟嘌呤核苷通过5'-5'桥连接在mRNA链的第一个转录核苷酸上。优选地,该RNA的5'-末端包括具有下述通式的帽结构



[0267] 其中, R_1 和 R_2 独立地为羟基或甲氧基,并且 W^- , X^- 和 Y^- 独立地是氧或硫。在一个优选的实施方案中, R_1 和 R_2 是羟基并且 W^- , X^- 和 Y^- 为氧。在另一个优选的实施方案中, R_1 和 R_2 之一优选 R_1 是羟基,另一个是甲氧基并且 W^- , X^- 和 Y^- 是氧。在另一个优选的实施方案中, R_1 和 R_2 是羟基且 W^- , X^- 和 Y^- 之一优选 X^- 是硫而其他是氧。在另一个优选的实施方案中, R_1 和 R_2 之一优选 R_2 是羟基,而另一个是甲氧基,以及 W^- , X^- 和 Y^- 之一优选 X^- 是硫而其他是氧。在所有的上述实施方案中,特别是在 X^- 定义是硫的实施方案中, X^- 可作为替代地为硼或硒。

[0268] 在上式中,右手边的核苷酸通过其3'-基团与RNA链连接。

[0269] 其中W⁻,X⁻和Y⁻中的至少一个为硫(即其具有硫代磷酸酯部分)的这些帽状结构以全部包含在本文中的不同非对映异构体形式存在。此外,本发明包括上式所有的互变异构体和立体异构体。

[0270] 当然,如果根据本发明,希望降低RNA的稳定性和/或翻译效率,则可以修饰RNA以干扰如上述增加RNA的稳定性和/或翻译效率的元件的功能。

[0271] 根据本发明,可以使用任何将核酸引入到细胞有用的技术(即转移或转染)。优选地,RNA通过标准技术转染到细胞中。这些技术包括电穿孔法,脂质转染法和显微注射。在本发明一个特别优选的实施方案中,RNA通过电穿孔引入细胞。

[0272] 电穿孔或电渗透涉及由外部施加的电场引起的细胞质膜的电导率和渗透率的显著增加。其通常作为向细胞中引入一些物质的方式用在分子生物学中。

[0273] 电穿孔通常是用电穿孔器完成,使用它在细胞溶液中产生电磁场。细胞悬液被吸入到在其侧具有两个铝电极的玻璃或塑料池中。对于电穿孔,通常使用约50微升的细胞悬液。在电穿孔之前,将其与待转染的核酸混合。该混合物移入池中,设定电压和电容,并且将池插入到电穿孔器。优选地,液体介质在电穿孔后立即加入(在池或ependorf管中),并且该管在细胞的最适温度孵育一个小时或更长时间以使细胞恢复以及任选地表达抗生素抗性。

[0274] 根据本发明优选的是,编码蛋白质或肽的核酸向细胞的引入导致该蛋白质或肽的表达。

[0275] 术语“肽”包括寡肽和多肽,是指包含通过肽键共价连接的两个或更多个、优选3个或更多个、优选4个或更多个、优选6个或更多个、优选8个或更多个、优选9个或更多个、优选10个或更多个、优选13个或更多个、优选16个或更多个、优选21个或更多个以及高达优选8、10、20、30、40或50个(尤其是100个)氨基酸的物质。术语“蛋白质”是指大的肽,优选指超过100个氨基酸残基的肽,但一般来说,术语“肽”和“蛋白质”是同义词,并可在本文中互换使用。

[0276] 优选地,根据本发明所述的蛋白质和肽已被分离。术语“分离的蛋白质”或“分离的肽”意指所述蛋白质或肽已从其天然环境中被分离出来。分离的蛋白质或肽可为基本上纯化的状态。术语“基本上纯化的”意指所述蛋白质或肽基本上不含与其在自然界中或在体内相关联的其它物质。

[0277] 本文给出的与特定氨基酸序列(例如在序列表中显示的)相关的教导应被解释为也涉及产生与所述特定序列功能上等同之序列的所述特定序列的修饰(即变体),例如,氨基酸序列表现出与所述特定氨基酸序列相同或相似的特性。一个重要的特性是保持肽与MHC分子和/或T细胞受体或者T细胞受体与其靶标的结合,或者维持T细胞的效应子功能。优选地,当在T细胞受体中用相对于所述特定序列经修饰的序列替换特定序列时,其保持所述T细胞受体与靶标的结合,并且优选保持本文中描述的所述T细胞受体或承载所述T细胞受体的T细胞的功能。

[0278] 本领域的技术人员应该理解,可修饰尤其是CDR的序列(高变区和可变区)而不失去与靶标结合的能力。例如,CDR序列与本文指定的CDR序列相同或高度同源。

[0279] 肽的“变体”可保持给定肽的免疫原性(例如,相对于给定的肽,变体与T细胞系或克隆反应的能力未大幅度降低)。换言之,相对于给定的肽,变体与T细胞系或克隆反应的能

力可增强或不变,或相对于给定的肽可被降低小于50%,并且优选小于20%。

[0280] 可通过评估与MHC分子结合的能力来鉴定变体。在一个优选的实施方案中,变体肽具有修饰以使变体肽与MHC分子结合的能力相对于给定的肽增加。变体肽与MHC分子的结合的能力与给定肽相比可增加至至少2倍,优选至少3倍,4倍,或5倍。因此,在某些优选实施方案中,肽包含这样的变体,其中免疫原性部分的1-3个氨基酸残基被替换以使与T细胞系或克隆反应的能力与未修饰的肽相比显著提高。这样的替换优选位于所述肽的MHC结合位点内。优选的替换允许增加与MHC I类或II类分子的结合。某些变体含有保守替换。

[0281] 对于“高度同源”,考虑可进行1至5(优选1至4,例如1至3或1或2)个替换。

[0282] 根据本发明,术语“变体”还包括突变体,剪接变体,构象、同工型、等位基因变体,物种变体和物种同源物,尤其是天然存在的那些。等位基因变体涉及在基因正常序列中的改变,其重要性通常不清楚。全基因测序通常鉴定给定基因的大量等位基因变体。物种同源物是与给定核酸或氨基酸序列具有不同物种来源的核酸或氨基酸序列。

[0283] 对于本发明的目的而言,氨基酸序列的“变体”包含氨基酸插入变体,氨基酸添加变体,氨基酸缺失变体和/或氨基酸替换变体。在蛋白质N-末端和/或C-末端包含缺失的氨基酸缺失变体也称为N-末端和/或C-末端截短变体。

[0284] 氨基酸插入变体包含在特定氨基酸序列中的一个或两个或更多个氨基酸插入。在具有插入的氨基酸序列变体的情况下,向氨基酸序列特定的位点中插入一个或更多个氨基酸残基,但也可以随机插入并对所产生的产物进行合适的筛选。

[0285] 氨基酸添加变体包含氨基和/或羧基末端融合一个或更多个氨基酸,例如1、2、3、5、10、20、30、50或更多个氨基酸。

[0286] 氨基酸缺失变体的特征为从序列中去除一个或更多个氨基酸(例如去除1、2、3、5、10、20、30、50或更多个氨基酸)。所述缺失可以在蛋白质的任何位置上。

[0287] 氨基酸替换变体的特征为序列中至少一个残基被除去并在其位置中插入另一残基。优选在氨基酸序列中同源蛋白质或肽之间非保守的位置处修饰和/或将氨基酸置换为其他具有相似特性的氨基酸。优选地,蛋白质变体中的氨基酸改变是保守性氨基酸改变,即替换为带有类似电荷的或不带电荷的氨基酸。保守性氨基酸改变涉及替换为其侧链相关的氨基酸家族中的一个。天然氨基酸通常分为四个家族:酸性的(天冬氨酸、谷氨酸)、碱性的(赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、非极性的(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸)和不带电荷的极性的(甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸)氨基酸。苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸有时共同分类为芳族氨基酸。

[0288] 优选地,给定氨基酸序列与为所述给定氨基酸的变体的氨基酸序列的相似性(优选同一性)为至少约60%,65%,70%,80%,81%,82%,83%,84%,84%,85%,86%,87%,88%,89%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%或99%。优选地,相似性或同一性程度对这样的氨基酸区域给出,其为参照氨基酸序列全长的至少约10%,至少约20%,至少约30%,至少约40%,至少约50%,至少约60的%,至少约70%,至少约80%,至少约90%或约100%。例如,如果参照氨基酸序列由200个氨基酸组成,优选地对于至少约20个,至少约40个,至少约60个,至少约80个,至少约100个,至少约120个,至少约140个,至少约160个,至少约180个,或约200个氨基酸给出的相似性或同一性程度,优选为连续的氨基酸。在一些优选的实施方案中,相似性或同一性程度在参照氨基酸序列的整个长度上给出。

可用本领域已知的工具进行确定序列相似性(优选序列同一性)的比对,优选使用最优序列比对,例如使用Align,使用标准设置,优选EMBOSS::needle,Matrix:Blosum62,缺口达开10.0,缺口延伸0.5。

[0289] “序列相似性”表示相同氨基酸或做为保守性氨基酸替换之氨基酸的百分比。两个氨基酸序列之间的“序列同一性”表示所述序列之间相同氨基酸或核苷酸的百分比。

[0290] 术语“同一性百分比”旨在表示待比较的两个序列之间是相同的氨基酸残基的百分比,其在最优比对后获得,该百分比是纯粹的统计学意义上的,两个序列之间的差异随机分布并且在其整个长度上分布。两个氨基酸序列之间的序列比较通常在对它们进行最优比对之后通过比较这些序列来进行,所述比较通过分段(segment)或通过“比较窗口”来进行,以鉴定和比较局部区域的序列相似性。用于比较的序列最优比对除手动外可通过如下方法得到:Smith和Waterman,1981,Ads App.Math.2,482的局部同源性算法,Neddleman和Wunsch,1970,J.Mol.Biol.48,443的局部同源性算法,Pearson和Lipman,1988,Proc.Nati Acad.Sci.USA 85,2444的相似性检索法,或者通过使用这些算法的计算机程序(在Wisconsin Genetics Software Package,Genetics Computer Group,575Science Drive, Madison,Wis中的GAP,BESTFIT,FASTA,BLAST P,BLASTN和TFASTA)。

[0291] 同一性百分比通过确定要比较的两个序列之间相同位置的数目计算,将该数目除以所比较的位置数目,并将得到的结果乘以100,从而获得这两个序列之间的同一性百分比。

[0292] 根据本发明的同源氨基酸序列显示出至少40%,特别是至少50%,至少60%,至少70%,至少80%,至少90%,优选至少95%,至少98或至少99%的氨基酸残基同一性。

[0293] 本文所描述的氨基酸序列变体可以容易地由本领域技术人员来制备,例如,通过重组DNA操作。用于制备具有替换,添加,插入或缺失的蛋白质和肽的DNA序列操作法例如在Sambrook等人(1989)中详细描述。此外,本文描述的肽和氨基酸变体可借助于已知的肽合成技术(例如,如通过固相合成法和类似的方法)容易地制备。

[0294] 本发明包括由术语“肽”和“蛋白质”涵盖的本文描述的肽或蛋白质的衍生物。根据本发明,蛋白质和肽的“衍生物”是蛋白质和肽的修饰形式。所述修饰包括任何化学修饰并且包括单个或多个替换、缺失和/或添加与蛋白质或肽相关的任何分子(例如碳水化合物,脂类和/或蛋白质或肽)。在一个实施方案中,蛋白质或肽的“衍生物”包括产生于以下的经修饰类似物:糖基化,酰化,磷酸化,酰胺化,棕榈酰化,肉豆蔻酰化,异戊二烯化,脂质化,烷基化,衍生化,保护/封端基团的引入,蛋白水解切割或结合到抗体或另一细胞配体。术语“衍生物”还延伸到所述蛋白质和肽的所有功能性化学等同物。优选地,经修饰肽具有提高的稳定性和/或增加的免疫原性。

[0295] 还包括肽的模拟物。这些模拟物可以包含与一个或多个氨基酸模拟物相连接的氨基酸(即,肽内的一个或多个氨基酸可用氨基酸模拟物替换),或者可以是完全非肽的模拟物。氨基酸模拟物是与氨基酸构象相似的化合物,例如,以使得它可以替换氨基酸而不显著降低与T细胞系或克隆的反应能力。非肽模拟物是不包含氨基酸并具有与肽相似的总体构象的化合物,例如,以使得相对于给定的肽的能力,模拟物与T细胞系或克隆的反应能力没有显著降低。

[0296] 根据本发明,氨基酸序列、肽或蛋白质的变体、衍生物、修饰形式、片段、份或部分

优选地分别具有其所来源的氨基酸序列,肽或蛋白质的功能特性,即其是功能上等效的。在一个实施方案中,氨基酸序列,肽或蛋白质的变体、衍生物、经修饰形式、片段、份或部分在免疫原性上分别等同于其所来源的氨基酸序列、肽或蛋白质。在一个实施方案中,功能特性是免疫原性。

[0297] 一个具体的特性是与MHC分子形成复合物的能力以及适当时产生免疫应答的能力(优选地通过刺激细胞毒T细胞或T辅助细胞来实现)。

[0298] 根据本发明,术语“源自”是指特定的实体(尤其是特定的序列)存在于其来源的对象中,特别是生物体或分子。在氨基酸序列的情况下(尤其是特定的序列区域),“源自”特别是指相关氨基酸序列源自其存在的氨基酸序列。

[0299] 术语“细胞”或“宿主细胞”优选地是完整细胞,即具有未释放其正常的胞内成分(例如酶,细胞器,或遗传物质)的完整膜的细胞。完整细胞优选是有活力细胞(viable cell),即能够进行其正常的代谢功能的活细胞(living cell)。根据本发明,所述术语优选表示可用通过外源性核酸转化或转染的任何细胞。根据本发明,术语“细胞”包括原核细胞(例如,大肠杆菌(E.coli))或真核细胞(例如,树突细胞,B细胞,CHO细胞,COS细胞,K562细胞,HEK293细胞,HELA细胞,酵母细胞和昆虫细胞)。所述外源性核酸可见于细胞内部(i)本身自由分散,(ii)并入重排载体中,或(iii)整合进入宿主细胞基因组或线粒体DNA中。尤其优选哺乳动物细胞,例如来自人,小鼠,仓鼠,猪,山羊,灵长类动物的细胞。所述细胞可以源自大量组织类型,并包括原代细胞和细胞系。具体的实例包括角质化细胞,外周血白细胞,骨髓干细胞及胚胎干细胞。在另一些实施方案中,所述细胞是抗原呈递细胞,特别是树突细胞,单核细胞或巨噬细胞。

[0300] 包含核酸分子的细胞优选表达由所述核酸编码的肽或蛋白质。

[0301] 细胞可以是重组细胞并可分泌所编码的肽或蛋白质,可将其表达在细胞表面上并优选可额外表达MHC分子,所述MHC分子结合所述肽或蛋白质或其加工产物。在一个实施方案中,所述细胞内源性地表达MHC分子。在另一实施方案中,所述细胞以重组的方式表达MHC分子和/或肽或蛋白质或其加工产物。所述细胞优选是非增殖性的。在一个优选的实施方案中,所述细胞是抗原呈递细胞,尤其是树突细胞,单核细胞或巨噬细胞。

[0302] 术语“克隆扩增”是指其中特定的实体被扩增的方法。在本发明的上下文中,该术语优选用于免疫学应答的上下文中,其中淋巴细胞通过抗原被刺激,增殖,识别该抗原的特异性淋巴细胞被扩增。优选地,克隆扩增导致淋巴细胞的分化。

[0303] 与抗原表达相关的疾病可基于与生物样品中的肽特异性反应的T细胞的存在被检测。在某些方法中,将从患者分离的、包含CD4+和/或CD8+T细胞的生物样品与本发明的肽,编码该肽的核酸和/或表达和/或呈递至少该肽的免疫原性部分的抗原呈递细胞一起孵育,然后检测T细胞的特异性激活的存在或不存在。合适的生物样品包括(但不限于)分离的T细胞。例如,T细胞可以从患者中通过常规技术(如通过外周血淋巴细胞的Ficoll/Hypaque密度梯度离心)进行分离。对于CD4+ T细胞,活化优选通过评估T细胞的增殖进行检测。对于CD8+ T细胞,活化优选通过评估细胞裂解活性进行检测。增殖水平至少为未患病对象的两倍和/或细胞裂解活性高于未患病对象20%表明对象中与抗原表达相关的疾病的存在。

[0304] 本文中使用的“降低”或“抑制”意指引起总体水平降低优选5%或更高,10%或更高,20%或更高,更优选为50%或更高并且最优选75%或更高的能力。术语“抑制”或类似的

词语包括完全或基本完全的抑制,即降低到零或基本上降低到零。

[0305] 术语如“升高”或“增强”优选地表示升高或增强约至少10%,优选至少20%,优选至少30%,更优选至少40%,更优选至少50%,甚至更优选为至少80%,并且最优选至少为100%。

[0306] 本文所描述的物质,组合物和方法可用于治疗患病(例如,以存在表达抗原和呈递抗原肽的病变细胞为特征的疾病)的对象。可以治疗和/或预防的疾病的实例包括表达本文所描述的抗原之一的所有疾病。特别优选的疾病是病毒性疾病(例如hCMV感染)和恶性疾病。

[0307] 本文所描述的物质,组合物和方法也可用于免疫或疫苗接种,以预防本文描述的疾病。

[0308] 根据本发明,术语“疾病”是指任何病理状态,包括病毒感染和恶性疾病,尤其是本文所描述的那些形式的病毒感染和恶性疾病。

[0309] 术语“正常组织”或“正常状况”指的是健康组织或健康对象中的状况,即非病理状况,其中“健康”优选意指未被病毒感染的或非癌性的。

[0310] 根据本发明“涉及表达抗原之细胞的疾病”是指与健康组织或器官的状态相比,病变组织或器官细胞中所述抗原的表达优选地增加。增加是指增加至少10%,特别是至少20%,至少50%,至少100%,至少200%,至少500%,至少1000%,至少10000%或者甚至更多。在一个实施方案中,表达仅在病变组织中发现,而在健康组织中的表达受到抑制。根据本发明,涉及表达抗原的细胞或与其相关的疾病包括病毒感染和恶性疾病,尤其是本文所描述的那些形式的病毒感染和恶性疾病。

[0311] 恶性化(malignancy)是医疗状况尤其是肿瘤日趋恶化并可导致死亡的倾向。其以退行性病变,侵袭和转移特性为特征。恶性是用来描述严重且逐步恶化的疾病的相应形容词医学术语。本文所用的术语“恶性疾病”优选涉及癌症或肿瘤疾病。类似地,本文所用的术语“恶性细胞”优选涉及癌症细胞或肿瘤细胞。恶性肿瘤与非癌良性肿瘤的区别可在于恶性肿瘤对其成长不是自限性的,能够侵入到相邻的组织,并且可传播到远端组织(转移),而良性肿瘤有没有这些属性。恶性肿瘤(malignant tumor)基本上与癌症同义。恶性化,恶性肿瘤(malignant neoplasm),恶性肿瘤基本上是与癌症同义。

[0312] 根据本发明,术语“肿瘤”或“肿瘤疾病”是指由细胞的异常生长所形成的肿胀或损害(称为赘生细胞或肿瘤细胞)。“肿瘤细胞”意指这样的不正常细胞,其以快速、不受控的细胞增殖生长并且在引发新生长的刺激终止后仍继续增长。肿瘤表现出部分或完全缺乏组织结构性以及正常组织的功能协调性,并且通常形成单独的组织块,该组织块可以是良性,前恶性或恶性的。

[0313] 良性肿瘤是缺乏癌症的所有三个恶性性质的肿瘤。因此,通过定义,良性肿瘤不以无限的,攻击性的方式生长,不侵入周围组织,并不会扩散到非临近组织(转移)。良性肿瘤常见的例子包括痣和子宫肌瘤。

[0314] 术语“良性”意思是轻度和非进展性疾病,事实上,许多良性肿瘤对健康是无害的。然而,一些赘生物由于缺少癌症的侵入特性被确定为“良性肿瘤”,仍可产生负面的健康影响。其实例包括产生“肿块效应”的肿瘤(重要器官的压迫,例如血管),或内分泌组织的“功能性”肿瘤,其可过度生产某些激素(实例包括甲状腺瘤、肾上腺皮质腺瘤和垂体腺瘤)。

[0315] 良性肿瘤通常由外表面包围,其抑制良性肿瘤的恶性方式行为能力。在一些情况中,某些“良性”肿瘤可于之后引起恶性癌症,这是由肿瘤成瘤细胞亚群中额外的遗传改变导致的。这种现象的显著实例是管状腺癌,其是作为结肠癌的重要前体的结肠息肉的常见类型。管状腺癌中的细胞和大多数常常进展为癌症的肿瘤一样,显示一定的细胞成熟和外观的异常(统称为发育异常)。这些细胞的异常不见于很少或从不转变为癌性的良性肿瘤中,但见于其它不形成分离肿块的癌前组织异常中,例如宫颈的癌前病变。一些权威倾向于将发育异常肿瘤做为“前恶性”,并保留术语“良性”用于很少或从不引起癌症的肿瘤。

[0316] 赘生物(neoplasm)是瘤形成导致的异常组织块。瘤形成(希腊语中的新的生长)是细胞的异常增殖。细胞的生长超过并不协调于其周围的正常组织的细胞生长。即使刺激停止后,生长以相同的过度方式持续。这通常会导致肿块或肿瘤。赘生物可以是良性、前恶性或恶性的。

[0317] 根据本发明的“肿瘤的生长”或“肿瘤生长”是指肿瘤大小增加的趋势和/或肿瘤细胞增殖的趋势。

[0318] 优选地,根据本发明的“恶性疾病”是癌疾病或肿瘤疾病,并且恶性细胞是癌细胞或肿瘤细胞。优选地,“恶性疾病”以表达肿瘤相关抗原(例如NY-ESO-1、TPTE或PLAC1)为特征。

[0319] 癌症(医学术语为恶性瘤)是一种疾病,其中的一组细胞不受控制地生长(分裂超出了正常限制),侵入(侵入和破坏邻近的组织)和有时转移(通过淋巴或血液扩散到身体中的其它位置)。这三个癌症的恶性特点将其与良性肿瘤区分开来,良性肿瘤是自限的,不侵入或转移。大多数癌症形成肿瘤,但是一些(像白血病)不是这样。

[0320] 通过类似肿瘤的细胞的类型对癌进行分类,从而组织被假定为肿瘤的来源。这些分别是组织学和位置。

[0321] 根据本发明的术语“癌症”包括白血病、精原细胞瘤、黑色素瘤、畸胎瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、肾上腺癌、甲状腺癌、血液癌症、皮肤癌、脑癌、子宫颈癌、肠道癌(intestinal cancer)、肝癌、结肠癌、胃癌、肠癌(intestine cancer)、头颈癌、胃肠癌、淋巴结癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌、耳鼻喉(ENT)癌、乳腺癌(breast cancer)、前列腺癌、子宫癌、卵巢癌和肺癌及其转移。其实例有肺癌(lung carcinomas)、乳癌(mamma carcinomas)、前列腺癌(prostate carcinomas)、结肠癌(colon carcinomas)、肾细胞癌(renal cell carcinomas)、子宫颈癌(cervical carcinomas)或上述癌类型或肿瘤的转移。根据本发明的术语“癌症”还包括癌转移。

[0322] 肺癌的主要类型有小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。非小细胞肺癌有三种主要的亚型:鳞状细胞肺癌、腺癌和大细胞肺癌。腺癌占肺癌的约10%。与倾向于位于中心位置的小细胞肺癌和鳞状细胞肺癌相反,腺癌常见于肺的外周。

[0323] 皮肤癌是皮肤上的恶性生长。最常见的皮肤癌是基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤。恶性黑色素瘤是皮肤癌的严重类型。它是由色素细胞(称为黑色素细胞)的失控生长所造成的。

[0324] 根据本发明,“上皮癌(carcinomas)”来源于上皮细胞的恶性肿瘤。该类代表最常见的癌症,包括乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌的常见形式。

[0325] “支气管癌”是肺的上皮癌,被认为源自终末细支气管的上皮,其中赘生组织沿肺

泡壁延伸,并在肺泡中长成小团块。在一些细胞中和在肺泡物质中(也包括裸露的细胞(denuded cell)),可出现粘蛋白(mucin)。

[0326] “腺癌”是源自腺组织的癌。该组织也是称为上皮组织的更大组织分类中的一部分。上皮组织包括皮肤、腺体以及身体的腔和器官内壁的多种其它组织。上皮从胚胎学上源自外胚层、内胚层和中胚层。分类为腺癌的细胞不一定是腺体的一部分,只要它们具有分泌特性即可。这种类型的癌可在一些高等哺乳动物(包括人)中发生。分化良好的腺癌倾向于与它们来源的腺组织类似,而分化差的则不。通过对来自活检的细胞染色,病理学医师将确定肿瘤是否为腺癌或一些其它种类的癌。由于体内腺体广泛分布的特性,因此腺癌可在身体的多种组织中发生。尽管每种腺体可不分泌相同的物质,但只要细胞具有外分泌功能,就可以认为是腺性的并且其恶性形式因此被称为腺癌。恶性腺癌侵袭其它组织,并且在时间充足的情况下常常发生转移。卵巢腺癌是最常见的卵巢癌类型。它包括浆液性和粘液性腺癌、明细胞腺癌和子宫内膜样腺癌。

[0327] 肾细胞癌也称为肾细胞腺癌,是源自近曲小管内壁的肾癌,所述近曲小管是肾中过滤血液并除去废物的非常小的管。迄今,肾细胞癌目前已成为成年人中最常见的肾癌类型 and 所有泌尿生殖系统肿瘤中致死最多的。肾细胞癌的独有亚型是明细胞肾细胞癌和乳头状肾细胞癌。明细胞肾细胞癌是最常见的肾细胞癌类型。当在显微镜下观察时,构成明细胞肾细胞癌的细胞显得很苍白或透明。乳头状肾细胞癌是第二常见的亚型。在一些(如果不是大多数的话)肿瘤中,这些癌形成小的手指样突起物(称为乳头)。

[0328] 淋巴瘤和白血病是来源于造血(血液形成)细胞的恶性肿瘤。

[0329] 胚肿瘤或胚细胞瘤是类似于不成熟或胚胎组织的肿瘤(通常为恶性)。许多这些肿瘤最常见于儿童。

[0330] “转移”意指癌细胞从其原发位置扩散到身体的另一部分。转移的形成是非常复杂的过程,其依赖于恶性细胞从原发肿瘤脱离、对细胞外基质的侵袭、穿透内皮基底膜进入体腔和血管、以及之后经血液转运后浸润靶器官。最后,新肿瘤(即,继发肿瘤或转移性肿瘤)在靶部位的生长有赖于血管生成。即使移除原发肿瘤之后,肿瘤转移也常会发生,这是因为肿瘤细胞或组分可保留并发展出转移能力。在一个实施方案中,根据本发明的术语“转移”是指“远端转移”,其是指远离原发肿瘤和局部淋巴结系统的转移。

[0331] 继发性或转移性肿瘤细胞与原发肿瘤中的类似。这意味着,例如如果卵巢癌转移到肝,则继发性肿瘤由异常的卵巢细胞(而非异常的肝细胞)构成。此时,肝中的肿瘤被称为转移性卵巢癌,而非肝癌。

[0332] 在卵巢癌中,转移可以以如下方式发生:通过直接接触或延展,其可侵入位于卵巢附近或周围的邻近组织或器官,例如输卵管、子宫、膀胱、直肠等;通过疫苗接种(seeding)或脱落进入腹腔,这是卵巢癌扩散的最常见方式。癌细胞脱离卵巢肿块表面并“落入”腹部的其它结构(例如,肝、胃、结肠或隔膜)中;通过从卵巢肿块中松动,侵入淋巴管,并随后运送到身体的其它区域或远端器官(例如肺或肝);通过从卵巢肿块中松动,侵入血液系统,并运送到身体的其它区域或远端器官。

[0333] 根据本发明,转移性卵巢癌包括输卵管中的癌、在腹部器官中的癌(例如,肠道中的癌、子宫中的癌、膀胱中的癌、直肠中的癌、肝中的癌、胃中的癌、结肠中的癌、隔膜中的癌、肺中的癌、腹或骨盆内壁(腹膜)中的癌和脑中的癌)。类似地,转移性肺癌是指从肺扩散

到身体的远端和/或多个部位的癌,包括肝中的癌、肾上腺中的癌、骨中的癌和脑中的癌。

[0334] 当人再次被先前所患病症所影响时,则发生复发或重现。例如,如果患者已患有肿瘤疾病,并已接受所述疾病的成功治疗,而再次发生所述疾病,则所述新发疾病可被认为是复发或重现。然而,根据本发明,肿瘤疾病的复发或重现可以(但不是必须地)发生在原发性肿瘤疾病的部位。因此,例如,如果患者已患有卵巢肿瘤,并已接受成功的治疗,则复发或重现可以是发生卵巢肿瘤或发生非卵巢部位的肿瘤。肿瘤的复发或重现还包括肿瘤发生在不同于最初的肿瘤部位的部位以及发生在最初的肿瘤部位的情况。优选地,最初的肿瘤(患者已针对其接受了治疗)是原发性肿瘤,而部位不同于最初的肿瘤部位的肿瘤是继发性或转移性肿瘤。

[0335] “治疗”意为向对象施用本文中描述的化合物或组合物以预防或清除疾病,包括使对象中的肿瘤的大小或肿瘤的数目降低;阻滞或减缓对象中的疾病;抑制或减缓对象中新疾病的发生;降低目前患有或之前曾患有疾病之对象中的症状和/或复发的频率或严重程度;和/或延长(即,提高)所述对象的寿命。

[0336] 尤其是,术语“疾病的治疗”包括疾病或其症状的治愈、缩短时程、改善、预防、减缓或抑制进展或恶化,或者预防或延缓发生。

[0337] “有风险”意为鉴定为与一般群体相比具有高于正常发病(尤其是癌症)机会的对象(即,患者)。此外,已患有或目前患有疾病(尤其是癌症)的对象是具有升高的发病风险的对象,因为这样的对象可继续发病。目前已患有或曾患有癌症的对象还具有升高的癌转移风险。

[0338] 术语“免疫治疗”表示与特异性免疫反应相关的治疗。在本发明的情况下,术语例如“保护”、“预防”、“预防性(prophylactic)”、“防止性(preventive)”或“保护性的(protective)”表示在对象中预防或治疗(或二者兼有)疾病的发生和/或传播,并且尤其是使对象发生疾病的机会降到最低或延迟疾病发展。例如,如上所述有患肿瘤的风险的人将是预防肿瘤治疗的候选人。

[0339] 预防性施用免疫治疗(例如,预防性施用本发明的组合物)优选地对接受者进行保护以避免发生疾病。治疗性施用免疫治疗(例如,治疗性施用本发明的组合物)可导致抑制疾病的进展/生长。这包括使疾病的进展/生长减速(尤其是破坏疾病的进展),这优选地导致疾病的清除。

[0340] 免疫治疗可以使用多种技术中的任意种进行,其中本文提供的物质发挥功能以从患者中去除表达抗原的细胞。这种去除可由于患者中对抗原或表达抗原之细胞特异的免疫应答的增强或诱导而发生。

[0341] 在某些实施方案中,免疫治疗可以是主动免疫治疗,其中治疗有赖于施用免疫应答修饰剂(例如本文提供的肽和核苷酸)在体内刺激内源宿主免疫系统针对患病细胞的反应。

[0342] 在另一些实施方案中,免疫治疗可以是被动免疫治疗,其中治疗包括递送具有确定的肿瘤免疫反应性(例如效应细胞)、可以直接或间接介导抗肿瘤效果、并且不一定依赖于完整宿主免疫系统的物质。效应细胞的实例包括T淋巴细胞(例如CD8+细胞毒T淋巴细胞和CD4+T辅助淋巴细胞)和抗原呈递细胞(例如树突细胞和巨噬细胞)。本文所述的肽特异性T细胞受体可以被克隆、表达并转移到其它效应细胞中用于过继免疫治疗。

[0343] 如上文所指出的那样,本文提供的免疫反应性肽可用于迅速扩增抗原特异性T细胞培养物,以产生足够数目的细胞用于免疫治疗。特别是,抗原呈递细胞如树突细胞、巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和/或B细胞可由免疫反应性肽致敏,或者利用本领域公知的标准技术由一种或更多种核酸转染。用于治疗培养的效应细胞必须能够在体内生长且广泛分布,并长期存活。研究表明,通过用补充有IL-2的抗原重复刺激,培养的效应细胞可以被诱导以在体内生长,并以大量数目长期存活(参见如Cheever等,Immunological Reviews 157:177,1997)。

[0344] 或者,表达本文所述的肽的核酸可被引入到取自患者的抗原呈递细胞中,并离体克隆繁殖,用于移植回到同一患者中。

[0345] 可以用本领域周知的任何方法将转染细胞重新导入患者中,优选地以无菌形式通过静脉内、腔内、腹膜内或瘤内施用。

[0346] 本文披露的方法可包括应答于肽或肽表达抗原呈递细胞而激活的自体T细胞的施用。此类T细胞可以是CD4+和/或CD8+,并且可以如上文所述增殖。可以向对象施用对抑制疾病发生有效量的T细胞。

[0347] 本文提供的物质和组合物可单独使用或与常规治疗方案联合使用,例如外科手术、照射、化学治疗和/或骨髓移植(自体,同基因,异体或不相关)。

[0348] 术语“免疫”或“疫苗接种”描述以诱导用于治疗性或预防性原因的免疫应答为目的的治疗对象的过程。

[0349] 术语“体内”表示对象中的状况。

[0350] 可互换地使用术语“对象”、“个体”、“生物体”或“患者”,其表示脊椎动物,优选哺乳动物。例如,在本发明的情况中,哺乳动物是人、非人灵长类、家养的动物(例如,犬、猫、绵羊、牛、山羊、猪、马等)、实验动物(例如,小鼠、大鼠、兔、豚鼠等)以及圈养的动物(例如,动物园中的动物)。本文中使用的术语“动物”还包括人。术语“对象”还可包括患者,即,患有疾病(优选本文描述的疾病)的动物(优选人)。

[0351] 术语“自体”用于描述来源于相同对象的任意物质。例如,“自体移植”是指来源于相同组织的组织或器官的移植。这样的过程是有利的,因为它们克服了免疫屏障,否则会导致排斥。

[0352] 术语“异体”用于描述由多种不同元素组成的某种物质。作为示例,一个个体的骨髓转移到不同个体中构成了异体移植。异体基因是来源于非所述对象的来源的基因。

[0353] 作为用于免疫或疫苗接种的组合物的一部分,优选将本文所述的一种或更多种物质与一种或更多种佐剂一起使用,用于诱导免疫应答或用于提高免疫应答。术语“佐剂”表示延长或增强或加速免疫应答的化合物。本发明的组合物优选地无需添加佐剂而发挥其作用。尽管如此,本申请的组合物可包含任何已知的佐剂。佐剂包含异质化合物的组,例如油乳剂(例如,弗氏佐剂)、无机化合物(例如,明矾)、细菌产物(例如,百日咳毒素杆菌(*Bordetella pertussis*)毒素)、脂质体和免疫刺激复合物。佐剂的实例是单磷酸基-脂质-A(MPL SmithKline Beecham),皂苷例如QS21(SmithKline Beecham)、DQS21(SmithKline Beecham;W096/33739)、QS7、QS17、QS18和QS-L1(So et al.,1997,Mol.Cells 7:178-186),不完全弗氏佐剂,完全弗氏佐剂,维生素E,montanid,明矾,CpG寡核苷酸(Krieg et al.,1995,Nature 374:546-549)和多种以生物可降解的油(例如,角鲨烯和/或生育酚)制备的

油包水型乳剂。

[0354] 根据本发明，“样品”可以是任何根据本发明可使用的样品，尤其是生物样品，例如组织样品（包括体液）和/或细胞样品，并且可以以常规方式获得，例如通过组织活检（包括穿刺活检）以及通过取血、支气管吸出物、痰、尿、粪便或其他体液。根据本发明，术语“样品”还包括处理过的样品，例如生物样品的级分或分离物，例如核酸和肽/蛋白的分离物。

[0355] 也可施用刺激患者免疫应答的其它物质。例如，因为细胞因子对淋巴细胞的调节特性，可在疫苗接种中使用细胞因子。这样的细胞因子包括例如白介素-12 (IL-12, 证明其提高疫苗的保护性作用) (参见Science 268:1432-1434, 1995)、GM-CSF和IL-18。

[0356] 有很多增强免疫应答的化合物，因此其可用于疫苗接种。所述化合物包括以蛋白质或核酸形式提供的共刺激分子，例如B7-1和B7-2（分别为CD80和CD86）。

[0357] 本文描述的治疗活性物质可通过任意常规的途径施用，包括通过注射或输注施用。所述施用可例如通过口服、静脉内、腹膜内、肌内、皮下或透皮来进行。

[0358] 以有效量施用这里描述的物质。“有效量”是指单独地或与其它施用一起地实现期望反应或期望作用的量。在治疗特定疾病或特定病症时，期望的反应优选涉及疾病进程的抑制。这包括减缓疾病进展，尤其是干扰或逆转疾病进程。在疾病或病症的治疗中，期望的反应也可以是推迟或防止所述疾病或所述病症的发病。

[0359] 本文描述的物质有效量将取决于所要治疗的病症、疾病的严重程度、患者的个体参数（包括年龄、生理状况、体型和体重、治疗时程、伴随治疗的类型（如果有的话）、施用的特定途径以及类似因素。因此，所施用的本文描述的物质剂量可取决于多种这样的参数。当初始剂量引起的患者反应不够时，可使用更高剂量（或通过不同的、更局部的施用途径实现有效的更高的剂量）。

[0360] 本发明的药物组合物优选是无菌的并包含有效量的治疗活性物质，以产生期望的反应或期望的作用。

[0361] 本发明的药物组合物一般以药学相容性的量和药学相容性的制剂来施用。术语“药学相容性”是指无毒材料，其不与药物组合物的活性组分的作用发生相互作用。这类制剂通常可包含盐、缓冲物质、防腐剂、载剂、补充的免疫增强物质（例如佐剂（如CpG寡核苷酸、细胞因子、趋化因子、皂苷、GM-CSF和/或RNA）以及适当地其它治疗活性化合物。当用于药物时，所述盐应为药学相容性盐。然而，药学不相容的盐可用于制备药学相容性盐，并且包括在本发明中。此类药理学和药学相容性盐非限制性地包含由以下的酸所制备的盐：氢氨酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、醋酸、水杨酸、柠檬酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸等。药学相容性盐也可制备成碱金属盐或碱土金属盐，例如钠盐、钾盐或钙盐。

[0362] 本发明的药物组合物可包含药学相容性载剂。术语“载剂”是指天然或合成性质的有机或无机组分，其与活性组分联用从而有利于应用。根据本发明，术语“药学相容性载剂”包括一种或更多种相容性固体或液体填充剂、稀释剂或包封物质，所述载剂适于施用给患者。本发明药物组合物的组分一般不发生显著损害期望药物疗效的相互作用。

[0363] 本发明的药物组合物可包含合适的缓冲物质，例如盐中的醋酸、盐中的柠檬酸、盐中的硼酸和盐中的磷酸。

[0364] 所述药物组合物还可酌情包含合适的防腐剂，例如苯扎氯铵、氯丁醇、对羟基本甲酸酯 (paraben) 和硫柳汞。

[0365] 通常以均一剂型提供所述药物组合物,并可通过本身已知的方式制备。本发明的药物组合物可采用例如胶囊、片剂、锭剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、酞剂的形式,或是乳剂的形式。

[0366] 适于肠胃外施用的组合物通常包括活性化合物的无菌的、水性或非水性的制剂,所述制剂优选与接受者的血液等渗。相容性载剂和溶剂的实例有林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常无菌的不挥发油被用作溶液或混悬液介质。

[0367] 通过如下的附图和实施例对本发明进行详细地描述,所述附图和实施例仅用作举例说明,而不旨在限制。基于以下描述和实施例,本领域技术人员可获得同样包括于本发明中的其它实施方案。

附图说明

[0368] 图1:TCR-CD3复合物意图。胞浆内CD3免疫受体基于酪氨酸的激活基序(ITAM)表示为的圆柱状体(改编自“The T cell receptor facts book”,MP Lefranc,G Lefranc,2001年)。

[0369] 图2:TCR分离/确认的技术平台。该方法集成了从分离抗原特异性T细胞(上)到TCR克隆(中)和TCR确认(下)的所有步骤。通过CrELISA(粗裂解物酶联免疫吸附测定)筛选患者对目标抗原的自身抗体应答。来自血清学阳性供体的抗原特异性T细胞用肽或加载RNA的自体DC刺激,并且通过流式细胞术分离分泌的IFN γ CD8⁺或CD4⁺ T细胞(上)。从多孔板中收集单细胞,进行第一链cDNA合成和通过全局PCR扩增步骤进行富集。将TCR α/β 可变区克隆到含有恒定区盒用于体外转录(IVT)的载体中(中)。TCR α/β 链RNA转移到CD4⁺或CD8⁺ T细胞,与表达适当的抗原和HLA分子的APC共培养,并且测试经改造T细胞的功能性重编程(下)。

[0370] 图3:来自CMV血清学阳性供体的pp65-特异性CD8⁺ T细胞在扩增一个星期后的流式细胞术分选。分泌IFN γ 的CD8⁺ T细胞在用自体pp65RNA转染的iDC再攻击之后被分离出来。对照:用eGFP RNA转染的iDC。

[0371] 图4:由流式细胞术分析TCR转染的SupT1细胞上的TCR表面表达的验证。用TCR α/β 链RNA电穿孔的SupT1细胞用panTCR抗体染色,并用流式细胞术分析。未用RNA电穿孔的SupT1细胞作为阴性对照。

[0372] 图5:通过IFN γ -ELISPOT在体外扩增后从CMV血清学阳性供体的CMV-pp65-特异性CD8⁺ T细胞中获得的TCR的特异性检测。在加载抗原的自体iDC和K562-A*0201细胞中测试TCR改造的IVSB细胞对pp65肽合并物,pp65₄₉₅₋₅₀₃或pp65 IVT RNA的特异性识别。来自TPTE的部分重叠的肽作为对照肽合并物,并且SSX-2₂₄₁₋₂₄₉用作单一肽对照。酪氨酸酶衍生的Tyr₃₆₈₋₃₇₆表位用作阳性对照。对照TCR:从CMV血清阴性的供体中克隆的TCR。

[0373] 图6:通过IFN γ -ELISPOT测定TCR_{CD8}-CMV#1的HLA限制性和肽特异性。分析TCR-转基因IVSB细胞对K562细胞的识别,该K562细胞表达用pp65重叠肽或不用抗原(作为对照)致敏的供体的选定HLA I类等位基因。K562-B*3501细胞随后用于分析来自CMV-pp65的单个15-mer肽的TCR_{CD8}-CMV#1介导的识别。

[0374] 图7:通过IFN γ -ELISPOT对从离体分离的CMV血清学阳性供体的CMV-pp65特异性CD8⁺ T细胞中克隆的TCR的特异性测定。IVSB细胞用TCR α/β 链RNAs转染并用以pp65₄₉₅₋₅₀₃致敏的K562-A*0201刺激。无关肽SSX-2₂₄₁₋₂₄₉和从CMV阴性供体克隆的TCR作为阴性对照,酪

氨酸酶衍生的Tyr₃₆₈₋₃₇₆表位作为阳性对照。

[0375] 图8:通过萤光素酶细胞毒性测定分析TCR转染T细胞对靶细胞的特异性杀伤。表达适当的HLA等位类型的肽致敏K562靶细胞作为用CMV-pp65特异性TCR改造的IVSB细胞的靶标。作为参照,对由内源性受体介导的Tyr₃₆₃₋₃₇₆-致敏靶细胞的杀伤进行了分析。从CMV血清阴性的供体中得到的TCR作为对照以排除非特异性裂解。E:T:效应子-靶标的比例。

[0376] 图9:通过IFN γ -ELISPOT特异性检测从NY-ESO-1-特异性CD8⁺T细胞中分离的TCR。将TCR_{CD8-NY#2}和-#5转移到IVSB细胞中并测试对装载NY-ESO-1 RNA的自体iDC或肽合并物的识别。阴性对照:用TPTE肽合并物致敏的iDC;从健康供体中分离的对照TCR。阳性对照:Tyr₃₆₈₋₃₇₆致敏的K562-A * 0201。

[0377] 图10:通过IFN γ -ELISPOT鉴定NY-ESO-1-特异性TCR的HLA限制元件。通过IFN γ -ELISPOT分析TCR改造的IVSB细胞对K562细胞的识别,该K562细胞用供体的单个HLA I类位基因转染并用NY-ESO-1肽合并物致敏。阴性对照:HIV-gag肽合并物;无HLA RNA电穿孔的K562(模拟)。阳性对照:Tyr₃₆₈₋₃₇₆肽。

[0378] 图11:通过IFN γ -ELISPOT鉴定由NY-ESO-1-特异性TCR识别的15mer肽。分析TCR-转染的IVSB T细胞对K562细胞的识别,该K562细胞表达合适的HLA I类等位基因并用来自NY-ESO-1的单个部分重叠的15mer肽致敏。

[0379] 图12:通过IFN γ -ELISPOT为NY-ESO-1-特异性TCR进行表位作图。分析用TCR_{CD8-NY#5},#6,#8或#15转染的IVSB细胞对K562-B * 3508细胞的识别,该细胞用覆盖NY-ESO-1蛋白的氨基酸77-107的单个九聚肽致敏。

[0380] 图13:通过萤光素酶细胞毒性测定分析由TCR_{CD8-NY#2}介导的靶细胞的特异性杀伤。用不同的效应子-靶标比例(E:T)分析TCR_{CD8-NY#2}-转染的IVSB细胞对用NY-ESO-1肽合并物致敏的K562-A * 6801细胞的特异性裂解。对照:用TPTE肽合并物致敏的靶细胞。

[0381] 图14:通过IFN γ -ELISPOT测定从CD4⁺T细胞中获得的NY-ESO-1-特异性TCR的HLA限制元件。分析TCR转染的CD4⁺T细胞对K562的识别,所述K562表达用NY-ESO-1或HIV-gag(作为阴性对照)肽合并物致敏的患者的单个HLA II类等位基因。

[0382] 图15:通过IFN γ -ELISPOT为TCR_{CD4-NY#5}进行表位作图。测定TCR改造的CD4⁺T细胞对K562细胞的识别,该K562细胞表达合适的HLA II类等位基因并用代表NY-ESO-1蛋白质的部分重叠15mer肽致敏。

[0383] 图16:通过IFN γ -ELISPOT测定TCR_{CD8-TPT#3}的HLA限制性和肽特异性。分析TCR转染的IVSB细胞对K562细胞的识别,该K562细胞表达用TPTE肽合并物致敏的患者的HLA I类分子(上)。代表整个抗原的单个15mer肽致敏的K562-B * 3501细胞(中)和覆盖TPTE的氨基酸521-535的9mer肽(下)用于确定通过TCR_{CD8-TPT#3}识别的表位。用于结合到HLA B * 3501的识别表位的锚定氨基酸以粗体显示。

[0384] 图17:通过IFN γ -ELISPOT测定从CD4⁺T细胞中分离的TPTE特异性TCR的HLA限制性元件。分析TCR转染的CD4⁺T细胞对K562细胞的识别,该K562细胞用患者的HLA II类等位基因转染并用与TPTE或HIV-gag(作为对照)对应的重叠肽致敏。

[0385] 图18:通过IFN γ -ELISPOT为从CD4⁺T细胞分离的TPTE特异性TCR进行表位作图。使用TCR转染的CD4⁺T细胞与K562细胞组合测定TCR的表位定位,该K562细胞用合适的HLA II类抗原转染并用覆盖TPTE蛋白的单个部分重叠15mer肽致敏。

[0386] 图19:从免疫小鼠中获得的PLAC1特异性CD8⁺ T细胞的流式细胞术分选。用与PLAC1或对照抗原(WT1)相对应的重叠肽致敏PLAC1免疫的HLA A*0201-转基因小鼠(A2.1/DR1小鼠)的脾细胞。24h后收集细胞,用荧光缀合抗体染色,分离CD3⁺/CD8⁺/CD137⁺细胞。直方图为门控的CD3⁺/CD8⁺细胞。M1-5:PLAC1-免疫小鼠;Con1-3:对照小鼠。

[0387] 图20:通过IFN γ -ELISPOT特异性检测从PLAC1-免疫小鼠的CD8⁺T细胞中克隆的TCR。检测TCR改造的IVSB细胞对K562-A*0201细胞的识别,该细胞用与PLAC1或NY-ESO-1(作为对照抗原)相对应的重叠肽致敏。作为阳性对照,分析了响应Tyr₃₆₈₋₃₇₆-致敏的抗体细胞的IFN γ 分泌。

[0388] 图21:通过IFN γ -ELISPOT测定TCR_{CD8}-P1#8的肽特异性。检测TCR-转染的CD8⁺ T细胞对K562-A*0201细胞的特异性识别,该细胞用覆盖PLAC1蛋白的单个部分重叠15-mer肽致敏。

[0389] 图22:通过IFN γ -ELISPOT确定由PLAC1-特异性TCR识别的A*0201-限制的免疫显性表位。分析TCR-转染的IVSB细胞对K562-A*0201细胞的识别,该细胞用覆盖PLAC1的氨基酸25-43的单个9mer肽致敏,以确定通过TCR_{CD8}-P1#11识别的表位。识别的肽以粗体显示。阳性对照:PLAC1 15mer肽7。

具体实施方式

[0390] 本文使用的技术和方法在本文中描述或者以本身已知的方式以及例如在 Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版(1989年) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 中描述的进行。除非特别说明,所有方法(包括试剂盒和试剂的使用)根据制造商的信息进行。

[0391] 实施例1:材料和方法

[0392] 血清分型

[0393] 根据之前描述的方案,使用基于表达全长NY-ESO-1或TPTE的N-末端(氨基酸1-51)的细菌粗裂解物的ELISA(CrELISA或Crude Lysate Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)测定IgG自身抗体(Tureci, O.等, (2004), *J. Immunol. Methods* 289, 191-199)。

[0394] 通过检测多克隆CMV特异性IgG应答的标准ELISA分析CMV血清学阳性。

[0395] 细胞系和试剂

[0396] 在标准条件下培养人淋巴瘤细胞系SupT1(ATCC no. CRL-1942)或Jurkat76(Heemskerck, M.H.等. (2003), *Blood*, 102, 3530-3540)(两者均缺乏内源性TCR的表面表达),小鼠胚胎成纤维细胞系NIH3T3(DSMZ no. ACC 59)和人慢性粒细胞白血病细胞系K562(Lozzio, C.B.和Lozzio, B.B(1975), *Blood*, 45, 321-334)。用HLA等位类型瞬时或稳定转染K562细胞(Britten, CM等, (2002年), *J. Immunol. Methods*, 259, 95-110)(指例如, K562-A*0201)用于验证实验。根据制造商的指示培养原代人新生包皮成纤维细胞系CCD-1079Sk(ATCC号:CRL-2097)。单特异性CTL细胞系IVSB(特异于HLA A*0201限制性酪氨酸酶衍生表位Tyr₃₆₈₋₃₇₆)(Wolfel, T.等. (1993), *Int. J. Cancer* 55, 237-244; Wolfel, T.等. (1994) *Eur. J. Immunol.* 24, 759-764)在AIM-V培养基(Invitrogen, Karlsruhe, 德国)里进行培养,其含有10%人AB血清(Lonza, Basel, 瑞士), 350IU/ml IL-2(Richter-Helm BioLogics, Hamburg, 德国), 5ng/ml IL-7(PeproTech, 德国法兰克福)和10ng/ml IL-15(R&D Systems,

Wiesbaden-Nordenstadt, 德国), 并用受照射的SK29-Me1和AK-EBV细胞进行每周刺激。

[0397] 外周血单核细胞(PBMC), 单核细胞和树突细胞(DC)

[0398] 通过Ficoll-Hypaque (Amersham Biosciences公司, 乌普萨拉, 瑞典) 密度梯度离心从白细胞层(buffy coat) 或从血液样品中分离PBMC。HLA等位类型通过PCR标准方法进行测定。单核细胞用抗CD14微球(Miltenyi Biotech公司, 贝吉施-格拉德巴赫, 德国) 富集。未成熟的DC(iDC) 通过在补充细胞因子的培养基中分化单核细胞5天获得, 如在Kreiter等.(2007) Cancer Immunol. Immunother., CII, 56, 1577-87里描述的那样。肽和刺激细胞的肽致敏

[0399] 通过标准固相化学(JPT GmbH, Berlin, Germany) 合成与序列CMV-pp65, HIV-gag, TPTE, NY-ESO-1或PLAC1相对应的具有11个氨基酸重叠的N-和C-末端游离15-mer肽合并物(称为抗原肽合并物), 并溶于DMSO中至最终浓度为0.5mg/ml。九聚肽在10%DMSO的PBS溶液中重构。对于致敏, 在使用不同肽浓度的培养基中在37°C下孵育刺激细胞1小时。

[0400] 用于RNA体外转录(IVT)的载体

[0401] 所有构建提是先前所述的pST1-sec-insert-2 β gUTR-A(120)-Sap1质粒(Holtkamp, S.等.(2006), Blood 108, 4009-4017)的变体。为获得编码人TCR链的质粒, 编码TCR- α 或TCR- β_1 和TCR- β_2 恒定区的cDNA从人的CD8+ T细胞中进行扩增, 并克隆到该主链。为产生编码鼠TCR链的质粒, 编码TCR- α , - β_1 和- β_2 恒定区的cDNA定购自商品供应商并进行同源(analogously)克隆(GenBank登录号分别为M14506, M64239和X67127)。特异性V(D)J PCR产物被引入到这些盒从而得到全长TCR链(称为pSTI-人/鼠的TCR $\alpha\beta$ -2 β gUTR-A(120))。

[0402] 将同源克隆自供体的PBMC的单个HLA I类和II类等位基因和源自人DC的 β -2-微球蛋白(B2M)的cDNA插入这个主链(称为pST1-HLA class I/II-2 β gUTR-A(120)和pST1-B2M-2 β gUTR-A(120))。

[0403] 先前描述了编码连接于分泌信号(sec)以及MHC I类运输信号(MITD)的CMV(pST1-sec-pp65-MITD-2 β gUTR-A(120))和NY-ESO-1(pST1-sec-NY-ESO-1-MITD-2 β gUTR-A(120))的pp65抗原的质粒(Kreiter, S.等.(2008), J. Immunol. 180, 309-318)。PLAC1编码质粒pST1-sec-PLAC1-MITD-2 β gUTR-A(120)通过将商品供应商(Genbank登录号NM_021796)获得的cDNA克隆入所述的Kreiter et al主链生成。TPTE编码质粒pST1- α gUTR-TPTE-2 β gUTR-A(120)和pST1- α gUTR-TPTE-MITD-2 β gUTR-A(120)通过将商品供应商(Genbank登录号AF007118)获得的cDNA克隆入所述的Holtkamp et al载体变体生成, 所述载体设有额外的 α -珠蛋白的5'端非翻译区。

[0404] 引物购自Operon Biotechnologies公司, 科隆, 德国。

[0405] 产生体外转录(IVT)RNA以及转入细胞

[0406] IVT RNA的产生按先前所述的进行(Holtkamp, S. et al. (2006), Blood 108, 4009-4017), 并加入到悬浮于在预冷却的4毫米间隙的无菌电穿孔池(Bio-Rad Laboratories GmbH, Munich, Germany)里的X-VIVO 15培养基(Lonza, Basel, Switzerland)中的细胞。电穿孔采用Gene-Pulser-II装置进行(Bio-Rad Laboratories GmbH, Munich, Germany)(T细胞: 450V/250 μ F; IVSB T细胞: 350V/200 μ F; SupT1(ATCC No. CRL-1942): 300V/200 μ F; 人DC: 300V/150 μ F; K562: 200V/300 μ F)。

[0407] 抗原特异性的T细胞的体外扩增

[0408] 以 2.5×10^6 个 PBMC/孔接种 24 孔培养板, 用肽合并物致敏, 并在添加 5% AB 血清, 10U/ml IL-2 和 5ng/ml IL-7 的完全培养基中培养一周。对于某些实验, CD8⁺ 或 CD4⁺ T 细胞通过正磁性细胞分选 (Miltenyi Biotech, Bergisch-Gladbach, Germany) 从 PBMC 中纯化, 并随后通过共培养 2×10^6 个效应子与 3×10^5 个自体 DC (采用编码抗原的 RNA 电穿孔或用重叠肽合并物的致敏一周) 在添加 5% AB 血清, 10U/ml IL-2 和 5ng/ml IL-7 的完全培养基中扩增。

[0409] IFN γ 分泌测定后抗原特异性 CD8⁺ 或 CD4⁺ T 细胞的单细胞分选

[0410] 单一抗原特异性的 CD8⁺ 或 CD4⁺ T 细胞的流式细胞术分选直接离体从新鲜分离的 T 细胞或 PBMC 进行, 或在抗原特异性扩增一周后进行。 2×10^6 个 T 细胞或 PBMC 用 3×10^5 个自体 DC (所述 DC 载有肽合并物, 或用编码相应抗原或对照抗原的 IVT RNA 转染) 刺激 4-15 小时 (取决于刺激模式)。收集细胞, 根据 IFN γ 分泌测定试剂盒 (Miltenyi Biotech, Bergisch-Gladbach, Germany), 用藻红蛋白 (PE) 缀合的抗 IFN γ 抗体, 异硫氰酸荧光素 (FITC) 缀合的抗-CD8 和别藻蓝蛋白 (APC) 缀合的抗 CD4 抗体进行处理。分选在 BD FACS Aria 流式细胞仪 (BD Biosciences, Heidelberg, Germany) 上进行。分选 IFN γ 和 CD8 或 CD4 双阳性细胞, 并以每孔一个细胞收集在 96 孔 V-底板 (Greiner Bio-One GmbH, Solingen, Germany), 96 孔 V-底板包含 NIH3T3 小鼠成纤维细胞作为饲养层细胞, 4 $^{\circ}$ C 离心并立即在 -80 $^{\circ}$ C 保存。

[0411] 通过用 IVT RNA 结内免疫 HLA A2.1/DR1 小鼠体内引发 T 细胞

[0412] 通过采用编码抗原的 IVT RNA 通过重复结内免疫针对目的抗原体内引发 A2.1/DR1 小鼠的 T 细胞 (Pajot A. et al. (2004), Eur. J. Immunol. 34, 3060-69) (Kreiter S. et al. (2010), Cancer Research 70, 9031-40)。对于结内免疫, 采用甲苯噻嗪/氯胺酮麻醉小鼠。通过外科手术暴露腹股沟淋巴结, 10 μ l RNA (20 μ g) 稀释于林格氏溶液和无 RNA 酶的水中, 采用一次性 0.3ml 注射器和超细针头 (31G, BD Biosciences) 缓慢注射, 并缝合伤口。六个免疫周期后, 处死小鼠并分离脾细胞。

[0413] 收集脾细胞

[0414] 在无菌条件下进行解剖后, 脾脏转移到含 PBS 的 falcon 管中。脾脏以镊子机械破碎并用细胞过滤网 (40 μ m) 得到细胞悬液。脾细胞用 PBS 清洗, 离心, 并再悬浮于用于红细胞裂解的低渗缓冲液中。在室温 (RT) 下孵育 5 分钟后, 通过加入 20-30ml 培养基或 PBS 停止反应。离心脾细胞并用 PBS 清洗两次。

[0415] CD137 染色后抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的单细胞分选

[0416] 对于抗原特异性的再刺激, 将免疫的 A2.1/DR1 小鼠的 2.5×10^6 个/孔脾细胞接种在 24 孔板上并用编码目标或对照抗原的重叠肽合并物致敏。孵育 24 小时后收集细胞, 用 FITC 缀合的抗 CD3 抗体, PE 缀合的抗 CD4 抗体, PerCP-Cy5.5 缀合的抗 CD8 抗体和 Dylight-649 缀合的抗 CD137 抗体染色。分选在 BD FACS Aria 流式细胞仪 (BD Biosciences) 上进行。分选 CD137, CD3 和 CD8 或 CD4 阳性细胞, 以每孔一个细胞收集到包含人 CCD-1079Sk 细胞作为饲养细胞的 96 孔 V 型底板 (Greiner Bio-One), 4 $^{\circ}$ C 离心并立即在 -80 $^{\circ}$ C 保存。

[0417] RNA 提取, 基于 SMART 的 cDNA 合成和自分选细胞的非特异性扩增

[0418] 根据供应商的说明, 采用 RNeasy Micro 试剂盒 (Qiagen, Hilden, Germany) 提取源自分选 T 细胞的 RNA。将改进的 BD SMART 方案用于 cDNA 合成: BD PowerScript 逆转录酶 (BD Clontech, Mountain View, CA) 与寡聚 (dT)-T-长引物 (引发第一链的合成反应) 和 TS-short (Eurogentec S.A., Seraing, Belgium) (引入寡 (riboG) 序列, 以通过逆转录酶末端转移酶

活性产生延伸的模板和模板转换 (Matz, M. et al. (1999) *Nucleic Acids Res.* 27, 1558-1560)) 组合。根据制造商的说明在 200 μ M 的 dNTP 的存在下, 用 5U PfuUltra Hotstart High-Fidelity DNA 聚合酶 (Stratagene, La Jolla, CA) 和 0.48 μ M 引物 TS-PCR 引物经历 21 个扩增循环 (循环条件: 95 $^{\circ}$ C 2 分钟, 94 $^{\circ}$ C 30 秒, 65 $^{\circ}$ C 30 秒, 72 $^{\circ}$ C 1 分钟, 72 $^{\circ}$ C 6 分钟) 的最终延伸) 合成的第一链 cDNA。用人或鼠 TCR- β 恒定区特异性引物对照 TCR 基因的成功扩增, 连续的克隆型特异性人或鼠 **V α -V β -PCR** 仅在检测到强条带的条件下进行。

[0419] 用于扩增 HLA I 类或 II 类序列的第一链 cDNA 由 SuperScript II 逆转录酶 (Invitrogen) 和寡聚 (dT) 引物以及 1-5 μ g 提取自患者的 PBMC 的 RNA 合成。

[0420] 用于 TCR 和 HLA 扩增的 PCR 引物的设计

[0421] 对于人的 TCR 通用引物的设计, 在 ImMunoGeneTics (IMGT) 数据库 (<http://www.imgt.org>) 列出的所有 67 个 TCR-V β 和 54 个 TCR-V α 基因 (开放阅读框和假基因) 连同其相应的前导序列用 BioEdit 序列比对编辑器 (例如 <http://www.bio-soft.net>) 进行比对。长度为 24-27 个碱基对 (bp) 的正向引物至多包含 3 个简并碱基, 鸟嘌呤 (G) 和胞嘧啶 (C) 的含量在 40-60% 之间, 并且在 3' 端的鸟嘌呤或胞嘧啶设计为对尽可能多地与前导序列退火并配备了 15 个碱基对的 5' 延伸端, 其设有稀有的限制性酶切位点和 Kozak 序列。反向引物设计为对恒定区基因的第一外显子退火, 其中引物 TRACex1_as 结合对应于 C α 的 7-16 氨基酸序列, TRBCex1_as 对应 C β_1 和 C β_2 中的 8-16 氨基酸 (aa)。两个寡核苷酸都合成有 5' 磷酸。引物合并并在具有相同的退火温度的 2-5 个正向寡核苷酸的合并物中。

[0422] 复制这种策略用于鼠 TCR 通用引物的设计, 比对列出的 129 个 TCR-V α 和列出的 35 个 TCR-V β 基因。反向引物 mTRACex1_as 和 mTRBCexI_as 分别与对应于 24-31 和 8-15 氨基酸的序列是同源。

[0423] 通过比对在安东尼诺兰研究院网址 (www.anthonynolan.com) 列出的所有 HLA I 类和 II 类序列, 采用 BioEdit 序列比对编辑器设计 HLA 通用引物。长度为 23-27 个碱基对的正向引物至多包含 3 个简并但维持代码的碱基, 其与尽可能多的一个基因座的 HLA 序列退火, 其配有 5' 磷酸和 Kozak 序列延伸。反向引物的设计类似, 但没有摆动碱基的引入, 并配有 14 个碱基对的编码 AsiSI 限制性内切酶位点的 5' 延伸。

[0424] PCR 扩增以及 V (D) J 和 HLA 序列的克隆

[0425] 分离自 T 细胞的 3-6 μ l 预扩增的 cDNA 在 0.6 μ M **V α -V β** -特异性寡核苷酸合并物, 0.6 μ M **C α** 或 **C β** 寡核苷酸, 200 μ M 的 dNTP 和 5U Pfu 聚合酶的存在下经历 40 个 PCR 循环 (循环条件: 95 $^{\circ}$ C 2 分钟, 94 $^{\circ}$ C 30 秒, 退火温度 30 秒, 72 $^{\circ}$ C 1 分钟, 72 $^{\circ}$ C 最终延伸 6 分钟)。采用 Qiagen 毛细管电泳系统分析 PCR 产物。400-500 个碱基对条带的样品在琼脂糖凝胶上按大小分级, 使用凝胶提取试剂盒 (Qiagen, Hilden, Germany) 剪切并纯化条带。进行序列分析, 以揭示 V (D) J 结构域和 β 恒定区两者的序列, 分别作为 TRBCex1_as 与 mTRBCex1_as 引物, 分别匹配在人和小鼠中的 TCR 恒定区基因 β_1 和 β_2 。消化 DNA, 并克隆到含有对于完整的 TCR- α/β 链适当的主链的 IVT 载体中。

[0426] 使用特异性的 HLA I 或 II 类的正义和反义引物, 根据制造商的说明, 从供体的特异性 cDNA 用 2, 5U Pfu 聚合酶对 HLA 序列进行扩增。由于 DRB3 基因的转录至少低于 DRB1 基因的

转录五倍 (Berdoz, J. et al. (1987) J. Immunol. 139, 1336-1341), 采用巢式PCR方法分两步对DRB3基因进行扩增。纯化PCR片段, 经AsiS1消化并克隆入EcoRV-和AsiS1消化的IVT载体。使用QuikChange定点突变试剂盒 (Stratagene, La Jolla, CA), 对插入物中的EciI-或SapI位点进行突变。

[0427] 流式细胞分析

[0428] 使用PE缀合的抗TCR抗体 (针对适当的TCRB链的可变区家族或恒定区) (Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA) 和FITC-/APC-标记的抗-CD8-/CD4抗体 (BD Biosciences), 通过流式细胞术分析转染的TCR基因的细胞表面表达。HLA抗原通过用FITC标记的HLA II类特异性抗体 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA) 和PE标记的HLA I类特异性抗体 (BD Biosciences) 染色进行检测。流式细胞分析采用Cellquest-Pro软件 (BD Biosciences), 在FACS Calibur分析型流式细胞仪上实施。

[0429] 萤光素酶细胞毒性测定

[0430] 对于细胞介导的细胞毒性的测定, 建立基于生物发光的分析作为对⁵¹Cr释放的替代和优化。与标准的铬释放分析相比, 该分析通过计算共孵育后表达萤光素酶的有活力靶细胞数来计算效应细胞的裂解活性。目标细胞稳定地或短暂地用萤光素酶基因转染, 萤光素酶基因编码来自萤火虫Photinus pyralis (EC 1.13.12.7) 的萤火虫萤光素酶。萤光素酶是催化萤光素氧化的酶。该反应是ATP依赖的, 并且以两个步骤发生:

[0431] 萤光素+ATP-萤光素腺苷酸 (luciferyl adenylate)+PP_i

[0432] 萤光素腺苷酸+O₂-氧化萤光素+AMP+光

[0433] 目标细胞以10⁴个细胞每孔的浓度铺入白色96孔板 (Nunc, Wiesbaden, Germany), 并与不同数量的TCR转染T细胞共培育, 终体积为100μl。3小时后, 将50μl包含D-Luciferin (BD Biosciences) 的反应混合物 (Luciferin (1μg/μl), HEPES-buffer (50mM, pH), Adenosine 5'-triphosphatase (ATPase, 0.4mU/μl, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) 加入到细胞中。通过加入ATP酶到反应发光混合物, 使从死亡细胞释放的萤光素酶导致的发光减少。

[0434] 在总共孵育4小时后, 有活力细胞散发的生物荧光使用Tecan Infinite 200读数器 (Tecan, Crailsheim, Germany) 进行测量。计算细胞致死活性, 关于通过加入2% Triton-X 100诱导的完全细胞裂解后获得的荧光值, 并与靶细胞单独散发的荧光相关联。输出的数据以每秒计数, 并且特异性裂解百分比计算如下: $(1 - (\text{CPS}_{\text{exp}} - \text{CPS}_{\text{min}}) / (\text{CPS}_{\text{max}} - \text{CPS}_{\text{min}})) * 100$ 。

[0435] 在孵育的没有效应子的靶细胞后评估最大荧光值 (每秒计数的最大值, CPS_{max}), 并且在用于完全裂解的去垢剂Triton-X-100处理靶标后评估最小荧光值 (CPS_{min})。

[0436] ELISPOT (酶联免疫斑点检测技术)

[0437] 微量滴定板 (Millipore, Bedford, MA, USA) 在室温下用抗IFN γ 抗体1-D1k (Mabtech, Stockholm, Sweden) 包被过夜, 并用2%人血白蛋白 (CSL Behring, Marburg, Germany) 阻止。电穿孔24小时后, 提供抗原呈递刺激器细胞以2-5 × 10⁴/孔连同TCR转染的CD4+或CD8+效应子细胞以0.3-3 × 10⁵个/孔重复三次铺板。孵育平板过夜 (37°C, 5% CO₂), 用含有0.05%吐温20的PBS清洗, 并用抗-IFN γ 生物素酰化的mAB 7-B6-1 (Mabtech) 以终浓度1μg/ml在37°C孵育2小时。抗生物素蛋白结合辣根过氧化物酶H (Vectastain Elite试剂

盒;Vector Laboratories,Burlingame,USA)加入孔中,室温孵育1小时并用3-氨基-9-乙基咪唑显影(Sigma,Deisenhofen,Germany)。

[0438] 实施例2:对病毒抗原CMV-pp65特异的TCR的分离

[0439] 使用人的巨细胞病毒(CMV)-磷蛋白65(CMV-pp65,pp65,低于基质磷蛋白65kDa,UL83)作为模型抗原建立TCR分离/确认方法(图2),众所周知,这会在健康供体的外周血中诱导高频率的抗原特异性T细胞。

[0440] CMV是普遍存在的通过体液(例如血液或唾液)来感染寄主的 β -疱疹病毒。在健康的个体中,原发性CMV感染和内源性潜伏病毒的再活化受免疫系统控制,而在免疫功能低下的个体中(例如移植接受者或艾滋病患者),其会导致显著的发病率和死亡率。

[0441] 病毒被膜蛋白pp65是CMV特异性细胞毒T淋巴细胞的主要靶标,其高频率存在于非免疫功能低下血清阳性的个体中(Kern,F.et al.(1999),J.Virol.73,8179-8184;Wills,M.R.et al.(1996),J.Virol.70,7569-7579;Laughlin-Taylor,B.et al.(1994),J.Med.Virol.43,103-110)。

[0442] 来自血清阳性的健康供体的CMV-pp65-特异性的IFN γ 分泌CD8⁺T细胞,在抗原特异性扩增1周并采用转染编码整个pp65抗原的IVT RNA的自体DC再攻击后,通过流式细胞术分离(图2上,图3)。

[0443] TCR α/β 可变区采用一组序列特异性的并部分简并的寡核苷酸,从单一T细胞扩增。扩增产物位点定向克隆入载体,载体包含提供体外即时转录全长模板的TCR α/β 恒定区(图2中)。

[0444] 对于细胞表面表达的检验,TCR α/β RNA被转入SupT1细胞(否则缺乏内源性TCR链的表达),并通过流式细胞术进行分析(图4)。

[0445] 对于克隆的TCR的功能性确认,识别酪氨酸酶衍生表位Tyr₃₆₅₋₃₇₆(Wolfel T.et al.(1994),But J.Immunol 24,759-64)的单特异性T细胞系IVSB用TCR RNA转染,并通过IFN γ -ELISPOT分析响应pp65抗原的特异性细胞因子分泌(图2下,图5)。由于TCR通过整个抗原刺激生成,其用于评估自体DC介导的特异性识别,其用pp65肽合并物或编码IVT RNA的pp65两者之一进行致敏。不相关的TPTE肽合并物用作对照。与分离自CMV血清阴性供体的对照TCR相比,TCR_{CD8}-CMV#1和TCR_{CD8}-CMV#4均特异性识别pp65表达的靶细胞。

[0446] 为确定HLA限制性元件,用TCR_{CD8}-CMV#1转染的IVSB细胞在与表达所述患者选择的HLA等位基因的肽致敏K562细胞共培养后,用于分析特异性IFN γ 分泌(图6上)。HLA B*3501被确认为限制元件。pp65肽合并物的单个15mer肽分析揭示了肽P30,P31和P32的识别,反应性逐渐下降(图6下)。这使通过TCR_{CD8}-CMV#1识别的表位局限在pp65的氨基酸117-131区域内,暗示与先前报道的以及高免疫原性HLA B*3501限制表位CMV-pp65₁₂₃₋₁₃₁(Seq.IPSINVHHY)(Gavin,M.A.等.(1993),J.Immunol 151,3971-3980)一致。

[0447] 在成功地从体外扩增到高频数的pp65特异性的CD8⁺T细胞分离TCR后,TCR分离方法应用于离体分选呈递较低频数的T细胞。

[0448] 磁性纯化自HLA A*0201阳性供体的PBMCs的CD8⁺T细胞,用自体靶细胞刺激,自体靶细胞用免疫显性的HLA A*0201限制表位PP65₄₉₅₋₅₀₃致敏,并且激活的IFN γ 分泌T细胞通过流式细胞术分选。

[0449] 自CD8⁺T细胞离体获得的TCR的特异性,在与pp65₄₉₅₋₅₀₃预敏化后,通过IFN γ -

ELTSPOT分析法分析。如图7所示,与对照肽相比,六分之四的TCR能更改IVSB细胞以识别用pp65₄₉₅₋₅₀₃致敏的K562-A * 0201细胞。相比之下,分离自CMV血清阴性供体的配备对照TCR的IVSB细胞,在与用pp65₄₉₅₋₅₀₃致敏的K562-A * 0201细胞培养时就不分泌IFN γ 。

[0450] 为证明克隆的pp65特异的TCR也能介导细胞裂解的效应子功能,基于萤光素酶细胞毒性测定使用转染TCR_{CD8}-CMV#1或TCR_{CD8}-CMV#14的IVSB细胞进行。

[0451] 将适当的靶细胞特异性杀伤(分别用pp65₁₁₇₋₁₃₁致敏的K562_B * 3501细胞和用pp65₄₉₅₋₅₀₃致敏的K562_A * 0201细胞)与用Tyr₃₆₈₋₃₇₆致敏的、通过IVSB效应子内源性的TCR介导的K562A * 0201细胞的杀伤进行对比(图8)。

[0452] 效应子与靶标(E:T)的比率的滴定证明用适当的pp65肽致敏的靶细胞通过TCR转染的IVSB细胞特异性裂解。高达85%的靶细胞通过分别用转染TCR_{CD8}-CMV#1和TCR_{CD8}-CMV#14转染的IVSB细胞杀伤。显著地,作为天然的TCR,重组TCR在E:T比率的宽范围内介导了相同效率的裂解。

[0453] 总之,如表1所列出的,13hCMV-pp65-特异的TCR从CD4⁺和CD8⁺ T细胞中分离,CD4⁺和CD8⁺ T细胞从离体或抗原特异性扩增后的4位不同的CMV血清阳性的供体中获得。

[0454] 实施例3:对肿瘤抗原NY-ESO-1特异的TCR的分离

[0455] 经过概念研究的证明,使用CMV-pp65作为病毒模型抗原,其引发抗原特异性T细胞的高频率,我们评价了我们从低丰度的抗原特异性T细胞群中克隆TCR的方法的能力。预成T细胞抗肿瘤相关自蛋白的频率总体上大幅低于持久病毒引发T细胞的频率。对于我们方法的应用于肿瘤环境,我们采用高免疫原性的肿瘤抗原NY-ESO-1。

[0456] NY-ESO-1是癌症/睾丸抗原,其在正常成人组织中的睾丸精子细胞里表达。NY-ESO-1(同义词:CTG,CTAG,CTAG1,ES01,LAGE-2,LAGE2,LAGE2A,LAGE213,OTTHUMP00000026025,OTTHUMP00000026042)是通过SEREX确认的最好的表征癌症睾丸的抗原之一(Chen,Y.T.等.(1997)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 94,1914-1918),其在各种恶性肿瘤中表达,包括黑色素瘤,食道癌,乳腺癌,前列腺癌,尿道癌,卵巢癌和肺癌(Chen,Y.T.等.(1997)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 94,1914-1918;Jungbluth,A.A.等.(2001)mt.J.Cancer 92,856-860;Schultz-Thater,E.等.(2000)Br.J.Cancer 83,204-208)。由于它的天然免疫原性,促成其作为肿瘤疫苗疫苗接种策略的模型抗原。NY-ESO-1常常引发患有NY-ESO-1表达肿瘤患者中的高效价抗体应答,并且表明抗NY-ESO-1的自身抗体应答经常与抗原特异性CD8⁺和CD4⁺ T细胞的存在相关(Zeng,G.等.(2001),Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 98,3964-3969;Jager,E.等.(1998),J.Exp.Med.187,265-270;Gnjatic,S.等.(2003),Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 100,8862-8867;Valmori,D.等.(2007),Clin.Immunol.122,163-172)。

[0457] 我们选择罹患非小细胞肺癌(NSCLC)的患者,以其抗NY-ESO-1自身抗体反应为依据,用NY-ESO-1肽合并物致敏患者的大量PBMCs并扩增1周。在暴露于自身NY-ESO-1RNA转染的DC后,分选IFN γ 分泌的CD8⁺ T细胞并从单一细胞克隆TCR。通过IFN γ -ELISPOT分析TCR对表达靶细胞NY-ESO-1识别的鉴定的确认,导致从患者中得7个NYESO-1特异性的TCR。如图9所示,无论用NY-ESO-1肽合并物致敏还是用NY-ESO-1 RNA染,TCR均识别DCs,后者证实了自然加工表位的识别。

[0458] 通过IFN γ -ELISPOT测定NY-ESO-1特异性的TCR的HLA限制性,使用TCR-转染的

IVSB效应子与表达单个HLA I类等位基因的K562细胞共培养,并用NY-ESO-1肽合并物致敏。代表性的结果在图10中显示。

[0459] 对于表位定位,IVSB T细胞用NY-ESO-1特异的TCR转染,并与表达适当的HLA抗原的K562细胞共培养,用贯穿NY-ESO-1蛋白的单个重叠的15mer肽致敏。TCR转染的T细胞抗NY-ESO-1肽的反应通过IFN γ -ELISPOT分析进行分析(图11)。

[0460] 显著地,所有7种TCR的表位定位于NY-ESO-1蛋白的氨基酸85-111位(图11,12)。此区域由于疏水性序列经过有效蛋白体裂解是已知的,并经处理进入有不同HLA限制性的多重表位(Valmori,D.et al.(2007),*din.limmunol.*122,163-172)。通过筛选系列九聚物,我们缩窄了TCR_{CD8}-NY#5,#6,#8和#15到NY-ESO-1₉₂₋₁₀₀(seq.LAMPFATPM)的HLA-B*3508限制表位(图12)。

[0461] 为表明分离自CD8+ T细胞的NY-ESO-1特异的TCR可以介导细胞裂解的效应器功能,分析了TCR转基因的IVSB细胞对肽致敏的K562-A*6801细胞的特异性杀伤。如图13所示,IVSB效应子通过TCR_{CD8}-NY#2重编程,以在不同的E:T比率下特异性地溶解靶细胞。

[0462] 分离自两位其他NSCLC血清阳性患者的CD4+ T细胞的TCR的确认导致9个对立的功能力NY-ESO-1特异的TCR的克隆。限制元件的测定(图14)和表位定位的限制(图15)显示这些TCR中的7个识别在上文中的不同的HLA II类等位基因的包含氨基酸117-147的肽伸展中的表位,提示存在一个对T辅助细胞表位的热点(表5)。

[0463] 到目前为止,16种NY-ESO-1特异的TCR从取自3位不同的NSCLC患者的CD4+和CD8+克隆,并具有关于HLA限制性和肽特异性的特征(表2)。

[0464] 实施例4:对肿瘤抗原TPTE特异的TCR的分离

[0465] TPTE(张力蛋白同源性的跨膜磷酸酶;同义词:CT44,PTEN2,EC3.1.3.48,OTTHUMP00000082790)是精子细胞特异的脂质磷酸酶,其在众多人癌症中异常转录(Chen,H.等.(1999),*Hum.Genet.*105,399-409;Dong,X.Y.等.(2003),*Br.J.Cancer* 89,291-297;Singh,A.P.等.(2008),*Cancer Left.*259,28-38),但关于其免疫原性知之甚少并且T细胞应答至今没有报导。

[0466] 为了分离TPTE特异的TCR,选择在预筛选CrELISA中显现显著吸光度的3名NSCLC患者用于抗原特异性扩增,并且流式细胞术分选TPTE特异性的CD8+和CD4+ T细胞。

[0467] 确认分离自CD8+ T细胞的TCR用于识别表达TPTE的靶细胞,并具有关于HLA限制性和表位特异性的特征,如图16中示范性所示的TCR_{CD8}TPTE#3。此TCR表明特异识别K562细胞的重新编程的IVSB细胞呈递在HLA B*3501上的TPTE肽(图16上)。HLA B*3501限制的表位可定位于TPTE 15mer肽P130,P131和P132,其对表现TPTE的氨基酸521-535的肽P131有高反应性(图16中)。通过分析覆盖此区域的系列九聚物,新的表位TPTE₅₂₇₋₅₃₅(序列YPSDFAVEI)可以确定,其依从结合B*3501的基序的必要条件,以脯氨酸在位置2做为锚残基,天冬氨酸做为荷电的残基在位置4和异白氨酸做为疏水氨基酸在位置9(Falk,K.等.(1993),*Immunogenetics* 38,161-162)(图16下)。

[0468] 类似地,分离自CD4+ T细胞的TCR用于确认特异性识别表达TPTE和供体的单个HLA II类等位基因的K562细胞(图17)。HLA限制性测定后,TPTE特异的TCR用于分析识别TPTE 15mer肽以便定位识别的表位(图18)。

[0469] 至今,总共鉴别了31种功能性TPTE反应活性的TCR,其中,2种来源于3名不同NSCLC

患者的CD8⁺细胞,并且29种来源于3名不同NSCLC患者的CD4⁺细胞(表3)。使用单肽致敏的HLA等位基因表达的K562靶细胞对表位的精确定位,揭示表位分布于整个TPTE蛋白序列(表5)。

[0470] 实施例5:从免疫的A2.1/DR1小鼠的T细胞分离高亲和性PLAC1特异的TCR

[0471] 滋养层特异基因PLAC1 (PLACenta-specific 1,同义词:OTTHUMP00000024066; cancer/testis antigen 92)是癌症相关的胎盘基因的新成员(Koslowski M.等.(2007), Cancer Research 67,9528-34)。PLAC1在人恶性肿瘤中广泛异位表达,在乳癌中最为常见,并且其基本上参与癌细胞增殖,转移,和侵袭。

[0472] 为获得特异于PLAC1的TCR,我们改变了抗原特异性T细胞的来源。由于分离自癌症患者天然组成成分的TCR由于中枢耐受机制通常具有低亲和性,我们施用替代方法绕过耐受以产生高亲和性特异于PLAC1的T细胞。HLAA2.1/DR1转基因小鼠的T细胞(Pajot A.等.(2004), Fur. J. Immunol. 34, 3060-69)通过使用PLAC1编码IVT RNA重复结内免疫体内接触人PLAC1抗原而引发(Kreiter S.等.(2010), Cancer Research 70,9031-40)。从这些小鼠获得的脾细胞采用PLAC1重叠肽进行再攻击,随后根据它们激活诱导的CD137上调,检测和分离抗原特异性T细胞(图19)。显著地,在所有5只小鼠中,PLAC1特异性T细胞的显著的百分比(CD8⁺细胞的16-48%)可以通过使用PLAC1 IVT RNA的结内免疫建立。

[0473] 对于克隆自小鼠CD8⁺ T细胞的TCR的确认,通过IFN γ -ELISPOT, TCR设计的IVSB细胞用于分析响应于PLAC1肽致敏的K562A * 0201细胞的特异性细胞因子分泌(图20)。相较于对照抗原,总共11种TCR显示出介导用来源于PLAC1的肽致敏的K562A * 0201细胞的特异性识别。显著地,通过PLAC1特异性TCR介导的IFN γ 的分泌与那些通过内源性的IVSB效应子的TCR介导的相比甚至更高。通过使用单肽致敏的HLA等位基因表达的K562靶细胞的表位定位,揭示所有鉴定的PLAC1特异的TCR识别15mer肽7和8,其代表PLAC1的氨基酸25-43(图21)。通过筛选覆盖此区的系列九聚物,我们鉴定了两个HLA-A * 0201限制表位:PLAC1氨基酸28-36和氨基酸30-41,对氨基酸31-39的最佳识别(图22,表5)。尤其是,获自4只不同小鼠的所有PLAC1特异的TCR均表明识别这两个表位,这表明这些PLAC1肽的优先加工以及有效结合并呈递在HLA A * 0201上。与氨基酸28-26相比,所有TCR介导响应于氨基酸31-39的升高的IFN γ 分泌。后者仅被TCR中的一些专属识别。

[0474] 通过克隆11种PLAC1特异的TCR(表4)和呈递免疫显性的PLAC1表位的两个HLA A * 0201的确认(表5),我们能够表明通过用编码抗原的IVT RNA结内免疫A2/DR1小鼠体内引发的T细胞为TCR分离的可利用来源。

[0475] 结论

[0476] 我们能够建立通用平台技术,其用于有效克隆和快速鉴定自小抗原特异性T细胞的免疫学相关TCR,不需要T细胞的克隆或系的生成以及限制元件或T细胞表位的现有知识。

[0477] 我们的对于病毒和肿瘤抗原的TCR分离/确认方法的使用,导致70种以上抗原特异性TCR的发现(表1,2,3,4),其中远超过一半直接对抗新的HLA呈递表位(表5)。

[0478] 尤其是,来自单一供体的一些来源于CD8⁺以及CD4⁺ T淋巴细胞的TCR特异性并行克隆,并表明重编程T细胞效应子用于各自抗原的识别。

[0479] 这种方法使得对于“现成的”用途及时的方式生成了TCR的大型库,填充了在癌症,自身免疫和感染性疾病的领域中,用于抗原特异性治疗方法的大量靶结构的实用性和

小量的合适的候选TCR之间的空白。

[0480] 表

[0481] 表1:hCMV pp65特异性TCR

[0482]

名称	TCR α链 ^a	TCR β链 ^a	HLA I / II类限制 ^b	识别区域
TCR _{CD8} -CMV#1	V1.2 J24_2 C	V3.1 D2 J2.1 C2	B*3501	aa 117-139, best 117-131
TCR _{CD8} -CMV#4	V3 J43 C	V6.5 D1 J1.2 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#8	V22 J58 C	V10.1 D J1.4 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#9	V19 J26 C	V13 D2 J2.1 C2	pending	pending
TCR _{CD8} -CMV#10	V24 J49 C	V6.5 D1 J1.2 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#11	V16 J36 C	V25.1 D1 J2.2 C2	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#12	V39 J58 C	V9 D2 J2.2 C2	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#14	V24 J21 C	V3.1 D2 J2.2 C2	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#15	V12.3 J43 C	V12.4 D1 J1.4 C1 ^c	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#16	V13.1 2 J50 C	V25.1 J1.3 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD4} -CMV#1	V21 J43 C	V3.1 D1 J1.1 C1	DRB1*0701	aa 117-139
TCR _{CD4} -CMV#3	V8.6 2 J37 2 C	V6.1 D1 J1.2 C1	DRB1*0701	aa 337-359
TCR _{CD4} -CMV#5	V22 J49 C	V6.2 D2 J2.3 C2 ^d	DRB1*0701	aa 337-359

[0483]

表2:NY-ESO-1特异性TCR

[0484]

名称	TCR α链 ^a	TCR β链 ^a	HLA I / II类限制 ^b	识别区域
TCR _{CD8} -NY#2	V3 J28 C	V20.1 2 J2.3 C2	A*6801	aa 93-107
TCR _{CD8} -NY#5	V24 J3 C	V7.6 D2 J2.2 C2	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD8} -NY#6	V17 J47 2 C	V12.3 D2 J2.1 C2	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD8} -NY#8	V8.6 2 J9 C	V28.1 D1 J1.1 C1	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD8} -NY#12	V1.1 J23 C	V4.1 D2 J2.1 C2	B*0702	aa 97-111
TCR _{CD8} -NY#13	V5 J33 C	V5.5 2 D1 J2.5 C2	A*6801	aa 93-107
TCR _{CD8} -NY#15	V12.2 2 J53 C	V4.1 D2 J2.5 C2	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD4} -NY#1	V22 J20 C	V9 D1 J1.1 C1	DRB1*0401	aa 165-180
TCR _{CD4} -NY#3	V12.3 J54 C	V11.2 D2 J2.2 C2	DRB1*0401	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#5	V8.4 3 J48 C	V4.1 D1 J1.5 C1	DRB1*1101	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#7	V8.6_2 J13_2 C	V20.1 D2 J2.5 C2	DRB1*1101 DRB1*1601	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#10	V9.2 3 J42 C	V7.9 3 D2 J2.7 C2	DRB5*0202	aa 85-99
TCR _{CD4} -NY#11	V8.1 J23 C	V11.2 D1 J1.2 C1	DRB1*1101	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#13	V21 2 J24 2 C	V7.9 3 D1 J2.3 C2	DRB5*0202	aa 129-147
TCR _{CD4} -NY#16	V8.4 3 J10 C	V20.1 D1 J1.5 C1	DRB3*0201	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#14	V8.4 3 J37 2 C	V3.1 D2 J1.3 C1	DRB3*0201	aa 121-135

[0485]

表3:TPTE-特异性TCR

[0486]

名称	TCR α链 ^a	TCR β链 ^a	HLA I / II类限制 ^b	识别区域
TCR _{CD8} -TPT#3	V27 J16 C	V7.9 D2 J2.2 C2	B*3501	aa 527-535
TCR _{CD8} -TPT#35	V19 J17 C	V6.2/V6.3 D1 J1.2 C1 ^d	B*0702	aa 188-196
TCR _{CD4} -TPT#4	V14/DV4 J48 C	V29.1 D1 J1.2 C1	DRB4*0101	aa 405-423
TCR _{CD4} -TPT#5	V38.2/DV8 J40 C	V4.2 D2 J2.7 C2	DRB1*1401	aa 417-435
TCR _{CD4} -TPT#6	V12.3 J35 C	V5.4 D1 J1.3 C1	DRB1*1401	aa 53-71
TCR _{CD4} -TPT#8	V38.1 J45 C	V3.1 D1 J2.7 C2	DRB3*0201/2	aa 181-195
TCR _{CD4} -TPT#11	V17 J27 C	V6.6 2 D1 J2.3 C2	DRB1*0701	aa 109-127
TCR _{CD4} -TPT#13	V20 2 J29 C	V19 D2 J2.1 C2	DRB1*1401	aa 497-515
TCR _{CD4} -TPT#17	V29/DV5 J49 C	V7.2 D1 J2.7 C2	DRB5*0202	aa 177-195
TCR _{CD4} -TPT#27	V13.1 2 J45 C	V19 D1 J1.1 C1	DRB3*0301	aa 181-195

[0487]

TCR _{CD4} -TPT#33	V29/DV5 J42 C	V24.1 D2 J2.1 C2	DRB5*0202	aa 217-231
TCR _{CD4} -TPT#38	V39 J18 C	V5.5 2 D1 J1.4 C1	DRB1*1601	aa 277-291
TCR _{CD4} -TPT#42	V25 J10 C	V7.8 D2 J2.7 C2	DRB1*1301	aa 269-283
TCR _{CD4} -TPT#45	V13.2 J23 C	V20.1 D1 J1.2 C1	DRB1*1501	aa 413-427
TCR _{CD4} -TPT#48	V8.3 J43 C	V28 D1 J1.1 C1	DRB1*1501	aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#49	V38.1 J49 C	V19 D2 J2.2 C2	DRB1*1501	aa 393-411
TCR _{CD4} -TPT#51	V13.1_2 J53 C	V14 D1 J1.1 C1	DRB1*1301	aa 217-231
TCR _{CD4} -TPT#52	V8.3 J54 C	V6.1 D2 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 117-135
TCR _{CD4} -TPT#54 ^e	V9.2 J23 C	V20.1 D1 J1.1 C1	DQB1*0602/03; DQA*0102/03	aa 53-67 aa 77-91 aa 245-259
TCR _{CD4} -TPT#55	V38.2/DV8 J34 C	V5.1 J2.1 C2	DRB1*1301	aa 177-195
TCR _{CD4} -TPT#57	V8.1 J27 C	V5.1 D2 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 81-95
TCR _{CD4} -TPT#59	V39 J49 C	V7.9_3 D2 J2.4 C2	DRB1*1301	aa 141-155
TCR _{CD4} -TPT#67	V12.3 J9 C	V5.1 D2 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#76	V8.3 J57 C	V19 D2_2 J2.7 C2	DQA1*0102/DQB1*0602 DQA1*0103/DQB1*0602 DQA1*0103/DQB1*0603	aa 453-467
TCR _{CD4} -TPT#77	V14/DV4_3 J50 C	V20.1 D2 J2.2 C2	DRB1*1301	aa 417-435
TCR _{CD4} -TPT#78	V8.6_2 J21 C	V2 D1 J1.6_2 C1	DRB1*1301	aa 221-235
TCR _{CD4} -TPT#79 ^e	V38.2/DV8 J39 C	V5.1 D2 J2.1 C2	DRB1*1501	aa 149-163 aa 157-171 aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#82	V38.2/DV8 J39 C	V19 D1 J2.7 C2	DRB1*1301	aa 409-423
TCR _{CD4} -TPT#87	V39 J31 C	V5.1 J2.6 C2	DRB1*1301	aa 177-195
TCR _{CD4} -TPT#91	V20_2 J53 C	V6.1 D1 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#9 ^e	V23/DV6 J49 C	V3.1 D1 J1.2 C1	DRB1*0701	aa 121-135 aa 145-159

[0488]

表4:PLAC1-特异性TCR

[0489]

名称	TCR α链 ^a	TCR β链 ^a	HLA I / II类限制 ^b	识别区域
TCR _{CD8} -mPI#2	V6D.6_5 J33 C	V2 D1 J1.3 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#8	V9D.1 J12 C ^e	V5 D2 J2.1 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#9	V4D.4_2 J44 C	V2 D2 J2.7 C2	A*0201	aa 25-43
TCR _{CD8} -mPI#11	V6D.6_2 J9_2 C	V2 D1 J1.3 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#12	V4D.4_2 J27 C	V30 D1 J2.2 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#14	V9D.1_2 J12 C	V5 D1 J1.1 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#17	V14.1 J31 C ^f	V13.2 D2 J2.1 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#19	V6D.3 J22 C	V13.3 D1 J1.6 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#20	V12.3_3 J38 C	V5 D2 J1.1 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#22	V13D.2 J34_2 C	V20 D1 J2.1 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, best 31-39
TCR _{CD8} -mPI#25	V8.1_3 J21 C	V31 D2 J2.1 C2	A*0201	aa 25-43

[0490]

a根据IMGT命名法命名TCR V(D)J基因;实施例:VB7.9是Vβ基因亚组7中的第9基因,而VB7.9_3是亚组7的基因9的第三个等位基因。如果他们与等位基因1不同,则等位基因仅用下划线具体指定。

[0491]

b命名以HLA-和基因座名称开头的HLA等位基因,然后*和一些数字指定等位基因。前两个数字指定等位基因 第三到第四个数字指定同义的等位基因。数字五到六表示在该基因编码'内的任何同义的突变。第七和第八个数字区分编码区域以外的突变。

[0492] ^c TCR β基因是V12.4_1或V12.4_2

[0493] ^d TCR β基因是V6.2或V6.3

[0494] ^e TCR α基因是V9D.1_1或V9D.1_2

[0495] ^f TCR α基因是J31_1或J31_2

[0496] ^g不规则的TCR识别一个以上的表位

[0497] aa=氨基酸

[0498] 表5:来自抗原hCMVpp65,NY-ESO-I,TPTE,PLAC1的T细胞表位

抗原	表位	氨基酸序列	HLA I / II类限制	序列号
hCMV pp65	aa 117-139, best 117-131	PLKMLNIPSINVHHYPSAAERKH	B*3501	108
	aa 495-503	NLVPMVATV	A*0201	109
	aa 117-139	PLKMLNIPSINVHHYPSAAERKH	DRB1*0701	108
	aa 337-359	VELRQYDPVAALFFDIDLLQR	DRB1*0701	110
NY-ESO-I	aa 92-100	LAMPFATPM	B*3508	111
	aa 93-107	AMPFATPMEAEARR	A*6801	112
	aa 97-111	ATPMEAEARRSLAQ	B*0702	113
	aa 85-99	SRLLFYLAMPFATP	DRB5*0202	114
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNLTIRLTA	DRB1*0401	115
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNLTIRLTA	DRB1*1101	115
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNLTIRLTA	DRB1*1601	115
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNLTIRLTA	DRB3*0201	115
	aa 129-147	SGNLTIRLTAADHRQLQL	DRB5*0202	116
	aa 165-180	CFLPVFLAQPSPGQRR	DRB1*0401	117
aa 121-135	VLLKEFTVSGNLTIRLTA	DRB3*0201	175	
TPTE	aa 185-199	RNIPRWTHLLRLLRL	B*0702	118
	aa 527-535	YPSDFAVEI	B*3501	119
	aa 53-71	SPISESVLARLSKFEVEDA	DRB1*1401	120
	aa 81-95	IKKIVHSIVSSFAFG	DRB1*1501	121
	aa 109-127	ILADLIFTDSKLYPLEYR	DRB1*0701	122
	aa 117-135	DSKLYPLEYRSISLAIAL	DRB1*1501	123
	aa 141-155	VLLRVFVERRQQYFS	DRB1*1301	124
	aa 173-187	DVVYIFFDIKLLRNI	DRB1*1501	125
	aa 177-191	IFFDIKLLRNIPRWT	DRB1*1501	126
	aa 177-195	IFFDIKLLRNIPRWTHLLR	DRB1*1301	127
	aa 177-195	IFFDIKLLRNIPRWTHLLR	DRB5*0202	127
	aa 181-195	IKLLRNIPRWTHLLR	DRB3*0201/2	128
	aa 181-195	IKLLRNIPRWTHLLR	DRB3*0301	128
	aa 217-231	KLIRRRVSENKRRYT	DRB1*1301	129
	aa 217-231	KLIRRRVSENKRRYT	DRB5*0202	129
	aa 221-235	RRVSENKRRYTRDGF	DRB1*1301	130
	aa 269-283	RFLDKKHRNHRYVYN	DRB1*1301	131
	aa 277-291	NHYRVYNLCSEAYD	DRB1*1601	132
	aa 393-411	YVAYFAQVKHLYNWNLPPR	DRB1*1501	133
	aa 405-423	NWNLPPRRILFIKHFIIYS	DRB4*0101	134
	aa 409-423	PPRRILFIKHFIIYS	DRB1*1301	135
	aa 413-427	ILFIKHFIIYSIPRY	DRB1*1501	136
	aa 417-435	KHFIIYSIPRYVRDLKIQI	DRB1*1301	137
	aa 417-435	KHFIIYSIPRYVRDLKIQI	DRB1*1401	137
	aa 453-467	VLDNITTDKILIDVF	DQA1*0102/B1*0602	138
	aa 453-467	VLDNITTDKILIDVF	DQA1*0103/B1*0602	138
	aa 453-467	VLDNITTDKILIDVF	DQA1*0103/B1*0603	138

[0499]

[0500]	aa 497-515	WLHTSFIENNRLYLPKNEL	DRB1*1401	139
	aa 102-110	VLLDVTLLI	A*0201	178
	aa 164-172	AIIVILLV	A*0201	179
	aa 188-196	PRWTHLLRL	B*0702	180
	aa 53-67	SPISESVLARLSKFE	DQA1*0102/DQB1*0602	181
	aa 77-91	YDSKIKKIVHSIVSS	DQA1*0102/DQB1*0602	182
	aa 121-135	YIPLEYRSISLAIAL	DRB1*0701	183
	aa 145-159	VFVERRQQYFSDLFN	DRB1*0701	184
	aa 149-163	RRQQYFSDLFNILDT	DRB1*1501	185
	aa 157-171	LFNILDTAIVILL	DRB1*1501	186
	aa 245-259	RIAMSPSSGRQSF	DQA1*0102/DQB1*0602	187
PLAC1	aa 28-36	VLCSIDWFM	A*0201	172
	aa 30-41, best 31-39	CSIDWFMVTVHP	A*0201	173
	aa 25-43	PMTVLCSIDWFMVTVHPFM	A*0201	196

[0501] 以下显示了获得的T细胞受体序列。下划线表示的序列是CDR序列，其中各T细胞受体链中的第一序列是CDR1，之后是CDR2和CDR3。

[0502] 1.hCMV pp65特异性T细胞受体

[0503] TCR_{CD8}-CMV#1:

[0504] SEQ ID NO:4;>Va1.2 J24_2 C (V->A)

[0505] **MWGAFLLYVSMKMGTTGQNDQPTMTATEGAIVQINCTYQTSGENGLFWYQQH
AGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLKELQMKDSASYLCAVADSWG
KLOFGAGTQVVVTPDIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVY
ITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE
KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0506] SEQ ID NO:5;>Vβ3.1 D2 J2.1 C2 (C->T)

[0507] **MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNPKSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHNSLELGDSAVYFCASSQ
EGLAGASNNEOFFGPGTRTLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG***

[0508] TCR_{CD8}-CMV#4:

[0509] SEQ ID NO:6;>Va3 J43 C

[0510] **MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV
QYPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKPSALVSDSALYFCAS
ASNDMRFGAGTRTLVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0511] SEQ ID NO:7;>Vβ6.5 D1 J1.2 C1 (S->R)

[0512] **MRIGLLCCAALLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWY
RQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEV PNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCAS
SPOTGASENYGYTFGSGTRTLVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG
FFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI
LYEILLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDF***

[0513] TCR_{CD8}-CMV#8:

[0514] SEQ ID NO:8;>Va22 J58 C

[0515] **MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPDDLLOEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQ
NPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSQTTDSGVYFCVVRWETS
GSRLTFGEGTQLTVNPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSV
YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLV
EKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0516] SEQ ID NO:9;>Vβ10.1 D J1.4 C1
**MGTRLFFYVAICLLWAGHRDAEITQSPRHKITETGRQVTLACHQTWNHNNMFWYRQ
DLGHGLRLIHYSYGVODTNKGEVSDGYSVRSNTEDLPLTLESAASSQTSVYFCASSD
PTEKLEFGSGTQLSVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE
[0517] LSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQV
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***

[0518] TCR_{CD8}-CMV#9:

[0519] SEQ ID NO:10;>Vα19 J26 C
**MLTASLLRAVIASICVSSMAQKVTAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDITTYLFWY
KQPPSGELVFLIRNSEFDEONEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDNAVYFCALSE
[0520] GGSYGONFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0521] SEQ ID NO:11;>Vβ13 D2 J2.1 C2 (MLSLPDSA WN->MG)

[0522] **MGTRLLCRVMLCLLGAGSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPPIRHDTVYWYQQ
GPGQDPQFLISEYKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSLELGDALYFCASSL
RDEOFFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVEL
SWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQ
FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0523] TCR_{CD8}-CMV#10:

[0524] SEQ ID NO:12;>Vα24 J49 C
**MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWY
RWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCARN
[0525] TGNQFYFGTGTSLTVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0526] SEQ ID NO:13;>Vβ6.5 D1 J1.2 C1

[0527] **MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYR
QDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCATQ
LATGTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
DHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHF
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***

[0528] TCR_{CD8}-CMV#11:

[0529] SEQ ID NO:14;>Vα16 J36 C
**MKPTLISVLVIFILRGTRAQRVTQPEKLLSVFKGAPVELKCNYSYSGSPELFWYVQYS
RQRLQLLLRHISRESIKGFTADLNKGETSFHLK KPFAQEEDSAMYYCALGWANNLEF
[0530] GTGTRLTVIPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKT
VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFET
DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0531] SEQ ID NO:15;>Vβ25.1 D1 J2.2 C2 (T->G;M->G)

[0532] MGTRLLCYGGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMYWYQ
QDPGMELHLIHYSYGVNSTKGDLSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASTE
GTGHTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
 HVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFR
 CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
 LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0533] TCR_{CD8}-CMV#12:

[0534] SEQ ID NO:16; >Va39 J58 C

[0535] MKLLAMILWLQDLRSLGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVDIETS
GSRLTFGEGTQLTVNPDQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSV
 YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLV
 EKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0537] SEQ ID NO:17; >Vβ9 D2 J2.2 C2 (F->T)

[0538] MGTRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQS
LDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSLELGDALYFCASSAL
GGAGTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
 HVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFR
 CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
 LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0539] TCR_{CD8}-CMV#14:

[0540] SEQ ID NO:18; >Va24 J21 C

[0541] MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNEFYALHWY
RWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCAFIN
FNKFYFGSGTKLVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
 VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL
 VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0542] SEQ ID NO:19; >Vβ3.1 D2 J2.2 C2 (C->T)

[0543] MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFPKSPDKAHLNLHNSLELGDALYFCASSQ
VLGPGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
 VELS W V W N G K E V H S G V S T D P Q P L K E Q P A L N D S R Y C L S S R L R V S A T F W Q N P R N H F R C
 QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
 GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0544] TCR_{CD8}-CMV#15:

[0545] SEQ ID NO:20; >Va12.3 J43 C

[0546] MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAVSLNCTYSNSAFOYFM
WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM
VNNNDMRFVGFAGTRLTVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
 DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
 VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0547] SEQ ID NO:21; >Vβ12.4 D1 J1.4 C1

[0548] MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQT
MMRGGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSKMPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSY
GTYEKLEFGSGTQLSVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
 ELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFR
 CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG
 KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF*

- [0549] TCR_{CD8}-CMV#16:
 [0550] SEQ ID NO:22;>Va13.1_2 J50 C
**MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSA VIKCTYSDSASNYFPWYKQ
 ELGKRPLIIDIRSNVGEKKDQRIA VTLNKTAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAATYDK
 [0551] VIFGPGTSLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD
 KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSF
 ETDTNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***
- [0552] SEQ ID NO:23;>Vβ25.1 J1.3 C1 (TI->GT)
**MGTRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITILECSQTMGHDKMYWYQ
 [0553] QDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASSE
 TSFSGNTIYFGEGSWLT VVEDLNK VFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
 VELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRC
 [0554] QVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
 GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***
- [0555] TCR_{CD4}-CMV#1:
 [0556] SEQ ID NO:24;>Va21 J43 C
**METLLGLLILWLQQLQWVSSKQEV TQIPAALS VPEGENLVLNCSFTDSA IYNLQWFRQ
 DPGKGLTSLLLIOSSOREQTSGRNLASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVKDND
 [0557] MRFGAGTRLTVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI
 TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEK
 SFETDTNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***
- [0558] SEQ ID NO:25;>Vβ3.1 D1 J1.1 C1 (C->T)
**MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYK
 QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGD SA VYFCASSQ
 [0559] EKRGAFFGQGTRLTVVEDLNK VFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE
 LSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQV
 QFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK
 ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***
- [0560] TCR_{CD4}-CMV#3:
 [0561] SEQ ID NO:26;>Va8.6_2 J37_2 C
**MLLLLVP AFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
 YPNQGLQLLLKYLSGSTLVK GINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSSY
 [0562] GSSNTGKLIFGQGTTLQVKPDIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
 DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCD
 VKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***
- [0563] SEQ ID NO:27;>Vβ6.1 D1 J1.2 C1 (I->L)
**MSLGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHNSMYWY
 RQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSR LNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCA
 [0564] SSTAGGRNYGYTFGSGTRLTVVEDLNK VFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
 FPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RN
 HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL
 YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***
- [0565] TCR_{CD4}-CMV#5:
 [0566] SEQ ID NO:28;>Va22 J49 C

[0567] **MKRLGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPDDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQ
NPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAAGSNTGN
QEFYFGTGTSLTVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT
DKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKS
FETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0568] SEQ ID NO:29; >Vβ6.2 D2 J2.3 C2 (G->A)

[0569] **MSLGLLCCAAFSLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLLCAQDMNHEYMYWY
RQDPGMGLRLIHYSVGEGETTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCA
SSSRGYGTDTOYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RN
HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0570] 2.NY-ESO-I-特异性T细胞受体

[0571] TCR_{CD8}-NY#2:

[0572] SEQ ID NO:30; >Va3 J28 C

[0573] **MASAPISMLAMFLTSLGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV
QYPNRGLQFLK YITGDNLVKGSYGF EAEFNK SQT SFHLKKPSALVSDSALYFC AVR P
LYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ
SKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS
CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0574] SEQ ID NO:31; >Vβ20.1_2 J2.3 C2

[0575] **MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGT SVKIECRSLDFOATTFMFWYRQFPKQSL
MLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYIC SARNLPLT
DYOYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQF
YGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT
LYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0576] TCR_{CD8}-NY#5:

[0577] SEQ ID NO:32; >Va24 J3 C

[0578] **MEKNPLAAPLLILWFHLD CVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNEYALHWY
RWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCAS T
SYSSASKIIFGSGTRLSIRPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0579] SEQ ID NO:33; >Vβ7.6 D2 J2.2 C2 (S->R)

[0580] **MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVTKRGQDVALRCDPISGHVSLYWYR
QALGQGPEFLTYFN YEAQQDKSGLPNDRFSAERPEGSISTLTIQRTEQRDSAMYRCAS
SHSSGGAGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY P
DHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHF
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0581] TCR_{CD8}-NY#6:

[0582] SEQ ID NO:34; >Va17 J47_2 C

[0583] **METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALS IQEGENATMNC SYKTSINN LQWYR
QNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRRLRVTLDTSKKSSSLLITASRAADTASYFCATDEY G
NKL VFGAGTILRVKSYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DV
YITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLV
EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0584] SEQ ID NO:35; >Vβ12.3 D2 J2.1 C2 (F->L)

[0585] MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQT
MMRGGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASSY
PGFNEOFFGPGTRRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPHV
 ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQ
 VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
 KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0586] TCR_{CD8}-NY#8:

[0587] SEQ ID NO:36; >Va8.6_2 J9 C (A->V)

[0588] MLLLLVPVFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVKGINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSDO
GTGGFKTIFGAGTRFLVKANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
 SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDV
 KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0590] SEQ ID NO:37; >Vβ28.1 D1 J1.1 C1

[0591] MGIRLLCRVAFCF LA VGLVDVKVTQSSRYLVKRTGKVFLECVQDMDHENMFWYR
QDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIP EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASR
GTVTSSLMNTEAFGQGTRRLTVVEDLNK VFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATG
 FFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP R
 NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI
 LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF*

[0592] TCR_{CD8}-NY#12:

[0593] SEQ ID NO:38; >Va1.1 J23 C

[0594] MWGAFLLYVSMKMGGTAGQSLEQPSEVTAVEGAIVQINCTYQTSGEYGLSWYQQH
DGGAPTFLSYNALDGLEETGRFSSFLSRSDSYGYLLLOELQMKDSASYFCAVRDKOG
GKLIFGQGT ELSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVY
 ITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDV KLVE
 KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0595] SEQ ID NO:39; >Vβ4.1 D2 J2.1 C2 (C->S)

[0596] MGSRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMGMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWY
KQKAKKPPPELMFVYSYEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHALQPEDSALYLCAS
MGKRGGNEOFFGPGTRRLTVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
 DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHF
 RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0597] TCR_{CD8}-NY#13:

[0598] SEQ ID NO:40; >Va5 J33 C

[0599] MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYK
QEPGAGLQLLYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAERG
ODSNYQLI WGAGTKLIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
 SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDV
 KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0600] SEQ ID NO:41; >Vβ5.5_2 D1 J2.5 C2 (PG->TR; C->F)

[0601] MGTRLLFWVLLCLLGAGPVDAGVTQSPHLIKTRGQHVTLRCSPI SGHKS VSWYQQV
LGQGPQFIFQYYEKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSG
WTGRSEGGGAOYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
 YPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RN
 HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
 YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

- [0602] TCR_{CD8}-NY#15:
- [0603] SEQ ID NO:42;>Va12.2_2 J53 C(K->I)
MISLRVLLVILWLQLSWVWSQKQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSOSFFWY
RQYSGKSPELIMS**Y****S****N****G****D****K****E****D****G****R****F****T****A****Q****L****N****K****A****S****Q****Y****V****S****L****L****R****D****S****Q****P****S****D****S****A****T****L****C****A****V****P****Y****Y**
- [0604] **W****S****S****G****S****N****Y****K****L****T****F****G****K****G****T****L****L****T****V****N****P****N****I****Q****N****P****D****P****A****V****Y****Q****L****R****D****S****K****S****S****D****K****S****V****C****L****F****T****D****F****D****S****Q****T****N****V****S**
Q**K****D****S****D****V****Y****I****T****D****K****T****V****L****D****M****R****S****M****D****F****K****S****N****S****A****V****A****W****S****N****K****S****D****F****A****C****A****N****A****F****N****S****I****P****E****D****T****F****F****P****S****P****E****S****S**
S**C****D****V****K****L****V****E****K****S****F****E****T****D****T****N****L****N****F****Q****N****L****S****V****I****G****F****R****I****L****L****L****K****V****A****G****F****N****L****L****M****T****L****R****L****W****S*******
- [0605] SEQ ID NO:43;>Vβ4.1 D2 J2.5 C2(C->S)
- [0606] **M****G****S****R****L****L****C****C****A****V****L****C****L****L****G****A****V****P****I****D****T****E****V****T****Q****T****P****K****H****L****V****M****G****M****T****N****K****K****S****L****K****C****E****Q****H****M****G****H****R****A****M****Y****W****Y**
K**Q****K****A****K****P****P****E****L****M****F****V****S****Y****E****K****L****S****I****N****E****S****V****P****S****R****F****S****P****E****C****P****N****S****S****L****L****N****L****H****L****H****A****L****Q****P****E****D****S****A****L****Y****L****C****A****S****S**
- [0607] **O****S****G****L****E****E****T****O****Y****F****G****P****G****T****R****L****L****V****L****E****D****L****K****N****V****F****P****P****E****V****A****V****F****E****P****S****E****A****E****I****S****H****T****Q****K****A****T****L****V****C****L****A****T****G****F****Y****P****D**
H**V****E****L****S****W****W****V****N****G****K****E****V****H****S****G****V****S****T****D****P****Q****L****K****E****Q****P****A****L****N****D****S****R****Y****C****L****S****S****R****L****R****V****S****A****T****F****W****Q****N****P****R****N****H****F****R**
C**Q****V****Q****F****Y****G****L****S****E****N****D****E****W****T****Q****D****R****A****K****P****V****T****Q****I****V****S****A****E****A****W****G****R****A****D****C****G****F****T****S****E****S****Y****Q****Q****G****V****L****S****A****T****I****L****Y****E****I****L**
L**G****K****A****T****L****Y****A****V****L****S****A****L****V****L****M****A****M****V****K****R****K****D****S****R****G*******
- [0608] TCR_{CD4}-NY#1:
- [0609] SEQ ID NO:44;>Va22 J20 C(Donor SNP N->K)
- [0610] **M****K****R****I****L****G****A****L****L****S****A****Q****V****C****C****V****R****G****I****Q****V****E****Q****S****P****P****D****L****I****L****Q****E****G****A****N****S****T****L****R****C****N****F****S****D****S****V****N****N****L****Q****W****F****H****Q**
N**P****W****G****Q****L****I****N****L****F****Y****P****S****G****T****K****O****N****G****R****L****S****A****T****T****V****A****T****E****R****Y****S****L****L****Y****I****S****S****Q****T****D****S****G****V****F****C****A****V****N****D****Y****K****L****S**
F**G****A****G****T****T****V****T****V****R****A****N****I****Q****K****P****D****P****A****V****Y****Q****L****R****D****S****K****S****S****D****K****S****V****C****L****F****T****D****F****D****S****Q****T****N****V****S****Q****S****K****D****S****D****V****Y****I****T****D**
K**T****V****L****D****M****R****S****M****D****F****K****S****N****S****A****V****A****W****S****N****K****S****D****F****A****C****A****N****A****F****N****S****I****P****E****D****T****F****F****P****S****P****E****S****S****C****D****V****K****L****V****E****K****S****F****E****T****D****T****N****L****N****F****Q****N****L****S****V****I****G****F****R****I****L****L****L****K****V****A****G****F****N****L****L****M****T****L****R****L****W****S*******
- [0611] SEQ ID NO:45;>Vβ9 D1 J1.1 C1(F->T)
- [0612] **M****G****T****R****L****L****C****C****V****A****F****C****L****L****G****A****G****P****V****D****S****G****V****T****Q****T****P****K****H****L****I****T****A****T****G****Q****R****V****T****L****R****C****S****P****R****S****G****D****L****S****V****Y****W****Y****Q****Q****S**
L**D****Q****L****Q****L****I****Q****Y****N****G****E****E****R****A****K****N****I****L****E****R****F****S****A****Q****Q****F****D****L****H****S****E****L****N****S****S****L****E****L****G****D****S****A****L****Y****F****C****A****S****S****P****G****S**
V**S****G****T****T****E****A****F****G****Q****G****T****R****L****T****V****E****D****L****N****K****V****F****P****P****E****V****A****V****F****E****P****S****E****A****E****I****S****H****T****Q****K****A****T****L****V****C****L****A****T****G****F****F****P****D****H**
V**E****L****S****W****W****V****N****G****K****E****V****H****S****G****V****S****T****D****P****Q****L****K****E****Q****P****A****L****N****D****S****R****Y****C****L****S****S****R****L****R****V****S****A****T****F****W****Q****N****P****R****N****H****F****R****C**
Q**V****Q****F****Y****G****L****S****E****N****D****E****W****T****Q****D****R****A****K****P****V****T****Q****I****V****S****A****E****A****W****G****R****A****D****C****G****F****T****S****V****S****Y****Q****Q****G****V****L****S****A****T****I****L****Y****E****I****L****L**
G**K****A****T****L****Y****A****V****L****S****A****L****V****L****M****A****M****V****K****R****K****D****F*******
- [0613] TCR_{CD4}-NY#3:
- [0614] SEQ ID NO:46;>Va12.3 J54 C
- [0615] **M****M****K****S****L****R****V****L****L****V****I****L****W****L****Q****L****S****W****V****W****S****Q****K****Q****K****E****V****E****Q****D****P****G****P****L****S****V****P****E****G****A****I****V****S****L****N****C****T****Y****S****N****S****A****F****O****Y****F****M****S**
W**Y****R****Q****S****R****K****G****P****E****L****L****M****Y****T****Y****S****S****G****N****K****E****D****G****R****F****T****A****Q****V****D****K****S****S****K****Y****I****S****L****F****I****R****D****S****Q****P****S****D****S****A****T****L****C****A****M****S**
S**K****G****A****O****K****L****Y****F****G****Q****G****T****R****L****T****I****N****P****N****I****Q****N****P****D****P****A****V****Y****Q****L****R****D****S****K****S****S****D****K****S****V****C****L****F****T****D****F****D****S****Q****T****N****V****S****Q****S****K****D****S****D****V****Y****I****T****D****K****T****V****L****D****M****R****S****M****D****F****K****S****N****S****A****V****A****W****S****N****K****S****D****F****A****C****A****N****A****F****N****S****I****P****E****D****T****F****F****P****S****P****E****S****S****C****D****V****S**
K**L****V****E****K****S****F****E****T****D****T****N****L****N****F****Q****N****L****S****V****I****G****F****R****I****L****L****L****K**

[0620] **MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSEGALVLLRCNYSSSVPPYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGF~~AEFK~~SETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSR
ANFGNEKLTFTGTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP~~ESS~~CDV
KLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS***

[0621] SEQ ID NO:141;>Vβ4.1 D1 J1.5 C1 (GCKL→SNQV)

[0622] **MSNQVLCCA~~V~~LCLLGA~~V~~PIDTEVTQTPKHLV~~M~~GMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWY
KQKAKKPP~~E~~LMFVYSYEKLSINESVPSRFSPECPNSSLLNLHLHALQPEDSALYLCASS
ODPRGGPOHFGDGTRLSILEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQ~~N~~PRNHFR~~C~~
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPV~~T~~QIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMV~~K~~RKDF***

[0623] TCR_{CD4}-NY#7:

[0624] SEQ ID NO:142;>Va8.6_2 J13_2 C

[0625] **MLLLLVP~~A~~FQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVKGINGF~~AEFN~~KSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSKS
GGYOKVTFGTGTLQVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP~~ESS~~CDV~~K~~
LVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS***

[0626] SEQ ID NO:143;>Vβ20.1 D2 J2.5 C2

[0627] **MLLLLLLGP~~G~~SGLGA~~V~~VSQHP~~S~~WVICKSGTSVKIECRSLDFOATTMFWYRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAAPGLA
GGOGGSOYFGPGTRLLVLEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQ~~N~~PRNHFR~~C~~
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPV~~T~~QIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMV~~K~~RKDSRG***

[0628] TCR_{CD4}-NY#10:

[0629] SEQ ID NO:144;>Va9.2_3 J42 C

[0630] **MNYSPLVSLLLLLGRTRGDSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQY
PGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETT~~S~~FHLEKGSVQVSDSAVYFCARAVN
YGGSOGNLIFGKGTKLSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP~~ESS~~CD
VKLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS***

[0631] SEQ ID NO:145;>Vβ7.9_3 D2 J2.7 C2 (S→R)

[0632] **MGTRLLCWMALCLL~~G~~ADHADTGV~~S~~QDPRHKITKRGQNVTFRCDP~~I~~SEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFONEAOLEKSRLSDRFS~~A~~ERP~~K~~GSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCAS
SLGHEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV
ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQ~~N~~PRNHFR~~C~~
VQFYGLSENDEWTQDRAKPV~~T~~QIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSALVLMAMV~~K~~RKDSRG***

[0633] TCR_{CD4}-NY11:

[0634] SEQ ID NO:146;>Va8.1 J23 C

[0635] **MLLLLPV~~L~~GMIFALRDARAQSVSQHNHHVILSEAASLELGCNYSYGGTVNLFWYVQ
YPGQHLQLLLKYFSGDPLVKG~~I~~GFEABFIKSKFSFNL~~R~~KPSVQWSDTAEYFCAV~~N~~RR
TGNOGGKLI~~F~~GQGT~~E~~LSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP~~ESS~~CD
VKLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS***

[0636] SEQ ID NO:147;>Vβ11.2 D1 J1.2 C1

[0637] MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIKQRQSVAFWCNPISGHATLYWYQOI
LGQGPKLLIQFONNGVVDSDQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSL
GPYIDGAGCTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
 DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
 RNFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF*

[0638] TCR_{CD4}-NY#13:

[0639] SEQ ID NO:148;>Va21_2 J24_2 C

[0640] METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTVQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSATYNLQWFRQ
DPGKGLTSLLLIOSSOREQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVPTDS
WGKLOFGAGTQVVVTPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSD
 VYITDKTVLDMRSMDFKNSNAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKL
 VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0642] SEQ ID NO:149;>Vβ7.9_3 D1 J2.3 C2(S→R)

[0643] MGTRLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFONEAOLEKSRLSDRFSAERPKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCAS
SSKLTGIEGTDTOYFGPGTRLTVLEDLNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT
 GFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
 RNFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSAT
 ILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG*

[0644] TCR_{CD4}-NY#16:

[0645] SEQ ID NO:150;>Va8.4_3 J10 C

[0646] MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSEGALVLLRCNYSSSVPPYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVKK
GGGNKLTFGTGTQLKVELNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
 SDVYITDKTVLDMRSMDFKNSNAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDV
 KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0647] SEQ ID NO:151;>Vβ20.1 D1 J1.5 C1

[0648] MLLLLLLPGPSGLGAVVSQHPSVVICKSGTSVKIECRSLDFOATTMFWYRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSATGPSE
HOPOHFGDTRLSIEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS
 WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
 RNFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT
 LYAVLVSALVLMAMVKKRDF*

[0649] TCR_{CD4}-NY#14:

[0650] SEQ ID NO:176;>Va8.4_3 J37_2 C

[0651] MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSEGALVLLRCNYSSSVPPYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSK
GSSNTGKLIFGQTTLQVKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
 DSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSNAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCD
 VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0652] SEQ ID NO:177;>Vβ3.1 D2 J1.3 C1

[0653] MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSO
DPGGAGNTIYFGEGSWLTVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFF
 DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
 RNFHRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF*

[0654] 3.TPTE特异性T细胞受体:

[0655] TCR_{CD8}-TPT#3:

[0656] SEQ ID NO:48;>Va27 J16 C

**MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPG
EGPVLLVTVVTTGGEVKKLRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGAOGOK
LLFARGTMLKVDLNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYI
TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEK
SFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0658] SEQ ID NO:49;>Vβ7.9 D2 J2.2 C2

**MGTRLLCWMALCLLGADHADTGVSONPRHKITKRGQNVTFRCDPSEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFONEAOLEKSRLLSDRFSAERPCKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCAS
SHLAGGNTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0660] TCR_{CD8}-TPT#35:

[0661] SEQ ID NO:50;>Va19 J17 C

**MLTASLLRAVIASICVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDITYYLFWY
KOPPSGELVFLIRNSEFDEONEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDASAVYFCALIE
AAAGNKLTFGGGTRVLVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0663] SEQ ID NO:51;>Vβ12.4 D2 J2.7 C2 (L->F)

**MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQT
MMRGGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCAGSL
RLAGAAEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
HVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0665] TCR_{CD4}-TPT#4:

[0666] SEQ ID NO:52;>Va14/DV4 J48 C

**MSLSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCYDTS DPSYGLFWY
KOPSSGEMIFLIYOGSYDOQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAT
ASNFGNEKLTFGTGTRLTIIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0668] SEQ ID NO:53;>Vβ29.1 D1 J1.2 C1

**MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVMTMMFWYRQQPGQSL
TLIATANOGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVDRDREDGY
TFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVW
NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
ENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVVSALVLMAMVKRKDF***

[0670] TCR_{CD4}-TPT#5:

[0671] SEQ ID NO:54;>Va38.2/DV8 J40 C

**MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPMSVQEAETVTLSCYDTS ESDYYLFWY
KOPPSRQMLVIRQEA YKQONATENRFSVNFQKA AKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAY**

- [0673] **SRTSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS**
KDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSC
DVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*
- [0674] SEQ ID NO:55; >Vβ4.2 D2 J2.7 C2 (GCRL->SNQV)
- [0675] **MSNQVLCCA VLCLLGAVPMETGVTQTPRHLVMGMTNKKSLKCEQHLGHNAMYWY**
KQSAKKPLELMFVYNEKEQOTENNSVPSRFSPECNSSHFLHLHTLQPEDSALYLCAS
SOEISGSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNH
FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*
- [0676] TCR_{CD4}-TPT#6:
- [0677] SEQ ID NO:56; >Vα12.3 J35 C
- [0678] **MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKQVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFOYFM**
WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM
SAVSFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS
KDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSC
DVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*
- [0679] SEQ ID NO:57; >Vβ5.4 D1 J1.3 C1 (PG->TR)
- [0680] **MGTRLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPHLLIKTRGQQTLCRSSQSGHNTVSWYQQ**
ALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSELNVNALELDDSAALYLCASSE
GENTIYFGGSWLT VVEDLNK VFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE
LSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQV
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF*
- [0681] TCR_{CD4}-TPT#8:
- [0682] SEQ ID NO:58; >Vα38.1 J45 C
- [0683] **MTRVSLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYLFW**
YKQPPSRQMILVIRQEAAYKQONATENRFSVNFQKAAKSFSKISDSQLGDTAMYFCA
FMKHPSGGGADGLTFGKGTHLIQPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN
VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*
- [0684] SEQ ID NO:59; >Vβ3.1 D1 J2.7 C2 (C->T)
- [0685] **MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYK**
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETV PNRFS PKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSH
ERGGAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*
- [0686] TCR_{CD4}-TPT#11:
- [0687] SEQ ID NO:60; >Vα17 J27 C
- [0688] **METLLGVSLVILWLQARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCSYKTSINNLQWYR**
QNSGRGLVHLILRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSLLITASRAADTASYFCAGYNT
NAGKSTFGDGTTLTVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*
- [0689] SEQ ID NO:61; >Vβ6.6_2 D1 J2.3 C2 (IS->LG)
- [0690] **MSLGLLCCAAFPLLWAGPVNAGVTQTPKFRILKIGQSMTLQCAQDMNHNYMYWYR**
QDPGMGLKLIY SVGAGITDKGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLELAAPSQTSVYFCASS

[0691] **FGOVWADTOYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY**
PDHVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH
FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0692] TCR_{CD4}-TPT#13:

[0693] SEQ ID NO:62;>Va20_2 J29 C

[0694] **MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFW**
YRQHPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVOAS
NSGNTPLVFGKGTLSVIANIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0695] SEQ ID NO:63;>VB19 D2 J2.1 C2

[0696] **MSNQVLCCVVLFCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMYWYR**
QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASS
APHORGTNEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
PDHVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH
FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0697] TCR_{CD4}-TPT#17:

[0698] SEQ ID NO:64;>Va29/DV5 J49 C

[0699] **MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQKNDQVQKQNSPSSLVQEGRISILNCDYTNSME**
DYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHIVPSQPGDSAVYF
CAASPNTGNOFYFGTGTSLVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0700] SEQ ID NO:65;>VB7.2 D1 J2.7 C2

[0701] **MGTRLLFWVAFCLLGADHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDELRCDPISGHTALYWYRQ**
SLGQGLEFLIYFOGNSAPDKSGLPSDRFSAERTGGSVSTLTIQRTQQEDSAVYLCASSL
TGGPYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
VELSWWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0702] TCR_{CD4}-TPT#27:

[0703] SEQ ID NO:66;>Va13.1_2 J45 C (Donor SNP N->K)

[0704] **MTSIRAVFIFLWLQDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWYKQ**
ELGKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIA VTLNKTAKHFS LHITETQPEDSAVYFCAALYSGG
GADGLTFGKGTHLIQPYIQKDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

[0705] SEQ ID NO:67;>VB19 D1 J1.1 C1

[0706] **MSNQVLCCVVLFCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMYWYR**
QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSI
GGGVNTEAFGQGTTLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD
HVELSWWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
LKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF*

[0707] TCR_{CD4}-TPT#33:

[0708] SEQ ID NO:68;>Va29/DV5 J42 C (Donor SNP N->K)

[0709] **MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQKNDQVQKQNSPSSLVQEGRISILNCDYTNSME
DYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHVPSQPGDSAVYF
CAARSYGGSGGNLJFGKGTKLSVKPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN
VSQKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0710] SEQ ID NO:69;>Vβ24.1 D2 J2.1 C2

[0711] **MASLLFFCGAFHLLGTGSMADVTQTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQ
DPGLGLRLIYYSEVDKDKINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLSAIPNQATALYFCATSDT
GTSRNEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRC
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0712] TCR_{CD4}-TPT#38:

[0713] SEQ ID NO:70;>Va39 J18 C (Donor SNP N->K)

[0714] **MKKLLAMILWLQDLRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVGFERG
STLGRLYFGRGTQTLVWPDIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0715] SEQ ID NO:71;>Vβ5.5_2 D1 J1.4 C1 (PG->TR)

[0716] **MGTRLLCWVLLCCLLGAGPVDAGVTQSPHTLIKTRGQHVTLRCSPI SGHKS VSWYQQ
VLGQGPQFIFQYYEKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASS
WGOGNEKLF GSGTQLSVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRC
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***

[0717] TCR_{CD4}-TPT#42:

[0718] SEQ ID NO:72;>Va25 J10 C

[0719] **MLLITSMVLVWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTL SNIQWYKQR
PGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAGSTGG
GNKLTFGTGTQLKVELNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0720] SEQ ID NO:73;>Vβ7.8 D2 J2.7 C2 (GTR->DIW;L->V)

[0721] **MDIWLVCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISGHVSLFWYQ
QALGQGPEFLTYFONEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTOQEDSAVYLCAS
SDFYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPHV
ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0722] TCR_{CD4}-TPT#45:

[0723] SEQ ID NO:74;>Va13.2 J23 C

[0724] **MAGIRALFMYLWLQLDWVSRGESVGLHLP TLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYK
QESGKGPQFIIDIRSNMDKROGQRTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFC AETRO
GGKLJFGQGTLSVKPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV
YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***

[0726] SEQ ID NO:75;>Vβ20.1 D1 J1.2 C1 (ISLLPGSLAG missing following GPG)

[0727] **MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGT^{SV}KIECRSLDFOATTMFWYRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAPPGVT
VRAYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP^{RNH}FRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSALVLMAMV^{KR}KDF***

[0728] TCR_{CD4}-TPT#48:

[0729] SEQ ID NO:76;>Va38.2/DV8 J42 C

[0730] **MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSOPEMSVQEAETVTLSC^{TYD}TSESDYYLFWY
KOPPSRQMLVIRQEA^{YK}QONATENRFSVNFQKA^{AKS}FSLKISDSQLGDAAMYFCAY
RNYGGSOGNLI^{FG}GKTKLSVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL^{SV}IGFRILLK^{VAG}FNLLMTLRLWSS***

[0731] SEQ ID NO:77;>Vβ28 D1 J1.1 C1

[0732] **MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGKVFLECVQDMDHENMFWYR
QDPGLGLRLIYFSYDV^{KM}KEKGDIP^EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASN
RLNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP^{RNH}FRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSALVLMAMV^{KR}KDF***

[0733] TCR_{CD4}-TPT#49:

[0734] SEQ ID NO:78;>Va38.1 J49 C

[0735] **MTRVSLWAVVSTCLESGMAQTVTQSOPEMSVQEAETVTLSC^{TYD}TSEN^{NY}YLFW
YKOPPSRQMLVIRQEA^{YK}QONATENRFSVNFQKA^{AKS}FSLKISDSQLGDTAMYFCA
FMKNTGNOFYFGTGTSLVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS
KSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP^{ESS}C
DVKLVEKSFETDTNLNFQNL^{SV}IGFRILLK^{VAG}FNLLMTLRLWSS***

[0736] SEQ ID NO:79;>Vβ19 D2 J2.2 C2

[0737] **MSNQVLCCVVL^CFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSC^{EQN}L^{NH}DAMYWYR
QDPGQGLRLIYYSOIV^NDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASR
RLDGLGIGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP^{RNH}F
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMV^{KR}KDSRG***

[0738] TCR_{CD4}-TPT#51:

[0739] SEQ ID NO:80;>Va13.1_2 J53 C

[0740] **MTSIRAVFIFLWLQDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSA^{VIK}CTYS^{DS}AS^{NY}FPWYKQ
ELGKRPQLIIDIRSNVGEK^{KD}QRIAVTLNKTAKHFS^{LH}ITETQPEDSAVYFCAALS^{GG}S
NYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP^{ESS}CDVKL
VEKSFETDTNLNFQNL^{SV}IGFRILLK^{VAG}FNLLMTLRLWSS***

[0741] SEQ ID NO:81;>Vβ14 D1 J1.1 C1

[0742] **MVSRLLSLVSLCLLGA^{KH}EAGVTQFP^{SH}SVIEKGQTVTLRCDPIS^{GH}DNLYWYRRV
MGKEIK^{FL}LHFV^{KES}KQDESGMPN^RFLAERTGGTYSTLKVQPAELED^{SG}VYFC^{AS}S
OENTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP^{RNH}FRC
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMV^{KR}KDF***

[0743]

- [0744] TCR_{CD4}-TPT#52:
- [0745] SEQ ID NO:82;>Va8.3 J54 C(Additional MA)
**MAMLLELIPLLGIHFVLRRTARAQSVTQPDIIHITVSEGASLELRCNYSYGATPYLFWYV
 QSPGQGLQLLLKYFSGDTLVQGIKGFEAFFKRSQSSFNLRKPSVHWSDAAEYFCAYG
 AOGAOKLVFGQGTRLTINPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
 DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
 VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0746]
- [0747] SEQ ID NO:83;>Vβ6.1 D2 J2.7 C2(I->L)
**MSLGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWY
 RQDPGMGLRLIYYSAEGTTDKGEVPGNYNVSRNLKREFSLRLESAAAPSQTSVYFCA
 SSEAGGSSFEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
 PDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
 RNFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
 ILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG***
- [0748]
- [0749] TCR_{CD4}-TPT#54:
- [0750] SEQ ID NO:84;>Va9.2 J23 C
**MNYSPLVSLILLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQY
 PGEGLQLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTTFHLEKGSVQVSDSAVYFCALGRG
 KLIFGQGTLSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI
 TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEK
 SFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0751]
- [0752] SEQ ID NO:85;>Vβ20.1 D1 J1.1 C1(ISLLPGSLAG missing following GPG)
**MLLLLLLPGSGGLGAVVSQHPSWVICKSGTQSVKIECRSLDFOATTMFWYRQFPKQS
 LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAPEDSSFYICSAVSDSL
 EAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW
 WVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
 RNFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL
 YAVLVSALVLMAMVKKRDF***
- [0753]
- [0754] TCR_{CD4}-TPT#55:
- [0755] SEQ ID NO:86;>Va38.2/DV8 J34 C
**MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESDYYLFWY
 KOPPSRQMLVIRQEA~~Y~~KOONATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAY
 R~~S~~AVYNTDKLIFGTGTRLTQVFPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ
 SKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS
 CDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0756]
- [0757] SEQ ID NO:87;>Vβ5.1 J2.1 C2
**MGSRLLCWVLLCCLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHR~~S~~VS~~W~~YQQT
 PGQGLQFLFEYFSETORNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSES
 SYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVE
 LSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNP
 RNFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK
 ATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG***
- [0758]
- [0759] TCR_{CD4}-TPT#57:
- [0760] SEQ ID NO:88;>Va8.1 J27 C

[0761] MLLLIPVLMIFALRDARAQSVSQHNHHVILSEAASLELGCNYSYGGTVNLFWYVQ
YPGQHLQLLKYFSGDPLVKGIKGFEAEFIKSKFSFNLRKPSVQWSDTAEYFCV
DNAGKSTFGDGTTLTVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0762] SEQ ID NO:89;>Vβ5.1 D2 J2.7 C2

[0763] MGRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHR
SVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASRGE
PSSYEOYFGPGTRLT
VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV
ELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQPNRHFRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0764] TCR_{CD4}-TPT#59:

[0765] SEQ ID NO:90;>Vα39 J49 C

[0766] MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFC
AVDNEE
YFGTGTSLTVIPNIQNPDP
AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD
KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSF
ETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0767] SEQ ID NO:91;>Vβ7.9_3 D2 J2.4 C2 (S->R)

[0768] MGTRLLCWALCCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDP
ISEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFONEAQLEKSRLLSDRFSAERP
KGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCAS
LLGAGNIOYFGAGTRLSVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
DHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQPNRHF
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0769] TCR_{CD4}-TPT#67:

[0770] SEQ ID NO:92;>Vα12.3 J9 C

[0771] MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQDPGPLSVPEGAI
VLNCTYSNSAFOYFM
WYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAL
YTGGEKTI
FGAGTRLFVKANIQNPDP
AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0772] SEQ ID NO:93;>Vβ5.1 D2 J2.7 C2

[0773] MGRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHR
SVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSEM
GTEOYFGPGTRLT
VTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVEL
SWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQPNRHFRCQVQ
FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

[0774] TCR_{CD4}-TPT#76:

[0775] SEQ ID NO:94;>Vα8.3 J57 C

[0776] MLELIPLLGIHFVLR
TARAQSVTQPDIIHITVSEGASLELRCNYSYGATPYLFWYVQSP
GQGLQLLKYFSGDTLVQGIKGFEAEFKRSQSSFNLRKPSVHWSDAEYFC
AVGAFT
RGGSEKLVFGKGMKLT
VNPYIQNPDP
AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

[0778] SEQ ID NO:95;>V19 D2_2 J2.7 C2

[0779] **MSNOVLCCVVLFCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCEQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCATG
SYVGYEYOYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0780] TCR_{CD4}-TPT#77:

[0781] SEQ ID NO:96;>Va14/DV4_3 J50 C

[0782] **MSLSLLKVVVTASLWLGPGIAQKITQTPGMFVQEKEAVTLDCTYDTS~~DP~~SYGLFWY
KQPSSGEMIFLIYOGSYDOONATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAM
REGLAKTSYDKVIFGPGTSLVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0783] SEQ ID NO:97;>Vβ20.1 D2 J2.2 C2 (ISLLLPGSLAG is missing following GPG)

[0784] **MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGT~~SV~~KIECRSLDFOATTMFWYRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAPGTGH
SAGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPHVE
LSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0785] TCR_{CD4}-TPT#78:

[0786] SEQ ID NO:98;>Va8.6_2 J21 C

[0787] **MLLLLVPFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVKGINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVGN
NENKFFYFGSGTKLNVPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
CDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0788] SEQ ID NO:99;>Vβ1 D1 J1.6_2 C1 (L->I)

[0789] **MDIWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLFYFYWYRQI
LGQKVEFLVSFYNNIEJSEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSPV
GGYNSPLHFNGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***

[0790] TCR_{CD4}-TPT#79:

[0791] SEQ ID NO:100;>Va38.2/DV8 J39 C

[0792] **MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTS~~ES~~DYYLFWY
KQPPSRQMILVIROEAYKQONATENRFSVNFQKA AKSFLKISDSQLGDAAMYFCAY
RSYNAGNMLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0793] SEQ ID NO:101;>Vβ5.1 D2 J2.1 C2

[0794] **MGSRLCLVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRVSWSYQQT
PGQGLQFLFEYFSETORNKGNFGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSDI
SGGGGEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***

[0795]

- [0796] TCR_{CD4}-TPT#82:
- [0797] SEQ ID NO:102;>Va38.2/DV8 J39 C
**MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESDDYYLFWY
KOPPSRQMLVIROEAYKQONATENRFSVNFQKAAKSFSCLKISDSQLGDAAMYFCAY
[0798] RSAGLLLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0799] SEQ ID NO:103;>Vβ19 D1 J2.7 C2
**MSNQVLCCVVLFCFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCSQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDIAGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASS
[0800] KAPGOGNTOGWEOYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA
TGFYPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN
PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA
TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***
- [0801] TCR_{CD4}-TPT#87:
- [0802] SEQ ID NO:104;>Va39 J31 C
**MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVDMW
[0803] NNNARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0804] SEQ ID NO:105;>Vβ5.1 J2.6 C2
**MGSRLCWLCLLGGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSSVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETORNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSLA
[0805] OSGANVLTFGAGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
VELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***
- [0806] TCR_{CD4}-TPT#91:
- [0807] SEQ ID NO:106;>Va20_2 J53 C
**MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFW
YRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVLGG
[0808] SNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPSSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0809] SEQ ID NO:107;>Vβ6.1D1 J2.7 C2 (I->L)
**MSLGLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWY
RQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSRNLNKRFLRLESAAPSQTSVYFCAI
[0810] SRDSYEOYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPYDH
VELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG***
- [0811] TCR_{CD8}-TPT#35/2:
- [0812] SEQ ID NO:188;>Va19 J17 C

- [0813] **MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYLFWY
KOPPSGELVFLIRNSFDEONEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALIE
AAAGNKLTFGGGTRVLVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0814] SEQ ID NO:189; >Vβ6.2 oder Vβ6.3 D1 J1.2 C1 (A→V)
- [0815] **MSLGLLCCGVFSLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMILLCAQDMNHEYMYWY
RQDPGMGLRLIHYSVGEGETTAKGEVDPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCA
SSDGYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***
- [0816] TCR_{CD4}-TPT#9:
- [0817] SEQ ID NO:190; >Va23/DV6 J49 C
- [0818] **MDKILGASFLVLWLQLCWVSGQKQEKSDQQQVKQSPQSLIVQKGGISIINCAYENTA
EDYFPWYQQFPKGPALLIAIRPDVSEKKEGRFTISFNKSAKQFSLHIMDSQPQGSATY
FCAASEYTGNOEYFGTGTSLTVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV
SQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0819] SEQ ID NO:191; >Vβ3.1 D1 J1.2 C1 (C→T)
- [0820] **MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVFNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDASVYFCASSO
EALGGGYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
DHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNH
RCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***
- [0821] TCR_{CD4}-TPT#48/2:
- [0822] SEQ ID NO:192; >Va8.3 J43 C (E→V)
- [0823] **MLLVLIPLLGIFVLRRTARAQSVTQPDHITVSEGLSLELRCNYSYGATPYLFWYVQSP
GQGLQLLKYFSGDTLVQGIKGFEEAFKRSQSSFNLRKPSVHWSDAEYFCVAVGAYD
MRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI
TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEK
SFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***
- [0824] SEQ ID NO:193; >Vβ28 D1 J1.1 C1
- [0825] **MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKTQSSRYLVKRTGKVFLECVQDMDHENMFWYR
QDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCA
SNRLNTEAFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
ELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPARNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF***
- [0826] 4. PLAC1 特异性 T 细胞受体
- [0827] TCR_{CD8}-mPL#2:
- [0828] SEQ ID NO:152; >Va6D.6_5 J33 C (DFS oder DSS→NSF)
- [0829] **MNSFPGFVAVILLILGRTHGDSVTQTEGQVTVSESKSLIINCTYSATSIGYPNLFWYV
YPGEGLQLLKVTAGOKGSSRGFEATYNKEATSFHLQKASVQESDSAVYYCALSDS
NYQLIWGSGTKLIKPDIONPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFI
TDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTKSFE
TDMNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

- [0830] SEQ ID NO:153;>V β 2 D1 J1.3 C1
MGSIFLSCLAVCLLVAGPVDPKIIQKPKYLVAVTGSEKILICEQYLGHNAMYWYRQS
AKKPLEFMFSYSYOKLMDNQTASSRFQPQSSKKNHLDLQITALKPDDSATYFCASSP
DNSGNTLYFGEGSRLIVVEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
 [0831] **VELSWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQF**
HGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL
YAVLVSTLVVMAMVKKNS*
- [0832] TCR_{CD8}-mPL#8:
 [0833] SEQ ID NO:154;>Va9D.1_1 or V9D.1_2 J12 C(L→F)
MLLVFISFLGIHFFLDVQQTQTVSQSDAHVTVFEGDSVELRCNYSYGGSIYLSWYIQHH
GRGLQFLLKYYSGNPVVQGVNGFKAEFKSDSSFHLRKASVHWSDSA VYFC AVSAG
 [0834] **GKVVVFGSGTRLLVSPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT**
FITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF
ETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*
- [0835] SEQ ID NO:155;>V β 5 D2 J2.1 C2
MSCRLLLYVSLCLVETALMNTKITQSPRYLILGRANKSLECEQHLGHNAMYWYKQS
AEKPELMFLYNLKLIRNETVPSRFIPECPDSSKLLHISAVDPEDSAVYFCASSPGG
 [0836] **AEOFFGPGTRTLVLEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS**
WVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKNS*
- [0837] TCR_{CD8}-mPL#9:
 [0838] SEQ ID NO:156;>Va4D.4_2 J44 C(Q→E)
MERNLGA VLGILWVQICWVRGDQVEQSPSALSHEGTGSALRCNFTTMRVAVQWFQ
QNSRGSNLNLFYLAGSTKENGRLKSTFNKESYSTLHIRDAQLEDSTYFCAAPFVIGS
 [0839] **GGKLT LGAGTRLQVNLDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT**
FITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF
ETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*
- [0840] SEQ ID NO:157;>V β 2 D2 J2.7 C2
MGSIFLSCLAVCLLVAGPVDPKIIQKPKYLVAVTGSEKILICEQYLGHNAMYWYRQS
AKKPLEFMFSYSYOKLMDNQTASSRFQPQSSKKNHLDLQITALKPDDSATYFCASSQ
 [0841] **DGWGYEQYFGPGTRTLVLEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPD**
HVELSWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQV
QFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSGLVLMAMVKKNS*
- [0842] TCR_{CD8}-mPL#11:
 [0843] SEQ ID NO:158;>Va6D.6_2 J9_2 C(DF→NS)
MNSSPGFVAVILLILGRTHGDSVTQTEGPVTVSESESLIINCTYSATSIAYPNLFWYVR
 [0844] **YPGEGQLQLLKVITAGOKGSSRGFEATYNKETTSTFHLQKASVQESDSAVYYCALGLG**
YKLTFTGTGTSLLVDPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFI
 [0845] **TDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF**
TDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*
- [0846] SEQ ID NO:159;>V β 2 D1 J1.3 C1

- [0847] **MGSIFLSCLAVCLLVAGPVPDKIIQKPKYLVAVTGSEKILICEQYLGHNAMYWYRQS
AKKPLEFMFSYSYOKLMDNQTAASSRFQPQSSKKNHLDLQITALKPDSSATYFCASSG
DNSGNTLYFGEGRLLIVVEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQF
HGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL
YAVLVSTLVVMAMVKKRNS***
- [0848] TCR_{CDS}-mPL#12:
- [0849] SEQ ID NO:160;>Va4D.4_2 J27 C(Q→E)
- [0850] **MERNLGAVLGILWVQICWVRGDQVEQSPSALSHEGTGSALRCNFTTMRVQWFQ
QNSRGSLLNFYLA~~SGTK~~ENGRLLKSTFNKESYSTLHIRDAQLEDSGTYFCAAVNTNT
GKLTFGDGTVLTVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFI
TDKTVLDMKAMD~~SKS~~NGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFE
TDMNLNFQNL~~SVM~~GLRILLK~~VAGFN~~LLMTLRLWSS***
- [0851] SEQ ID NO:161;>Vβ30 D1 J2.2 C2
- [0852] **MWTFLLLWSQGSVFSVLLYQKPNRDICQSGTSLKIQCVADSOVVS~~MF~~WYQQFQEQ
SLMLMATANEGSEA~~TY~~ESGFTKDKFPISRPNLTFSTLTVNNARPGDSSYFCSSRTPNT
GOLYFGE~~GSKL~~TVLEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKKNS***
- [0853] TCR_{CDS}-mPL#14:
- [0854] SEQ ID NO:162;>Va9D.1_2 J12 C
- [0855] **MLLVLSIFLGIHFFLDVQTQTVSQSDAHVTVFEGDSVELRCNYSYGGSIYLSWYIQHH
GHGLQFLLKYYS~~GNPV~~VQGVNGFEAEFSKSDSSFHLRKASVHWSDSA~~VY~~FCAVSSG
GYKVVFGSGTRLLVSPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT
FITDKTVLDMKAMD~~SKS~~NGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF
ETDMNLNFQNL~~SVM~~GLRILLK~~VAGFN~~LLMTLRLWSS***
- [0856] SEQ ID NO:163;>Vβ5 D1 J1.1 C1
- [0857] **MSCRLLLYVSLCLVETALMNTKITQSPRYLILGRANKSLECEQH~~LGH~~NAMYWYKQS
AEKPPFLMFLY~~NL~~KOLIRNETVPSRPIECPDSSKLLHISAVDPEDSA~~VY~~FCASSOGG
TEVFFGKGT~~RLTV~~VEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSTLVVMAMVKKRNS***
- [0858] TCR_{CDS}-mPL#17:
- [0859] SEQ ID NO:164;>Va14.1 J31_1 oder_2 C
- [0860] **MDKILTATFLLLGLHLAGVNGQQQEKRDQQQVRQSPQSLTVWEGETAILNCSYEDST
FNYFPWYQQFPGE~~GP~~ALLIS~~RSV~~SDK~~KED~~GRFTIFFNKREKKLSLHITDSQPGDSATY
FC~~AP~~NNRIEFGDGTQLVVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM
ESGTFITDKTVLDMKAMD~~SKS~~NGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLT
EKSFETDMNLNFQNL~~SVM~~GLRILLK~~VAGFN~~LLMTLRLWSS***
- [0861] SEQ ID NO:165;>Vβ13.2 D2 J2.1 C2
- [0862] **MGSRLFFVLSLLCSKHMEAAVTQSPRNKVAVTGGKVTLS~~CN~~QTN~~NH~~NNMYWYRQ
DTGHGLRLIHYSYGAGST~~EK~~GDIPDGYKASRPSQENFSLILELATPSQTSVYFCASLGY
NYAEOFFGPGTR~~LT~~VEDLRNVTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVE
LSWWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFH
GLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLY
AVLVSGLVLMAMVKKKNS***
- [0863]

- [0864] TCR_{CD8}-mPL#19:
- [0865] SEQ ID NO:166;>Va6D.3 J22 C
**MNNSPALVTVMILFILGRTHGDSVIQMGGQVTLSENDLFINCTYSTTGYPTLFWYVQ
 YSGEGPQLLLQVTTANNKGSSRGFEATYDKGTTSFHLQKTSVQEIDSAVYYCAMSDA**
- [0866] **SGSWOLFSGTQLTVMPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMES
 GTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTE
 KSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***
- [0867] SEQ ID NO:167;>Vβ13.3 D1 J1.6 C1
**MGSRLFFVVLILLCAKHMEAAVTQSPRSKVAVTGGKVTLSCHQTNNHDYMYWYRQ
 DTGHGLRLIHYSYVADSTEKGDIPDGYKASRPSQENFSLILELASLSQTA VYFCASSPD**
- [0868] **RPSYNSPLYFAAGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPD
 HVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFR CQV
 QFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEA WGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKA
 TLYAVLVSTLVVMAMVKKRNS***
- [0869] TCR_{CD8}-mPL#20:
- [0870] SEQ ID NO:168;>Va12.3_3 J38 C
**MRPGTCSVLVLLMLRRSNGDGDSVTQKEGLVTLTEGLPVMLNCTYQTIYSNAFLF
 WYVHYLNESPRLLLKSSTDNKRTEHQGFHATLHKSSSSFHLQKSSAQLSDSALYYCA**
- [0871] **LNNVGDNSKLJWGLGTSLVVNPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPK
 TMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDA
 TLTEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***
- [0872] SEQ ID NO:169;>Vβ5 D2 J1.1 C1
**MSCRLLLYVSLCLVETALMNTKITQSPRYLILGRANKSLECEQH LGHNAMYWYKQS
 AEKPELMFLYNLKLIRNETVPSRFIPECPDSSKLLHISA VDPEDSAVYFCASSOYG**
- [0873] **GANTEVFFGKGTRLTVVEDLRNVTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
 VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFR CQVQF
 HGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEA WGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL
 YAVLVSTLVVMAMVKKRNS***
- [0874] TCR_{CD8}-mPL#22:
- [0875] SEQ ID NO:170;>Va 13D.2 J34_2 C(V→L)
**MKRLLCSSLGLLCTQVCWVKGQQVQQSPASLVLQEGENAELQCNFSSTATRLQWFY
 QHPGGRVSLFYNPSGTKHTGRLTSTTVTNERSSSLHISSQT TDSGTYFCAAASNTN**
- [0876] **KVVFGTGTRLQVLPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT
 DKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFET
 DMNLNFQNL SVMGLRILLK VAGFNLLMTLRLWSS***
- [0877] SEQ ID NO:171;>Vβ20 D1 J2.1 C2
**MLLLLLLLGPGCGLGALVYQYPRRTICKSGTSMRMECQAVGFOATSVAWYRQSPQK
 TFELIALSTVNSAIKYEONFTQEKFPISHPNLSFSSMTVLNAYLED RGLYLCGVDRANY**
- [0878] **AEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
 WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFR CQVQFHGL
 SEEDKWPEGSPKPVTONISAEA WGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
 LVSGLVLMAMVKKKNS***
- [0879] TCR_{CD8}-mPL#25:
- [0880] SEQ ID NO:194;>Va8.1_3 J21 C

[0881] **MHSLGLLLWLQLTRVNSQLAEENSWALSVHEGESVTVNC SYKTSITALQWYRQKS
GKGAQLILRSNEREKRNGLRATLDTSSQSSLSITATRCEDTAVYFCATDNVLYFG
SGTKLTVEPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVL
DMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLN
FQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS***

[0882] SEQ ID NO:195;>Vβ31 D2 J2.1 C2

[0883] **MLYSLLAFLLMFLGVSAQTIHQWPVAEIKAVGSPLSLGCTIKGKSSPNLYWYWQAT
GGTLQQLFY SIVGQVESVVQLNLSASRPKDDQFILSTEKLLLSHSGFYLC A WKLGNY
AEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKKNS***

[0884] 以下实施方案对应于原申请的权利要求书:

[0885] 1. 用于提供抗原特异性淋巴样细胞的方法,其包括以下步骤:

[0886] (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;

[0887] (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;以及

[0888] (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞中以提供所述抗原特异性淋巴样细胞。

[0889] 2. 用于提供具有确定的MHC限制性的抗原特异性T细胞受体的方法,其包括以下步骤:

[0890] (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;

[0891] (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;

[0892] (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞中以提供抗原特异性淋巴样细胞;以及

[0893] (d) 确定所述抗原特异性淋巴样细胞的MHC限制性。

[0894] 3. 用于鉴定抗原中的T细胞表位的方法,其包括以下步骤:

[0895] (a) 提供来自包含T细胞之样品的单一抗原反应性T细胞,其中所述样品从之前暴露于所述抗原的对象中获得;

[0896] (b) 提供编码T细胞受体的核酸,所述T细胞受体具有所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的特异性;

[0897] (c) 将所述核酸引入淋巴样细胞以提供抗原特异性淋巴样细胞;以及

[0898] (d) 确定所述抗原特异性淋巴样细胞的表位特异性。

[0899] 4. 实施方案1至3中任一项所述的方法,其中所述核酸是RNA。

[0900] 5. 实施方案1至4中任一项所述的方法,其中所述提供编码具有所述单一抗原反应性T细胞之T细胞受体的特异性的T细胞受体的核酸的步骤包括提供编码这样的T细胞受体的核酸,其包含所述单一抗原反应性T细胞的T细胞受体的至少CDR序列,优选至少可变区。

[0901] 6. 实施方案1至5中任一项所述的方法,其中所述对象对所述抗原或包含所述抗原的物质为血清阳性。

[0902] 7. 实施方案1至6中任一项所述的方法,其中所述单一抗原反应性T细胞使用流式细胞术从包含T细胞的样品中分离。

[0903] 8. 肽,其包含选自SEQ ID NO:108至139、172、173、175、178至187和196的氨基酸序列或所述氨基酸序列的变体。

[0904] 9. 编码实施方案8所述肽的核酸或者包含所述核酸的细胞。

[0905] 10. 呈递实施方案8所述肽或其加工产物的细胞。

[0906] 11. 对实施方案8所述肽有反应性的免疫反应性细胞或T细胞受体,或者所述T细胞受体的多肽链。

[0907] 12. T细胞受体 α -链或包含所述T细胞受体 α -链的T细胞受体,其中所述T细胞受体 α -链选自:

[0908] (i) 包含选自SEQ ID NO:4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、176、188、190、192和194或其变体的T细胞受体 α -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 α -链,和

[0909] (ii) 包含选自SEQ ID NO:4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、176、188、190、192和194或其变体的T细胞受体 α -链序列的T细胞受体 α -链。

[0910] 13. T细胞受体 β -链或包含所述T细胞受体 β -链的T细胞受体,其中所述T细胞受体 β -链选自:

[0911] (i) 包含选自SEQ ID NO:5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、177、189、191、193和195或其变体的T细胞受体 β -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 β -链,和

[0912] (ii) 包含选自SEQ ID NO:5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、177、189、191、193和195或其变体的T细胞受体 β -链序列的T细胞受体 β -链。

[0913] 14. T细胞受体,其选自:

[0914] (I) 包含以下的T细胞受体:

[0915] (i) 包含SEQ ID NO:x或其变体的T细胞受体 α -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 α -链,和

[0916] (ii) 包含SEQ ID NO:X+1或其变体的T细胞受体 β -链的至少一个、优选两个、更优选全部三个CDR序列的T细胞受体 β -链;

[0917] 其中X选自4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、

166、168、170、176、188、190、192和194，

[0918] 以及

[0919] (II) 包含以下的T细胞受体：

[0920] (i) 包含SEQ ID NO:x或其变体的T细胞受体 α -链序列的T细胞受体 α -链，和

[0921] (ii) 包含SEQ ID NO:X+1或其变体的T细胞受体 β -链序列的T细胞受体 β -链；

[0922] 其中X选自4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、176、188、190、192和194。

[0923] 15. 编码实施方案11至14中任一项所述T细胞受体链或T细胞受体的核酸，或者包含实施方案11至14中任一项所述T细胞受体链或T细胞受体或所述核酸的细胞。

[0924] 16. 药物组合物，其包含以下的一种或更多种：

[0925] (i) 实施方案8所述的肽；

[0926] (ii) 实施方案9或15所述的核酸；

[0927] (iii) 实施方案9、10和15中任一项所述的细胞；

[0928] (iv) 实施方案11所述的免疫反应性细胞；以及

[0929] (v) 实施方案11至14中任一项所述的T细胞受体。

[0930] 17. 在对象中诱导免疫应答的方法，其包括向所述对象施用实施方案16的药物组合物。

[0931] 18. 刺激、引发和/或扩增T细胞的方法，其包括将T细胞与以下的一种或更多种接触：

[0932] (i) 实施方案8所述的肽；

[0933] (ii) 实施方案9所述的核酸；和

[0934] (iii) 实施方案9或10所述的细胞。

[0935] 19. 测定对象中的免疫应答的方法，其包括测定从所述对象分离的生物样品中与实施方案8所述肽或实施方案10所述细胞有反应性的T细胞。

[0936] 20. 测定细胞毒活性的方法，其包括以下步骤：

[0937] (i) 提供包含产生报告酶之靶细胞的样品；

[0938] (ii) 使所述靶细胞接触待测定其细胞毒活性的物质；以及

[0939] ii) 对所述样品进行检测测定以建立所述样品的有活力细胞中包含的报告酶水平。

<110> BionTech AG et al.

<120> 抗原特异性T细胞受体和T细胞表位

<130> 674-29 PCT

<150> EP 10 009 990.2

<151> 2010-09-20

<150> EP 11 000 045.2

<151> 2011-01-05

<160> 196

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 561

<212> PRT

<213> 巨细胞病毒

<400> 1

Met Glu Ser Arg Gly Arg Arg Cys Pro Glu Met Ile Ser Val Leu Gly
1 5 10 15

Pro Ile Ser Gly His Val Leu Lys Ala Val Phe Ser Arg Gly Asp Thr
20 25 30

Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu Gln Thr Gly Ile His Val
35 40 45

Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val Ser Gln Tyr Thr Pro Asp
50 55 60

Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln Leu Gln Val Gln His Thr
65 70 75 80

Tyr Phe Thr Gly Ser Glu Val Glu Asn Val Ser Val Asn Val His Asn
85 90 95

Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln Glu Pro Met Ser Ile Tyr
100 105 110

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn Val
115 120 125

His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys His Arg His Leu Pro Val
130 135 140

Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys Gln Met Trp Gln Ala Arg
145 150 155 160

Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg Gln Gln Asn Gln Trp Lys
165 170 175

[0001]

Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe Val Phe Pro Thr Lys Asp
 180 185 190

Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His Glu Leu Val Cys Ser Met
 195 200 205

Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val Ile Gly Asp Gln Tyr Val
 210 215 220

Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp Val Pro Ser Gly Lys Leu
 225 230 235 240

Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val Glu Glu Asp Leu Thr Met
 245 250 255

Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro His Glu Arg Asn Gly Phe
 260 265 270

Thr Val Leu Cys Pro Lys Asn Met Ile Ile Lys Pro Gly Lys Ile Ser
 275 280 285

His Ile Met Leu Asp Val Ala Phe Thr Ser His Glu His Phe Gly Leu
 290 295 300

[0002] Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro Gly Leu Ser Ile Ser Gly Asn Leu Leu
 305 310 315 320

Met Asn Gly Gln Gln Ile Phe Leu Glu Val Gln Ala Ile Arg Glu Thr
 325 330 335

Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp
 340 345 350

Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr Ser Glu His Pro Thr
 355 360 365

Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu Glu Tyr Arg His Thr
 370 375 380

Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly Asp Asp Asp Val Trp
 385 390 395 400

Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu Val Thr Thr Glu Arg Lys
 405 410 415

Thr Pro Arg Val Thr Gly Gly Gly Ala Met Ala Gly Ala Ser Thr Ser
 420 425 430

Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala Cys Thr Ser
 435 440 445

Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Ala Glu Ser Thr Val Ala Pro
 450 455 460

Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Ile His Asn Pro Ala
 465 470 475 480

Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn Leu
 485 490 495

Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Glu
 500 505 510

Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile Phe Ala Glu Leu Glu
 515 520 525

Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg Arg Arg His Arg Gln
 530 535 540

Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr Pro Lys Lys His Arg
 545 550 555 560

Gly

[0003]

<210> 2
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 2

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

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
 65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
 85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175

Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 3
 <211> 551
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 3

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15

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

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr

[0004]

165	170	175
Ile Phe Phe Asp 180	Ile Lys Leu Leu Arg 185	Asn Ile Pro Arg Trp Thr His 190
Leu Leu Arg 195	Leu Leu Arg Leu Ile 200	Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu 205
Phe His Gln Lys Arg Gln 210	Leu Glu Lys Leu Ile 215	Arg Arg Arg Val Ser 220
Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr 225	Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr 230	
Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met 245	Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg 250	
Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys 260	Glu Val Val Arg Phe Leu Asp 265	
Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg 275		
Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile 290		
Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys 305		
Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile 325		
His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe 340		
Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr 355		
Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly 370		
Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val 385		
Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile 405		
Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys 420		
Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu		

[0005]

	435		440		445														
	Gly	Lys	Cys	Ser	Val	Leu	Asp	Asn	Ile	Thr	Thr	Asp	Lys	Ile	Leu	Ile			
		450					455					460							
	Asp	Val	Phe	Asp	Gly	Pro	Pro	Leu	Tyr	Asp	Asp	Val	Lys	Val	Gln	Phe			
	465					470				475						480			
	Phe	Tyr	Ser	Asn	Leu	Pro	Thr	Tyr	Tyr	Asp	Asn	Cys	Ser	Phe	Tyr	Phe			
				485						490					495				
	Trp	Leu	His	Thr	Ser	Phe	Ile	Glu	Asn	Asn	Arg	Leu	Tyr	Leu	Pro	Lys			
				500					505					510					
	Asn	Glu	Leu	Asp	Asn	Leu	His	Lys	Gln	Lys	Ala	Arg	Arg	Ile	Tyr	Pro			
			515					520					525						
	Ser	Asp	Phe	Ala	Val	Glu	Ile	Leu	Phe	Gly	Glu	Lys	Met	Thr	Ser	Ser			
		530					535					540							
	Asp	Val	Val	Ala	Gly	Ser	Asp												
	545					550													
	<210>	4																	
	<211>	267																	
	<212>	PRT																	
	<213>	人类																	
	<400>	4																	
	Met	Trp	Gly	Ala	Phe	Leu	Leu	Tyr	Val	Ser	Met	Lys	Met	Gly	Gly	Thr			
	1				5					10					15				
	Thr	Gly	Gln	Asn	Ile	Asp	Gln	Pro	Thr	Glu	Met	Thr	Ala	Thr	Glu	Gly			
				20					25					30					
	Ala	Ile	Val	Gln	Ile	Asn	Cys	Thr	Tyr	Gln	Thr	Ser	Gly	Phe	Asn	Gly			
			35					40					45						
	Leu	Phe	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Ala	Gly	Glu	Ala	Pro	Thr	Phe	Leu	Ser			
		50					55					60							
	Tyr	Asn	Val	Leu	Asp	Gly	Leu	Glu	Glu	Lys	Gly	Arg	Phe	Ser	Ser	Phe			
	65					70					75					80			
	Leu	Ser	Arg	Ser	Lys	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Leu	Leu	Lys	Glu	Leu	Gln			
					85					90					95				
	Met	Lys	Asp	Ser	Ala	Ser	Tyr	Leu	Cys	Ala	Val	Ala	Asp	Ser	Trp	Gly			
				100					105					110					
	Lys	Leu	Gln	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Gln	Val	Val	Val	Thr	Pro	Asp	Ile			
			115					120					125						

[0006]

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

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

Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 165 170 175

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 180 185 190

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 195 200 205

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
 210 215 220

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

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

[0007] Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

- <210> 5
- <211> 315
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 5

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

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 80

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 Glu Gly Leu Ala Gly Ala Ser Asn Asn Glu Gln Phe Phe Gly
115 120 125

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

Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
145 150 155 160

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

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

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

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

[0008]

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

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

Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu
260 265 270

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

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

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310 315

<210> 6
<211> 271
<212> PRT
<213> 人类

<400> 6

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

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

[0009]

<210> 7
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 7

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

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

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

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

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

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

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

Ser Pro Gln Thr Gly Ala Ser Phe Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser
115 120 125

[0010]

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

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
 195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
 210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
 225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255

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

<210> 9
 <211> 308
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 9

Met Gly Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala Ile Cys Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15

Gly His Arg Asp Ala Glu Ile Thr Gln Ser Pro Arg His Lys Ile Thr
 20 25 30

Glu Thr Gly Arg Gln Val Thr Leu Ala Cys His Gln Thr Trp Asn His
 35 40 45

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

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

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

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

Ser Asp Pro Thr Glu Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu
 115 120 125

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

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

[0012]

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

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

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

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

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
 225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
 245 250 255

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

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

[0013]

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

Arg Lys Asp Phe
 305

<210> 10
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 10

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
 1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
 20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
 35 40 45

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

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
 65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Gly Thr Arg Leu Ser Val Leu Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

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

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 11
<211> 308
<212> PRT
<213> 人类

<400> 11

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Arg Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Ser Val Ala Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys
20 25 30

Glu Lys Arg Glu Thr Ala Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His

[0014]

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

[0015]

305

<210> 12
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 12

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
 1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
 20 25 30

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

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
 50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
 65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
 85 90 95

[0016]

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
 100 105 110

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

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

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

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

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

Ser

<210> 13
<211> 310
<212> PRT
<213> 人类
<400> 13

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

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

[0017]

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

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

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

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

Gln Leu Ala Thr Gly Thr Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310

[0018]

<210> 14
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 14

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

Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile Pro Tyr Ile
 115 120 125

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

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

Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 165 170 175

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 180 185 190

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 195 200 205

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
 210 215 220

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

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

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

[0019]

<210> 15
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 15

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Tyr Gly 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 100	Arg Pro Ser His	Thr 105	Ser Gln Tyr Leu	Cys Ala Ser 110
Thr Glu Gly	Thr Gly His Thr	Gly 120	Glu Leu Phe Phe	Gly 125	Glu Gly Ser
Arg Leu Thr	Val Leu Glu Asp	Leu Lys Asn Val	Phe 140	Pro Pro Glu Val	
Ala Val Phe	Glu Pro Ser Glu	Ala Glu Ile	Ser 155	His Thr Gln Lys	Ala 160
Thr Leu Val	Cys Leu Ala Thr	Gly Phe Tyr	Pro Asp His Val	Glu Leu	
Ser Trp Trp	Val Asn Gly Lys	Glu Val His Ser	Gly Val Ser Thr Asp		
Pro Gln pro	Leu Lys Glu Gln	Pro Ala Leu Asn Asp	Ser Arg Tyr Cys		
Leu Ser Ser	Arg Leu Arg Val	Ser Ala Thr Phe	Trp Gln Asn Pro Arg		
Asn His Phe	Arg Cys Gln Val	Gln Phe Tyr Gly	Leu Ser Glu Asn Asp		
Glu Trp Thr	Gln Asp Arg Ala Lys	Pro Val Thr Gln Ile Val	Ser Ala		
Glu Ala Trp	Gly Arg Ala Asp Cys	Gly Phe Thr Ser Glu	Ser Tyr Gln		
Gln Gly Val	Leu Ser Ala Thr Ile	Leu Tyr Glu Ile Leu	Leu Gly Lys		
Ala Thr Leu	Tyr Ala Val Leu Val	Ser Ala Leu Val	Leu Met Ala Met		
Val Lys Arg	Lys Asp Ser Arg Gly				
<210>	16				
<211>	271				
<212>	PRT				
<213>	人类				
<400>	16				
Met Lys Lys	Leu Leu Ala Met Ile	Leu Trp Leu Gln	Leu Asp Arg Leu		
1	5	10	15		

[0020]

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

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
 35 40 45

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

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
 65 70 75 80

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

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Asp Ile Glu
 100 105 110

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

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

[0021] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
 145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
 165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
 180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
 195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
 210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
 225 230 235 240

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

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

<210> 17
 <211> 313

<212> PRT

<213> 人类

<400> 17

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

[0022]

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

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
260 265 270

Gln 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 Ser Arg Gly
305 310

<210> 18
<211> 273
<212> PRT
<213> 人类

<400> 18

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

[0023]

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

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

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

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

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

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

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

Ser

<210> 19
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> 人类

[0024]

<400> 19

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 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 80
 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 Val Leu Gly Pro Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125
 Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

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

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

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Val Asn Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

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

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

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

[0026]

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

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

Ser

- <210> 21
- <211> 309
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 21

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

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60
 Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Tyr Gly Thr Tyr Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
 115 120 125
 Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140
 [0027] Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195 200 205
 Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
 210 215 220
 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240
 Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
 245 250 255
 Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270
 Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285

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

Lys Arg Lys Asp Phe
 305

<210> 22
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 22

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
 1 5 10 15

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

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
 35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
 50 55 60

[0028]

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

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

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

Tyr Asp Lys Val Ile Phe Gly Pro Gly Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro
 115 120 125

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

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

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 165 170 175

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 180 185 190

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 195 200 205

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 210 215 220

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

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

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

<210> 23
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 23

Met Gly Thr 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 Glu Thr Ser Phe Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly Ser
 115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160

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

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp

[0029]

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

[0030]

<210> 24
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 24

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 145 150 155 160 165 166

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 165 170 175

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 180 185 190

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 195 200 205

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 210 215 220

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
 225 230 235 240 245

[0031] Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255

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

- <210> 25
- <211> 307
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 25

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

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 80

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
 85 90 95
 Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly
 115 120 125
 [0033] Thr Thr Leu Gln Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 27
<211> 310
<212> PRT
<213> 人类

<400> 27

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

Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

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

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

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

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

[0034]

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

Ser Thr Ala Gly Gly Arg Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
 165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
 180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
 195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
 210 215 220

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

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

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

<210> 29
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 29

[0036]

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu
 20 25 30

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

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

Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80

Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
 85 90 95

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

Ser Ser Arg Gly Tyr Gly Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160

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

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

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240

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

[0037] Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270

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

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

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 30
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 30

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
 1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
 20 25 30

Ala Glu Gly Asn Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly
 35 40 45

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

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

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

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

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

Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

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

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 31
<211> 309
<212> PRT
<213> 人类

<400> 31

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

[0038]

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

[0039]

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270

Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 33
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 33

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
 1 5 10 15

[0041]

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 His Ser Ser Gly Gly Ala Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160

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

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

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

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

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240

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

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
 260 265 270

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

[0042]

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 Ser Arg Gly
 305 310

- <210> 34
- <211> 271
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 34

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

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
 20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
 35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
 50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
 65 70 75 80

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

[0043]

<210> 35
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 35

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

50	55	60
Leu Ile Tyr Phe Asn 65	Asn Asn Val 70	Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro 75 80
Glu Asp Arg Phe 85	Ser Ala Lys Met Pro 90	Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu 95
Lys Ile Gln Pro 100	Ser Glu Pro Arg Asp 105	Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala 110
Ser Ser Tyr Pro Gly Phe Asn 115	Glu Gln Phe Phe Gly Pro 120 125	Gly Thr Arg
Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala 130 135 140		
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr 145 150 155 160		
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser 165 170 175		
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro 180 185 190		
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu 195 200 205		
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn 210 215 220		
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu 225 230 235 240		
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu 245 250 255		
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln 260 265 270		
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala 275 280 285		
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val 290 295 300		
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly 305 310		
<210> 36		

[0044]

<211> 275
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 36

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110

[0045]

Ser Asp Gln Gly Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr
 115 120 125

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

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

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270

Trp Ser Ser
 275

<210> 37
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 37

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

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
 35 40 45

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

[0046]

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

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

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

Arg Gly Thr Val Thr Ser Ser Leu Met Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly
 115 120 125

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

Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
 145 150 155 160

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

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

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

Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln
 210 215 220
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile
 245 250 255
 Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val
 260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310

[0047]

<210> 38
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 38
 Met Trp Gly Ala Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
 1 5 10 15
 Ala Gly Gln Ser Leu Glu Gln Pro Ser Glu Val Thr Ala Val Glu Gly
 20 25 30
 Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Tyr Gly
 35 40 45
 Leu Ser Trp Tyr Gln Gln His Asp Gly Gly Ala Pro Thr Phe Leu Ser
 50 55 60
 Tyr Asn Ala Leu Asp Gly Leu Glu Glu Thr Gly Arg Phe Ser Ser Phe
 65 70 75 80
 Leu Ser Arg Ser Asp Ser Tyr Gly Tyr Leu Leu Leu Gln Glu Leu Gln
 85 90 95
 Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Val Arg Asp Lys Gln Gly
 100 105 110
 Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn
 115 120 125

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

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

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val
 165 170 175

Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp
 180 185 190

Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile
 195 200 205

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val
 210 215 220

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

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

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

[0048]

<210> 39
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 39

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

Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met
 20 25 30

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

Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu
 50 55 60

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

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His
 85 90 95

Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser

100	105	110
Met Gly Lys Arg Gly Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg 115 120 125		
Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala 130 135 140		
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr 145 150 155 160		
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser 165 170 175		
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro 180 185 190		
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu 195 200 205		
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn 210 215 220		
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu 225 230 235 240		
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu 245 250 255		
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln 260 265 270		
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala 275 280 285		
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val 290 295 300		
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly 305 310		
<210> 40 <211> 274 <212> PRT <213> 人类 <400> 40		
Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu 1 5 10 15		
Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser 20 25 30		

[0049]

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
 35 40 45
 Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
 50 55 60
 Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
 65 70 75 80
 Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
 85 90 95
 Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
 100 105 110
 Arg Gly Gln Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
 130 135 140
 Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160
 [0050] Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175
 Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190
 Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205
 Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220
 Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240
 Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255
 Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270
 Ser Ser
 <210> 41
 <211> 315

<212> PRT
 <213> 人类
 <400> 41
 Met Gly Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln His Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
 50 55 60
 Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80
 Asp Arg Phe Ser Ala Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
 85 90 95
 Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gly Trp Thr Gly Arg Ser Phe Gly Gly Gly Ala Gln Tyr Phe Gly
 115 120 125
 Pro Gly Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro
 130 135 140
 Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
 145 150 155 160
 Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His
 165 170 175
 Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
 180 185 190
 Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser
 195 200 205
 Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln
 210 215 220
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile
 245 250 255

[0051]

Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu
260 265 270

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

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

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310 315

<210> 42
<211> 278
<212> PRT
<213> 人类
<400> 42

Met Ile Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

[0052]

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

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

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

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
85 90 95

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

Pro Tyr Tyr Trp Ser Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly
115 120 125

Lys Gly Thr Leu Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro
130 135 140

Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
145 150 155 160

Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp
165 170 175

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

<210> 43
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> 人类

[0053]

<400> 43
 Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Cys Ala Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met
 20 25 30
 Gly Met Thr Asn Lys Lys Ser Leu Lys Cys Glu Gln His Met Gly His
 35 40 45
 Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu
 50 55 60
 Met Phe Val Tyr Ser Tyr Glu Lys Leu Ser Ile Asn Glu Ser Val Pro
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His
 85 90 95
 Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Ser Gly Leu Glu Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
65 70 75 80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
85 90 95

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

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

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

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

Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
165 170 175

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
180 185 190

[0055] Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
195 200 205

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
210 215 220

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

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

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

<210> 45
<211> 310
<212> PRT
<213> 人类
<400> 45

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

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
 35 40 45
 Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60
 Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
 65 70 75 80
 Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
 85 90 95
 Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Pro Gly Val Ser Gly Thr Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140
 Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 [0056] Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 46
<211> 273
<212> PRT
<213> 人类
<400> 46

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

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

[0057]

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

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

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

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

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

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

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

Ser

<210> 47
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 47

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

[0058]

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
 50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
 65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Leu Gly Asp Ser Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160

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

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
 195 200 205
 Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
 210 215 220
 Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240
 Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
 245 250 255
 Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
 260 265 270
 Gln 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 Ser Arg Gly
 305 310

[0059]

<210> 48
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 48

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

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

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

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

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val
165 170 175

Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp
180 185 190

Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile
195 200 205

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val
210 215 220

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

[0060] Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

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

<210> 49
<211> 314
<212> PRT
<213> 人类
<400> 49

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asn Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser His Leu Ala Gly Gly Asn 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 Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
 145 150 155 160
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
 165 170 175
 Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
 180 185 190
 Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
 195 200 205
 Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
 210 215 220
 Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
 225 230 235 240
 Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
 245 250 255
 Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
 260 265 270
 Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
 275 280 285
 Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
 290 295 300
 Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

[0061]

<210> 50
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 50

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
 1 5 10 15
 Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
 20 25 30
 Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
 35 40 45
 Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
 50 55 60
 Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
 85 90 95
 Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Leu Ile Glu Ala Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly
 115 120 125
 [0062] Thr Arg Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 51
<211> 313
<212> PRT
<213> 人类
<400> 51

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

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30

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

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

[0063]

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

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

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145 150 155 160

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

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

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

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

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

[0065]

<210> 53
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 53
 Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ser Val Phe Ser
 1 5 10 15
 Ala Val Ile Ser Gln Lys Pro Ser Arg Asp Ile Cys Gln Arg Gly Thr
 20 25 30
 Ser Leu Thr Ile Gln Cys Gln Val Asp Ser Gln Val Thr Met Met Phe
 35 40 45
 Trp Tyr Arg Gln Gln Pro Gly Gln Ser Leu Thr Leu Ile Ala Thr Ala
 50 55 60
 Asn Gln Gly Ser Glu Ala Thr Tyr Glu Ser Gly Phe Val Ile Asp Lys
 65 70 75 80
 Phe Pro Ile Ser Arg Pro Asn Leu Thr Phe Ser Thr Leu Thr Val Ser
 85 90 95
 Asn Met Ser Pro Glu Asp Ser Ser Ile Tyr Leu Cys Ser Val Asp Arg
 100 105 110

Asp Arg Glu Asp Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160 165

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

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

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

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

Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
225 230 235 240

[0066] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

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

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

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

Asp Phe
305

<210> 54
<211> 276
<212> PRT
<213> 人类

<400> 54

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

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Tyr Ser Arg Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly
 115 120 125

Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175

[0067]

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270

Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 55
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 55

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

Val Pro Met Glu Thr Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg His Leu Val Met
20 25 30

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

Asn Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Ser Ala Lys Lys Pro Leu Glu Leu
50 55 60

Met Phe Val Tyr Asn Phe Lys Glu Gln Thr Glu Asn Asn Ser Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser His Leu Phe Leu His
85 90 95

Leu His Thr Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

[0068]

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145 150 155 160

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

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

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

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

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
225 230 235 240

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

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

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270

Trp Ser Ser
 275

<210> 57
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 57

[0070]

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

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Ser Gln Ser Gly His
 35 40 45

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
 50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu Asn Gly Arg Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80

Pro Arg Phe Ser Gly Leu Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
 85 90 95

Val Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Phe Gly Glu Asn Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Trp Leu Thr
 115 120 125

Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140

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

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

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

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

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

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

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

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

[0071] Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

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

Lys Asp Phe
305

<210> 58
<211> 279
<212> PRT
<213> 人类
<400> 58

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

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Asn Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

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

[0072]

<210> 59
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 59

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr

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 80
 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 His Glu Arg Gly Gly Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140
 Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 [0073] Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met

290	295	300
Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
305	310	
<210> 60		
<211> 272		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 60		
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu		
1	5	10
Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser		
	20	25
Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser		
	35	40
Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val		
	50	55
His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg		
65	70	75
Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile		
	85	90
Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Gly Tyr		
	100	105
Asn Thr Asn Ala Gly Lys Ser Thr Phe Gly Asp Gly Thr Thr Leu Thr		
	115	120
Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg		
	130	135
Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp		
145	150	155
Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr		
	165	170
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser		
	180	185
Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe		
	195	200
Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser		
	210	215
		220

[0074]

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
 225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255

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

<210> 61
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 61

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

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Ile Leu
 20 25 30

Lys Ile Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45

[0075]

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

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

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

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

Ser Phe Gly Gln Val Trp Ala Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160

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

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

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240

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

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

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

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

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

[0076]

<210> 62
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 62

Met Glu Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15

Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu
 20 25 30

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

Ser Gly Leu Arg Gly Leu Phe Trp Tyr Arg Gln His Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

Pro Glu Phe Leu Phe Thr Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu Lys Glu Lys
 65 70 75 80

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

Thr Ala Pro Lys Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Gln
 100 105 110

Ala Ser Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg
 115 120 125

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

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160 165 166

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255

[0077]

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

ser Ser

- <210> 63
- <211> 313
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 63

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

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

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

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

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala

65		70		75		80
Glu Gly Tyr Ser Val	Ser Arg Glu Lys	Lys Glu Ser Phe Pro	Leu Thr			
	85		90			95
Val Thr Ser Ala Gln	Lys Asn Pro Thr	Ala Phe Tyr Leu Cys	Ala Ser			
	100		105			110
Ser Ala Pro His Gln	Arg Gly Thr Asn	Glu Gln Phe Phe	Gly Pro Gly			
	115		120			125
Thr Arg Leu Thr Val	Leu Glu Asp Leu	Lys Asn Val Phe	Pro Pro Glu			
	130		135			140
Val Ala Val Phe Glu	Pro Ser Glu Ala	Glu Ile Ser His	Thr Gln Lys			
	145		150			155
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 Ser Thr			
	180		185			190
Asp Pro Gln Pro	Leu Lys Glu Gln	Pro Ala Leu Asn	Asp Ser Arg Tyr			
	195		200			205
Cys Leu Ser Ser	Arg Leu Arg Val	Ser Ala Thr Phe	Trp Gln Asn Pro			
	210		215			220
Arg Asn His Phe	Arg Cys Gln Val	Gln Phe Tyr Gly	Leu Ser Glu Asn			
	225		230			235
Asp Glu Trp Thr	Gln Asp Arg Ala	Lys Pro Val Thr	Gln Ile Val Ser			
	245		250			255
Ala Glu Ala Trp	Gly Arg Ala Asp	Cys Gly Phe Thr	Ser Glu Ser Tyr			
	260		265			270
Gln 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 Ser Arg	Gly				
	305		310			

[0078]

<210> 64
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 64

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

Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

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

Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
85 90 95

Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Pro Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe
115 120 125

[0079]

Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp
130 135 140

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
145 150 155 160

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys
165 170 175

Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
180 185 190

Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
195 200 205

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

Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys
225 230 235 240

Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
245 250 255

Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
260 265 270

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 65
<211> 312
<212> PRT
<213> 人类

<400> 65

Met Gly Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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 80

[0080]

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Thr Gly Gly Ser Val Ser Thr Leu
85 90 95

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

Ser Ser Leu Thr Gly Gly Pro Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240

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

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

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

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

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 66
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 66

[0081]

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
 1 5 10 15

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

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
 35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
 50 55 60

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

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

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

Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
 115 120 125

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

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160
 Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175
 Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190
 Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205
 Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220
 Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240
 Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255
 Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270
 Ser Ser

[0082]

<210> 67
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 67

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

100	105	110
Ser Ile Gly Gly Gly Val Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr 115 120 125		
Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val 130 135 140		
Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala 145 150 155 160		
Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu 165 170 175		
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp 180 185 190		
Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys 195 200 205		
Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg 210 215 220		
Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp 225 230 235 240		
Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala 245 250 255		
Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln 260 265 270		
Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys 275 280 285		
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met 290 295 300		
Val Lys Arg Lys Asp Phe 305 310		
<210> 68		
<211> 281		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 68		
Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro 1 5 10 15		
Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln 20 25 30		

[0083]

Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn
 35 40 45
 Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
 50 55 60
 Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
 65 70 75 80
 Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
 85 90 95
 Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
 100 105 110
 Val Tyr Phe Cys Ala Ala Arg Ser Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu
 115 120 125
 Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Lys
 130 135 140
 Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys
 145 150 155 160
 [0084] ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
 180 185 190
 Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys
 195 200 205
 Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu
 210 215 220
 Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val
 225 230 235 240
 Glu Lys ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu ser
 245 250 255
 Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 260 265 270
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 275 280
 <210> 69
 <211> 312

<212> PRT
<213> 人类

<400> 69

Met Ala Ser Leu Leu Phe Phe Cys Gly Ala Phe His Leu Leu Gly Thr
1 5 10 15

Gly Ser Met Asp Ala Asp Val Thr Gln Thr Pro Arg Asn Arg Ile Thr
20 25 30

Lys Thr Gly Lys Arg Ile Met Leu Glu Cys Ser Gln Thr Lys Gly His
35 40 45

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

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

Asp Gly Tyr Ser Val Ser Arg Gln Ala Gln Ala Lys Phe Ser Leu Ser
85 90 95

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

[0085]

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

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

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

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

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

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

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 70
<211> 272
<212> PRT
<213> 人类

<400> 70

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

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

[0086]

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45

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

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80

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

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Gly Phe Arg
100 105 110

Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe Gly Arg Gly Thr Gln Leu Thr
115 120 125

Val Trp Pro Asp Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
 180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
 195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
 210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
 225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255

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

<210> 71
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 71

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

[0087]

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

Thr Arg Gly Gln His Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
 50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Ala Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
 85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
 115 120 125

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

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

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

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

Gly Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Lys Val Glu
115 120 125

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

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

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

[0089]

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

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

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

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

<210> 73
<211> 309
<212> PRT
<213> 人类
<400> 73

Met Asp Ile Trp Leu Val Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15

Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Ala
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Val Ser Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50 55 60
 Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro
 65 70 75 80
 Ser Asp Arg Phe Phe Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Asp Phe Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 [0090] Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190
 Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
 290 295 300
 Lys Asp Ser Arg Gly
 305

<210> 74
 <211> 272
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 74

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp
 1 5 10 15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser
 20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser
 35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro
 50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln
 65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln
 85 90 95

[0091]

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

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

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

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
 165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
 180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
 195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
 210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
 225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255

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

<210> 75
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 75

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

[0092]

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

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

Gly Val Thr Val Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg
 115 120 125

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

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

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

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

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

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
 180 185 190
 Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
 195 200 205
 Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
 210 215 220
 Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
 225 230 235 240
 Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
 245 250 255
 Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
 260 265 270

[0094]

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 77
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 77

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

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

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

Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160 165

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

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

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

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

[0095] Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240

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

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

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

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

Lys Asp Phe
 305

<210> 78
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 78

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

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Asn Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Phe Met Lys Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125

Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140

[0096] Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270

Trp Ser Ser
 275

<210> 79
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 79

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

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

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

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

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

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

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

[0097]

Arg Arg Leu Asp Gly Leu Gly Ile Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160

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

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

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

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

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

	245		250		255											
	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr
				260					265					270		
	Gln	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	Ser	Arg	Gly							
	305					310										
	<210>	80														
	<211>	273														
	<212>	PRT														
	<213>	人类														
	<400>	80														
	Met	Thr	Ser	Ile	Arg	Ala	Val	Phe	Ile	Phe	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu	Asp
	1				5					10					15	
	Leu	Val	Asn	Gly	Glu	Asn	Val	Glu	Gln	His	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Val
			20					25						30		
[0098]	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Ala	Val	Ile	Lys	Cys	Thr	Tyr	Ser	Asp	Ser	Ala
			35					40					45			
	Ser	Asn	Tyr	Phe	Pro	Trp	Tyr	Lys	Gln	Glu	Leu	Gly	Lys	Arg	Pro	Gln
		50					55					60				
	Leu	Ile	Ile	Asp	Ile	Arg	Ser	Asn	Val	Gly	Glu	Lys	Lys	Asp	Gln	Arg
	65				70					75					80	
	Ile	Ala	Val	Thr	Leu	Asn	Lys	Thr	Ala	Lys	His	Phe	Ser	Leu	His	Ile
					85					90					95	
	Thr	Glu	Thr	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ala	Leu
				100					105					110		
	Ser	Gly	Gly	Ser	Asn	Tyr	Lys	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Leu
			115					120					125			
	Thr	Val	Asn	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu
		130					135					140				
	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe
	145					150					155					160
	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile
					165					170					175	

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

Ser

<210> 81
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> 人类

[0099]

<400> 81

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

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

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

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

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

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

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

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

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

[0100]

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

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

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

Lys Arg Lys Asp Phe
 305

<210> 82
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 82

Met Ala Met Leu Leu Glu Leu Ile Pro Leu Leu Gly Ile His Phe Val
 1 5 10 15

Leu Arg Thr Ala Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Pro Asp Ile His Ile
 20 25 30

Thr Val Ser Glu Gly Ala Ser Leu Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Tyr
 35 40 45

Gly Ala Thr Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Ser Pro Gly Gln Gly
 50 55 60
 Leu Gln Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Thr Leu Val Gln Gly
 65 70 75 80
 Ile Lys Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Arg Ser Gln Ser Ser Phe Asn
 85 90 95
 Leu Arg Lys Pro Ser Val His Trp Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Val Gly Ala Gln Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Ile Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275
 <210> 83
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 83
 Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

[0101]

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

[0102]

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	Ser Arg Gly	
305	310	
<210> 84		
<211> 269		
<212> PRT		
<213> 人类		
<400> 84		
Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser	Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly	
1	5	10
Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr	Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu	
	20	25
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile	Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly	
	35	40
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro	Gly Glu Gly Leu Gln	
	50	55
Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp	Lys Gly Ser Asn Lys Gly	
	65	70
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr	Ser Phe His Leu Glu Lys	
	85	90
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys	Ala Leu Gly	
	100	105
Arg Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser	Val Lys Pro	
	115	120
Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys		
	130	135
Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr		
	145	150
Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr		
	165	170
Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala		
	180	185
Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser		
	195	200

[0103]

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 210 215 220

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

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

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

<210> 85
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 85

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30

[0104]

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

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

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

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

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

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

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 130 135 140

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

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

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 180 185 190

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

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

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 225 230 235 240

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

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

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

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 290 295 300

[0105]

Phe
 305

<210> 86
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 86

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

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Tyr Arg Ser Ala Val Tyr Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr
 115 120 125
 Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
 130 135 140
 Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
 180 185 190
 Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
 195 200 205
 Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
 210 215 220
 Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
 225 230 235 240
 Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
 245 250 255
 Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
 260 265 270
 Arg Leu Trp Ser Ser
 275
 <210> 87
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 87
 Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe

[0106]

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

[0107]

<211> 274
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 88

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

Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu
 20 25 30

Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly
 35 40 45

Thr Val Asn Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Gln His Leu Gln
 50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val Lys Gly Ile Lys
 65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Ile Lys Ser Lys Phe Ser Phe Asn Leu Arg
 85 90 95

Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110

Asn Ala Arg Asp Asn Ala Gly Lys Ser Thr Phe Gly Asp Gly Thr Thr
 115 120 125

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

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255

[0108]

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

Ser Ser

- <210> 89
- <211> 311
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 89

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

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

[0109]

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Arg Gly Glu Pro Ser Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

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

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

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

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

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

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

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

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

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

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

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

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

- <210> 90
- <211> 266
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 90

[0110]

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
 1 5 10 15

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

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
 35 40 45

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

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
 65 70 75 80

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

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Asp Asn Glu
 100 105 110

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

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

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

Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp
165 170 175

Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn
180 185 190

Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro
195 200 205

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

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

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

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

[0111]

- <210> 91
- <211> 312
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 91

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala

100	105	110
Ser Ser Leu Leu Gly Ala Gly Asn Ile Gln Tyr Phe Gly Ala Gly Thr 115 120 125		
Arg Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val 130 135 140		
Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala 145 150 155 160		
Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu 165 170 175		
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp 180 185 190		
Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys 195 200 205		
Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg 210 215 220		
Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp 225 230 235 240		
Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala 245 250 255		
Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln 260 265 270		
Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys 275 280 285		
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met 290 295 300		
Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly 305 310		
<210> 92 <211> 273 <212> PRT <213> 人类 <400> 92		
Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu 1 5 10 15		
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro 20 25 30		

[0112]

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45
 Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Leu Tyr Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
 115 120 125
 Phe Val Lys Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140
 Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 [0113] Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190
 Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205
 Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220
 Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser
 <210> 93
 <211> 309

<212> PRT
 <213> 人类
 <400> 93
 Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60
 Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
 85 90 95
 Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Phe Met Gly Thr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190
 Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255

[0114]

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

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

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

Lys Asp Ser Arg Gly
 305

<210> 94
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 94

Met Leu Leu Glu Leu Ile Pro Leu Leu Gly Ile His Phe Val Leu Arg
 1 5 10 15

Thr Ala Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Pro Asp Ile His Ile Thr Val
 20 25 30

[0115]

Ser Glu Gly Ala Ser Leu Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Ala
 35 40 45

Thr Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Gln
 50 55 60

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

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Arg Ser Gln Ser Ser Phe Asn Leu Arg
 85 90 95

Lys Pro Ser Val His Trp Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110

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

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

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175

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

<210> 95
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> 人类

[0116]

<400> 95

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

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
85 90 95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Met Arg Glu Gly Leu Ala Lys Thr Ser Tyr Asp Lys Val Ile Phe
115 120 125

Gly Pro Gly Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp
130 135 140

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
145 150 155 160

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys
165 170 175

Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
180 185 190

[0118]

Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
195 200 205

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

Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys
225 230 235 240

Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
245 250 255

Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
260 265 270

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

- <210> 97
- <211> 310
- <212> PRT
- <213> 人类

<400> 97

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Gly His Ser Ala Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125

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

[0119] Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
 145 150 155 160

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

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

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

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

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
 225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
 245 250 255

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

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

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

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 98
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 98

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60

[0120]

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110

Gly Pro Asn Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

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

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

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

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

Ser

<210> 99
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 99

Met Asp Ile 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

[0121]

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

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

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

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

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

Ser Ser Pro Val Gly Gly Tyr Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly
 115 120 125

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

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu

165	170	175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr 180 185 190		
Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr 195 200 205		
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro 210 215 220		
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn 225 230 235 240		
Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser 245 250 255		
Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr 260 265 270		
Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly 275 280 285		
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> 100 <211> 276 <212> PRT <213> 人类 <400> 100		
Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu 1 5 10 15		
Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser 20 25 30		
Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser 35 40 45		
Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln 50 55 60		
Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr 65 70 75 80		
Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser 85 90 95		

[0122]

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Tyr Arg Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly
 115 120 125

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220

[0123]

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270

Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 101
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 101

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

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
 85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Asp Thr Ser Gly Gly Gly Gly Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160

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

[0124] Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190

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

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

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240

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

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

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

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

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 102
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 102

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

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95

[0125]

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Tyr Arg Ser Ala Gly Leu Leu Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
 115 120 125

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

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

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

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

Ser Ser

- <210> 103
- <211> 316
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 103

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

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

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

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

[0126]

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

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

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

Ser Lys Ala Pro Gly Gln Gly Asn Thr Gln Gly Trp Glu Gln Tyr Phe
115 120 125

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

Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His
145 150 155 160

Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp
165 170 175

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

Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp

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

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
 145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
 165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
 180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
 195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
 210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
 225 230 235 240

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

[0128]

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

- <210> 105
- <211> 312
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 105

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

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

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
 85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Leu Ala Gln Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Phe Gly Ala Gly Ser
115 120 125

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

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

[0129]

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

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

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

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

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

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 106

<211> 272

<212> PRT

<213> 人类

<400> 106

Met Glu Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu
20 25 30

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

Ser Gly Leu Arg Gly Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Pro Glu Phe Leu Phe Thr Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu Lys Glu Lys
65 70 75 80

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

Thr Ala Pro Lys Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Leu
100 105 110

Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu Thr
115 120 125

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

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

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

<210> 107
<211> 309
<212> PRT
<213> 人类

[0130]

<400> 107

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

[0131]

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

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

260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285

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

Lys Asp Ser Arg Gly
 305

<210> 108
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 巨细胞病毒

<400> 108

Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr Pro
 1 5 10 15

Ser Ala Ala Glu Arg Lys His
 20

<210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 巨细胞病毒

<400> 109

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
 1 5

<210> 110
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 巨细胞病毒

<400> 110

Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp
 1 5 10 15

Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg
 20

<210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 111

Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met
 1 5

<210> 112

[0132]

<211> 15
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 112

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

<210> 113
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 113

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
 1 5 10 15

<210> 114
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 114

Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
 1 5 10 15

[0133]

<210> 115
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 115

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

Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala
 20

<210> 116
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 116

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 1 5 10 15

Leu Gln Leu

<210> 117
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 117

Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser Gly Gln Arg Arg
1 5 10 15

<210> 118
<211> 15
<212> PRT
<213> 人类

<400> 118

Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu
1 5 10 15

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类

<400> 119

Tyr Pro Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile
1 5

<210> 120
<211> 19
<212> PRT
<213> 人类

<400> 120

[0134]

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

Glu Asp Ala

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> 人类

<400> 121

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

<210> 122
<211> 19
<212> PRT
<213> 人类

<400> 122

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

Glu Tyr Arg

<210> 123
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 123

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

Ile Ala Leu

<210> 124
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 124

Val Leu Leu Arg Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser
 1 5 10 15

<210> 125
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 125

[0135] Asp Val Val Tyr Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile
 1 5 10 15

<210> 126
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 126

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr
 1 5 10 15

<210> 127
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 127

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
 1 5 10 15

Leu Leu Arg

<210> 128
 <211> 15
 <212> PRT
 <213>

<400> 128

Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 129**<211> 15****<212> PRT****<213> 人类****<400> 129**

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

<210> 130**<211> 15****<212> PRT****<213> 人类****<400> 130**

Arg Arg Val Ser Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe
 1 5 10 15

<210> 131**<211> 15****<212> PRT****<213> 人类**

[0136]

<400> 131

Arg Phe Leu Asp Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn
 1 5 10 15

<210> 132**<211> 15****<212> PRT****<213> 人类****<400> 132**

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

<210> 133**<211> 19****<212> PRT****<213> 人类****<400> 133**

Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu
 1 5 10 15

Pro Pro Arg**<210> 134****<211> 19****<212> PRT**

<213> 人类

<400> 134

Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His Phe Ile
1 5 10 15

Ile Tyr Ser

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

<400> 135

Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

<400> 136

Ile Leu Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr
1 5 10 15

[0137]

<210> 137

<211> 19

<212> PRT

<213> 人类

<400> 137

Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys
1 5 10 15

Ile Gln Ile

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

<400> 138

Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe
1 5 10 15

<210> 139

<211> 19

<212> PRT

<213> 人类

<400> 139

Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys

1	5	10	15
Asn Glu Leu			
<210> 140			
<211> 275			
<212> PRT			
<213> . 人类			
<400> 140			
Met 1	Leu 5	Leu Val 10	Pro Val 15
Gly 20	Thr 25	Arg 30	Val 35
Ser 40	Gly 45	Ala 50	Val 55
Pro 60	Leu 65	Leu 70	Val 75
Leu 80	Leu 85	Leu 90	Val 95
Lys 100	Tyr 105	Thr 110	Thr 115
Leu 120	Leu 125	Leu 130	Val 135
Gln 140	Leu 145	Arg 150	Val 155
Asp 160	Leu 165	Leu 170	Val 175
Thr 180	Leu 185	Leu 190	Val 195
Leu 200	Leu 205	Leu 210	Val 215
Leu 220	Leu 225	Leu 230	Val 235

[0138]

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270

Trp Ser Ser
 275

<210> 141
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 141

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

Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met
 20 25 30

[0139]

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

Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu
 50 55 60

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

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His
 85 90 95

Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Gln Asp Pro Arg Gly Gly Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

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

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

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

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

 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

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

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

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

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

[0140]

Lys Arg Lys Asp Phe
305

<210> 142
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 142

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15

 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30

 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45

 Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60

 Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80

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

Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110

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

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

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

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255

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

[0141]

Ser Ser

<210> 143
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 143

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30

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

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

<211> 275
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 144

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

Arg Thr Arg Gly Asp Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
 20 25 30

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

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
 50 55 60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
 65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
 85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala
 100 105 110

[0143]

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

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

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

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270

Trp Ser Ser
 275

<210> 145
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 145

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
 20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
 35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50 55 60

[0144]

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
 65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Leu Gly His Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

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

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

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

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

Lys Asp Ser Arg Gly
305

- <210> 146
- <211> 276
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 146

[0145]

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

Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu
20 25 30

Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly
35 40 45

Thr Val Asn Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Gln His Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr phe Ser Gly Asp Pro Leu Val Lys Gly Ile Lys
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Ile Lys Ser Lys Phe Ser Phe Asn Leu Arg
85 90 95

Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

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

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

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

[0146]

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 147

<211> 312

<212> PRT

<213> 人类

<400> 147

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

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

	85		90		95
Lys Ile Gln	Pro 100	Ala Lys Leu Glu	Asp 105	Ser Ala Val Tyr	Leu Cys Ala 110
Ser Ser	Leu 115	Gly Pro Tyr Ile	Asp 120	Gly Ala Gly Cys Thr	Phe Gly Ser 125
Gly Thr	Arg 130	Leu Thr Val Val	Glu Asp 135	Leu Asn Lys Val	Phe Pro Pro 140
Glu Val	Ala Val 145	Phe Glu Pro Ser	Glu Ala 150	Glu Ile Ser His Thr	Gln 160
Lys Ala Thr	Leu Val 165	Cys Leu Ala Thr	Gly Phe Phe Pro	Asp His Val	
Glu Leu Ser	Trp 180	Trp Val Asn Gly	Lys 185	Glu Val His Ser	Gly Val Ser 190
Thr Asp	Pro 195	Gln Pro Leu Lys	Glu Gln 200	Pro Ala Leu Asn	Asp Ser Arg 205
Tyr Cys	Leu Ser 210	Ser Arg Leu Arg	Val Ser 215	Ala Thr Phe Trp	Gln Asn 220
Pro Arg	Asn His 225	Phe Arg Cys Gln	Val Gln 230	Phe Tyr Gly Leu	Ser Glu 240
Asn Asp	Glu Trp 245	Thr Gln Asp Arg	Ala Lys 250	Pro Val Thr Gln	Ile Val 255
Ser Ala	Glu Ala 260	Trp Gly Arg Ala	Asp Cys 265	Gly Phe Thr Ser	Val Ser 270
Tyr Gln	Gln Gly 275	Val Leu Ser Ala	Thr Ile 280	Leu Tyr Glu Ile	Leu Leu 285
Gly Lys	Ala Thr 290	Leu Tyr Ala Val	Leu Val 295	Ser Ala Leu Val	Leu Met 300
Ala Met	Val Lys 305	Arg Lys Asp Phe			
<210>	148				
<211>	272				
<212>	PRT				
<213>	人类				
<400>	148				
Met Glu Thr	Leu Leu 5	Gly Leu Leu Ile	Leu Trp 10	Leu Gln Leu Gln	Trp 15

[0147]

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
 20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
 35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
 50 55 60

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

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

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

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

Val Thr Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
 130 135 140

[0148]

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
 165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
 180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
 195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
 210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
 225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255

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

<210> 149
 <211> 317

<212> PRT

<213> 人类

<400> 149

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

[0149]

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

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
 260 265 270
 Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu
 275 280 285
 Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
 290 295 300
 Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310 315

<210> 150
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 150

[0150]

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

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

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

Ser

<210> 151
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> 人类

[0151]

<400> 151

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Glu His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125

Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe

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

Arg Gly Phe Glu Ala Thr Tyr Asn Lys Glu Ala Thr Ser Phe His Leu
85 90 95

Gln Lys Ala Ser Val Gln Glu Ser Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110

Leu Ser Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ser Gly Thr Lys Leu
115 120 125

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

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

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

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

[0153] Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205

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

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

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

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

<210> 153
<211> 305
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 153

Met Gly Ser Ile Phe Leu Ser Cys Leu Ala Val Cys Leu Leu Val Ala
1 5 10 15

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

Val Thr Gly Ser Glu Lys Ile Leu Ile Cys Glu Gln Tyr Leu Gly His
 35 40 45
 Asn Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Ala Lys Lys Pro Leu Glu Phe
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Ser Tyr Gln Lys Leu Met Asp Asn Gln Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Gln Pro Gln Ser Ser Lys Lys Asn His Leu Asp Leu Gln
 85 90 95
 Ile Thr Ala Leu Lys Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Pro Asp Asn Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125
 Leu Ile Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 130 135 140
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 [0154] Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 260 265 270
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 275 280 285
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
 290 295 300

Ser
305

<210> 154
<211> 267
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 154

Met Leu Leu Val Phe Ile Ser Phe Leu Gly Ile His Phe Phe Leu Asp
1 5 10 15

Val Gln Thr Gln Thr Val Ser Gln Ser Asp Ala His Val Thr Val Phe
20 25 30

Glu Gly Asp Ser Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly Ser
35 40 45

Ile Tyr Leu Ser Trp Tyr Ile Gln His His Gly Arg Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Leu Lys Tyr Tyr Ser Gly Asn Pro Val Val Gln Gly Val Asn Gly
65 70 75 80

[0155]

Phe Lys Ala Glu Phe Ser Lys Ser Asp Ser Ser Phe His Leu Arg Lys
85 90 95

Ala Ser Val His Trp Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Val Ser
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 155
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 155

Met Ser Cys Arg Leu Leu Leu Tyr Val Ser Leu Cys Leu Val Glu Thr
 1 5 10 15

Ala Leu Met Asn Thr Lys Ile Thr Gln Ser Pro Arg Tyr Leu Ile Leu
 20 25 30

Gly Arg Ala Asn Lys Ser Leu Glu Cys Glu Gln His Leu Gly His Asn
 35 40 45

Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Ser Ala Glu Lys Pro Pro Glu Leu Met
 50 55 60

[0156]

Phe Leu Tyr Asn Leu Lys Gln Leu Ile Arg Asn Glu Thr Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ile Pro Glu Cys Pro Asp Ser Ser Lys Leu Leu Leu His Ile
 85 90 95

Ser Ala Val Asp Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser
 100 105 110

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

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

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

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

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

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser

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

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

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

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

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

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

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

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

[0158]

<210> 157
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 157

Met Gly Ser Ile Phe Leu Ser Cys Leu Ala Val Cys Leu Leu Val Ala
 1 5 10 15

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

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

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

Met Phe Ser Tyr Ser Tyr Gln Lys Leu Met Asp Asn Gln Thr Ala Ser
 65 70 75 80

Ser Arg Phe Gln Pro Gln Ser Ser Lys Lys Asn His Leu Asp Leu Gln
 85 90 95

Ile Thr Ala Leu Lys Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Gln Asp Gly Trp Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

[0159]

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

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

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

Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
 290 295 300

Ser
 305

<210> 158
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> 小鼠

<400> 158

Met Asn Ser Ser Pro Gly Phe Val Ala Val Ile Leu Leu Ile Leu Gly
 1 5 10 15

Arg Thr His Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Pro Val Thr Val
 20 25 30

Ser Glu Ser Glu Ser Leu Ile Ile Asn Cys Thr Tyr Ser Ala Thr Ser
 35 40 45

Ile Ala Tyr Pro Asn Leu Phe Trp Tyr Val Arg Tyr Pro Gly Glu Gly
 50 55 60

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

Arg Gly Phe Glu Ala Thr Tyr Asn Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu
 85 90 95

Gln Lys Ala Ser Val Gln Glu Ser Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 100 105 110

Leu Gly Leu Gly Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Leu
 115 120 125

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

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

[0160]

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 159
- <211> 305
- <212> PRT
- <213> 小鼠

<400> 159

Met Gly Ser Ile Phe Leu Ser Cys Leu Ala Val Cys Leu Leu Val Ala

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

[0161]

	275		280		285											
	Val	Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn
		290					295					300				
	Ser															
	305															
	<210> 160															
	<211> 266															
	<212> PRT															
	<213> 小鼠															
	<400> 160															
	Met	Glu	Arg	Asn	Leu	Gly	Ala	Val	Leu	Gly	Ile	Leu	Trp	Val	Gln	Ile
	1				5					10					15	
	Cys	Trp	Val	Arg	Gly	Asp	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Leu	Ser
				20					25					30		
	Leu	His	Glu	Gly	Thr	Gly	Ser	Ala	Leu	Arg	Cys	Asn	Phe	Thr	Thr	Thr
			35					40					45			
	Met	Arg	Ala	Val	Gln	Trp	Phe	Gln	Gln	Asn	Ser	Arg	Gly	Ser	Leu	Ile
	50						55					60				
[0162]	Asn	Leu	Phe	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gly	Thr	Lys	Glu	Asn	Gly	Arg	Leu	Lys
	65					70					75					80
	Ser	Thr	Phe	Asn	Ser	Lys	Glu	Ser	Tyr	Ser	Thr	Leu	His	Ile	Arg	Asp
				85						90					95	
	Ala	Gln	Leu	Glu	Asp	Ser	Gly	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ala	Val	Asn	Thr
				100					105					110		
	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Thr	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Val	Leu	Thr	Val	Lys
			115					120					125			
	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Lys	Asp	Pro
	130						135					140				
	Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln
	145					150					155					160
	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr	Asp	Lys
					165					170					175	
	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn	Gly	Ala	Ile
			180						185					190		
	Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe	Lys	Glu
			195					200					205			

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

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

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

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

<210> 161

<211> 302

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 161

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

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

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

Trp Tyr Gln Gln Phe Gln Glu Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ala
50 55 60

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

Phe Pro Ile Ser Arg Pro Asn Leu Thr Phe Ser Thr Leu Thr Val Asn
85 90 95

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

Pro Asn Thr Gly Gln Leu Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Lys Leu Thr Val
115 120 125

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

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

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

[0163]

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
 180 185 190
 Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
 195 200 205
 Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
 210 215 220
 Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
 245 250 255
 Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
 260 265 270
 Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
 275 280 285
 Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300

[0164]

<210> 162
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 162

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

Ser Gly Gly Tyr Lys Val Val Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

[0165]

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

<210> 163
<211> 302
<212> PRT
<213> 小鼠
<400> 163

Met Ser Cys Arg Leu Leu Leu Tyr Val Ser Leu Cys Leu Val Glu Thr
1 5 10 15

Ala Leu Met Asn Thr Lys Ile Thr Gln Ser Pro Arg Tyr Leu Ile Leu
20 25 30

Gly Arg Ala Asn Lys Ser Leu Glu Cys Glu Gln His Leu Gly His Asn
35 40 45

Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Ser Ala Glu Lys Pro Pro Glu Leu Met
50 55 60

Phe Leu Tyr Asn Leu Lys Gln Leu Ile Arg Asn Glu Thr Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ile Pro Glu Cys Pro Asp Ser Ser Lys Leu Leu Leu His Ile

85	90	95
Ser Ala Val Asp 100	Pro Glu Asp Ser Ala 105	Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser 110
Gln Gly Gly Thr Glu Val Phe 115	Phe Gly Lys Gly Thr Arg 120	Leu Thr Val
Val Glu Asp Leu Arg Asn Val 130	Thr Pro Pro Lys Val 135	Ser Leu Phe Glu 140
Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala 145	Asn Lys Gln Lys Ala Thr 150	Leu Val Cys 155
Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro 165	Asp His Val Glu Leu Ser 170	Trp Trp Val 175
Asn Gly Lys Glu Val His Ser 180	Gly Val Ser Thr Asp Pro 185	Gln Ala Tyr 190
Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr 195	Cys Leu Ser Ser Arg Leu 200	Arg Val Ser 205
Ala Thr Phe Trp His Asn Pro 210	Arg Asn His Phe Arg Cys 215	Gln Val Gln 220
Phe His Gly Leu Ser Glu Glu 225	Asp Lys Trp Pro Glu Gly 230	Ser Pro Lys 235
Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser 245	Ala Glu Ala Trp Gly Arg 250	Ala Asp Cys 255
Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr 260	Gln Gln Gly Val Leu Ser 265	Ala Thr Ile 270
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly 275	Lys Ala Thr Leu Tyr Ala 280	Val Leu Val 285
Ser Thr Leu Val Val Met 290	Ala Met Val Lys Arg Lys 295	Asn Ser 300
<210> 164	<211> 273	<212> PRT
<213> 小鼠	<400> 164	
Met Asp Lys Ile Leu Thr Ala 1	Thr Phe Leu Leu Leu Gly 5	Leu His Leu 10
Ala Gly Val Asn Gly Gln Gln 20	Gln Gln Glu Lys Arg Asp 25	Gln Gln Gln Val 30

[0166]

<212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 165
 Met Gly Ser Arg Leu Phe Phe Val Leu Ser Ser Leu Leu Cys Ser Lys
 1 5 10 15
 His Met Glu Ala Ala Val Thr Gln Ser Pro Arg Asn Lys Val Ala Val
 20 25 30
 Thr Gly Gly Lys Val Thr Leu Ser Cys Asn Gln Thr Asn Asn His Asn
 35 40 45
 Asn Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Thr Gly His Gly Leu Arg Leu Ile
 50 55 60
 His Tyr Ser Tyr Gly Ala Gly Ser Thr Glu Lys Gly Asp Ile Pro Asp
 65 70 75 80
 Gly Tyr Lys Ala Ser Arg Pro Ser Gln Glu Asn Phe Ser Leu Ile Leu
 85 90 95
 Glu Leu Ala Thr Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Leu
 100 105 110
 [0168] Gly Tyr Asn Tyr Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
 180 185 190
 Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
 195 200 205
 Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
 210 215 220
 Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
 245 250 255

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

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

Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 166

<211> 269

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 166

Met Asn Asn Ser Pro Ala Leu Val Thr Val Met Leu Phe Ile Leu Gly
 1 5 10 15

Arg Thr His Gly Asp Ser Val Ile Gln Met Gln Gly Gln Val Thr Leu
 20 25 30

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

[0169]

Tyr Pro Thr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Ser Gly Glu Gly Pro Gln
 50 55 60

Leu Leu Leu Gln Val Thr Thr Ala Asn Asn Lys Gly Ser Ser Arg Gly
 65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Asp Lys Gly Thr Thr Ser Phe His Leu Gln Lys
 85 90 95

Thr Ser Val Gln Glu Ile Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Met Ser
 100 105 110

Asp Ala Ser Gly Ser Trp Gln Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu
 115 120 125

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

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

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

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
 180 185 190

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

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

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

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

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

<210> 167
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 167

Met Gly Ser Arg Leu Phe Phe Val Val Leu Ile Leu Leu Cys Ala Lys
 1 5 10 15

His Met Glu Ala Ala Val Thr Gln Ser Pro Arg Ser Lys Val Ala Val
 20 25 30

[0170]

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

Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Thr Gly His Gly Leu Arg Leu Ile
 50 55 60

His Tyr Ser Tyr Val Ala Asp Ser Thr Glu Lys Gly Asp Ile Pro Asp
 65 70 75 80

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

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

Pro Asp Arg Pro Ser Tyr Asn Ser Pro Leu Tyr Phe Ala Ala Gly Thr
 115 120 125

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

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

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

	165		170		175
Ser Trp Trp Val	Asn Gly Lys Glu Val	His Ser Gly Val	Ser Thr Asp		
180		185	190		
Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser	Asn Tyr Ser Tyr Cys	Leu Ser Ser Arg			
195	200	205			
Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe	Trp His Asn Pro Arg	Asn His Phe Arg			
210	215	220			
Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu	Glu Asp Lys Trp Pro Glu				
225	230	235	240		
Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn	Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly				
	245	250	255		
Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser	Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu				
	260	265	270		
Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile	Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr				
	275	280	285		
Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val	Met Ala Met Val Lys Arg Lys				
	290	295	300		
Asn Ser					
305					
<210>	168				
<211>	272				
<212>	PRT				
<213>	小鼠				
<400>	168				
Met Arg Pro Gly Thr Cys Ser Val	Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg				
1	5	10	15		
Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser	Val Thr Gln Lys Glu Gly Leu Val				
	20	25	30		
Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val	Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr				
	35	40	45		
Ile Tyr Ser Asn Ala Phe Leu Phe	Trp Tyr Val His Tyr Leu Asn Glu				
	50	55	60		
Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser	Ser Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu				
65	70	75	80		
His Gln Gly Phe His Ala Thr	Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His				
	85	90	95		

[0171]

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Ala Leu Asn Asn Val Gly Asp Asn Ser Lys Leu Ile Trp Gly Leu Gly
 115 120 125
 Thr Ser Leu Val Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
 165 170 175
 Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
 180 185 190
 Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys
 195 200 205
 Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
 210 215 220
 [0172] Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn
 225 230 235 240
 Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255
 Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265 270
 <210> 169
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 169
 Met Ser Cys Arg Leu Leu Leu Tyr Val Ser Leu Cys Leu Val Glu Thr
 1 5 10 15
 Ala Leu Met Asn Thr Lys Ile Thr Gln Ser Pro Arg Tyr Leu Ile Leu
 20 25 30
 Gly Arg Ala Asn Lys Ser Leu Glu Cys Glu Gln His Leu Gly His Asn
 35 40 45
 Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Ser Ala Glu Lys Pro Pro Glu Leu Met
 50 55 60

Phe Leu Tyr Asn Leu Lys Gln Leu Ile Arg Asn Glu Thr Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ile Pro Glu Cys Pro Asp Ser Ser Lys Leu Leu Leu His Ile
85 90 95

Ser Ala Val Asp Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser
100 105 110

Gln Tyr Gly Gly Ala Asn Thr Glu Val Phe Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125

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

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

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

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

[0173]

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

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

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

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

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

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

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

Ser
305

<210> 170
<211> 265
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 170

Met Lys Arg Leu Leu Cys Ser Leu Leu Gly Leu Leu Cys Thr Gln Val
1 5 10 15

Cys Trp Val Lys Gly Gln Gln Val Gln Gln Ser Pro Ala Ser Leu Val
20 25 30

Leu Gln Glu Gly Glu Asn Ala Glu Leu Gln Cys Asn Phe Ser Ser Thr
35 40 45

Ala Thr Arg Leu Gln Trp Phe Tyr Gln His Pro Gly Gly Arg Leu Val
50 55 60

Ser Leu Phe Tyr Asn Pro Ser Gly Thr Lys His Thr Gly Arg Leu Thr
65 70 75 80

Ser Thr Thr Val Thr Asn Glu Arg Arg Ser Ser Leu His Ile Ser Ser
85 90 95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Ala Ser Asn
100 105 110

[0174]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 171
<211> 302
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 171

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Cys Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Leu Val Tyr Gln Tyr Pro Arg Arg Thr Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

Met Arg Met Glu Cys Gln Ala Val Gly Phe Gln Ala Thr Ser Val Ala
35 40 45

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

Thr Val Asn Ser Ala Ile Lys Tyr Glu Gln Asn Phe Thr Gln Glu Lys
65 70 75 80

Phe Pro Ile Ser His Pro Asn Leu Ser Phe Ser Ser Met Thr Val Leu
85 90 95

[0175]

Asn Ala Tyr Leu Glu Asp Arg Gly Leu Tyr Leu Cys Gly Val Asp Arg
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Arg Ala Lys Ala Val Ser Gln Asp Met Val Ile Tyr Ser Thr
85 90 95

Glu Ile His Tyr Ser Ser Lys Gly Thr Pro Ser Lys Phe Val Ile Pro
100 105 110

Val Ser Cys Ala Ala Pro Gln Lys Ser Pro Trp Leu Thr Lys Pro Cys
115 120 125

Ser Met Arg Val Ala Ser Lys Ser Arg Ala Thr Ala Gln Lys Asp Glu
130 135 140

Lys Cys Tyr Glu Val Phe Ser Leu Ser Gln Ser Ser Gln Arg Pro Asn
145 150 155 160

Cys Asp Cys Pro Pro Cys Val Phe Ser Glu Glu Glu His Thr Gln Val
165 170 175

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

His Phe Leu Asp Ile Ser Glu Asp Trp Ser Leu His Thr Asp Asp Met
195 200 205

Ile Gly Ser Met
210

[0177]

- <210> 175
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 175

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

- <210> 176
- <211> 275
- <212> PRT
- <213> 人类
- <400> 176

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Leu Glu Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Gly Ser His Val Ser Val
20 25 30

Ser Glu Gly Ala Leu Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45

Pro Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60

Leu Leu Leu Lys Tyr Thr Thr Gly Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr
 85 90 95
 Lys Pro Ser Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Ser Lys Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Thr Leu Gln Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275
 <210> 177
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 177
 Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15

[0178]

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 80
 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 Asp Pro Gly Gly Ala Gly Asn Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly
 115 120 125
 Ser Trp Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu
 130 135 140
 Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 [0179] 145 150 155 160
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 180 185 190
 Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
 195 200 205
 Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
 210 215 220
 Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240
 Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
 245 250 255
 Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr
 260 265 270
 Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
 275 280 285

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

Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类
<400> 178

Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类
<400> 179

Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val
1 5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> 人类
<400> 180

[0180]

Pro Arg Trp Thr His Leu Leu Arg Leu
1 5

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> 人类
<400> 181

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

<210> 182
<211> 15
<212> PRT
<213> 人类
<400> 182

Tyr Asp Ser Lys Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 183
<211> 15
<212> PRT
<213> 人类

<400> 183

Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu
1 5 10 15

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

<400> 184

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

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

<400> 185

Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile Leu Asp Thr
1 5 10 15

<210> 186

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

[0181]

<400> 186

Leu Phe Asn Ile Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> 人类

<400> 187

Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser Phe
1 5 10 15

<210> 188

<211> 276

<212> PRT

<213> 人类

<400> 188

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

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

[0182]

<210> 189
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 189

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Val Phe Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu
 20 25 30
 Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45
 Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80
 Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Asp Gly Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val
 115 120 125
 [0183] Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
 130 135 140
 Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
 165 170 175
 Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
 180 185 190
 Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
 195 200 205
 Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
 210 215 220
 Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
 225 230 235 240
 Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
 245 250 255
 Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
 260 265 270

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

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

Asp Phe
 305

<210> 190
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 190

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

Cys Trp Val Ser Gly Gln Gln Lys Glu Lys Ser Asp Gln Gln Gln Val
 20 25 30

Lys Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile Val Gln Lys Gly Gly Ile Ser Ile
 35 40 45

[0184]

Ile Asn Cys Ala Tyr Glu Asn Thr Ala Phe Asp Tyr Phe Pro Trp Tyr
 50 55 60

Gln Gln Phe Pro Gly Lys Gly Pro Ala Leu Leu Ile Ala Ile Arg Pro
 65 70 75 80

Asp Val Ser Glu Lys Lys Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Phe Asn Lys
 85 90 95

Ser Ala Lys Gln Phe Ser Leu His Ile Met Asp Ser Gln Pro Gly Asp
 100 105 110

Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Phe Tyr Thr Gly Asn Gln Phe
 115 120 125

Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn
 130 135 140

Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys
 145 150 155 160

Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln
 165 170 175

Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
 180 185 190

Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys
 195 200 205

Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu
 210 215 220

Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val
 225 230 235 240

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
 245 250 255

Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 260 265 270

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 275 280

<210> 191

<211> 311

<212> PRT

<213> 人类

<400> 191

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

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 80

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 Glu Ala Leu Gly Gly Gly Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser 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 Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0185]

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Arg Ser Gln Ser Ser Phe Asn Leu Arg
85 90 95

Lys Pro Ser Val His Trp Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Gly Ala Tyr Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys
115 120 125

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

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

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

[0187]

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

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

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

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

<210> 193

<211> 307

<212> PRT

<213> 人类

<400> 193

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

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

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

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

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

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

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

Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140

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

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

[0188] Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190

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

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

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240

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

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

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

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

Lys Asp Phe
 305

<210> 194
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> 人类

<400> 194

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

Asn Ser Gln Leu Ala Glu Glu Asn Ser Trp Ala Leu Ser Val His Glu
 20 25 30

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

Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Lys Gly Pro Ala Gln Leu Ile
 50 55 60

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

Thr Leu Asp Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ser Leu Ser Ile Thr Ala Thr
 85 90 95

[0189]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Leu Trp Ser Ser
 260

<210> 195
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> 人类
 <400> 195

Met Leu Tyr Ser Leu Leu Ala Phe Leu Leu Gly Met Phe Leu Gly Val
 1 5 10 15

Ser Ala Gln Thr Ile His Gln Trp Pro Val Ala Glu Ile Lys Ala Val
 20 25 30

Gly Ser Pro Leu Ser Leu Gly Cys Thr Ile Lys Gly Lys Ser Ser Pro
 35 40 45

Asn Leu Tyr Trp Tyr Trp Gln Ala Thr Gly Gly Thr Leu Gln Gln Leu
 50 55 60

Phe Tyr Ser Ile Thr Val Gly Gln Val Glu Ser Val Val Gln Leu Asn
 65 70 75 80

[0190]

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

Lys Leu Leu Leu Ser His Ser Gly Phe Tyr Leu Cys Ala Trp Lys Leu
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

Ala Thr phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln

	210		215		220											
	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys
	225					230					235					240
	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys
					245					250					255	
	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	His	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile
				260					265					270		
	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val
			275					280					285			
[0191]	Ser	Gly	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Lys	Lys	Asn	Ser		
	290						295						300			
	<210>	196														
	<211>	19														
	<212>	PRT														
	<213>	人类														
	<400>	196														
	Pro	Met	Thr	Val	Leu	Cys	Ser	Ile	Asp	Trp	Phe	Met	Val	Thr	Val	His
	1				5					10					15	
	Pro	Phe	Met													

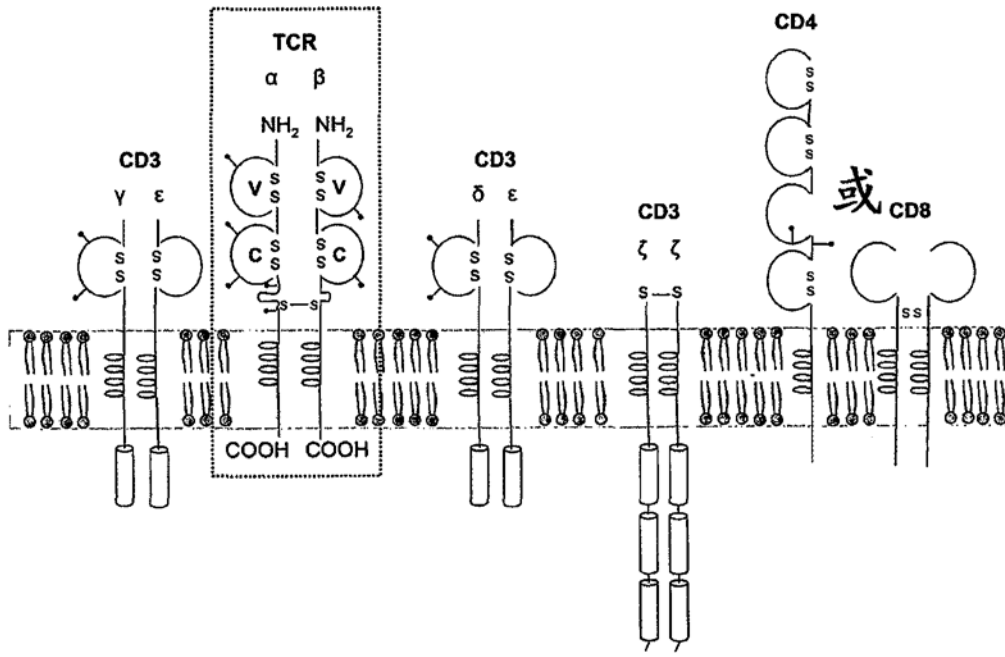


图1

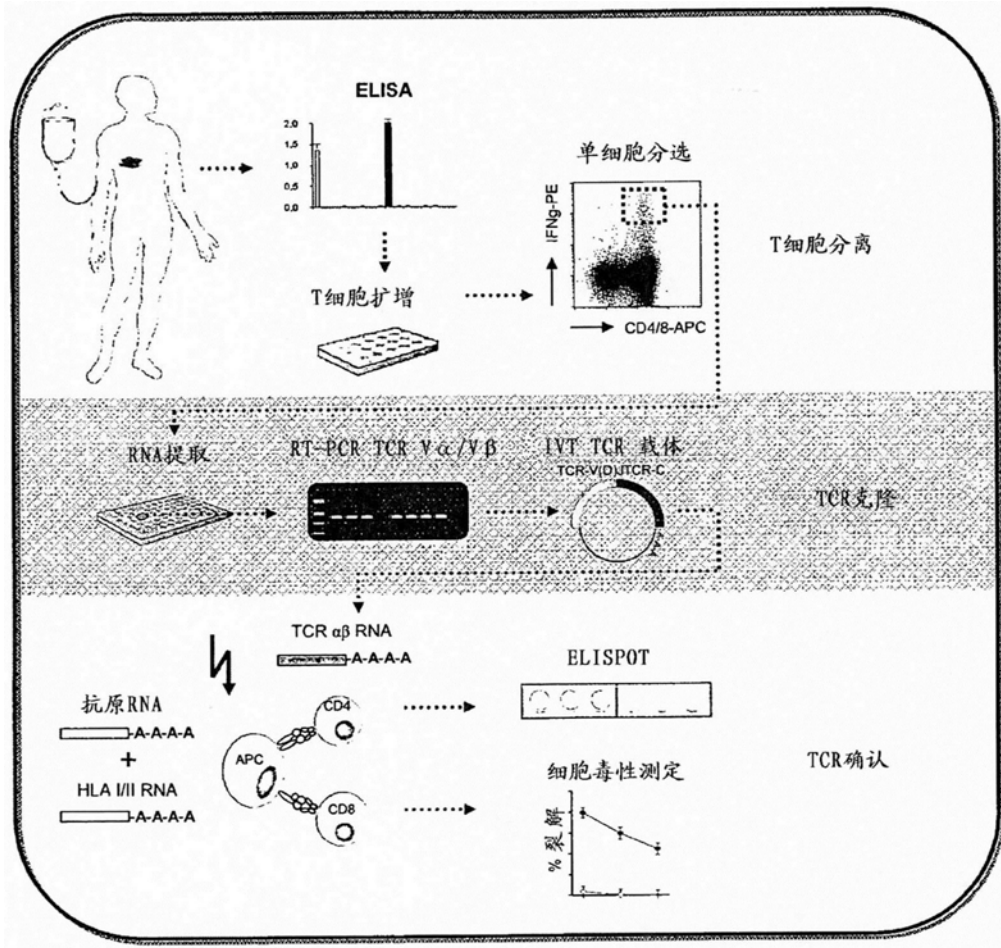


图2

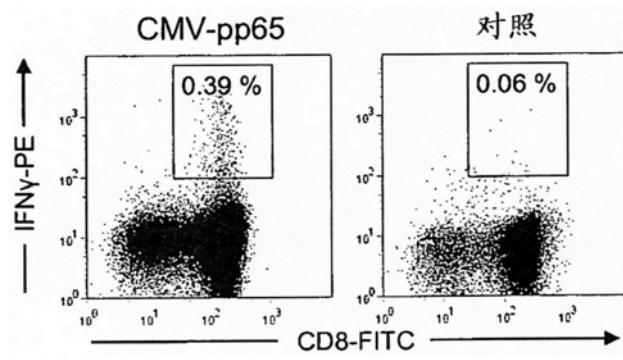


图3

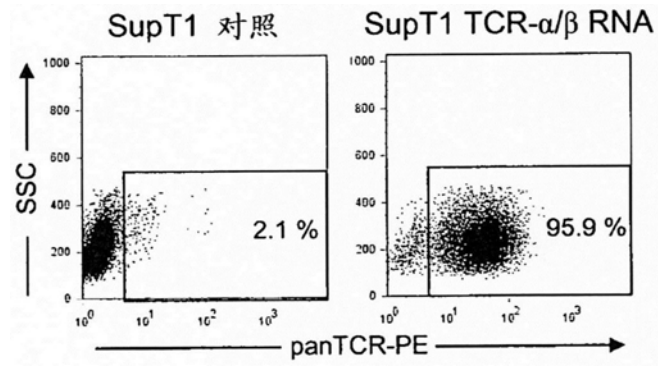


图4

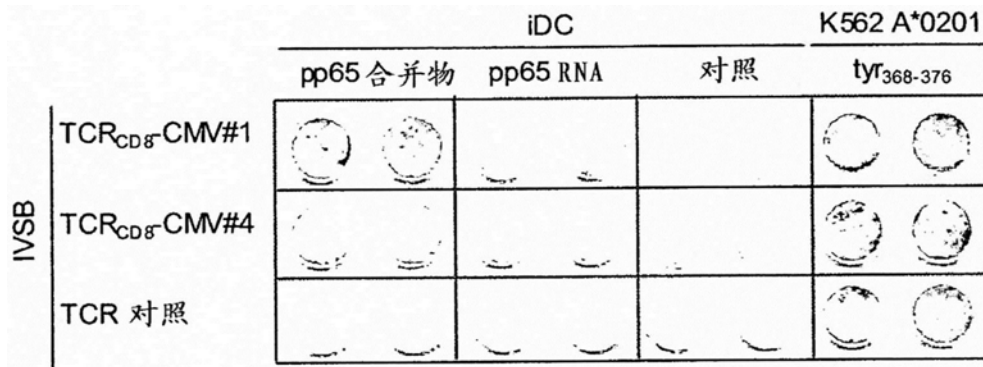


图5

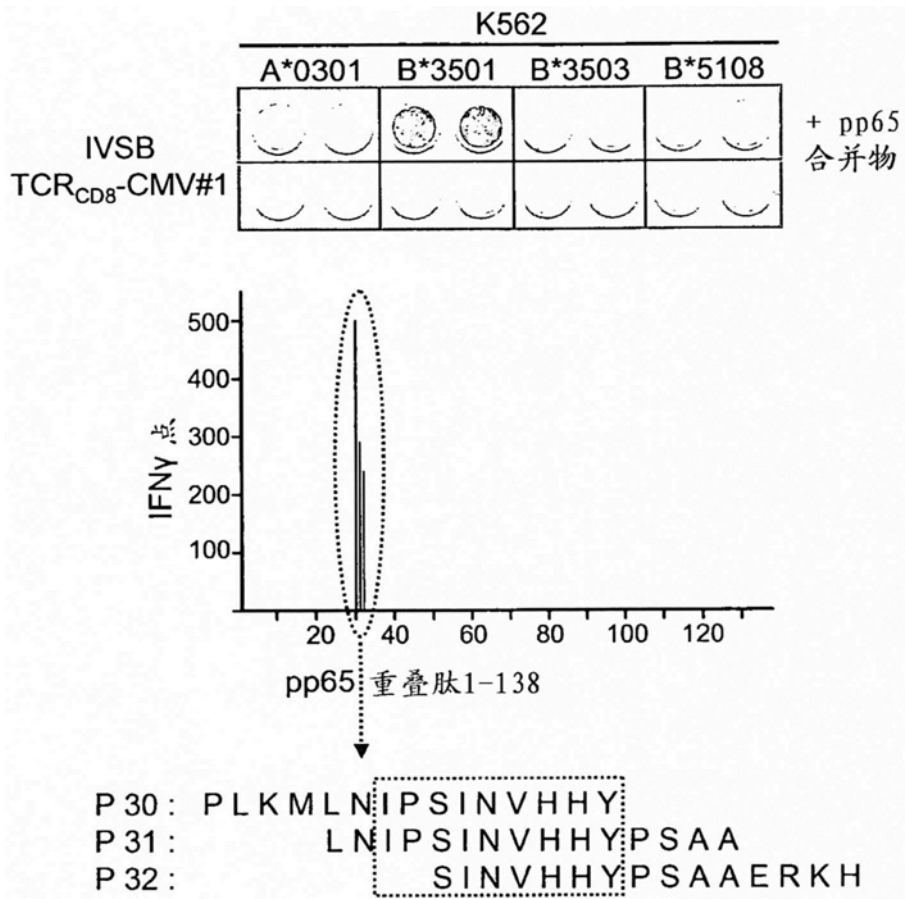


图6

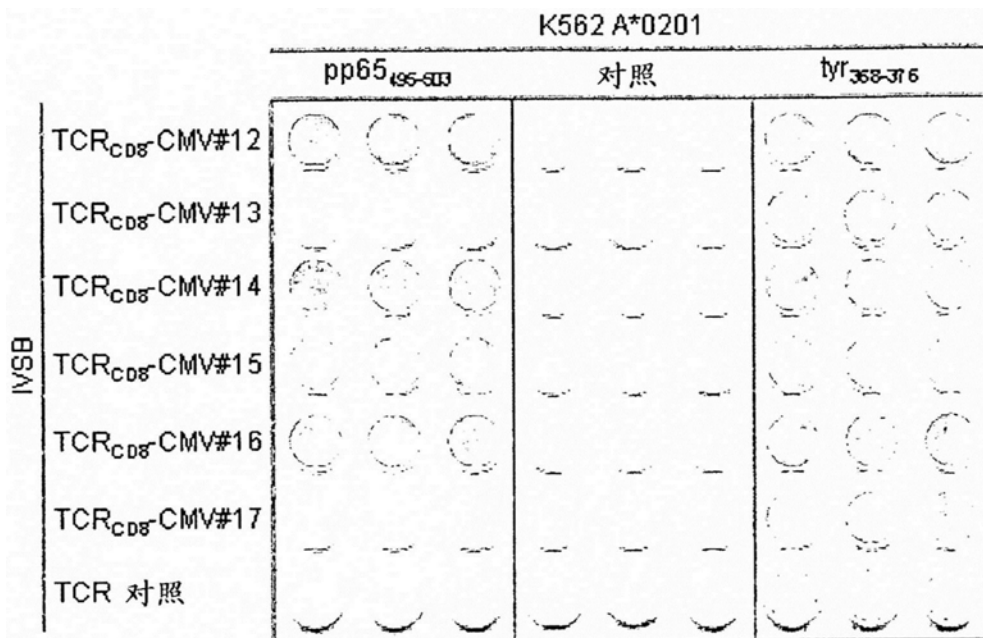


图7

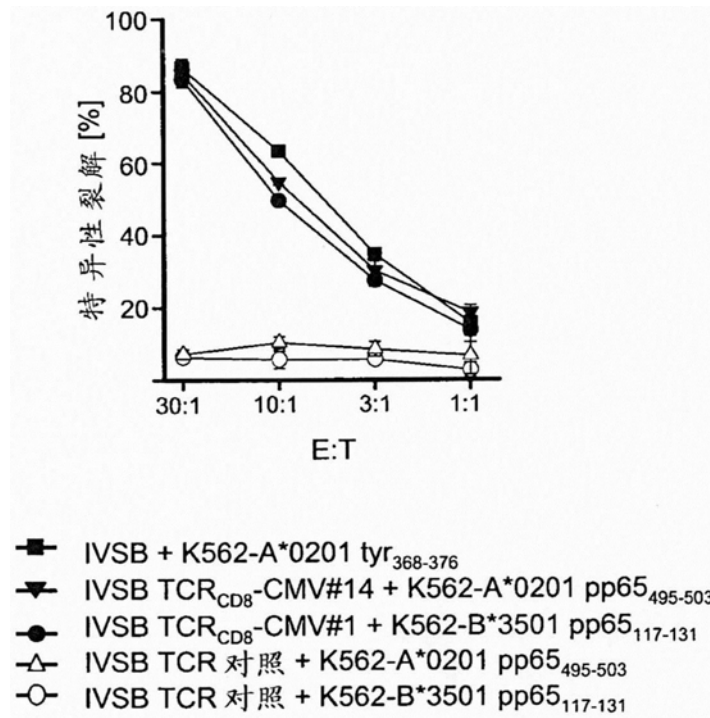


图8

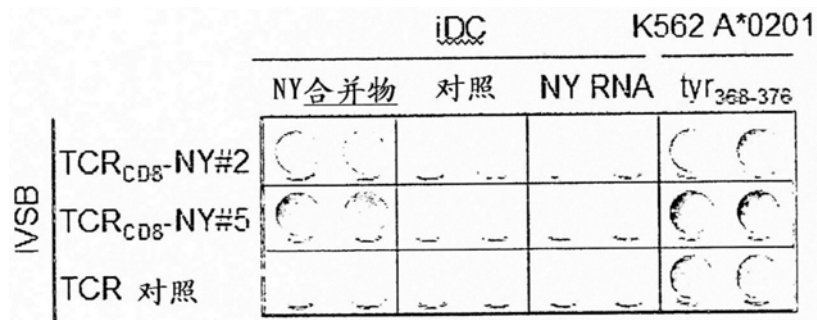


图9

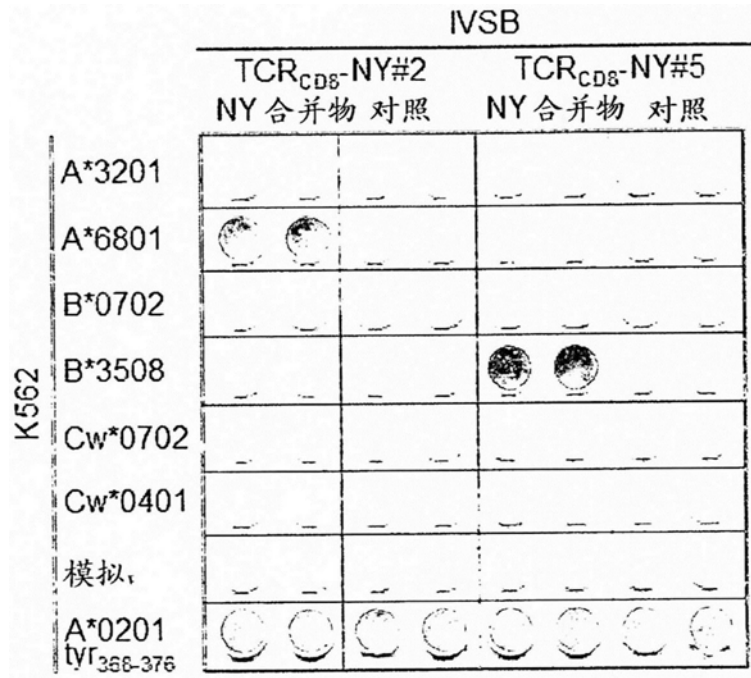


图10

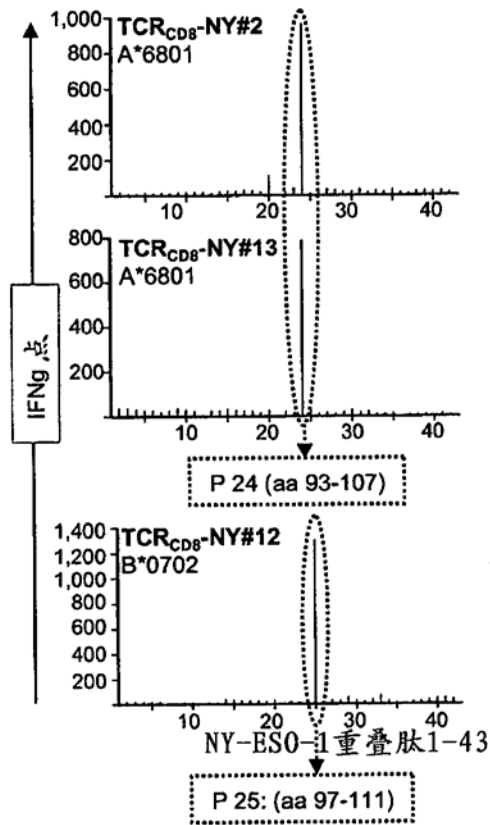


图11

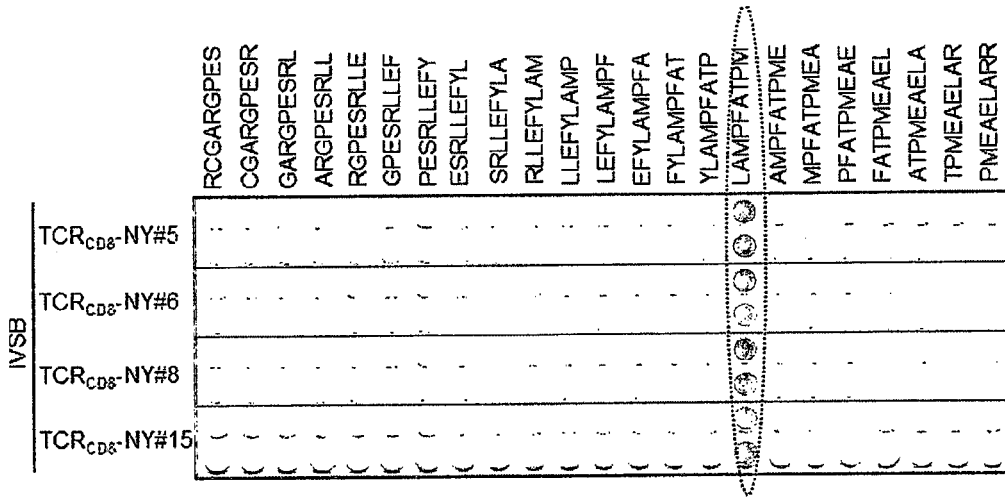
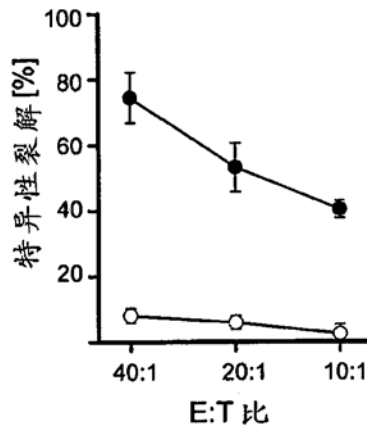


图12



● IVSB TCR_{CD8}-NY#2 + K562-A*6801 NY合并物
○ IVSB TCR_{CD8}-NY#2 + K562-A*6801对照

图13

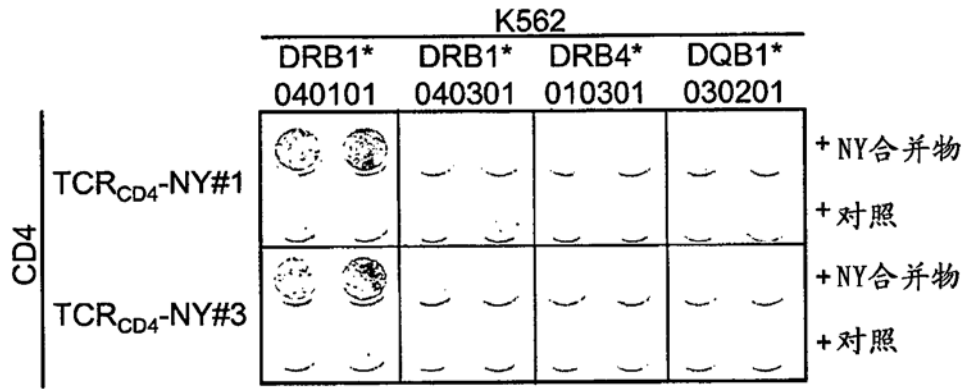


图14

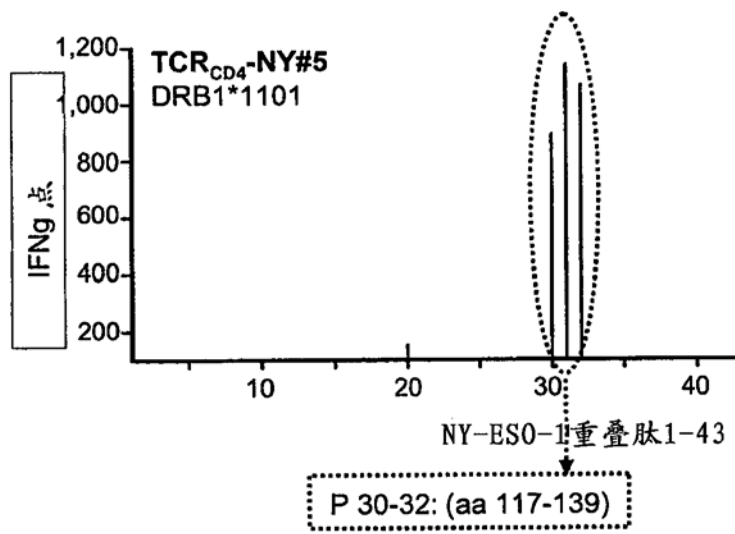


图15

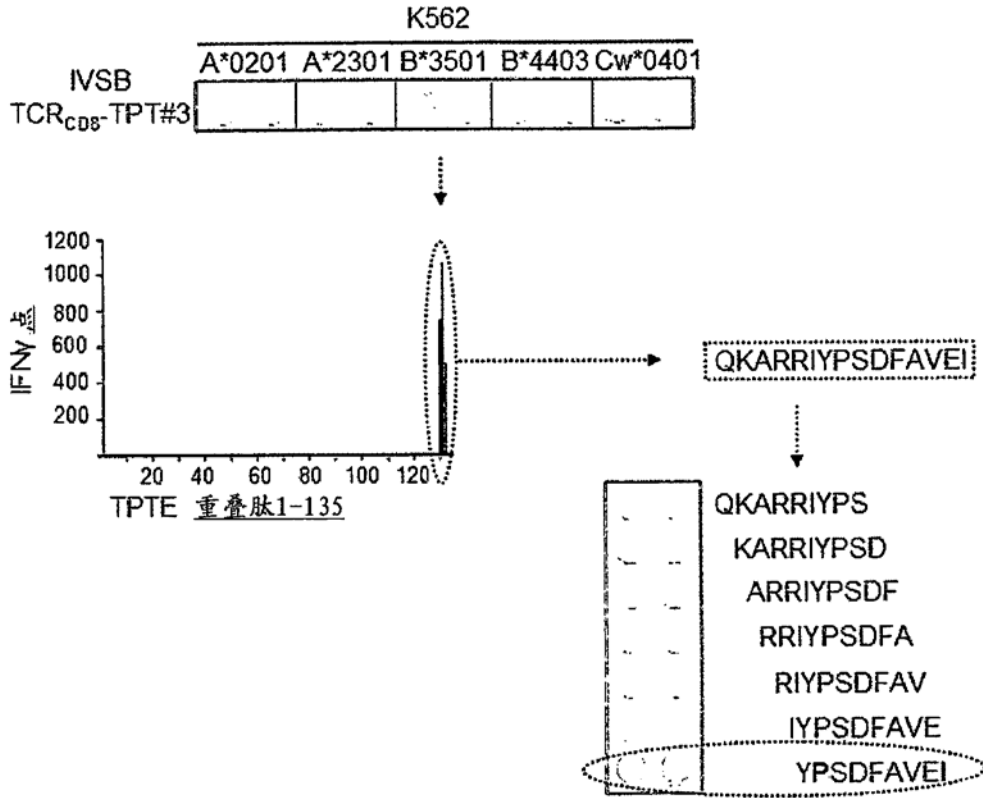


图16

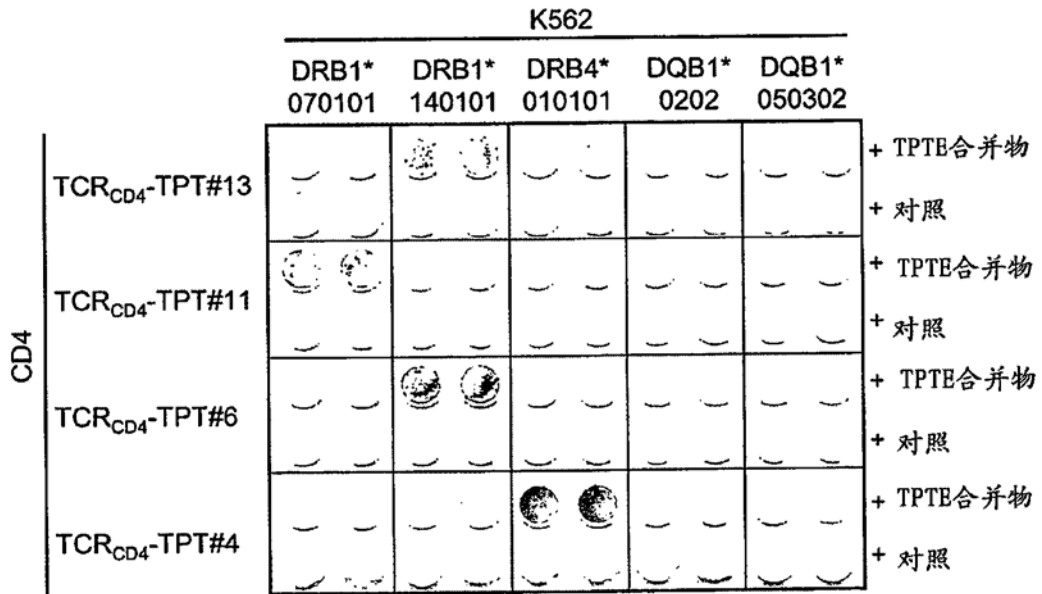


图17

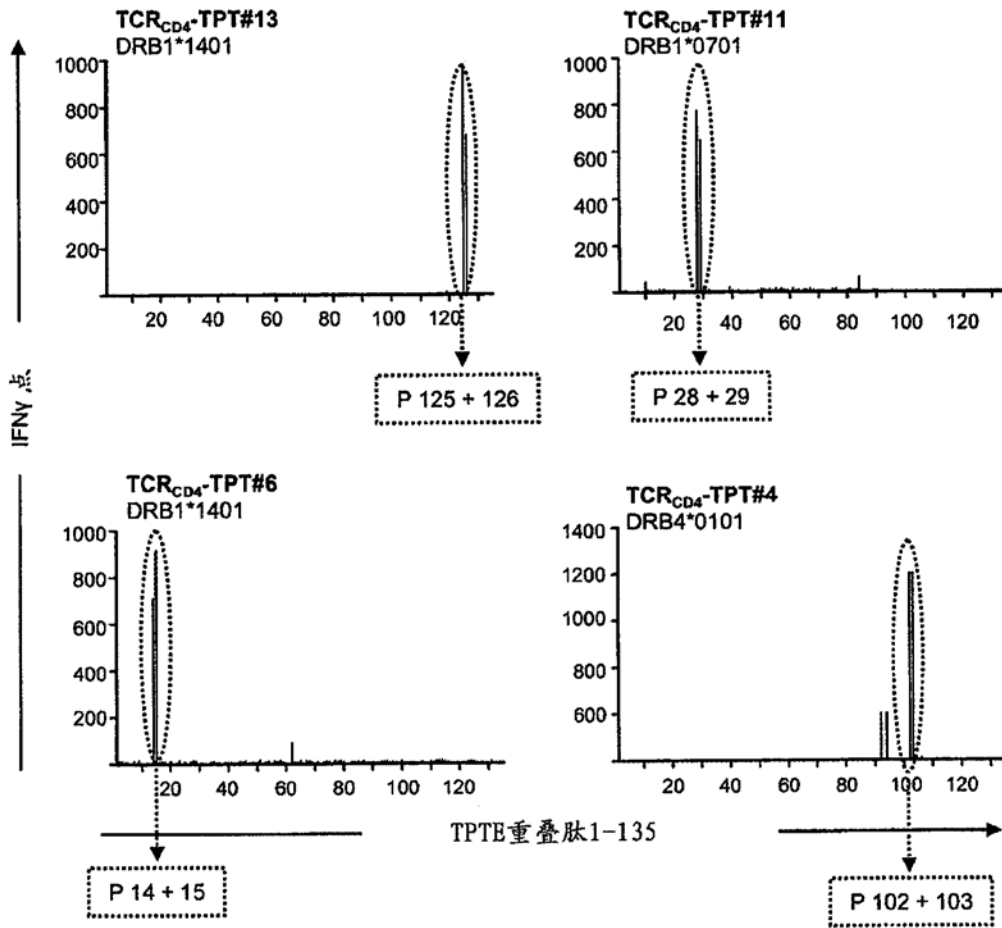


图18

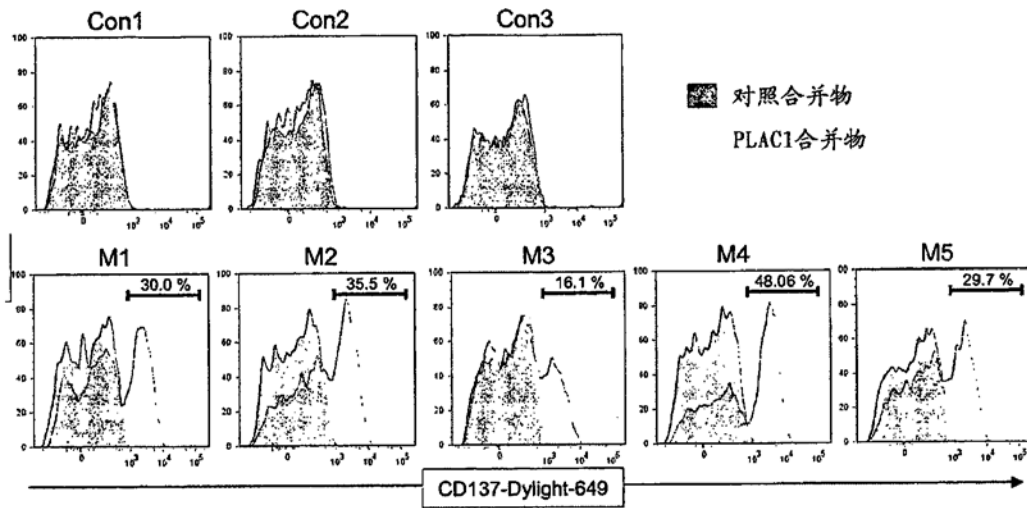


图19

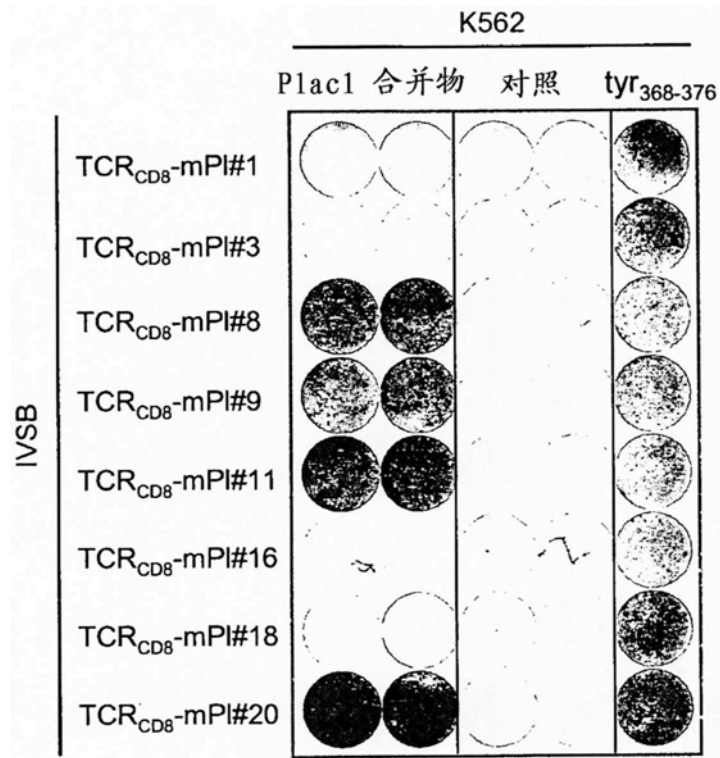


图20

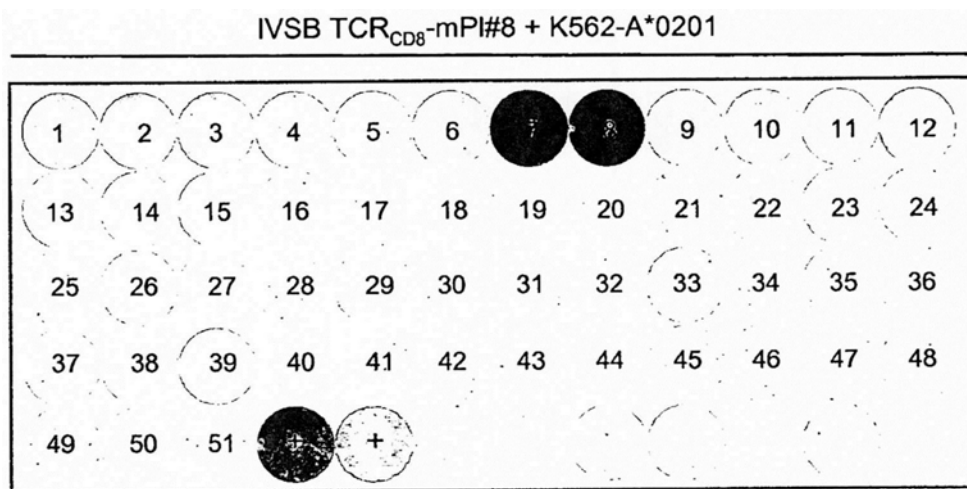


图21

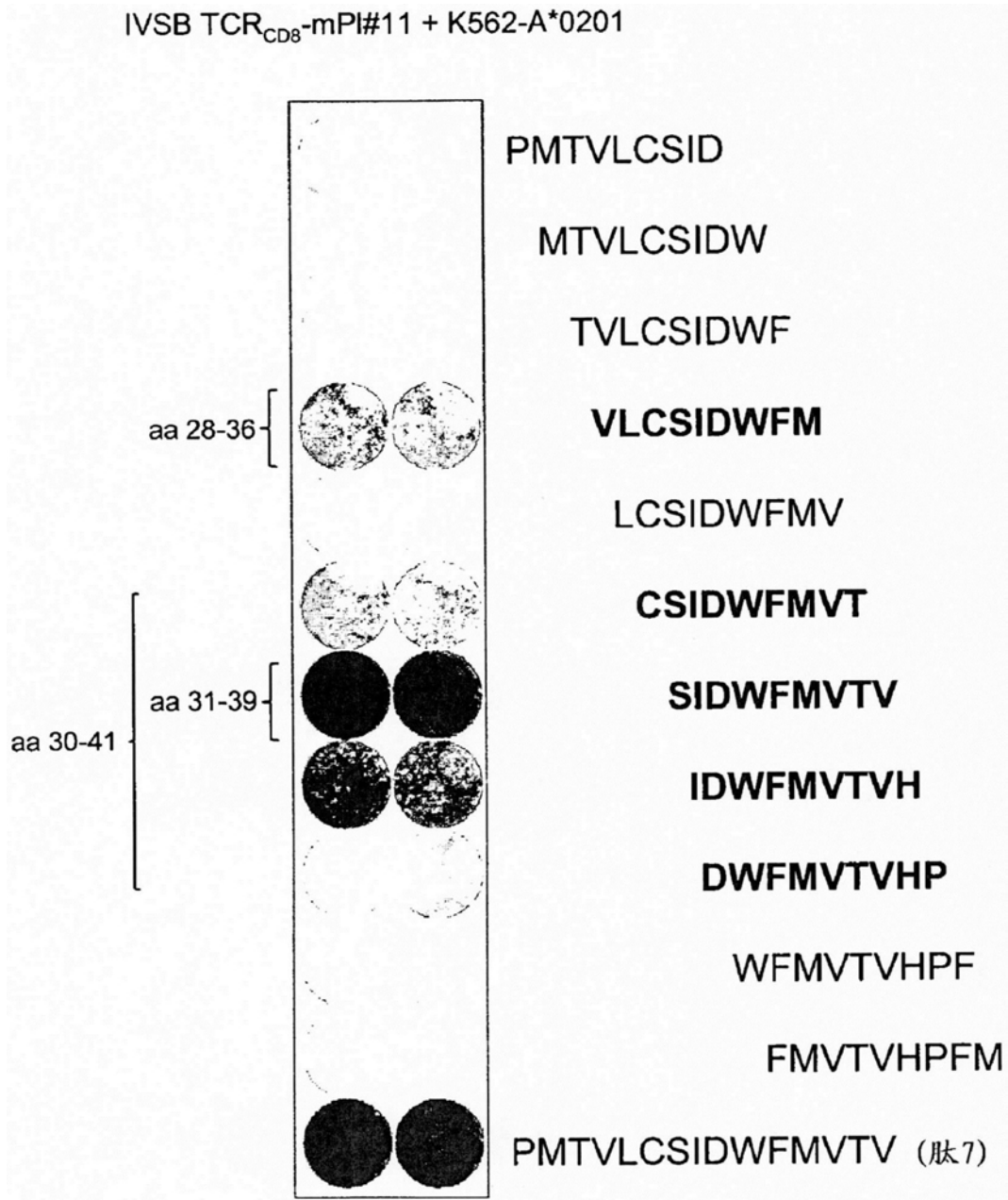


图22