(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0047426**

(51)[2020.01] **A61K 39/00**; C07K 16/30; A61K 45/06; A61K 35/761

(13) **B**

(21) 1-2021-04773

(22) 09/01/2020

(86) PCT/IB2020/050145 09/01/2020

(87) WO2020/144615 16/07/2020

(30) 62/790,673 10/01/2019 US; 62/851,273 22/05/2019 US; 62/883,786 07/08/2019 US; 62/913,969 11/10/2019 US

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/10/2021 403A

(73) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
800/850 Ridgeview Drive, Horsham, Pennsylvania 19044, United States of America

(72) BACHMAN, Kurtis E. (US); BHARGAVA, Vipul (IN); DAVIS, Darryl L. (US); KRISHNA, Vinod (US); LEONI, Guido (IT); POCALYKO, David (US); SAFABAKHSH, Pegah (US); SEPULVEDA, Manuel (CL); SIEGEL, Derick (US); GOTTARDIS, Marco (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) VACXIN

(21) 1-2021-04773

(57) Sáng chế đề cập đến vacxin chứa polynucleotit khác loại mã hoã polypeptit khác loại và các sản phẩm liên quan. Sáng chế còn đề cập đến polynucleotit khác loại phân lập mã hoá nhiều hơn hoặc bằng hai polypeptit, vectơ chứa polynucleotit khác loại và polynucleotit phân lập.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến vacxin chứa polynucleotit khác loại mã hoá polypeptit khác loại, polynucleotit khác loại phân lập, vectơ chứa polynucleotit khác loại và polynucleotit phân lập.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư tuyến tiền liệt là bệnh lý ác tính không phải ở da thường gặp nhất ở nam giới và là nguyên nhân hàng đầu thứ hai về ung thư dẫn đến tử vong ở nam giới tại các nước phương tây. Ung thư tuyến tiền liệt xảy ra do sự tăng trưởng không kiểm soát các tế bào bất thường trong tuyến tiền liệt. Khi khối u ung thư tuyến tiền liệt phát triển, các anđrogen, như testosteron, sẽ thúc đẩy sự tăng trưởng ung thư tuyến tiền liệt. Ở các giai đoạn sớm, ung thư tuyến tiền liệt khu trú thường được chữa khỏi bằng liệu pháp tại chỗ bao gồm, ví dụ, loại bỏ tuyến tiền liệt bằng phẫu thuật và xạ trị bằng tia X. Tuy nhiên, khi liệu pháp tại chỗ không thể chữa được ung thư tuyến tiền liệt, như ở một phần ba nam giới, bệnh sẽ tiến triển thành bệnh di căn không thể chữa khỏi.

Trong nhiều năm, tiêu chuẩn chăm sóc đã được chứng minh dành cho nam giới mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng ác tính (mCRPC) là hóa trị docetaxel. Gần đây, abirateron axetat (ZYTIGA®) kết hợp với pređnison đã được chấp thuận để sử dụng trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng di căn. Thuốc nhắm đích thụ thể anđrogen (AR), chẳng hạn như enzalutamit (XTANDI®) đã được bán trên thị trường để điều trị ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng di căn. Hóa trị có gốc platin đã được thử nghiệm ở một số nghiên cứu lâm sàng cho bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không được lựa chọn phân tử với kết quả hạn chế và độc tính đáng kể. Tuy nhiên, vẫn còn một nhóm bệnh nhân ban đầu không đáp ứng thuốc hoặc trở nên khó chữa (hoặc kháng thuốc) đối với những điều trị này. Không có tùy chọn điều trị nào được chấp thuận có sẵn dành cho những bệnh nhân này.

Do đó, vẫn cần liệu pháp chống lại ung thư tuyến tiền liệt bao gồm ung thư nhạy cảm với hoóc-môn, ung thư tuyến tiền liệt nguy cơ cao chưa được điều trị hoóc-môn và ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515,

516, 517, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 hoặc 540 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm

polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó;

một hoặc nhiều polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 hoặc 458, hoặc các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291,

293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447, và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp ở người bao gồm (rAd) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vacxin tái tổ hợp đã biến đổi Ankara (rMVA) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp họ người (rGAd) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế cũng cung cấp tế bào bao gồm hoặc được chuyển nạp bằng vectơ theo sáng chế hoặc virut tái tổ hợp theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polypeptit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polypeptit khác loại theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rAd theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rMVA theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rGAd theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm tế bào theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược bao gồm vacxin theo sáng chế và chất mang dược dụng hoặc tá dược.

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm một hoặc nhiều vacxin theo sáng chế hoặc chế phẩm dược theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của một hay nhiều vacxin theo sáng chế hoặc một hay nhiều chế phẩm dược theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447, hoặc các mảnh của chúng ở một đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng này dùng một hoặc nhiều loại vacxin theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập mã hóa hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325,

271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vectơ bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24, 178, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474,

475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626;

polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 542 hoặc SEQ ID NO: 551; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 544 hoặc SEQ ID NO: 553.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp ở người bao gồm (rAd), bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,

36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499 và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp họ người (rGAd), bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,

36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vacxin tái tổ hợp đã biến đổi Ankara (rMVA), bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm rAd, bao gồm

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vacxin chứa rGAd20, bao gồm

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349,

213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vacxin chứa rMVA, bao gồm

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256,

278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó; hoặc

polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm:

bước cho đối tượng này dùng một lượng vacxin điều trị hữu hiệu bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó ở dạng mồi; và

bước cho đối tượng này dùng một lượng vacxin điều trị hữu hiệu bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó ở dạng chất tăng cường; theo đó, điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; trong đó polypeptit khác loại thứ nhất và polypeptit khác loại thứ hai có trình tự axit amin khác biệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251,

245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; trong đó polypeptit khác loại thứ nhất và polypeptit khác loại thứ hai có trình tự axit amin khác biệt.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử protein phân lập liên kết cụ thể với polypeptit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng phân tử protein theo sáng chế.

Cần hiểu rằng các phương án trên của sáng chế bao gồm polypeptit cũng gồm có - ngoài polypeptit được nêu cụ thể và các mảnh của chúng - thêm các trình tự polypeptit, bao gồm một hoặc nhiều polypeptit khác với các polypeptit đã nêu cụ thể. Tương tự, các phương án trên của sáng chế cũng bao gồm các polynucleotit cũng gồm có - ngoài polynucleotit được nêu cụ thể và các mảnh của chúng - thêm các trình tự polynucleotit, bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit khác với các polynucleotit đã nêu cụ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

HÌNH 1 minh họa hình ảnh về sự dung hợp đọc xuyên dạng khảm giữa Gen A và Gen B. Các trình tự peptit tân sinh phát sinh tại điểm tiếp giáp chuyển tiếp.

HÌNH 2 minh họa hình ảnh về sự dung hợp gen do thay đổi nhiễm sắc thể, chẳng hạn như chuyển vị ADN.

HÌNH 3 minh họa hình ảnh về biến thể cắt nối có vị trí cắt nối 5' hoặc 3' thay thế, intron được giữ lại, exon bị loại trừ, phần kết thúc hoặc phần chèn thay thế.

HÌNH 4 minh họa hình ảnh về phương pháp xác định biến thể cắt nối.

HÌNH 5A minh họa biểu đồ chấm của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy mô tả tần suất tế bào $TNF\alpha^{+}IFN\gamma^{+}CD8^{+}$ T trong các mẫu PBMC sau khi không có kích thích (DMSO).

HÌNH 5B minh họa biểu đồ chấm của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy mô tả tần suất tế bào $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ T trong các mẫu PBMC sau khi kích thích bằng peptit CEF.

HÌNH 5C minh họa biểu đồ chấm của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy mô tả tần suất tế bào $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ T trong các mẫu PBMC sau khi kích thích bằng P16.

HÌNH 5D minh họa biểu đồ chấm của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy mô tả tần suất tế bào $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ T trong các mẫu PBMC sau khi kích thích bằng P98.

HÌNH 5E minh họa biểu đồ chấm của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy mô tả tần suất tế bào $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ T trong các mẫu PBMC sau khi kích thích bằng kháng nguyên tự thân P3.

HÌNH 6 minh họa số lượng bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt có mẫu PBMC cho thấy đáp ứng miễn dịch dương tính với neoantigen (kháng nguyên đặc hiệu ung thư) đã xác định. P3, P6, P7, P9 và P92 biểu diễn kháng nguyên tự thân.

HÌNH 7 minh họa số lượng bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt có mẫu PBMC cho thấy đáp ứng miễn dịch $CD4^+$ dương tính với neoantigen đã xác định.

HÌNH 8 minh họa số lượng bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt có mẫu PBMC cho thấy đáp ứng miễn dịch $CD8^+$ dương tính với neoantigen đã xác định.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Các định nghĩa

Tất cả các tài liệu ấn phẩm, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bằng sáng chế và đơn xin cấp bằng sáng chế, được nêu trong bản mô tả này sau đây được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn.

Cần hiểu rằng hệ thuật ngữ sử dụng trong tài liệu này chỉ nhằm mô tả các phương án cụ thể và không có ý giới hạn. Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng trong tài liệu này có cùng nghĩa theo hiểu biết của người có trình độ bình thường trong ngành mà sáng chế này có liên quan.

Mặc dù có thể sử dụng phương pháp và vật liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và vật liệu được mô tả trong tài liệu này trong thực hành thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và vật liệu được mô tả trong tài liệu này chỉ là ví dụ. Theo mô tả và yêu cầu bảo hộ sáng chế, hệ thuật ngữ sau đây sẽ được sử dụng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít "**một**" đề cập đến cả số nhiều, trừ khi ngữ cảnh quy định khác một cách rõ ràng. Do đó, ví dụ, "một tế bào" có thể hiểu là bao gồm cả sự kết hợp của hai hoặc nhiều tế bào, v.v.

Các thuật ngữ chuyển tiếp "**gồm có**", "**bao gồm chủ yếu là**" và "**bao gồm**" nhằm mục đích bao hàm chung ý nghĩa được chấp nhận trong ngôn ngữ sáng chế; đó là, (i) "gồm có" đồng nghĩa với "bao gồm", "chứa" hoặc "có đặc trưng là", có nghĩa bao hàm hoặc mở rộng và không loại trừ các phần tử hoặc các bước phương pháp bổ sung không được nêu; (ii) "bao gồm" loại trừ bất kỳ phần tử, bước hoặc thành phần nào không được xác định trong điểm yêu cầu bảo hộ; và (iii) "bao gồm chủ yếu" giới hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ ở các chất hoặc bước đã xác định "và các chất hoặc bước không ảnh hưởng đáng kể đến (các) đặc trưng mới và cơ bản" của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Các phương án được mô tả theo cụm từ "gồm có" (hoặc tương đương của nó), cũng đề xuất, như các phương án, những phương án được mô tả độc lập theo nghĩa "bao gồm" và "bao gồm chủ yếu."

Như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cụm từ "**và các mảnh của chúng**" khi được thêm vào danh sách bao gồm các mảnh của một hoặc nhiều thành phần trong danh sách liên quan. Danh sách có thể bao gồm nhóm

Markush sao cho, ví dụ như cụm từ "**nhóm gồm các peptit A, B và C và các mảnh của chúng**" xác định hoặc nêu nhóm Markush bao gồm A, B, C, các mảnh của A, mảnh của B và/hoặc mảnh của C.

"**Được phân lập**" chỉ quần thể phân tử đồng nhất (chẳng hạn như polynucleotit hoặc polypeptit tổng hợp), về cơ bản đã được tách ra và/hoặc được tinh chế khỏi các thành phần khác của hệ thống mà phân tử được tạo ra, ví dụ như tế bào tái tổ hợp cũng như protein đã trải qua ít nhất một bước tinh chế hoặc phân lập. "Được phân lập" chỉ phân tử mà về cơ bản không chứa vật liệu tế bào và/hoặc hóa chất khác và bao gồm các phân tử được phân lập đến độ tinh khiết cao hơn, chẳng hạn như đến 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % hoặc 100 % độ tinh khiết.

"**Polynucleotit**" đề cập đến phân tử tổng hợp bao gồm chuỗi nucleotit liên kết cộng hóa trị bởi bộ khung đường-phosphat hoặc hóa học cộng hóa trị tương đương khác. ADN bổ sung là ví dụ tiêu biểu của polynucleotit.

"**Polypeptit**" hoặc "**protein**" chỉ phân tử bao gồm ít nhất hai đơn phân axit amin được liên kết với nhau bằng liên kết peptit để tạo thành polypeptit. Các polypeptit nhỏ có ít hơn 50 axit amin có thể được gọi là "**peptit**".

"**Mảnh sinh miễn dịch**" chỉ polypeptit được tế bào lympho T độc, tế bào lympho T trợ giúp hoặc tế bào B nhận biết khi mảnh này kết hợp với phân tử MHC loại I hoặc MHC loại II.

"**Trong khung**" chỉ khung đọc côđon trong polynucleotit thứ nhất giống với khung đọc côđon trong polynucleotit thứ hai được nối với nhau để tạo thành polynucleotit khác loại. Polynucleotit khác loại trong khung mã hóa polypeptit khác loại được mã hóa bởi cả polynucleotit thứ nhất và polynucleotit thứ hai.

"**Sinh miễn dịch**" chỉ polypeptit bao gồm một hoặc nhiều mảnh sinh miễn dịch.

"**Khác loại**" chỉ hai hoặc nhiều polynucleotit hoặc hai hay nhiều polypeptit không có cùng mối quan hệ với nhau trong tự nhiên.

"**Polynucleotit khác loại**" chỉ polynucleotit không có trong tự nhiên mã hóa hai hoặc nhiều neoantigen như được mô tả trong tài liệu này.

"**Polypeptit khác loại**" chỉ polypeptit không có trong tự nhiên bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit neoantigen như được mô tả trong tài liệu này.

"**Không có trong tự nhiên**" chỉ phân tử không tồn tại trong tự nhiên.

"**Vectơ**" chỉ polynucleotit có khả năng sao chép bên trong hệ sinh học hoặc có thể được di chuyển giữa các hệ này. Các polynucleotit vectơ thông thường chứa các phần tử, như các gốc sao chép, tín hiệu polyadenyl hóa hoặc dấu ấn chọn lọc, có chức năng hỗ trợ sao chép hoặc duy trì các polynucleotit này trong hệ sinh học. Các ví dụ về các hệ sinh học có thể bao gồm tế bào, vi rút, động vật, thực vật, và hệ sinh học tái tạo sử dụng các thành phần sinh học có khả năng sao chép vectơ. Polynucleotit chứa vectơ có thể là các phân tử ADN hoặc ARN hoặc lai giữa chúng.

"**Vectơ biểu hiện**" chỉ vectơ có thể được sử dụng trong hệ sinh học hoặc trong hệ sinh học tái tạo để định hướng dịch mã polypeptit được mã hóa bằng trình tự polynucleotit có mặt trong vectơ biểu hiện.

"**Vectơ vi rút**" chỉ cấu trúc vectơ bao gồm ít nhất một phần tử polynucleotit có nguồn gốc vi rút và có thể được chứa trong hạt vectơ vi rút.

"**Neoantigen**" chỉ polypeptit có trong mô khối u tuyến tiền liệt có ít nhất một biến đổi khiến nó khác biệt so với polypeptit kiểu dại tương ứng có trong mô không ác tính, ví dụ: thông qua đột biến trong tế bào khối u hoặc điều hòa sau dịch mã dành riêng cho tế bào khối u. Đột biến có thể bao gồm phần chèn dịch khung hoặc không dịch khung, hoặc thay thế bị mất, sai nghĩa hoặc vô nghĩa, biến đổi vị trí cắt nối, biến thể cắt nối bất thường, tái cấu trúc hệ gen hoặc dung hợp gen, hoặc bất kỳ biến đổi gen hoặc biến đổi biểu hiện nào tạo ra neoantigen.

"**Tỷ lệ hiện hành**" chỉ phần trăm quần thể được nghiên cứu chứa neoantigen tuyến tiền liệt.

"**Tái tổ hợp**" chỉ polynucleotit, polypeptit, vectơ, virut và các đại phân tử khác được điều chế, biểu hiện, tạo ra hoặc phân lập bằng các phương tiện tái tổ hợp.

"**Vacxin**" chỉ chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều polypeptit sinh miễn dịch, polynucleotit hoặc mảnh sinh miễn dịch hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng được sử dụng có chủ đích để tạo ra miễn dịch thu được ở người nhận (ví dụ: đối tượng).

"**Điều trị**" hoặc "**sự điều trị**" bệnh hoặc chứng rối loạn như ung thư đề cập đến việc hoàn thành một hoặc nhiều điều sau: giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian của chứng rối loạn, ức chế tình trạng xấu đi của các triệu chứng đặc trưng của chứng rối loạn đang được điều trị đó, hạn chế hoặc ngăn ngừa sự tái phát của chứng rối loạn ở những đối tượng đã từng mắc chứng rối loạn, hoặc hạn chế/ngăn chặn triệu chứng tái phát ở những đối tượng đã từng có triệu chứng rối loạn đó.

"**Ngăn chặn**", "**ngăn ngừa**", "**phòng ngừa**" bệnh hoặc chứng rối loạn nghĩa là ngăn chặn tình trạng rối loạn xảy ra ở đối tượng.

"**Lượng điều trị hữu hiệu**" chỉ lượng hiệu quả, với các liều lượng và trong khoảng thời gian cần thiết, nhằm đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Lượng điều trị hữu hiệu có thể khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố như tình trạng bệnh, giới tính, độ tuổi và cân nặng của cá thể bệnh nhân, và khả năng của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp để mang lại đáp ứng mong muốn ở cá thể bệnh nhân. Các ví dụ về chỉ báo của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp hữu hiệu bao gồm, ví dụ, sức khoẻ của bệnh nhân được cải thiện.

"**Tái phát**" là sự quay trở lại của bệnh hoặc các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh sau một thời gian cải thiện sau khi được điều trị trước thông qua một liệu pháp.

"**Khó chữa**" là bệnh không đáp ứng với điều trị. Bệnh khó chữa có thể kháng lại phương pháp điều trị trước hoặc khi bắt đầu điều trị, hoặc bệnh khó chữa có thể kháng thuốc trong quá trình điều trị.

"**Đối tượng**" bao gồm động vật bất kỳ là người hoặc không phải người. "**Động vật không phải người**" bao gồm tất cả động vật có xương sống, *ví dụ*, động vật có vú và động vật không có vú, như động vật linh trưởng không phải người, cừu, chó, mèo, ngựa, bò, gà, lưỡng cư, bò sát, v.v. Thuật ngữ "**đối tượng**" và "**bệnh nhân**" có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này.

"**Kết hợp với**" nghĩa là cho đối tượng sử dụng hai hoặc nhiều thuốc điều trị trong một hỗn hợp, sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

"**Tăng cường**" hoặc "**tạo ra**" khi đề cập đến đáp ứng miễn dịch là chỉ việc tăng quy mô và/hoặc hiệu quả của đáp ứng miễn dịch hoặc kéo dài thời gian của đáp ứng miễn dịch. Các thuật ngữ này được sử dụng thay thế cho nhau bằng "**gia tăng**".

"**đáp ứng miễn dịch**" đề cập đến bất kỳ đáp ứng nào với polypeptit hoặc polynucleotit hoặc mảnh sinh miễn dịch của hệ miễn dịch ở đối tượng có xương sống. Ví dụ về đáp ứng miễn dịch bao gồm miễn dịch tại chỗ, miễn dịch tế bào toàn thân cũng như miễn dịch dịch thể, chẳng hạn như đáp ứng tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL), bao gồm cảm ứng đặc hiệu kháng nguyên của $CD8^+$ CTL, đáp ứng tế bào T trợ giúp bao gồm đáp ứng tăng sinh tế bào T và phóng thích cytokin, và đáp ứng tế bào B bao gồm cả đáp ứng kháng thể.

"**Liên kết đặc hiệu**", "**liên kết một cách đặc hiệu**" hoặc "**liên kết**" chỉ phân tử protein liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên (ví dụ: với neoantigen tuyến tiền liệt) bằng ái lực lớn hơn ái lực cho các kháng nguyên khác. Thông thường, phân tử protein liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) với khoảng $1x10^{-7}$ M hoặc nhỏ hơn, ví dụ khoảng $5x10^{-8}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-8}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-9}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-10}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-11}$ M hoặc nhỏ hơn, hay khoảng $1x10^{-12}$ M hoặc nhỏ hơn, thông thường với K_D nhỏ hơn ít nhất 100 lần so với K_D của nó khi liên kết với kháng nguyên không đặc hiệu (ví dụ: BSA, casein). Trong ngữ cảnh các neoantigen tuyến tiền liệt được mô tả trong tài liệu này, "liên kết đặc hiệu" chỉ sự liên kết của phân tử protein với neoantigen tuyến tiền liệt mà không cần liên kết có thể phát hiện với protein kiểu dại mà neoantigen là biến thể của nó.

"**Biến thể**", "**đột biến**" hoặc "**được thay đổi**" chỉ polypeptit hoặc polynucleotit khác với polypeptit tham chiếu hoặc polynucleotit tham chiếu bởi một hoặc nhiều biến đổi, ví dụ như một hay nhiều thay thế, chèn hoặc làm mất.

"**Kháng thể**" chỉ phân tử globulin miễn dịch bao gồm các kháng thể đơn dòng gồm các kháng thể đơn dòng chuột, người, nhân hóa và dạng khảm, các mảnh gắn kháng nguyên, các kháng thể đặc hiệu đôi (bispecific) hoặc kháng thể đa hiệu, các kháng thể dạng đime, dạng tetrame hoặc đa phân, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể miền và cấu hình cải biến khác bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch bao gồm điểm gắn kháng nguyên có tính đặc hiệu yêu cầu.

"**Kháng thể có đầy đủ chiều dài**" bao gồm hai chuỗi nặng (HC) và hai chuỗi nhẹ (LC) được kết nối với nhau bằng liên kết đisulfua cũng như các dạng đa phân của nó (ví dụ: IgM). Mỗi chuỗi nặng bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (VH) và miền hằng định chuỗi nặng, miền hằng định chuỗi nặng này bao gồm các miền phụ CH1, bản lề, CH2 và CH3. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và miền hằng định chuỗi nhẹ (CL). VH và VL có thể còn được chia nhỏ thành các vùng siêu biến, được gọi là các vùng xác định bổ sung (CDR), được đặt rải rác với các vùng khung (FR). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR và bốn đoạn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4.

"**Vùng xác định bổ sung (CDR)**" là vùng kháng thể liên kết với kháng nguyên. Có ba CDR trong VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) và ba CDR trong VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3). CDR có thể được xác định bằng nhiều thuật ngữ khác nhau như Kabat (Wu et al. (1970) J Exp Med 132: 211-50; Kabat *và cộng sự*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (Trình tự protein có lợi ích miễn dịch), Tái bản lần 5. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (Chothia và cộng sự (1987) J Mol Biol 196: 901-17), IMGT (Lefranc và cộng sự (2003) Dev Comp Immunol (Tạp chí Miễn dịch học so sánh và thực nghiệm) 27: 55-77) và AbM (Martin và Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996). Sự tương ứng giữa các thuật ngữ khác nhau và việc đánh số vùng biến đổi được mô tả (xem ví dụ Lefranc và cộng sự (2003) Dev Comp Immunol (Tạp chí Miễn dịch học so sánh và thực nghiệm) 27: 55-77; Honegger và Pluckthun, J Mol Biol (2001) 309:657-70; Cơ sở dữ liệu International ImMunoGeneTics (IMGT); Các tài nguyên trên web, http://www_imgt_org). Các chương trình có sẵn như abYsis của UCL Business PLC có thể được sử dụng để mô tả CDR. Thuật ngữ "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" và "LCDR3" bao gồm các CDR được định nghĩa theo phương pháp bất kỳ được mô tả supra (trên đây), Kabat, Chothia, IMGT hoặc AbM, trừ khi được thông báo khác trong bản mô tả.

Các globulin miễn dịch có thể được phân thành 5 lớp chính, là IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, tùy vào trình tự axit amin của vùng hằng định chuỗi nặng. IgA và IgG còn được phân lớp nhỏ hơn, là các lớp kháng thể IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Chuỗi nhẹ của kháng thể từ loài động vật có xương sống bất kỳ có thể được phân thành một hoặc hai loại có sự khác biệt rõ ràng, được gọi là kappa (κ) và lambda (λ), dựa trên trình tự axit amin của các miền hằng định của chúng.

"**Mảnh gắn kháng nguyên**" chỉ phần phân tử globulin miễn dịch giữ lại các đặc tính gắn kháng nguyên của kháng thể mẹ đầy đủ chiều dài. Mảnh gắn kháng nguyên mẫu là vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, 2 và/hoặc 3, các vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, 2 và/hoặc 3, VH, VL, VH và VL, các mảnh Fab, F(ab')2, Fd và Fv cũng như kháng thể miền (dAb) chứa một miền VH hoặc một miền VL. Miền VH và VL có thể được liên kết với nhau qua cầu nối tổng hợp để tạo nhiều loại cấu hình kháng thể đơn chuỗi khác nhau, trong đó các miền VH/VL ghép cặp trong phân tử hoặc giữa các phân tử trong trường hợp khi miền VH và VL được biểu hiện bằng các chuỗi riêng biệt để tạo điểm gắn kháng nguyên đơn trị, ví dụ như

Fv đơn chuỗi (scFv) hoặc diabody (kháng thể đặc hiệu đôi tái tổ hợp); được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1998/44001, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1988/01649, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1994/13804 hoặc Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1992/01047.

"**Kháng thể đơn dòng**" chỉ kháng thể thu được từ quần thể các phân tử kháng thể về cơ bản là đồng nhất, nghĩa là các kháng thể riêng lẻ bao gồm quần thể giống hệt nhau ngoại trừ những thay đổi phổ biến có thể xảy ra, chẳng hạn như sự loại bỏ lysin đầu C ra khỏi chuỗi nặng kháng thể hoặc sự điều hòa sau dịch mã, chẳng hạn như khử amit hoặc isome hóa axit amin, oxy hóa methionin hoặc khử amit glutamin hoặc asparagin. Kháng thể đơn dòng thường liên kết với một epitope kháng nguyên. Kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi liên kết với hai epitope kháng nguyên khác nhau. Kháng thể đơn dòng có thể có glycosyl hóa không đồng nhất trong nhóm kháng thể. Kháng thể đơn dòng có thể mang tính đơn đặc hiệu hoặc đa hiệu như đặc hiệu đôi, đơn trị, lưỡng trị hoặc đa trị.

Khoản II. "**Kháng thể nhân hóa**" đề cập đến kháng thể trong đó ít nhất một CDR có nguồn gốc từ các loài không phải người và ít nhất một khung có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch người. Kháng thể nhân hóa có thể bao gồm các thay thế trong khung cho nên khung có thể không phải là bản sao chính xác của các trình tự globulin miễn dịch người hoặc trình tự gen dòng mầm (germline) globulin miễn dịch người được biểu hiện.

"**Kháng thể người**" đề cập đến kháng thể được tối ưu hóa để có đáp ứng miễn dịch tối thiểu khi cho đối tượng là người sử dụng. Vùng biến đổi của kháng thể người có nguồn gốc từ trình tự globulin miễn dịch người. Nếu kháng thể chứa vùng hằng định hoặc một phần của vùng hằng định, vùng hằng định cũng có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người. Kháng thể người bao gồm các vùng biến đổi trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là các trình tự "có nguồn gốc" là người nếu các vùng biến đổi của kháng thể được thu từ hệ thống sử dụng globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc các gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc. Các hệ thống ví dụ này là các thư viện gen globulin miễn dịch người biểu hiện trên thực khuẩn, và các động vật biến đổi gen không phải là người như chuột hoặc chuột nhắt mang lôcut globulin miễn dịch người như được mô tả trong tài liệu này. "Kháng thể người" thường có các khác biệt về axit amin khi so sánh với globulin miễn dịch được biểu hiện trên người do sự khác biệt giữa hệ thống được sử dụng để thu kháng thể và lôcut globulin miễn dịch người,

do đưa các đột biến soma xảy ra tự nhiên, các thay thế có chủ ý vào khung hoặc CDR hoặc cả hai. Thông thường, "kháng thể người" có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất ở mức khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % hoặc 99 % với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm người hoặc gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc. Trong một số trường hợp, "kháng thể người" có thể bao gồm các trình tự khung liên ứng có nguồn gốc từ các phân tích trình tự khung của người, ví dụ như được mô tả trong Knappik và cộng sự, (2000) J Mol Biol *(Tạp chí Sinh học phân tử)* 296:57-86 hoặc HCDR3 tổng hợp được hợp nhất vào thư viện gen globulin miễn dịch người biểu hiện trên thực khuẩn, ví dụ như được mô tả trong Shi và cộng sự, (2010) J Mol Biol *(Tạp chí Sinh học phân tử)* 397:385-96 và trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2009/085462. Kháng thể mà trong đó ít nhất một CDR có nguồn gốc từ các loài không phải người không bao gồm trong định nghĩa về "kháng thể người".

"**Giàn giáo thay thế**" chỉ khung protein đơn chuỗi chứa lõi có cấu trúc liên kết với các miền thay đổi có khả năng dung nạp cấu hình. Các miền biến đổi có thể dung nạp biến thể được đưa vào mà không ảnh hưởng đến sự toàn vẹn của giàn giáo, và do đó các miền biến đổi có thể được kiến tạo và lựa chọn để liên kết với kháng nguyên đặc hiệu.

"**Thụ thể kháng nguyên dạng khảm**" hoặc "**CAR**" chỉ thụ thể tế bào T đã kiến tạo ghép phối tử hoặc tính đặc hiệu của kháng nguyên vào tế bào T (ví dụ: tế bào T non, tế bào T trí nhớ trung tâm, tế bào T trí nhớ thực thi hoặc sự kết hợp của chúng). CAR còn được biết đến là thụ thể tế bào T nhân tạo, thụ thể tế bào T dạng khảm hoặc thụ thể miễn dịch dạng khảm. CAR bao gồm miền ngoại bào có khả năng liên kết với kháng nguyên, miền xuyên màng và ít nhất một miền nội bào. Miền nội bào CAR bao gồm polypeptit được biết đến với chức năng là miền phát tín hiệu để kích hoạt hoặc ức chế quy trình sinh học trong tế bào. Miền xuyên màng bao gồm bất kỳ peptit hoặc polypeptit nào được biết đến để kéo dài màng tế bào và có thể có chức năng liên kết các miền ngoại bào và miền phát tín hiệu. Thụ thể kháng nguyên dạng khảm có thể tùy ý bao gồm miền bản lề đóng vai trò là cầu nối giữa các miền ngoại bào và miền xuyên màng.

"**Thụ thể tế bào T**" hoặc "**TCR**" chỉ phân tử có khả năng nhận diện peptit khi được trình diện bởi phân tử MHC. Dị đime TCR tự nhiên bao gồm chuỗi alpha (α) và

beta (β) trong khoảng 95 % tế bào T, trong khi khoảng 5 % tế bào T có TCR bao gồm các chuỗi gamma (γ) và delta (δ). Mỗi chuỗi TCR tự nhiên là thành viên của siêu họ globulin miễn dịch và sở hữu một miền globulin miễn dịch (Ig) biến đổi (V) ở đầu N, một miền hằng định (C) Ig, vùng xuyên màng/trải dài màng tế bào và đuôi tương bào ngắn ở đầu C-. Miền biến đổi của cả chuỗi TCR và chuỗi β có ba vùng xác định siêu biến hoặc bổ sung (CDR), CDR1, CDR2 và CDR3, chịu trách nhiệm nhận diện các kháng nguyên đã xử lý có trên MHC.

TCR có thể có chiều dài đầy đủ là dị đime α/β hoặc γ/δ, hoặc phân tử hòa tan bao gồm một phần miền ngoại bào của TCR mà vẫn giữ được liên kết phức hợp peptit/MHC. TCR có thể được kiến tạo thành TCR đơn chuỗi.

"**Phức hợp thụ thể tế bào T**" hoặc "**Phức hợp TCR**" chỉ phức hợp TCR đã biết bao gồm chuỗi TCRα và TCRβ, các phân tử CD3ε, CD3γ, CD3δ và CD3ζ. Trong một số trường hợp, chuỗi TCRα và TCRβ được thay thế bằng chuỗi TCRγ và TCRδ. Trình tự axit amin của nhiều protein khác nhau tạo thành phức hợp TCR đã biết.

"**Tế bào T**" và "**Tế bào lympho T**" có thể thay thế cho nhau và được sử dụng đồng nghĩa trong tài liệu này. Tế bào T bao gồm tế bào tuyến ức, tế bào lympho T non, tế bào T trí nhớ, tế bào lympho T chưa trưởng thành, tế bào lympho T trưởng thành, tế bào lympho T nghỉ hoặc tế bào lympho T hoạt hóa. Tế bào T có thể là tế bào T trợ giúp (Th), ví dụ như tế bào T trợ giúp 1 (Th1) hoặc tế bào T trợ giúp 2 (Th2). Tế bào T có thể là tế bào T trợ giúp (HTL; Tế bào $CD4^+$ T) tế bào $CD4^+$ T, tế bào T gây độc tế bào (CTL; Tế bào T $CD8^+$), khối u thâm nhiễm tế bào T gây độc tế bào (TIL; tế bào T $CD8^+$), tế bào T $CD4^+CD8^+$ hoặc bất kỳ tập hợp con của tế bào T nào khác. Đồng thời bao gồm là "tế bào NKT", dùng để chỉ quần thể tế bào T chuyên biệt biểu hiện thụ thể tế bào T αβ bán bất biến, nhưng cũng biểu hiện nhiều chỉ thị phân tử thường được liên kết với tế bào NK, chẳng hạn như NK1.1. Tế bào NKT bao gồm $NK1.1^+$ và $NK1.1^-$, cũng như các tế bào $CD4^+$, $CD4^-$, $CD8^+$ và $CD8^-$. TCR trên tế bào NKT độc đáo ở chỗ nó nhận diện kháng nguyên glycolipit được trình diện bởi phân tử CD Id giống MHC I. Tế bào NKT có thể có tác dụng bảo vệ hoặc gây hại do khả năng sản xuất cytokin tăng viêm hoặc thúc đẩy dung nạp miễn dịch. Đồng thời bao gồm là "tế bào T gamma-delta (tế bào T γδ)", chỉ quần thể chuyên biệt mà tập hợp con các tế bào T nhỏ sở hữu TCR khác biệt trên bề mặt của chúng và không giống như phần lớn các tế bào T mà trong đó, TCR bao gồm hai chuỗi glycoprotein được ký hiệu là chuỗi α- và β-TCR,

TCR trong tế bào T γδ được tạo thành từ chuỗi γ và chuỗi δ. Tế bào T γδ có thể có vai trò trong việc giám sát miễn dịch và điều hòa miễn dịch, và được xem là nguồn IL-17 quan trọng cũng như tạo ra đáp ứng tế bào T gây độc tế bào $CD8^+$ mạnh mẽ. Đồng thời bao gồm "tế bào T điều hòa" hoặc "Treg" dùng để chỉ tế bào T ngăn chặn đáp ứng miễn dịch bất thường hoặc quá mức và có vai trò trong việc dung nạp miễn dịch. Treg là điển hình là tế bào $CD4^+$T có yếu tố phiên mã Foxp3 dương và cũng có thể bao gồm tế bào T điều hòa có yếu tố phiên mã Foxp3 âm là tế bào $CD4^+$T sản xuất IL-10.

"**Tế bào tiêu diệt tự nhiên**" hoặc "**tế bào NK**" chỉ tế bào lympho biệt hóa có kiểu hình CD 16^+ $CD56^+$ và/hoặc $CD57^+$ TCR^-. NK có đặc trưng là khả năng liên kết và tiêu diệt tế bào không biểu hiện được kháng nguyên MHC/HLA "tự thân" bằng cách kích hoạt enzym tiêu hủy tế bào đặc hiệu, khả năng tiêu diệt tế bào khối u hoặc tế bào mắc bệnh khác biểu hiện phối tử đối với thụ thể kích hoạt NK, và khả năng phóng thích phân tử protein được gọi là cytokin kích thích hoặc ức chế đáp ứng miễn dịch.

"**Khoảng**" có nghĩa là nằm trong khoảng sai số có thể chấp nhận đối với giá trị cụ thể được xác định bởi người có trình độ bình thường trong ngành, một phần dựa trên phương pháp đo hoặc xác định giá trị, tức là, các giới hạn của hệ thống đo lường. Trừ khi được nêu rõ khác đi trong các ví dụ hoặc ở chỗ khác trong bản mô tả trong ngữ cảnh xét nghiệm, kết quả hoặc phương án cụ thể, "khoảng" có nghĩa là nằm trong một độ lệch chuẩn trong thực hành trong ngành, hoặc khoảng lên đến 5 %, tùy giá trị nào lớn hơn.

"**Tế bào trình diện kháng nguyên**" (APC) chỉ tế bào bất kỳ có kháng nguyên kết hợp với phân tử phức hợp tương hợp mô chính trên bề mặt của nó, hoặc phân tử MHC loại I hoặc MHC loại II hoặc cả hai.

"**Tiêm nhắc lại**" hoặc "**chế độ tiêm nhắc lại**" chỉ phương pháp điều trị đối tượng liên quan đến việc mồi đáp ứng tế bào T bằng vacxin thứ nhất, sau đó tăng cường đáp ứng miễn dịch bằng vacxin thứ hai. Vacxin thứ nhất và vacxin thứ hai thường khác nhau. Sự tạo miễn dịch tiêm nhắc lại này tạo đáp ứng miễn dịch có phạm vi lớn hơn mức có thể đạt được bằng cách mồi và tăng cường với cùng một loại vacxin. Bước mồi khởi động tế bào trí nhớ và bước tăng cường mở rộng phản hồi của trí nhớ. Sự tăng cường có thể xảy ra một lần hoặc nhiều lần.

"**Phần tử hỗ trợ**" chỉ phần tử polynucleotit hoặc polypeptit bất kỳ có thể được liên kết với polynucleotit hoặc polypeptit, và bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, tín hiệu polyađenyl hóa, các côđon dừng, nhãn protein, chẳng hạn như nhãn histiđin và các loại tương tự. Các phần tử hỗ trợ trong tài liệu này bao gồm các yếu tố điều hòa.

"**Khác biệt**" trong ngữ cảnh trình tự polypeptit hoặc polynucleotit đề cập đến trình tự polypeptit hoặc polynucleotit không đồng nhất.

Thành phần chủ đề

Sáng chế đề cập đến neoantigen tuyến tiền liệt, polynucleotit mã hóa chúng, vectơ, tế bào chủ, vacxin bao gồm neoantigen hoặc polynucleotit mã hóa neoantigen, phân tử protein liên kết neoantigen tuyến tiền liệt và các phương pháp sản xuất và sử dụng chúng. Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế, phổ biến ở nhóm bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt, do đó việc cung cấp mọi loại vacxin có thể hữu ích trong việc điều trị cho nhiều nhóm bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư tuyến tiền liệt ở các giai đoạn khác nhau, chẳng hạn như ung thư tuyến tiền liệt thể khu trú hoặc di căn.

Tế bào ung thư sản sinh neoantigen do sự thay đổi hệ gen và chương trình phiên mã khác thường. Gánh nặng neoantigen ở bệnh nhân liên quan đến đáp ứng với liệu pháp miễn dịch (Snyder và cộng sự, N Engl J Med. (Tạp chí y khoa New England) Ngày 4 tháng 12 năm 2014;371(23):2189-2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498. Chế bản điện tử, ngày 19 tháng 11 năm 2014; Le và cộng sự, N Engl J Med. (Tạp chí y khoa New England) Ngày 25 tháng 6 năm 2015;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Chế bản điện tử, ngày 30 tháng 5 năm 2015; Rizvi và cộng sự, Science. (Khoa học) Ngày 3 tháng 4 năm 2015;348(6230):124-8. doi: 10.1126/science.aaa1348. Chế bản điện tử, ngày 12 tháng 3 năm 2015; Van Allen và cộng sự, Science. (Khoa học) Ngày 9 tháng 10 năm 2015;350(6257):207-211. doi: 10.1126/science.aad0095. Chế bản điện tử, ngày 10 tháng 9 năm 2015). Sáng chế, ít nhất một phần, dựa trên việc xác định neoantigen tuyến tiền liệt thường gặp ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt, và do đó có thể được dùng để phát triển liệu pháp thích hợp để điều trị cho nhiều bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt. Một hoặc nhiều neoantigen hoặc polynucleotit mã hóa neoantigen theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để chẩn đoán hoặc tiên lượng.

Polypeptit và polynucleotit theo sáng chế

Sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 hoặc 458, hoặc các mảnh của nó

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471,

472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 hoặc 540, hoặc các mảnh của nó

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 18 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 21 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 24 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 27 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 30 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 33 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 36 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 39 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 45 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 48 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 51 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 54 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 57 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 60 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 63 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 66 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 69 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 72 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 18 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 21 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 30 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 33 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 36 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 39 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 45 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 48 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 51 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm

khoảng 54 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 57 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 60 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 63 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 66 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 69 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 72 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 18-75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 21-75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-72 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-69 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-66 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-63 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-60 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-57 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-54 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-51 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-48 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-45 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-39 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-36 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-33 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-30 nucleotit.

Polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế mã hóa neoantigen tuyến tiền liệt và polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt được mô tả trong tài liệu này. Polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế hữu ích trong việc tạo polypeptit, polypeptit khác loại, vectơ, virut tái tổ hợp, tế bào và vacxin theo sáng chế. Polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc điều trị bằng cách đưa chúng đến đối tượng mắc ung thư tuyến tiền liệt, bằng cách sử dụng các công nghệ khác nhau, bao gồm vectơ virut như được mô tả trong tài liệu này hoặc các công nghệ dẫn truyền khác cũng được mô tả trong tài liệu này.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 1 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 1 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 2 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 3 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 3 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 4 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 5 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 5 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 6 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 7 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 7 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 8 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 9 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 9 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 10 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 11 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 11 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 12 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 13 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 13 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 14 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 15 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 15 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 16 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 17 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 17 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 18 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 20 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 497 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương

án, polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 538 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 21 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 21 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 22 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 24 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 498 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 539 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 25 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 25 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 26 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 27 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 27 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 28 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 29 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 29 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 30 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 31 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 31 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 32 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 33 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 33 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 34 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 35 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 35 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 36 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 37 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 37 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 38 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 39 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 39 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 40 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 41 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 41 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 42 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 43 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 43 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 44 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 45 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 45 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 46 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 47 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 47 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 48 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 49 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 49 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 50 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 51 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 51 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 52 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 53 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 53 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 54 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 55 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 55 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 56 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 57 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 57 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 58 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 59 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 59 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 60 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 61 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 61 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 62 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 63 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 63 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 64 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 65 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 65 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 66 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 67 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 67 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 68 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 69 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 69 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 70 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 71 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 71 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 72 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 73 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 73 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 74 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 75 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 75 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 76 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 77 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 77 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 78 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 79 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 79 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 80 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 81 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 81 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 82 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 83 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 83 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 84 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 85 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 85 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 86 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 87 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 87 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 88 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 89 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 89 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 90 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 91 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 91 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 92 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 93 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 93 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 94 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 95 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 95 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 96 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 97 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 97 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 98 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 99 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 99 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 100 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 101 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 101 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 102 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 103 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 103 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 104 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 105 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 105 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 106 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 107 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 107 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 108 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 109 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 109 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 110 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 111 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 111 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 112 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 113 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 113 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 114 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 115 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 115 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 116 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 117 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 117 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 118 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 119 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 119 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 120 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 121 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 121 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 122 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 123 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 123 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 124 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 125 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 125 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 126 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 127 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 127 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 128 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 129 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 129 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 130 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 131 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 131 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 132 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 133 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 133 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 134 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 135 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 135 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 136 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 137 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 137 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 138 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 139 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 139 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 140 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 141 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 141 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 142 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 143 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 143 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 144 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 145 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 145 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 146 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 147 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 147 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 148 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 149 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 149 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 150 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 151 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 151 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 152 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 153 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 153 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 154 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 155 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 155 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 156 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 157 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 157 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 158 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 159 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 159 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 160 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 161 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 161 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 162 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 163 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 163 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 164 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 165 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 165 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 166 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 167 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 167 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 168 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 167 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 495 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 167 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 536 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 169 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 169 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 170 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 171 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 171 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 172 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 171 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 496 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 171 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 537 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 173 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 173 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 174 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 175 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 175 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 176 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 177 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 177 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 178 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 177 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 499 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 177 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 540 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 179 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 179 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 180 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 181 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 181 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 182 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 183 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 183 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 184 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 185 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 185 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 186 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 187 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 187 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 188 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 189 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 189 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 190 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 191 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 191 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 192 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 193 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 193 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 194 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 195 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 195 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 196 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 197 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 197 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 198 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 199 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 199 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 200 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 201 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 201 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 202 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 203 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 203 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 204 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 205 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 205 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 206 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 207 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 207 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 208 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 209 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 209 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 210 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 211 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 211

hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 212 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 211 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 484 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 211 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 525 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 213 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 213 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 214 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 213 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 486 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 215 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 215 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 216 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 215 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 487 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 215 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 528 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 217 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 217 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 218 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 219 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 219 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 220 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 219 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 489 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 219 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 530 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 221 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 221 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 222 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 221 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 488 hoặc mảnh của nó. Theo một số

phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 221 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 529 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 223 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 223 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 224 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 223 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 494 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 223 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 535 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 225 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 225 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 226 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 225 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 490 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 225 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 531 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 227 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 227 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 228 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 229 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 229 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 230 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 231 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 231 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 232 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 233 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 233 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 234 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 235 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 235 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 236 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 235 hoặc mảnh của nó,

được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 493 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 235 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 534 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 237 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 237 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 238 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 239 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 239 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 240 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 241 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 241 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 242 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 243 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 243 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 244 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 245 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 245 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 246 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 245 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 470 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 245 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 511 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 247 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 247 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 248 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 249 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 249 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 250 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 251 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 251 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 252 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 251 hoặc mảnh của nó,

được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 469 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 251 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 510 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 253 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 253 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 254 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 253 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 464 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 253 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 505 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 255 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 255 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 256 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 255 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 474 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 255 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 515 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 257 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 257 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 258 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 259 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 259 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 260 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 261 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 261 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 262 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 261 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 471 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 261 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 512 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 263 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 263 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 264 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 265 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 265 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 266 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 265 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 472 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 265 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 513 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 267 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 267 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 268 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 269 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 269 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 270 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 269 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 463 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 269 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 504 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 271 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 271 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 272 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 271 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 465 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 271 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 508 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 273 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 273 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 274 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 275 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 275

hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 276 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 275 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 459 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 275 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 500 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 277 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 277 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 278 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 277 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 475 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 277 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 516 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 279 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 279 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 280 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 281 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 281 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 282 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 283 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 283 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 284 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 285 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 285 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 286 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 285 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 477 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 287 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 287 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 288 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 289 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 289 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 290 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 291 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 291 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 292 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 293 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 293 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 294 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 295 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 295 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 296 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 297 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 297 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 298 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 297 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 476 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 297 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 517 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 299 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 299 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 300 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 301 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 301 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 302 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 303 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 303 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 304 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 305 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 305 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 306 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 305 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 468 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 305 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 509 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 307 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 307 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 308 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 309 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 309 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 310 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 309 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 465 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 309 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 506 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 311 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 311 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 312 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 313 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 313 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 314 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 315 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 315 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 316 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 317 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 317 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 318 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 317 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 473 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 317 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 514 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 319 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 319 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 320 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 321 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 321 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 322 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 323 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 323 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 324 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 325 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 325 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 326 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 325 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 466 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 325 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 507 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 327 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 327 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 328 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 329 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 329 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 330 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 331 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 331 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 332 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 333 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 333 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 334 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 333 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 461 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 335 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 335 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 336 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 337 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 337 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 338 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 337 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 462 hoặc mảnh của nó. Theo một số

phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 337 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 503 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 339 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 339 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 340 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 341 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 341 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 342 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 343 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 343 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 344 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 343 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 483 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 343 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 524 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 345 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 345 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 346 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 345 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 491 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 345 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 532 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 347 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 347 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 348 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 349 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 349 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 350 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 349 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 485 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 351 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 351 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 352 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 353 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 353 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 354 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 353 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 492 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 353 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 533 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 355 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 355 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 356 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 357 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 357 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 358 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 359 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 359 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 360 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 361 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 361 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 362 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 363 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 363 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 364 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 365 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 365 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 366 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 367 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 367 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 368 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 369 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 369 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 370 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 371 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 371 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 372 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 373 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 373 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 374 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 375 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 375 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 376 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 379 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 379 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 380 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 379 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 482 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 379 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 523 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 381 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 381 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 382 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 381 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 460 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 381 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 501 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 383 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 383 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 384 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 385 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 385 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 386 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 387 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 388 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 389 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 390 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 391 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 392 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 393 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 394 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 395 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 396 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 397 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 398 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 399 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 400 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 401 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 402 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 403 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 404 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 405 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 406 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 407 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 408 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 426 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 427 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 428 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 429 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 430 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 431 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 432 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 433 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 434 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 435 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 436 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 437 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 437 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 448 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 437 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 478 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 437 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 519 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 438 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 438 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 449 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 439 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 439 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 450 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 439 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 479 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 439 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 520 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 440 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 440 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 451 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 441 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 441 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 452 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 442 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 442 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 453 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 442 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 480 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 442 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 521 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 443 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 443 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 454 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 444 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 444 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 455 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 444 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 481 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 444 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 522 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 445 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 445 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 456 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 446 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 446 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 457 hoặc mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 447 hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 447 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 458 hoặc mảnh của nó.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại là polynucleotit khác loại trong khung.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347,

349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Đối với sự biểu hiện ở nhiều vật chủ khác nhau, các polynucleotit có thể được tối ưu hóa bằng côđon, sử dụng các phương pháp đã biết. Ví dụ: đối với sự biểu hiện của virut adeno, polynucleotit khác loại bao gồm ít nhất một trong các polynucleotit có các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489,

490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 hoặc 499 có thể được sử dụng. Đối với sự biểu hiện trong vacxin biến đổi Ankara (MVA), polynucleotit khác loại bao gồm ít nhất một trong các polynucleotit có các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 hoặc 540 có thể được sử dụng.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại phân lập là polynucleotit khác loại trong khung.

Theo một số phương án, các mảnh này có chiều dài bao gồm khoảng 6-24 axit amin.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 6 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 7 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 8 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 9 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 10 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 11 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 12 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 13 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 14 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 15 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 16 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 17 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 18 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 19 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh

này bao gồm ít nhất 20 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 21 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 22 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 23 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 24 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 25 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 6 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 7 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 10 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 11 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 12 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 13 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 14 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 15 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 16 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 17 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 18 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 19 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 20 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 21 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 22 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 23 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 25 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 6-25 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 7-25 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-25 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-24 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-23 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-22 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-21 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-20 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-19 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-18 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-17 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-16 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm

khoảng 8-15 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-14 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-14 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-13 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-12 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-11 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-10 axit amin.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm các SEQ ID NO: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm các SEQ ID NO: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548.

Theo một số phương án, các mảnh này là mảnh sinh miễn dịch.

Nói chung, các mảnh sinh miễn dịch là peptit hoạt hóa tế bào T, ví dụ như peptit tạo ra tế bào T gây độc tế bào khi xuất hiện trên MHC. Phương pháp đánh giá sự hoạt

hóa của tế bào T và/hoặc sự cảm ứng của lympho bào T gây độc tế bào đã được biết rõ. Trong xét nghiệm ví dụ, PBMC được phân lập từ bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được nuôi cấy *trong ống nghiệm* có neoantigen thử nghiệm hoặc các mảnh của nó và IL-25. Các mẫu cấy có thể được bổ sung định kỳ IL-15 và IL-2 và được nuôi cấy thêm 12 ngày. Vào ngày 12, các mẫu cấy được kích thích lại bằng neoantigen thử nghiệm hoặc các mảnh của nó, và sự hoạt hóa tế bào T vào ngày tiếp theo có thể được đánh giá bằng cách đo phần trăm tế bào $IFN\gamma^+TNA\alpha^+$ $CD8^+$ khi so sánh với nuôi cấy đối chứng.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit được mã hóa bằng trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346,

348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 hoặc 458, hoặc các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit được mã hóa bằng trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 hoặc 499, hoặc các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit được mã hóa bằng trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 hoặc 540, hoặc các mảnh của nó.

Polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt được mô tả trong tài liệu này. Polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế hữu ích trong việc tạo virut tái tổ hợp, tế bào và vacxin theo sáng chế, cũng như phân tử protein liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế, hoặc có thể được sử dụng trực tiếp làm thuốc điều trị bằng cách đưa chúng đến đối tượng mắc ung thư tuyến tiền liệt thông qua nhiều công nghệ khác nhau. Hai hoặc nhiều neoantigen (ví dụ: polypeptit) có thể được kết hợp vào vacxin theo thứ tự bất kỳ bằng các phương pháp tạo dòng tiêu chuẩn.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 13 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 19 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 21 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 23 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 25 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 27 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 29 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 31 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 33 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 35 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 37 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 39 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 41 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 43 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 45 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 47 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 49 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 51 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 53 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 55 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 57 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 59 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 61 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 63 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 65 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 67 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 69 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 71 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 73 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 75 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 77 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 79 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 81 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 83 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 85 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 87 hoặc các mảnh của nó

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 89 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 91 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 93 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 95 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 99 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 101 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 103 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 105 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 107 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 109 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 111 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 113 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 115 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 117 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 119 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 121 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 123 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 125 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 127 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 129 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 131 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 133 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 135 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 137 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 139 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 141 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 143 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 145 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 147 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 149 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 151 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 153 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 155 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 157 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 159 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 161 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 163 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 165 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 167 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 169 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 171 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 173 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 175 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 177 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 179 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 181 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 183 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 185 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 187 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 189 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 191 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 193 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 195 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 197 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 199 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 201 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 203 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 205 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 207 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 209 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 211 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 213 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 215 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 217 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 219 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 221 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 223 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 225 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 227 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 229 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 231 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 233 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 235 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 237 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 239 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 241 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 243 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 245 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 247 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 249 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 251 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 253 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 255 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 257 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 259 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 261 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 263 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 265 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 267 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 269 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 271 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 273 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 275 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 277 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 279 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 281 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 283 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 285 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 287 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 289 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 291 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 293 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 295 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 297 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 299 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 301 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 303 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 305 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 307 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 309 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 311 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 313 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 315 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 317 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 319 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 321 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 323 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 325 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 327 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 329 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 331 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 333 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 335 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 337 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 339 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 341 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 343 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 345 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 347 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 349 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 351 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 353 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 355 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 357 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 359 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 361 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 363 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 365 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 367 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 369 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 371 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 373 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 375 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 379 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 381 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 383 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 385 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 387 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 388 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 389 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 390 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 391 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 392 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 393 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 394 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 395 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 396 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 397 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 398 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 399 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 400 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 401 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 402 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 403 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 404 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 405 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 406 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 407 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 408 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 426 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 427 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 428 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 429 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 430 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 431 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 432 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 433 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 434 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 435 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 436 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 437 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 438 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 439 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 440 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 441 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 442 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 443 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 444 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 445 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 446 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 560 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 561 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 562 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 563 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 564 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 565 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 566 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 567 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 568 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 569 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 570 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 571 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 572 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 573 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 574 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 575 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 576 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 577 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 578 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 579 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 580 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 581 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 582 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 583 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 584 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 585 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 586 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 587 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 588 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 589 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 590 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 591 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 592 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 593 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 594 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 595 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 596 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 597 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 598 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 599 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 600 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 601 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO:602 hoặc các mảnh của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 603 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 604 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 605 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 606 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 607 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 608 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 609 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 610 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 611 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 612 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 613 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 614 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 615 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 616 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 617 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 618 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 619 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 620 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 621 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370,

372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, các mảnh có chiều dài khoảng 6-25 axit amin, chẳng hạn như chiều dài khoảng 8-25 axit amin.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm các polypeptit có SEQ ID NO: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm các polypeptit có SEQ ID NO: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Biến thể của polynucleotit, polypeptit, polynucleotit khác loại và polypeptit khác loại đã kiến tạo theo sáng chế

Các biến thể của polynucleotit, polypeptit, polynucleotit khác loại và polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ, biến thể có thể bao gồm một hoặc nhiều phần thay thế, loại bỏ hoặc chèn, miễn là giữ lại các biến thể hoặc cải thiện được đặc trưng (chẳng hạn như tính sinh miễn dịch hoặc tính ổn định) khi so sánh với biến thể mẹ. Theo một số phương án, sự đồng nhất trình tự có thể là khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % giữa biến thể mẹ và biến thể. Trong một số phương án, biến thể được tạo ra bằng thay thế bảo thủ.

Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 80 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 85 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 90 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 91 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 91 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 92 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 93 %. Theo một số phương án, độ đồng

nhất là khoảng 94 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 94 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 95 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 96 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 97 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 98 %. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 99 %.

Theo một số phương án, các biến thể có thể bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 phần thay thế, loại bỏ hoặc chèn, miễn là giữ lại các biến thể hoặc cải thiện được đặc trưng (chẳng hạn như tính sinh miễn dịch hoặc tính ổn định) khi so sánh với biến thể mẹ.

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là hàm của số lượng vị trí đồng nhất của các trình tự (tức là % đồng nhất = số lượng vị trí đồng nhất/tổng số các vị trí x 100), có tính đến số khoảng trống và chiều dài của mỗi khoảng trống, các khoảng trống cần được đưa vào để có sự bắt cặp tối ưu giữa hai trình tự. Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của E. Meyers và W. Miller (*Comput Appl Biosci (Ứng dụng điện toán vào khoa học sinh học)* 4:11-17 (1988)) được hợp nhất vào chương trình ALIGN (phiên bản 2.0), sử dụng bảng trọng số đơn phân PAM120, điểm phạt chiều dài khoảng trống bằng 12 và điểm phạt khoảng trống bằng 4. Ngoài ra, phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán Needleman và Wunsch (*J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử)* 48:444-453 (1970)) đã được hợp nhất vào chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có tại http_//_www_gcg_com), sử dụng ma trận Blossum 62 hoặc ma trận PAM250, và trọng số khoảng trống 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và trọng số chiều dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

Biến thể của polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng chứa một biến đổi axit ammo thường giữ lại cấu trúc bậc ba và tính kháng nguyên tương tự so với mẹ. Trong một số trường hợp, biến thể cũng có thể chứa ít nhất một biến đổi axit amin làm tăng tính kháng nguyên của biến thể, tăng ái lực liên kết với TCR hoặc với kháng thể, hoặc cả hai. Biến thể của polypeptit hoặc polypeptit khác loại cũng có thể cải thiện khả năng liên kết với phân tử HLA.

Các biến thể theo sáng chế có thể được kiến tạo để chứa các thay thế bảo thủ. Các thay thế bảo thủ trong tài liệu này được xác định là các trao đổi thuộc một trong năm nhóm sau: Nhóm 1 - đơn phân nhỏ, béo, không phân cực hoặc hơi phân cực (Ala, Ser,

Thr, Pro, Gly); Nhóm 2 - đơn phân phân cực, tích điện âm và các amit của chúng (Asp, Asn, Glu, Gin); Nhóm 3 - đơn phân phân cực, tích điện dương (His, Arg, Lys); Nhóm 4 - đơn phân lớn, béo, không phân cực (Met, Leu, lie, Val, Cys); và Nhóm 5 - đơn phân lớn, thơm (Phe, Tyr, Trp).

Các biến thể theo sáng chế có thể được kiến tạo để chứa các thay thế ít bảo tồn hơn, chẳng hạn như sự thay thế một axit amin bằng một axit amin khác có đặc trưng tương tự nhưng có kích thước hơi khác nhau, chẳng hạn như sự thay thế alanin bằng đơn phân isoleuxin (amino axit thiết yếu). Các biến thể theo sáng chế cũng có thể được kiến tạo để chứa các thay thế không bảo thủ cao, có thể liên quan đến việc dùng axit amin có tính axit thay thế cho axit amin phân cực hoặc thậm chí là axit amin có đặc tính bazơ.

Những thay thế bổ sung có thể được thực hiện để tạo biến thể theo sáng chế bao gồm những thay thế có thể liên quan đến các cấu trúc khác với axit amin L thông thường. Do đó, D-amin và các axit amin không chuẩn (tức là khác với axit amin tạo protein tự nhiên phổ biến) cũng có thể được sử dụng cho mục đích thay thế để tạo sản xuất biến thể có tính sinh miễn dịch cao khi so sánh với mẹ.

Nếu các thay thế ở nhiều vị trí được phát hiện tạo ra polypeptit hoặc polypeptit khác loại có tính sinh miễn dịch về cơ bản là tương đương hoặc cao hơn, thì sự kết hợp của các thay thế đó có thể được thử nghiệm để xác định xem các thay thế kết hợp này có dẫn đến tác dụng đồng vận hoặc cộng gộp đến tính sinh miễn dịch của biến thể hay không.

Về cơ bản, các đơn phân axit amin không góp phần tương tác với TCR có thể được biến đổi bằng cách thay thế bằng axit amin khác mà việc kết hợp về cơ bản không ảnh hưởng đến độ đáp ứng của tế bào T và không loại bỏ liên kết với MHC liên quan. Về cơ bản, các đơn phân axit amin không góp phần vào tương tác với TCR cũng có thể bị loại bỏ, miễn là việc loại bỏ về cơ bản không ảnh hưởng đến độ đáp ứng của tế bào T và không loại bỏ liên kết với MHC liên quan.

Ngoài ra, các polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng hoặc các biến thể có thể được biến đổi thêm để cải thiện độ ổn định và/hoặc liên kết với phân tử MHC để tạo đáp ứng miễn dịch mạnh hơn. Phương pháp để tối ưu hóa trình tự peptit này đã được biết đến nhiều trong ngành và bao gồm, ví dụ, việc đưa vào liên kết peptit ngược hoặc liên kết không phải peptit. Trong liên kết peptit ngược, đơn phân axit amin

không được nối bằng liên kết peptit (—CO—NH—) nhưng liên kết peptit được đảo ngược. Những peptidomimetic đảo ngược này có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong ngành. Phương pháp này liên quan đến việc tạo peptit giả chứa các thay đổi liên quan đến khung, chứ không liên quan đến hướng của các mạch bên. Các peptit đảo ngược chứa liên kết NH—CO thay vì liên kết peptit CO—NH có khả năng kháng lại sự phân giải protein cao hơn nhiều. Liên kết không phải peptit bổ sung có thể được sử dụng là, chẳng hạn như —CH_2—NH, —CH_2S—, —CH_2CH_2—, —CH=CH—, —$COCH_2$—, —$CH(OH)CH_2$—, và —CH_2SO—.

Các polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng, hoặc các biến thể theo sáng chế có thể được tổng hợp với các nhóm hóa học bổ sung có ở amin và/hoặc các đầu carboxy của chúng nhằm tăng cường độ ổn định, tính sinh khả dụng và/hoặc ái lực của peptit. Ví dụ, các nhóm kỵ nước như nhóm carbobenzoxyl, đansyl, hoặc t-butyloxycarbonyl có thể được thêm vào đầu amino. Tương tự, nhóm axetyl hoặc nhóm 9-fluorenylmetoxy-carbonyl có thể được đặt ở các đầu amino. Ngoài ra, nhóm kỵ nước, t-butyloxycarbonyl, hoặc nhóm amiđo có thể được thêm vào các đầu carboxy.

Ngoài ra, polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng, hoặc các biến thể theo sáng chế có thể được tổng hợp để thay đổi cấu hình trong không gian của chúng. Ví dụ, đồng phân D của một hoặc nhiều đơn phân axit amin của peptit có thể được sử dụng, thay vì đồng phân L thông thường.

Tương tự, polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng, hoặc biến thể theo sáng chế có thể được biến đổi về mặt hóa học bằng cách đáp ứng axit amin đặc hiệu trước hoặc sau khi tổng hợp polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng, hoặc biến thể theo sáng chế. Ví dụ về các biến đổi này đã được biết rõ trong ngành và được tóm tắt, ví dụ: trong R. Lundblad, Thuốc thử hóa học để biến đổi protein, ấn bản lần thứ 3, CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004). Các biến đổi hóa học của axit amin bao gồm biến đổi bằng axyl hóa, amit hóa, pyriđoxyl hóa lysin, alkyl hóa khử, trinitrobenzyl hóa của nhóm amin với axit 2,4,6-trinitrobenzen sulphonic (TNBS), biến đổi amit của nhóm carboxyl và biến đổi sulphyđryl bằng oxy hóa axit performic của xystein thành axit cysteic, sự hình thành dẫn xuất thủy ngân, sự hình thành hỗn hợp đisulfua với các hợp chất thiol khác, đáp ứng với maleimit, carboxymetyl hóa với axit iođoaxetic hoặc iođoaxetamit và carbamoyl hóa với xyanat ở độ pH kiềm, mặc dù

không bị hạn chế ở đó. Về vấn đề này, người có kỹ năng tham khảo đến Chương 15 của Quy trình hiện nay trong Khoa học protein, Eds. Coligan và cộng sự. (John Wiley và Sons NY 1995-2000) (Coligan và cộng sự, 1995) để biết thêm về phương pháp mở rộng liên quan đến biến đổi hóa học của protein.

Tóm lại, biến đổi của, ví dụ như đơn phân arginyl trong protein thường dựa trên đáp ứng của các hợp chất đicarbonyl lân cận như phenylglyoxal, 2,3-butanedion và 1,2-xyclohexandion để tạo thành phức. Một ví dụ khác là đáp ứng của metylglyoxal với đơn phân arginin. Xystein có thể được biến đổi mà không có biến đổi đồng phát của các vị trí ái nhân khác như lysin và histiđin. Do đó, một số lượng lớn thuốc thử có sẵn để biến đổi xystein. Trang web của các công ty như Sigma-Aldrich (http_://www_sigma-aldrich.com) cung cấp thông tin về các loại thuốc thử đặc hiệu. Sự giảm có chọn lọc các liên kết đisulfua trong protein cũng thường xảy ra. Các liên kết đisulfua có thể được hình thành và được oxy hóa trong quá trình xử lý nhiệt của dược chất sinh học. Thuốc thử K của Woodward có thể được sử dụng để biến đổi đơn phân axit glutamic đặc hiệu. N-(3-(đimetylamino)propyl)-N′-etylcarbođiimit có thể được sử dụng để tạo thành liên kết ngang nội phân tử giữa đơn phân lysin và đơn phân axit glutamic. Ví dụ, đietylpyrocarbonat là thuốc thử để biến đổi các đơn phân histiđyl trong protein. Histiđin cũng có thể được biến đổi bằng 4-hyđroxy-2-nonenal. đáp ứng của đơn phân lysin và các nhóm α-amino khác, ví dụ, là hữu ích trong việc liên kết peptit với bề mặt hoặc tạo thành liên kết ngang của protein/peptit. Lysin là vị trí gắn poly(etylen)glycol và vị trí biến đổi chính trong quá trình glycosyl hóa protein. Đơn phân methionin trong protein có thể được biến đổi bằng, ví dụ như iođoaxetamit, bromoetylamin và cloramin T. Tetranitrometan và N-axetylimiđazol có thể được sử dụng để biến đổi đơn phân tyrosyl. Sự tạo thành liên kết ngang thông qua sự hình thành đityrosin có thể được thực hiện bằng ion peroxit/đồng hyđro. Các nghiên cứu gần đây về biến đổi tryptophan đã sử dụng N-bromosucxinimit, 2-hyđroxy-5-nitrobenzyl bromit hoặc 3-bromo-3-metyl-2- (2-nitrophenylmercapto) -3H-inđol (BPNS-skatol). Việc biến đổi thành công các protein và peptit điều trị bằng PEG thường liên quan đến việc kéo dài thời gian bán thải lưu hành trong khi sự tạo thành liên kết ngang của protein với glutaralđehyt, polyetylen glycol điacrylat và formalđehyt được sử dụng để điều chế hyđrogel. Biến đổi hóa học của các dị ứng nguyên đối với liệu pháp miễn dịch thường đạt được bằng cách carbamyl hóa với kali xyanat.

Sáng chế đề xuất polypeptit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập bao gồm trình tự polypeptit có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 phần thay thế, loại bỏ hoặc chèn khi so sánh với polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 hoặc 458.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833,

834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 542 hoặc SEQ ID NO: 551.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 544 hoặc SEQ ID NO: 553.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307,

309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447, và các mảnh của chúng, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624, trong đó polypeptit khác loại bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: các SỐ ID TRÌNH TỰ: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626, trong đó polypeptit khác loại bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược.

Theo một số phương án, liên kết peptit ngược bao gồm liên kết NH—CO.

Theo một số phương án, liên kết peptit ngược bao gồm CH_2—NH, —CH_2S—,

liên kết —CH_2CH_2—, —CH=CH—, —$COCH_2$—, —$CH(OH)CH_2$—, hoặc—CH_2SO—.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447, và các mảnh của chúng, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều biến đổi hóa học.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều biến đổi hóa học.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều biến đổi hóa học.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624, trong đó polypeptit khác loại bao gồm một hoặc nhiều biến đổi hóa học.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: các SỐ ID TRÌNH TỰ: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626, trong đó polypeptit khác loại bao gồm một hoặc nhiều biến đổi hóa học.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều biến đổi hóa học bao gồm biến đổi với carbobenzoxyl, đansyl, t-butyloxycarbonyl, 9-fluorenylmetoxy-carbonyl hoặc đồng phân D của axit amin.

Các phương pháp tạo polynucleotit và polypeptit theo sáng chế

Các polynucleotit theo sáng chế hoặc biến thể có thể ở dạng ARN hoặc ở dạng ADN thu được bằng cách tạo dòng hoặc được sản xuất tổng hợp. ADN có thể là sợi kép hoặc sợi đơn.

Phương pháp tạo polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế hoặc biến thể đã được biết đến trong ngành và bao gồm tổng hợp hóa học, tổng hợp enzym (ví dụ: phiên mã *trong ống nghiệm*), phân cắt tiền chất dài hơn bằng enzym hay bằng hóa chất, tổng hợp hóa học các mảnh polynucleotit nhỏ hơn, sau đó thắt các mảnh này hoặc dùng những phương pháp PCR đã biết. Trình tự polynucleotit được tổng hợp có thể được kiến tạo bằng các côđon thích hợp dành cho trình tự axit amin mong muốn. Nhìn chung, các côđon ưu tiên có thể được chọn cho vật chủ dự định mà trình tự sẽ được sử dụng để biểu hiện.

Phương pháp tạo polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế đã được biết đến trong ngành và bao gồm các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn để tạo dòng và biểu hiện polypeptit cũng như tổng hợp hóa học polypeptit.

Peptit có thể được tổng hợp bằng phương thức Fmoc-polyamit trong quá trình tổng hợp peptit pha rắn như được đề xuất bởi Lukas và cộng sự (Lukas và cộng sự, 1981) và qua các tài liệu tham khảo như được nêu trong tài liệu này. Nhóm bảo vệ N-amino tạm thời được tạo ra bởi nhóm 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (Fmoc). Sự phân cắt lặp lại của nhóm bảo vệ có tính bazơ không bền cao này được thực hiện bằng cách sử dụng 20 % piperiđin trong N, N-đimetylformamit. Các nhóm chức mạch bên có thể được bảo vệ ở dạng ete butyl của chúng (trong trường hợp serin threonin và tyrosin), este butyl (trong trường hợp axit glutamic và axit aspartic), chất dẫn xuất butyloxycarbonyl (trong trường hợp lysin và histiđin), chất dẫn xuất trityl (trong trường hợp xystein) và chất dẫn xuất 4-metoxy-2,3,6-trimetylbenzensulphonyl (trong trường hợp arginin). Trường hợp glutamin hoặc asparagin là đơn phân ở đầu C, việc sử dụng nhóm 4,4'-đimetoxybenzhyđryl được tạo ra để bảo vệ các nhóm chức amiđo ở mạch bên. Hỗ trợ pha rắn dựa trên polyme polyđimetyl-acrylamit được tạo thành từ ba monome đimetylacrylamit (khung-monome), bisacryloyletylen điamin (liên kết ngang) và acryloylsarcosin metyl este (chất chức hóa). Chất được liên kết có thể phân chia peptit đến nhựa được sử dụng là chất dẫn xuất axit 4-hydroxymetyl-phenoxyaxetic có tính axit không bền. Tất cả chất dẫn xuất axit amin được thêm vào dưới dạng chất dẫn xuất anhyđrit đối xứng được tạo sẵn của chúng, ngoại trừ asparagin và glutamin, được thêm vào bằng quy trình ghép cặp trung gian N, N-đixyclohexyl-carbođiimit/1 hyđroxybenzotriazol đảo ngược. Tất cả đáp ứng ghép cặp và khử bảo vệ được theo dõi bằng cách sử dụng ninhyđrin, axit sulphonic

trinitrobenzen hoặc quy trình thử nghiệm isotin. Sau khi hoàn thành quá trình tổng hợp, các peptit được phân tách khỏi chất hỗ trợ nhựa với việc loại bỏ đồng thời nhóm bảo vệ mạch bên bằng cách xử lý bằng 95 % axit trifloaxetic chứa 50 % hỗn hợp chất chống muội. Chất chống muội thường được dùng bao gồm etanđithiol, phenol, anisol và nước, sự lựa chọn chính xác tùy thuộc vào axit amin cấu thành của peptit được tổng hợp. Ngoài ra, có thể kết hợp phương pháp pha rắn và pha dung dịch để tổng hợp peptit là khả thi (xem, ví dụ (Bruckdorfer và cộng sự, 2004) và tài liệu tham khảo như được nêu trong tài liệu này).

Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.897.445 đề xuất phương pháp tổng hợp pha rắn của liên kết không phải peptit (—CH_2—NH) trong chuỗi polypeptit bao gồm polypeptit được tổng hợp theo quy trình chuẩn và liên kết không phải peptit được tổng hợp bằng cách cho đáp ứng amino alđehyt và axit amin có $NaCNBH_3$.

Vectơ và virut tái tổ hợp theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế, hoặc các mảnh hoặc biến thể của chúng.

Theo một số phương án, vectơ là vectơ biểu hiện. Theo một số phương án, vectơ là vectơ vi rút. Vectơ theo sáng chế có thể được dùng để tạo virut tái tổ hợp bao gồm vectơ theo sáng chế hoặc để biểu hiện polypeptit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407,

408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit có SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 hoặc 458, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit đồng nhất khoảng 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % hoặc 99 % với polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 hoặc 458, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất virut tái tổ hợp bao gồm vectơ theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp ở người bao gồm (rAd) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất virut adeno tái tổ hợp ở người có nguồn gốc từ kiểu huyết thanh 26 (rAd26) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp họ người (rGAd) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd20. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd19. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd21. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd25. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd26. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd27. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd28. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd29. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd30. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd31. GAd19-21 và GAd25-31 được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2019/008111 và biểu diễn các chủng có tính sinh miễn dịch cao và không có sẵn miễn dịch trong quần thể người chung. Trình tự polynucleotit của bộ gen GAd20 được minh họa trong **SEQ ID NO: 622** như được bộc lộ trong WO2019/008111.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 622

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAGGCCAATATGATAATGAG
GTGGGCGGGGCGAGGCGGGGCGGGTGACGTAGGACGCGCGAGTAGGGT
TGGGAGGTGTGGCGGAAGTGTGGCATTTGCAAGTGGGAGGAGCTGACAT
GCAATCTTCCGTCGCGGAAAATGTGACGTTTTTGATGAGCGCCGCCTACC
TCCGGAAGTGCCAATTTTCGCGCGCTTTTCACCGGATATCGTAGTAATTT
TGGGCGGGACCATGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGCGAAAAGTGAAACG
GGGAAGTGAAAACTGAATAATAGGGCGTTAGTCATAGCGCGTAATATTT
ACCGAGGGCCGAGGGACTTTGACCGATTACGTGGAGGACTCGCCCAGGT
GTTTTTTACGTGAATTTCCGCGTTCCGGGTCAAAGTCTCCGTTTTTATTGT
CGCCGTCATCTGACGCGGAGGGTATTTAAACCCGCTGCGCTCCTAAAGA
GGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCCGCTCCGTTTCG
GCGATCGAAAAATGAGACATTTAGCCTGCACTCCGGGTCTTTTGTCCGGC
CGGGCGGCGTCCGAGCTTTTGGACGCTTTGCTCAATGAGGTTCTGAGCGA
TGATTTTCCGTCTACTACCCACTTTAGCCCACCTACTCTTCACGAACTGTA
CGATCTGGATGTACTGGTGGATGTGAACGATCCCAACGAGGAGGCGGTT
TCTACGTTTTTTCCCGAGTCTGCGCTTTTGGCTGCCCAGGAGGGATTTGA
CCTACACACTCCGCCGCTGCCTATTTTAGAGTCTCCGCTGCCGGAGCCCA

GTGGTATACCTTATATGCCTGAACTGCTTCCCGAAGTGGTAGACCTGACC
TGCCACGAGCCGGGCTTTCCGCCCAGCGACGATGAGGGTGAGCCTTTTG
CTTTAGACTATGCTGAGATACCTGGGCTCGGTTGCAGGTCTTGTGCATAT
CATCAGAGGGTTACCGGAGACCCCGAGGTTAAGTGTTCGCTGTGCTATAT
GAGGCTGACCTCTTCCTTTATCTACAGTAAGTTTTTTTGTGTAGGTGGGCT
TTTTGGGTAGGTGGGTTTTGTGGCAGGACAGGTGTAAATGTTGCTTGTGT
TTTTTGTACCTGCAGGTCCGGTGTCCGAGCCAGACCCGGAGCCCGACCGC
GATCCCGAGCCGGATCCCGAGCCTCCTCGCAGGCCAAGGAAATTACCTT
CCATTTTGTGCAAGCCTAAGACACCTGTGAGGACCAGCGAGGCGGACAG
CACTGACTCTGGCACTTCTACCTCTCCTCCTGAAATTCACCCAGTGGTTCC
TCTGGGTATACATAGACCTGTTGCTGTTAGAGTTTGCGGGCGACGCCCTG
CAGTAGAGTGCATTGAGGACTTGCTTAACGATCCCGAGGGACCTTTGGA
CTTGAGCATTAAACGCCCTAGGCAATAAACCCCACCTAAGTAATAAACC
CCACCTAAGTAATAAACTTTACCGCCCTTGGTTATTGAGATGACGCCCAA
TGTTTGCTTTTGAATGACTTCATGTGTATAATAAAAGTGAGTGTGGTCAT
AGGTCTCTTGTTTGTCTGGGCGGGGTTTAAGGGTATATAAGTTTCTCGGG
GCTAAACTTGGTTACACTTGACCCCAATGGAGGCGTGGGGGTGCTTGGA
GGAGTTTGCGGACGTGCGCCGTTTGCTGGACGAGAGCTCTAGCAATACC
TATAGTATTTGGAGGTATCTGTGGGGCTCTACTCAGGCCAAGTTGGTCTT
CAGAATTAAGCAGGATTACAAGTGCGATTTTGAAGAGCTTTTTAGTTCCT
GTGGTGAGCTTTTGCAATCCTTGAATCTGGGCCACCAGGCTATCTTCCAG
GAAAAGGTTCTCTCGACTTTGGATTTTTCCACTCCCGGGCGCACCGCCGC
TTGTGTGGCTTTTGTGTCTTTTGTGCAAGATAAATGGAGCGGGGAGACCC
ACCTGAGTCACGGCTACGTGCTGGATTTCATGGCGATGGCTCTTTGGAGG
GCTTACAACAAATGGAAGATTCAGAAGGAACTGTACGGTTCCGCCCTAC
GTCGTCCACTTCTGCAGCGGCAGGGGCTGATGTTTCCCGACCATCGCCAG
CATCAGAATCTGGAAGACGAGCGAGCGGAGAAGATCAGCTTGAGAGCC
GGCCTGGACCCTCCTCAGGAGGAATGAATCTCCCGCAGGTGGTTGAGCT
GTTTCCCGAACTGAGACGGGTCCTGACTATCAGGGAGGATGGTCAGTTT
GTGAAGAAGCTGAAGAGGGATCGGGGTGAGGGAGATGATGAGGCGGCT
AGCAATTTAGCTTTTAGTCTGATAACTCGCCACCGACCGGAATGTATTAC
CTATCAGCAGATTAAGGAGAGTTGTGCCAACGAGCTGGATCTTTTGGGTC

AGAAGTATAGCATAGAACAGCTTACCACTTACTGGCTTCAGCCCGGGGA
TGATTGGGAAGAGGCGATTAGGGTGTATGCAAAGGTGGCCCTGCGGCCC
GATTGCAAGTATAAGATTACTAAGTTGGTTAATATTAGAAACTGCTGCTA
TATTTCTGGAAACGGGGCCGAAGTGGAGATAGATACTGAGGACAGGGTG
GCTATTAGGTGTTGCATGATAAACATGTGGCCCGGGATACTGGGGATGG
ATGGGGTGATATTTATGAATGTGAGGTTCACGGGCCCCAACTTTAATGGT
ACGGTGTTCATGGGCAACACCAACTTGCTCCTGCATGGTGCGAGTTTCTA
TGGGTTTAACAACACCTGTATAGAGGCCTGGACCGATGTAAAGGTTCGA
GGTTGTTCCTTTTATAGCTGTTGGAAGGCGGTGGTGTGTCGCCCTAAAAG
CAGGGGTTCTGTGAAGAAATGCTTGTTTGAAAGGTGCACCCTAGGTATCC
TTTCTGAGGGCAACTCCAGGGTGCGCCATAATGTGGCTTCGAACTGCGGT
TGCTTCATGCAAGTGAAGGGGGTGAGCGTTATCAAGCATAACTCGGTCT
GTGGAAACTGCGAGGATCGCGCCTCTCAGATGCTGACCTGCTTTGATGGC
AACTGTCACCTGTTGAAGACCATTCATATAAGCAGTCACCCCAGAAAGG
CCTGGCCCGTGTTTGAGCATAACATTCTGACCCGCTGTTCCTTGCATCTG
GGGGTCAGGAGGGGTATGTTCCTGCCTTACCAGTGTAACTTTAGCCACAC
TAAAATCCTGCTGGAACCCGAGTGCATGACTAAGGTCAGCCTGAATGGT
GTGTTTGATGTGAGTCTGAAGATTTGGAAGGTGCTGAGGTATGATGAGA
CCAGGACCAGGTGCCGACCCTGCGAGTGCGGCGGCAAGCACATGAGAA
ATCAGCCTGTGATGTTGGATGTGACCGAGGAGCTTAGGCCTGACCATCTG
GTGCTGGCCTGCACCAGGGCCGAGTTTGGGTCTAGCGATGAGGATACCG
ATTGAGGTGGGTAAGGTGGGCGTGGCTAGCAGGGTGGGCGTGTATAAAT
TGGGGGTCTAAGGGGTCTCTCTGTTTGTCTTGCAACAGCCGCCGCCATGA
GCGACACCGGCAACAGCTTTGATGGAAGCATCTTTAGTCCCTATCTGACA
GTGCGCATGCCTCACTGGGCCGGAGTGCGTCAGAATGTGATGGGTTCCA
ACGTGGATGGACGTCCCGTTCTGCCTTCAAATTCGTCTACTATGGCCTAC
GCGACCGTGGGAGGAACTCCGCTGGACGCCGCGACCTCCGCCGCCGCCT
CCGCCGCCGCCGCGACCGCGCGCAGCATGGCTACGGACCTTTACAGCTC
TTTGGTGGCGAGCAGCGCGGCCTCTCGCGCGTCTGCTCGGGATGAGAAA
CTGACTGCTCTGCTGCTTAAACTGGAAGACTTGACCCGGGAGCTGGGTCA
ACTGACCCAGCAGGTTTCCAGCTTGCGTGAGAGCAGCCTTGCCTCCCCCT
AATGGCCCATAATATAAATAAAAGCCAGTCTGTTTGGATTAAGCAAGTG

TATGTTCTTTATTTAACTCTCCGCGCGCGGTAAGCCCGGGACCAGCGGTC
TCGGTCGTTTAGGGTGCGGTGGATTTTTTCCAACACGTGGTACAGGTGGC
TCTGGATGTTTAGATACATGGGCATGAGTCCATCCCTGGGGTGGAGGTA
GCACCACTGCAGAGCTTCGTGCTCGGGGGTGGTGTTGTATATGATCCAGT
CGTAGCAGGAGCGCTGGGCGTGGTGCTGAAAAATGTCCTTAAGCAAGAG
GCTTATAGCTAGGGGGAGGCCCTTGGTGTAAGTGTTTACAAATCTGCTTA
GCTGGGAGGGGTGCATCCGGGGGGATATGATGTGCATCTTGGACTGGAT
TTTTAGGTTGGCTATGTTCCCGCCCAGATCCCTTCTGGGATTCATGTTGTG
CAGGACCACCAGCACGGTATATCCAGTGCACTTGGGAAATTTATCGTGG
AGCTTAGACGGGAATGCATGGAAGAACTTGGAGACGCCCTTGTGGCCTC
CCAGATTTTCCATACATTCGTCCATGATGATGGCAATGGGCCCGTGGGAA
GCTGCCTGAGCAAAAACGTTTCTGGCATCGCTCACATCGTAGTTATGTTC
CAGGGTGAGGTCATCATAGGACATCTTTACGAATCGGGGGCGAAGGGTC
CCGGACTGGGGGATGATGGTACCCTCGGGCCCCGGGGCGTAGTTCCCCT
CACAGATCTGCATCTCCCAGGCTTTCATTTCAGAGGGAGGGATCATATCC
ACCTGCGGGGCGATGAAAAAGACAGTTTCTGGCGCAGGGGAGATTAACT
GGGATGAGAGCAGGTTTCTGAGCAGCTGTGACTTTCCACAGCCGGTGGG
CCCATATATCACGCCTATCACCGGCTGCAGCTGGTAGTTAAGAGAGCTGC
AGCTGCCGTCCTCCCGGAGCAGGGGGGCCACCTCGTTGAGCATATCCCT
GACGTGGATGTTCTCCCTGACCAGTTCCGCCAGAAGGCGCTCGCCGCCCA
GCGAAAGCAGCTCTTGCAAGGAAGCAAAATTTTTCAGCGGTTTCAGGCC
ATCGGCCGTGGGCATGTTTTTCAGCGTCTGGGTCAGCAGCTCCAGCCTGT
CCCAGAGCTCGGTGATGTGCTCTACGGCATCTCGATCCAGCAGATCTCCT
CGTTTCGCGGGTTGGGGCGGCTTTCGCTGTAGGGCACCAGCCGATGGGC
GTCCAGCGGGGCCAGAGTCATGTCCTTCCATGGGCGCAGGGTCCTCGTC
AGGGTGGTCTGGGTCACGGTGAAGGGGTGCGCTCCGGGTTGGGCACTGG
CCAGGGTGCGCTTGAGGCTGGTTCTGCTGGTGCTGAATCGCTGCCGCTCT
TCGCCCTGCGCGTCGGCCAGGTAGCATTTGACCATGGTCTCGTAGTCGAG
ACCCTCGGCGGCGTGCCCCTTGGCGCGGAGCTTTCCCTTGGAGGTGGCGC
CGCACGAGGGGCACTGCAGGCTCTTCAGGGCGTAGAGCTTGGGAGCGAG
AAACACGGACTCTGGGGAGTAGGCGTCCGCGCCGCAGGCCGAGCAGACC
GTCTCGCATTCCACCAGCCAAGTGAGTTCCGGGCGGTCAGGGTCAAAAA

CCAGGTTGCCCCCATGCTTTTTGATGCGTTTCTTACCTTGGCTCTCCATGA
GGCGGTGTCCCTTCTCGGTGACGAAGAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACC
GACTTCAGGGGCCTGTCTTCCAGCGGAGTGCCTCTGTCCTCCTCGTAGAG
AAACTCTGACCACTCTGAGACGAAGGCCCGCGTCCAGGCCAGGACGAAG
GAGGCCACGTGGGAGGGGTAGCGGTCGTTGTCCACTAGCGGGTCCACCT
TCTCCAGGGTGTGCAGGCACATGTCCCCCTCCTCCGCGTCCAGAAAAGTG
ATTGGCTTGTAGGTGTAGGACACGTGACCGGGGGTTCCCAACGGGGGGG
TATAAAAGGGGGTGGGTGCCCTTTCATCTTCACTCTCTTCCGCATCGCTG
TCTGCGAGAGCCAGCTGCTGGGGTAAGTATTCCCTCTCGAAGGCGGGCA
TGACCTCAGCGCTCAGGTTGTCAGTTTCTAAAAATGAGGAGGATTTGATG
TTCACCTGTCCGGAGGTGATACCTTTGAGGGTACCTGGGTCCATCTGGTC
AGAAAACACTATTTTTTTGTTATCAAGCTTGGTGGCGAATGACCCGTAGA
GGGCGTTGGAGAGCAGCTTGGCGATGGAGCGCAGGGTCTGGTTTTTGTC
GCGGTCGGCTCGCTCCTTGGCCGCGATGTTGAGTTGCACGTACTCGCGGG
CCACGCACTTCCACTCGGGGAACACGGTGGTGCGCTCGTCTGGGATCAG
GCGCACCCTCCAGCCGCGGTTGTGCAGGGTGACCATGTCGACGCTGGTG
GCGACCTCACCGCGCAGACGCTCGTTGGTCCAGCAGAGGCGGCCGCCCT
TGCGCGAGCAGAAGGGGGGTAGGGGGTCCAGCTGGTCCTCGTTTGGGGG
GTCCGCGTCGATGGTAAAGACCCCGGGGAGCAGGCGCGGGTCAAAGTAG
TCGATCTTGCAAGCTTGCATGTCCAGAGCCCGCTGCCATTCGCGGGCGGC
GAGCGCGCGCTCGTAGGGGTTGAGGGGCGGGCCCCAGGGCATGGGGTG
GGTGAGCGCGGAGGCGTACATGCCGCAGATGTCATACACGTACAGGGGT
TCCCTGAGGATACCGAGGTAGGTGGGGTAGCAGCGCCCCCCGCGGATGC
TGGCGCGCACGTAGTCATAGAGCTCGTGGGAGGGGGCCAGCATGTTGGG
CCCGAGGTTGGTGCGCTGGGGGCGCTCGGCGCGGAAGACGATCTGCCTG
AAGATGGCGTGGGAGTTGGAGGAGATGGTGGGCCGCTGGAAGACGTTG
AAGCTTGCTTCTTGCAAGCCCACGGAGTCCCTGACGAAGGAGGCGTAGG
ACTCGCGCAGCTTGTGCACCAGCTCGGCGGTGACCTGGACGTCGAGCGC
ACAGTAGTCGAGGGTCTCGCGGATGATGTCATACCTATCCTCCCCCTTCT
TTTTCCACAGCTCGCGGTTGAGGACGAACTCTTCGCGGTCTTTCCAGTAC
TCTTGGAGGGGAAACCCGTCCGTGTCCGAACGGTAAGAGCCTAGCATGT
AGAACTGGTTGACGGCCTGGTAGGGGCAGCAGCCCTTCTCCACGGGCAG

CGCGTAGGCCTGCGCCGCCTTGCGGAGGGAGGTGTGGGTGAGGGCGAAA
GTGTCCCTGACCATGACTTTGAGGTATTGATGTCTGAAGTCTGTGTCATC
GCAGCCGCCCTGTTCCCACAGGGTGTAGTCCGTGCGCTTTTTGGAGCGCG
GGTTGGGCAGGGAGAAGGTGAGGTCATTGAAGAGGATCTTCCCCGCTCG
AGGCATGAAGTTTCTGGTGATGCGAAAGGGCCCTGGGACCGAGGAGCGG
TTGTTGATGACCTGGGCGGCCAGGACGATCTCGTCAAAGCCGTTTATGTT
GTGTCCCACGATGTAGAGCTCCAGGAAGCGGGGCTGGCCCTTGATGGAG
GGGAGCTTTTTAAGTTCCTCGTAGGTAAGCTCCTCGGGCGATTCCAGGCC
GTGCTCCTCCAGGGCCCAGTCTTGCAAGTGAGGGTTGGCCGCCAGGAAG
GATCGCCAGAGGTCGCGGGCCATGAGGGTCTGCAGGCGGTCGCGGAAGG
TTCTGAACTGCCGCCCCACGGCCATTTTTTCGGGGGTGATGCAGTAGAAG
GTGAGGGGGTCTTTCTCCCAGGGGTCCCATCTGAGCTCTCGGGCGAGGTC
GCGCGCGGCAGCGACCAGAGCCTCGTCGCCCCCCAGTTTCATGACCAGC
ATGAAGGGCACGAGTTGCTTGCCAAAGGCTCCCATCCAAGTGTAGGTTT
CTACATCGTAGGTGACAAAGAGGCGCTCCGTGCGAGGATGAGAGCCGAT
TGGGAAGAACTGGATCTCCCGCCACCAGTTGGAGGATTGGCTGTTGATG
TGGTGAAAGTAGAAGTCCCGTCTGCGGGCCGAGCACTCGTGCTGGCTTTT
GTAAAAGCGACCGCAGTACTGGCAGCGCTGCACGGGTTGTATATCTTGC
ACGAGGTGAACCTGGCGACCTCTGACGAGGAAGCGCAGCGGGAATCTAA
GTCCCCCGCCTGGGGTCCCGTGTGGCTGGTGGTCTTTTACTTTGGTTGTCT
GGCCGCCAGCATCTGTCTCCTGGAGGGCGATGGTGGAACAGACCACCAC
GCCGCGAGAGCCGCAGGTCCAGATCTCGGCGCTCGGCGGGCGGAGTTTG
ATGACGACATCGCGCACATTGGAGCTGTCCATGGTCTCCAGCTCCCGCGG
CGGCAGGTCAGCCGGGAGTTCCTGGAGGTTCACCTCGCAGAGACGGGTC
AAGGCGCGGACAGTGTTGAGATGGTATCTGATTTCAAGGGGCATGTTGG
AGGCGGAGTCGATGGCTTGCAGGAGGCCGCAGCCCCGGGGGGCCACGAT
GGTTCCCCGCGGGGCGCGAGGGGAGGCGGAAGCTGGGGGTGTGTTCAGA
AGCGGTGACGCGGGCGGGCCCCCGGAGGTAGGGGGGGTTCCGGCCCCAC
AGGCATGGGCGGCAGGGGCACGTCTTCGCCGCGCGCGGGCAGGGGCTGG
TGCTGGCTCCGAAGAGCGCTTGCGTGCGCGACGACGCGACGGTTGGTGT
CCTGTATCTGGCGCCTCTGAGTGAAGACCACGGGTCCCGTGACCTTGAAC
CTGAAAGAGAGTTCGACAGAATCAATCTCGGCATCGTTGACAGCGGCCT

GGCGCAGGATCTCCTGCACGTCGCCCGAGTTGTCCTGGTAGGCGATTTCT
GCCATGAACTGCTCGATCTCTTCCTCCTGGAGATCTCCTCGTCCGGCGCG
CTCCACGGTGGCCGCCAGGTCGTTGGAGATGCGACCCATGAGCTGCGAG
AAGGCGTTGAGTCCGCCCTCGTTCCAGACCCGGCTGTAGACCACGCCCCC
CTCGGCGTCGCGGGCGCGCATGACCACCTGGGCCAGGTTGAGCTCCACG
TGTCGCGTGAAGACGGCGTAGTTGCGCAGGCGCTGGAAAAGGTAGTTCA
GGGTGGTGGCGGTGTGCTCGGCGACGAAGAAGTACATGACCCAGCGCCG
CAACGTGGATTCATTGATGTCCCCCAAGGCCTCCAGGCGCTCCATGGCCT
CGTAGAAGTCCACGGCGAAGTTGAAAAACTGGGAGTTGCGAGCGGACAC
GGTCAACTCCTCCTCCAGAAGACGGATGAGCTCGGCGACAGTGTCGCGC
ACCTCGCGCTCGAAGGCCACGGGGGGCGCTTCTTCCTCTTCCACCTCTTC
TTCCATGATTGCTTCTTCTTCTTCCTCAGCCGGGACGGGAGGGGGCGGCG
GCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCGGCGGCGGCGCACCGGGAGGCGGTCGA
TGAAGCGCTCGATCATCTCCCCCCGCATGCGGCGCATGGTCTCGGTGACG
GCGCGGCCGTTCTCCCGGGGGCGCAGCTCGAAGACGCCGCCTCTCATTTC
GCCGCGGGGCGGGCGGCCGTGAGGTAGCGAGACGGCGCTGACTATGCAT
CTTAACAATTGCTGTGTAGGTACGCCGCCAAGGGACCTGATTGAGTCCA
GATCCACCGGATCCGAAAACCTTTGGAGGAAAGCGTCTATCCAGTCGCA
GTCGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGGGGCGGGTCGGGAGA
GTTCCTGGCGGAGATGCTGCTGATGATGTAATTAAAGTAGGCGGTCTTGA
GAAGGCGGATGGTGGACAGGAGCACCATGTCTTTGGGTCCGGCCTGTTG
GATGCGGAGGCGGTCGGCCATGCCCCAGGCCTCGTTCTGACACCGGCGC
AGGTCTTTGTAGTAATCTTGCATGAGTCTTTCCACCGGCACTTCTTCTCCT
TCCTCTTCTTCATCTCGCCGGTGGTTTCTCGCGCCGCCCATGCGCGTGACC
CCAAAGCCCCTGAGCGGCTGCAGCAGGGCCAGGTCGGCGACCACGCGCT
CGGCCAAGATGGCCTGCTGTACCTGAGTGAGGGTCCTCTCGAAGTCATCC
ATGTCCACGAAGCGGTGGTAGGCACCCGTGTTGATGGTGTAGGTGCAGT
TGGCCATGACGGACCAGTTGACGGTCTGGTGTCCCGGCTGCGAGAGCTC
CGTGTACCGCAGGCGCGAGAAGGCGCGGGAATCGAACACGTAGTCGTTG
CAAGTCCGCACCAGATACTGGTAGCCCACCAGGAAGTGCGGCGGAGGTT
GGCGATAGAGGGGCCAGCGCTGGGTGGCGGGGGCGCCGGGCGCCAGGT
CTTCCAGCATGAGGCGGTGGTATCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGT

GATGCCTGCGGCGGTGGTGGTGGCGCGCGCGTAGTCGCGGACCCGGTTC
CAGATGTTTCGCAGGGGCGAGAAGTGTTCCATGGTCGGCACGCTCTGGC
CGGTGAGGCGCGCGCAGTCGTTGACGCTCTATACACACACAAAAACGAA
AGCGTTTACAGGGCTTTCGTTCTGTAGCCTGGAGGAAAGTAAATGGGTTG
GGTTGCGGTGTGCCCCGGTTCGAGACCAAGCTGAGCTCAGCCGGCTGAA
GCCGCAGCTAACGTGGTATTGGCAGTCCCGTCTCGACCCAGGCCCTGTAT
CCTCCAGGATACGGTCGAGAGCCCTTTTGCTTTCTTGGCCAAGCGCCCGT
GGCGCGATCTGGGATAGATGGTCGCGATGAGAGGACAAAAGCGGCTCGC
TTCCGTAGTCTGGAGAAACAATCGCCAGGGTTGCGTTGCGGCGTACCCC
GGTTCGAGCCCCTATGGCGGCTTGGATCGGCCGGAACCGCGGCTAACGT
GGGCTGTGGCAGCCCCGTCCTCAGGACCCCGCCAGCCGACTTCTCCAGTT
ACGGGAGCGAGCCCCTTTTGTTTTTTTATTTTTTAGATGCATCCCGTGCTG
CGGCAGATGCGCCCCTCGCCCCGGCCCGATCAGCAGCAGCAACAGCAGG
CATGCAGACCCCCCTCTCCTCTCCCCGCCCCGGTCACCACGGCCGCGGCG
GCCGTGTCCGGTGCGGGGGGCGCGCTGGAGTCAGATGAGCCACCGCGGC
GGCGACCTAGGCAGTATCTGGACTTGGAAGAGGGCGAGGGACTGGCGCG
GCTGGGGGCGAGCTCTCCAGAGCGCCACCCGCGGGTGCAGTTGAAAAGG
GACGCGCGTGAGGCGTACCTGCCGCGGCAAAACCTGTTTCGCGACCGCG
GGGGCGAGGAGCCCGAGGAGATGCGGGACTGCAGGTTCCAAGCGGGGC
GCGAGCTGCGCCGCGGCTTGGACAGACAGCGCCTGCTGCGCGAGGAGGA
CTTTGAGCCCGACACGCAGACGGGCATCAGCCCCGCGCGCGCGCACGTG
GCCGCGGCCGACCTGGTGACCGCCTACGAGCAGACGGTGAACCAGGAGC
GCAACTTCCAAAAAAGCTTCAACAACCACGTGCGCACGCTGGTGGCGCG
CGAGGAGGTGACCCTGGGTCTCATGCATCTGTGGGACCTGGTGGAGGCG
ATCGTGCAGAACCCCAGCAGCAAGCCCCTGACCGCGCAGCTGTTCCTGG
TGGTGCAGCACAGCAGGGACAACGAGGCCTTCAGGGAGGCGCTGCTGAA
CATCACCGAGCCGGAGGGGCGCTGGCTCCTGGACCTGATAAACATCCTG
CAGAGCATAGTGGTGCAGGAGCGCAGCCTGAGCCTGGCCGAGAAGGTG
GCGGCCATTAACTATTCTATGCTGAGCCTGGGCAAGTTCTACGCTCGCAA
GATCTACAAGACCCCCTACGTGCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATAGAC
AGCTTCTACATGCGCATGGCGCTGAAGGTGCTAACCCTGAGCGACGACC
TGGGAGTGTACCGCAACGAGCGCATCCACAAGGCCGTGAGCGCCAGCCG

GCGGCGCGAGCTGAGCGACCGCGAACTGATGCACAGTCTGCAGCGCGCG
CTGACCGGCGCGGGCGAGGGCGACAGGGAGGTCGAGTCCTACTTTGACA
TGGGGGCCGACCTGCACTGGCAGCCGAGCCGCCGCGCCCTGGAAGCGGC
GGGGGCGTACGGCGGCCCCCTGGCGGCCGATGACGAGGAAGAGGAGGA
CTATGAGCTAGAGGAGGGCGAGTACCTGGAGGACTGACCTGGCTGGTGG
TGTTTTGGTATAGATGCAAGATCCGAACGTGGCGGACCCGGCGGTCCGG
GCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCTGACGACTGGG
CCGCGGCCATGGGTCGCATCATGGCCCTGACCGCGCGCAACCCCGAGGC
CTTCAGGCAGCAGCCTCAGGCTAACCGGCTGGCGGCCATCTTGGAAGCG
GTAGTGCCCGCGCGCTCCAACCCCACCCACGAGAAGGTGCTGGCCATAG
TCAACGCGCTGGCGGAGAGCAGGGCCATCCGGGCAGACGAGGCCGGAC
TGGTGTACGATGCGCTGCTGCAGCGGGTGGCGCGGTACAACAGCGGCAA
CGTGCAGACCAACCTGGACCGCCTGGTGACGGACGTGCGCGAGGCCGTG
GCGCAGCGCGAGCGCTTGCATCAGGACGGCAACCTGGGCTCGCTGGTGG
CGCTAAACGCCTTCCTTAGCACCCAGCCGGCCAACGTACCGCGGGGGCA
GGAGGACTACACCAACTTCTTGAGCGCGCTGCGGCTGATGGTGACCGAG
GTCCCTCAGAGCGAGGTGTACCAGTCGGGGCCCGACTACTTCTTCCAGAC
CAGCAGACAGGGCTTGCAAACCGTGAACCTGAGCCAGGCTTTCAAGAAC
CTGCGGGGGCTGTGGGGAGTGAAGGCGCCCACCGGCGACCGGGCTACGG
TGTCCAGCCTGCTAACCCCCAACTCGCGCCTGCTGCTGCTGCTGATCGCG
CCCTTCACGGACAGCGGGAGCGTCTCGCGGGAGACCTATCTGGGCCACC
TGCTGACGCTGTACCGCGAGGCCATCGGGCAGGCGCAGGTGGACGAGCA
CACCTTCCAGGAGATCACCAGCGTGAGCCACGCGCTGGGGCAGGAGGAC
ACGGGCAGCCTGCAGGCGACCCTGAACTACCTGCTGACCAACAGGCGGC
AGAAGATTCCCACGCTGCACAGCCTGACCCAGGAGGAGGAGCGCATCTT
GCGCTACGTGCAGCAGAGCGTGAGCCTGAACCTGATGCGCGACGGCGTG
ACGCCCAGCGTGGCGCTGGACATGACCGCGCGCAACATGGAACCGGGCA
TGTACGCTTCCCAGCGGCCGTTCATCAACCGCCTGATGGACTACTTGCAT
CGGGCGGCGGCCGTGAACCCCGAGTACTTCACCAATGCCATTCTGAATC
CCCACTGGATGCCCCCTCCGGGTTTCTACAACGGGGACTTCGAGGTGCCT
GAGGTCAACGATGGGTTCCTCTGGGATGACATGGATGACAGTGTGTTCTC
CCCCAACCCGCTGCGCGCCGCGTCTCTGCGATTGAAGGAGGGCTCTGAC

AGGGAAGGACCAAGGAGTCTGGCCTCCTCCCTGGCTCTGGGGGCGGTGG
GCGCCACGGGCGCGGCGGCGCGGGGCAGCAGCCCCTTCCCCAGCCTGGC
GGACTCTCTGAATAGCGGGCGGGTGAGCAGGCCCCGCTTGCTAGGCGAG
GAGGAGTATCTGAACAACTCCCTGCTGCAGCCCGTGAGGGACAAAAACG
CTCAGCGGCAGCAGTTTCCCAACAATGGGATAGAGAGCCTGGTGGACAA
GATGTCCAGATGGAAGACGTATGCGCAGGAGTACAAGGAGTGGGAGGA
CCGCCAGCCGCGGCCCCTGCCGCCCCCTAGACAGCGCTGGCAGCGGCGC
GCGTCCAACCGCCGCTGGAGGCAGGGGCCCGAGGACGATGATGACTCTG
CAGATGACAGCAGCGTGTTGGACCTGGGCGGGAGCGGGAACCCCTTTTC
GCACCTGCGCCCACGCCTGGGCAAGATGTTTTAAAAGAGAAAAATAAAA
ACTCACCAAGGCCATGGCGACGAGCGTTGGTTTTTTGTTCCCTTCCTTAG
TATGCGGCGCGCGGCGATGTTCGAGGAGGGGCCTCCCCCCTCTTACGAG
AGCGCGATGGGAATTTCTCCTGCGGCGCCCCTGCAGCCTCCCTACGTGCC
TCCTCGGTACCTGCAACCTACAGGGGGGAGAAATAGCATCTGTTACTCTG
AGCTGCAGCCCCTGTACGATACCACCAGACTGTACCTGGTGGACAACAA
GTCCGCGGACGTGGCCTCCCTGAACTACCAGAACGACCACAGCGATTTTT
TGACCACGGTGATCCAAAACAACGACTTCACCCCAACCGAGGCCAGTAC
CCAGACCATAAACCTGGACAACAGGTCGAACTGGGGCGGCGACCTGAAG
ACTATCCTGCACACCAATATGCCCAACGTGAACGAGTTCATGTTCACCAA
CTCTTTTAAGGCGCGGGTGATGGTGGCGCGCGAGCAGGGGGAGGCGAAG
TACGAGTGGGTGGACTTCACGCTGCCCGAGGGCAACTACTCAGAGACCA
TGACTCTCGACCTGATGAACAATGCGATCGTGGAACACTATCTGAAAGT
GGGCAGGCAGAACGGGGTGAAGGAGAGCGATATCGGGGTCAAGTTTGA
CACCAGAAACTTCCGTCTGGGCTGGGACCCTGTGACCGGGCTGGTCATG
CCGGGGGTCTACACCAACGAGGCCTTTCATCCCGATATAGTGCTCCTGCC
CGGCTGTGGGGTGGACTTCACCCAGAGCCGGCTGAGCAACCTGCTGGGC
GTTCGCAAGCGGCAACCTTTCCAGGAGGGTTTCAAGATCACCTATGAGG
ATCTGGAGGGGGGCAACATTCCCGCGCTCCTTGATCTGGACGCCTACGA
GGAGAGCTTGAAACCCGAGGAGAGCGCTGGCGACAGCGGCGAGAGTGG
CGAGGAGCAAGCCGGCGGCGGCGGCAGCGCGTCGGTAGAAAACGAAAG
TACTCCCGCAGTGGCGGCGGACGCTGCGGAGGTCGAGCCGGAGGCCATG
CAGCAGGACGCAGAGGAGGGCGCGCAGGAGGACATGAACAATGGGGAG

ATCAGGGGCGACACTTTCGCCACCCGGGGCGAAGAAAAAGAGGCAGAG
GCGGCGGCGGCGACGGCGGAAGCCGAAACCGAGGCAGAGGCAGAGCCC
GAGACCGAAGTTATGGAAGACATGAATGATGGAGAACGTAGGGGTGAC
ACGTTTGCCACCCGGGGCGAAGAGAAGGCGGCGGAGGCAGAAGCCGCG
GCTGAGGAGGCGGCTGCGGCTGCGGCCAAGGCTGAGGCTGCGGCTGAGG
CTAAGGTCGAAGCCGATGTTGCGGTTGAGGCTCAGGCTGAGGAGGAGGC
GGCGGCTGAAGCAGTTAAGGAAAAGGCCCAGGCAGAGCAGGAAGAGAA
AAAACCTGTCATTCAACCTCTAAAAGAAGATAGCAAAAAGCGCAGTTAC
AACGTCATTGAGGGCAGCACCTTTACCCAATACCGCAGCTGGTACCTGG
CTTACAACTACGGCGACCCGGTCAAGGGGGTGCGCTCGTGGACCCTGCT
CTGCACGCCGGACGTCACCTGCGGCTCCGAGCAGATGTACTGGTCGCTG
CCAAACATGATGCAAGACCCGGTGACCTTCCGTTCCACGCGGCAGGTTA
GCAACTTTCCGGTGGTGGGCGCCGAACTGCTGCCAGTACACTCCAAGAG
TTTTTACAACGAGCAGGCCGTCTACTCCCAGCTGATCCGCCAGGCCACCT
CTCTGACCCACGTGTTCAATCGCTTTCCCGAGAACCAGATTTTGGCGCGC
CCGCCGGCCCCCACCATCACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCTGCCCTCAC
AGATCACGGGACGCTACCGCTGCGCAACAGCATCTCAGGAGTCCAGCGA
GTGACCATTACTGACGCCAGACGCCGGACCTGCCCCTACGTTTACAAGG
CCTTGGGCATAGTCTCGCCGCGCGTCCTCTCCAGTCGCACTTTTTAAAAC
ACATCCACCCACACGCTCCAAAATCATGTCCGTACTCATCTCGCCCAGCA
ACAACACCGGCTGGGGGCTGCGCGCACCCAGCAAGATGTTTGGAGGGGC
AAGGAAGCGCTCCGACCAGCACCCCGTGCGCGTGCGCGGCCACTACCGC
GCGCCCTGGGGTGCGCACAAGCGCGGGCGCACAGGGCGCACCACTGTGG
ATGATGTCATTGACTCCGTAGTGGAGCAGGCGCGCCACTACACACCCGG
CGCGCCGACCGCCTCCGCCGTGTCCACCGTGGACCAGGCGATCGAAAGC
GTGGTACAGGGGGCGCGGCACTATGCCAACCTTAAAAGTCGCCGCCGCC
GCGTGGCGCGCCGCCATCGCCGGAGACCCCGGGCTACTGCCGCCGCGCG
CCTTACCAAGGCTCTGCTCAAGCGCGCCAGGCGAACTGGCCACCGGGCC
GCCATGAGGGCCGCACGGCGGGCTGCCGCTGCCGCGAGCGCCGTGGCCC
CGCGGGCACGAAGGCGCGCGGCCGCTGCCGCCGCCGCCGCCATTTCCAG
CTTGGCCTCGACGCGGCGCGGTAACATATACTGGGTGCGCGACTCGGTG
AGCGGCACACGTGTGCCCGTGCGCTTTCGCCCCCCACGGAATTAGCACA

AGACAACATACACACTGAGTCTCCTGCTGTTGTGTATCCCAGCGGCGACC
GTCAGCAGCGGCGACATGTCCAAGCGCAAAATTAAAGAAGAGATGCTCC
AGGTCATCGCGCCGGAGATCTATGGGCCCCCGAAGAAGGAGGAGGAGG
ATTACAAGCCCCGCAAGCTAAAGCGGGTCAAAAAGAAAAAGAAAGATG
ATGACGTTGACGAGGCGGTGGAGTTTGTCCGCCGCATGGCGCCCAGGCG
CCCTGTGCAGTGGAAGGGTCGGCGCGTGCAGCGAGTCCTGCGCCCCGGC
ACCGCGGTGGTCTTTACGCCCGGCGAGCGTTCCACGCGCACTTTCAAGCG
GGTGTACGATGAGGTGTACGGCGACGAGGATCTGTTGGAGCAGGCCAAC
CATCGATTTGGGGAGTTTGCATATGGGAAACGGCCTCGCGAGAGTCTAA
AAGAGGACCTGCTGGCGCTACCGCTGGACGAGGGCAATCCCACCCCGAG
TCTGAAGCCGGTGACCCTGCAACAGGTGCTGCCTTTGAGCGCGCCCAGC
GAGCAGAAGCGAGGGTTAAAGCGCGAGGGCGGGGACCTGGCACCCACC
GTGCAGTTGATGGTGCCCAAGCGGCAGAAGCTGGAGGACGTGCTGGAGA
AAATGAAAGTAGAGCCCGGGATCCAGCCCGAGATCAAGGTCCGCCCTAT
CAAGCAGGTGGCGCCCGGCGTGGGAGTCCAGACCGTGGACGTTAGGATT
CCCACGGAGGAGATGGAAACCCAAACCGCCACTCCCTCTTCGGCAGCAA
GCGCCACCACCGGCGCCGCTTCGGTAGAGGTGCAGACGGACCCCTGGCT
ACCCGCCGCCACTATCGCCGTCGCCGCCGCCCCCCGTTCGCGCGGACGCA
AGAGAAATTATCCAGCGGCCAGCGCGCTTATGCCCCAGTATGCGCTGCA
TCCATCCATCGCGCCCACCCCCGGCTACCGCGGGTACTCGTACCGCCCGC
GCAGATCAGCCGGCACTCGCGGCCGCCGCCGCCGTGCGACCACAACCAG
CCGCCGCCGTCGCCGCCGCCGCCAGCCAGTGCTGACCCCCGTGTCTGTAA
GGAAGGTGGCTCGCTCGGGGAGCACGCTGGTGGTGCCCAGAGCGCGCTA
CCACCCCAGCATCGTTTAAAGCCGGTCTCTGTATGGTTCTTGCAGATATG
GCCCTCACTTGTCGCCTTCGCTTCCCGGTGCCGGGATACCGAGGAAGAAC
TCACCGCCGCAGGGGCATGGCGGGCAGCGGTCTCCGCGGCGGCCGTCGC
CATCGCCGGCGCGCAAAGAGCAGGCGCATGCGCGGCGGTGTGTTGCCCC
TGCTGGTCCCGCTACTCGCCGCGGCGATCGGCGCCGTGCCCGGGATCGCC
TCCGTGGCCCTGCAGGCGTCCCAGAAACATTGACTCTTGCAACCTTGCAA
GCTTGCATTTTTGGAGGAAAAAATAAAAAAGTCTAGACTCTCACGCTCG
CTTGGTCCTGTGACTATTTTGTAGAAAAAAGATGGAAGACATCAACTTTG
CGTCGCTGGCCCCGCGTCACGGCTCGCGCCCGTTCATGGGAGACTGGAC

AGATATCGGCACCAGCAATATGAGCGGTGGCGCCTTCAGCTGGGGCAGT
CTGTGGAGCGGCCTTAAAAATTTTGGTTCCACCATTAAGAACTATGGCAA
CAAAGCGTGGAACAGCAGCACGGGTCAGATGCTGAGAGACAAGTTGAA
AGAGCAGAACTTCCAGGAGAAGGTGGCGCAGGGCCTGGCCTCTGGCATC
AGCGGGGTGGTGGACATAGCTAACCAGGCCGTGCAGAAAAAGATAAAC
AGTCATCTGGACCCCCGCCCTCAGGTGGAGGAAACGCCTCCAGCCATGG
AGACGGTGTCTCCCGAGGGCAAAGGCGAAAAGCGCCCGCGGCCCGACA
GGGAAGAGACCCTGGTGTCACACACCGAGGAGCCGCCCTCTTACGAGGA
GGCAGTCAAGGCCGGCCTGCCCACCACTCGCCCCATAGCTCCCATGGCC
ACCGGTGTGGTGGGTCACAGGCAACACACCCCCGCAACACTAGATCTGC
CCCCGCCGTCCGAGCCGACTCGCCAGCCAAAGGCGGTGACGGTGTCCGC
TCCCTCCACTTCCGCCGCCAACAGAGTGCCTCTGCGCCGCGCTGCGAGCG
GCCCCCGGGCCTCGCGAGTCAGCGGCAACTGGCAGAGCACACTGAACAG
CATCGTGGGCCTGGGAGTGAGGAGTGTGAAGCGCCGCCGTTGCTACTGA
ATGAGCAAGCTAGCTAACGTGTTGTATGTGTGTATGCGTCCTATGTCGCC
GCCAGAGGAGCTGTTGAGCCGCCGGCGCCGTCTGCACTCCAGCGAATTT
CAAGATGGCGACCCCATCGATGATGCCTCAGTGGTCGTACATGCACATCT
CGGGCCAGGACGCTTCGGAGTACCTGAGCCCCGGGCTGGTGCAGTTCGC
CCGCGCCACAGACACCTACTTCAACATGAGTAACAAGTTCAGGAACCCC
ACTGTGGCGCCCACCCACGATGTGACCACGGACCGGTCGCAGCGCCTGA
CGCTGCGGTTCATCCCCGTGGATCGGGAGGACACCGCTTACTCTTACAAG
GCGCGGTTCACGCTGGCCGTGGGCGACAACCGCGTGCTGGACATGGCCT
CCACTTACTTTGACATCCGGGGGGTGCTGGACAGGGGCCCCACTTTTAAG
CCCTACTCGGGCACTGCCTACAACCCCCTGGCCCCCAAGGGCGCCCCCA
ATTCTTGTGAGTGGGAACAAGAGGAAAATCAGGTGGTCGCTGCAGATGA
TGAACTTGAAGATGAAGAAGCGCAAGCACAAGAGGAAGCCCCTGTGAA
AAAAATTCATGTATATGCTCAGGCGCCTCTTTCTGGCGAAAAGATTTCCA
AGGATGGTATCCAAATAGGTACTGAAGTCGTAGGAGATACATCTAAGGA
CACTTTTGCAGATAAAACATTCCAACCCGAACCTCAGATAGGCGAGTCTC
AGTGGAACGAGGCTGATGCCACAGCAGCAGGAGGTAGAGTTTTGAAAA
AGACTACCCCTATGAGACCTTGCTATGGATCCTATGCCAGGCCTACCAAT
GCCAACGGGGGTCAAGGAATTATGGTTGCCAATGAACAAGGAGTGTTGG

AGTCTAAAGTAGAAATGCAATTTTTCTCTAACACCACAACCCTTAATGCG
CGGGATGGAACCGGCAATCCCGAACCAAAGGTGGTGTTGTACAGCGAAG
ATGTCCACTTGGAATCTCCCGATACTCATCTGTCTTACAAGCCCAAAAAG
GATGATGTTAATGCCAAAATCATGTTGGGTCAGCAAGCCATGCCCAACA
GACCCAACCTCATTGGATTTAGAGATAATTTCATTGGGCTTATGTTTTAC
AACAGCACCGGTAACATGGGAGTGCTGGCGGGTCAGGCCTCTCAGTTGA
ATGCTGTGGTGGACTTGCAGGATAGAAACACAGAACTGTCATATCAGCT
TCTGCTTGATTCAATTGGGGATAGAACCAGATACTTCTCCATGTGGAACC
AGGCAGTGGATAGCTATGATCCAGATGTCAGAATTATTGAAAACCATGG
GACTGAGGATGAACTGCCCAACTACTGCTTCCCTTTGGGCGGCATAGGA
GTTACTGATACTTATCAAGGGATAAAAAATACCAATGGCAATGGTCAGT
GGACCAAAGATGATCAGTTCGCGGACCGCAACGAAATAGGGGTGGGAA
ACAACTTCGCCATGGAGATCAACATCCAGGCCAACCTTTGGAGAAACTT
CCTCTATGCAAACGTGGGGCTCTACCTGCCAGACAAGCTCAAGTACAAC
CCCACCAACGTGGACATCTCTGACAACCCCAACACCTATGACTACATGA
ACAAGCGGGTGGTGGCCCCTGGCCTGGTGGACTGCTTTGTCAATGTGGG
AGCCAGGTGGTCCCTGGACTACATGGACAACGTCAACCCCTTCAACCAC
CACCGCAATGCGGGTCTGCGCTACCGCTCCATGATCCTGGGCAACGGGC
GCTATGTGCCCTTTCACATCCAGGTACCCCAGAAGTTCTTTGCCATCAAG
AACCTCCTGCTCCTGCCCGGCTCCTACACCTACGAGTGGAACTTCAGGAA
GGATGTGAACATGGTCCTACAGAGCTCTCTGGGCAATGACCTTAGGGTG
GATGGGGCCAGCATCAAGTTTGACAGCATCACCCTCTATGCTACATTTTT
CCCCATGGCCCACAACACCGCCTCCACGCTTGAGGCCATGCTGAGAAAC
GACACCAACGACCAGTCCTTTAATGACTACCTCTCTGGGGCCAACATGCT
CTACCCAATCCCAGCCAAGGCCACCAACGTGCCCATCTCCATCCCCTCTC
GCAACTGGGCCGCCTTTAGAGGCTGGGCCTTTACCCGCCTTAAGACCAA
GGAGACCCCCTCCCTGGGCTCGGGTTTTGATCCCTACTTTGTTTACTCGG
GATCCATCCCCTACCTGGATGGCACCTTCTACCTCAACCACACTTTCAAG
AAGATATCCATCATGTATGACTCCTCCGTCAGCTGGCCGGGCAACGACC
GCTTGCTCACCCCCAATGAGTTCGAGGTCAAGCGCGCCGTGGACGGCGA
GGGCTACAACGTGGCCCAGTGCAACATGACCAAGGACTGGTTCCTGGTG
CAGATGCTGGCCAACTACAACATAGGCTACCAGGGCTTTTACATCCCAG

AGAGCTACAAGGACAGGATGTACTCCTTCTTCAGAAATTTCCAACCCATG
AGCCGACAGGTGGTGGACGAGACCAATTACAAGGACTATCAAGCCATTG
GCATCACCCACCAGCACAACAACTCGGGTTTCGTGGGCTACCTGGCGCC
CACCATGCGCGAGGGTCAGGCCTACCCCGCCAACTTCCCCTACCCCTTGA
TAGGCAAGACCGCGGTCGACAGCGTCACCCAGAAAAAGTTCCTCTGCGA
CCGCACCCTCTGGCGCATCCCCTTCTCTAGCAACTTCATGTCCATGGGTG
CGCTCACGGACCTGGGCCAAAACCTGCTTTATGCCAACTCTGCCCATGCG
CTGGACATGACTTTTGAGGTGGACCCCATGGACGAGCCCACCCTTCTCTA
TATTGTGTTTGAAGTGTTCGACGTGGTCAGAGTGCACCAGCCGCACCGCG
GTGTCATCGAGACCGTGTACCTGCGTACGCCCTTCTCAGCCGGCAACGCC
ACCACCTAAGGAGACAGCGCCGCCGCCGCCTGCATGACGGGTTCCACCG
AGCAAGAGCTCAGGGCCATTGCCAGAGACCTGGGATGCGGACCCTATTT
TTTGGGCACCTATGACAAACGCTTCCCGGGCTTTATCTCCCGAGACAAGC
TCGCCTGCGCCATTGTCAACACGGCCGCGCGCGAGACCGGGGGCGTGCA
CTGGCTGGCCTTTGGCTGGGACCCGCGCTCCAAAACTTGCTACCTCTTTG
ACCCCTTTGGCTTCTCCGATCAGCGCCTCAGGCAGATTTATGAGTTTGAG
TACGAGGGGCTGCTGCGCCGCAGCGCGCTCGCCTCCTCGCCCGACCGCT
GCATCACCCTTGAGAAGTCCACCGAAACCGTGCAGGGGCCCCACTCGGC
CGCCTGCGGTCTCTTCTGTTGCATGTTTTTGCACGCCTTTGTGCACTGGCC
TCAGAGTCCCATGGATTGCAACCCCACCATGAACTTGCTAAAGGGAGTG
CCCAACGCCATGCTCCAGAGCCCCCAGGTCCAGCCCACCCTGCGCCGCA
ACCAGGAACAGCTTTACCGCTTCCTGGAGCGCCACTCCCCCTACTTCCGC
AGCCACAGCGCGCGCATCCGGGGGGCCACCTCTTTTTGCCACTTGCAAG
AAAACATGCAAGACGGAAAATGATGTACAGCATGCTTTTAATAAATGTA
AAGACTGTGCACTTTAATTATACACGGGCTCTTTCTGGTTATTTATTCAAC
ACCGCCGTCGCCATTTAGAAATCGAAAGGGTTCTGCCGTGCGTCGCCGTG
CGCCACGGGCAGAGACACGTTGCGATACTGGAAGCGGCTCGCCCACTTG
AACTCGGGCACCACCATGCGGGGCAGTGGTTCCTCGGGGAAGTTCTCGC
TCCACAGGGTGCGGGTCAGCTGCAGCGCGCTCAGGAGGTCGGGAGCCGA
GATCTTGAAGTCGCAGTTGGGGCCGGAACCCTGCGCGCGCGAGTTGCGG
TACACGGGGTTGCAGCACTGGAACACCAGCAGGGCCGGATTATTCACGC
TGGCCAGCAGGCTCTCGTCGCTGATCATGTCGCTGTCCAGATCCTCCGCG

TTGCTCAGGGCGAATGGGGTCATCTTGCAGACCTGCCTGCCCAGGAAAG
GCGGGAGCCCAGGCTTGCCGTTGCAGTCGCAGCGCAGGGGCATTAGCAG
GTGCCCACGGCCCGACTGCGCCTGCGGGTACAACGCGCGCATGAAGGCT
TCGATCTGCCTAAAAGCCACCTGGGTCTTGGCTCCCTCCGAAAAGAACAT
CCCACAGGACTTGCTGGAGAACTGGTTCGCGGGACAGCTGGCATCGTGC
AGGCAGCAGCGCGCGTCAGTGTTGGCAATCTGCACCACGTTGCGACCCC
ACCGGTTTTTCACTATCTTGGCCTTGGAAGCCTGCTCCTTTAGCGCGCGCT
GGCCGTTCTCGCTGGTCACATCCATCTCTATCACCTGTTCCTTGTTGATCA
TGTTTGTCCCGTGCAGACACTTTAGGTCGCCCTCCGTCTGGGTGCAGCGG
TGCTCCCACAGCGCGCAACCGGTGGGCTCCCAATTCTTGTGGGTCACCCC
CGCGTAGGCCTGCAGGTAGGCCTGCAGGAAGCGCCCCATCATGGTCATA
AAGGTCTTCTGGCTCGTAAAGGTCAGCTGCAGGCCGCGATGCTCTTCGTT
CAGCCAGGTCTTGCAGATGGCGGCCAGCGCCTCGGTCTGCTCGGGCAGC
ATCTTAAAATTTGTCTTCAGGTCGTTATCCACGTGGTACTTGTCCATCATG
GCACGCGCCGCCTCCATGCCCTTCTCCCAGGCGGACACCATGGGCAGGC
TTAGGGGGTTTATCACTTCCAGCGGCGAGGACACCGTACTTTCGATTTCT
TCTTCCTCCCCCTCTTCCCGGCGCGCGCCCCCGCTGTTGCGCGCTCTTACC
GCCTGCACCAAGGGGTCGTCTTCAGGCAAGCGCCGCACCGAGCGCTTGC
CGCCCTTGACCTGCTTGATCAGTACCGGCGGGTTGCTGAAGCCCACCATG
GTCAGCGCCGCCTGCTCTTCTTCGTCTTCGCTGTCTACCACTATTTCTGGG
GAGGGGCTTCTCCGCTCTGCGGCAAAGGCGGCGGATCGCTTCTTTTTTTT
CTTGGGAGCCGCCGCGATGGAGTCCGCCACGGCGACCGAGGTCGAGGGC
GTGGGGCTGGGGGTGCGCGGTACCAGGGCCTCGTCGCCCTCGGACTCTT
CCTCTGACTCCAGGCGGCGGCGGAGTCGCTTCTTTGGGGGCGCGCGCGTC
AGCGGCGGCGGAGACGGGGACGGGGACGGGGACGGGACGCCCTCCACA
GGGGGTGGTCTTCGCGCAGACCCGCGGCCGCGCTCGGGGGTCTTCTCGC
GCTGGTCTTGGTCCCGACTGGCCATTGTATCCTCCTCCTCCTAGGCAGAG
AGACATAAGGAGTCTATCATGCAAGTCGAGAAGGAGGAGAGCTTAACCA
CCCCCTCAGAGACCGCCGATGCGCCCGCCGTCGCCGTCGCCCCCGCTACC
GCCGACGCGCCCGCCACACCGAGCGACACCCCCACGGACCCCCCCGCCG
ACGCACCCCTGTTCGAGGAAGCGGCCGTGGAGCAGGACCCGGGCTTTGT
CTCGGCAGAGGAGGATTTGCAAGAGGAGGAGAATAAGGAGGAGAAGCC

CTCAGTGCCAAAAGATCATAAAGAGCAAGACGAGCACGACGCAGACGC
ACACCAGGGTGAAGTCGGGCGGGGGGACGGAGGGCATGGCGGCGCCGA
CTACCTAGACGAAGGAAACGACGTGCTCTTGAAGCACCTGCATCGTCAG
TGCGCCATCGTCTGCGACGCTCTGCAGGAGCGCAGCGAGGTGCCCCTCA
GCGTGGCGGAGGTCAGCCGCGCCTACGAGCTCAGCCTCTTTTCCCCCCGG
GTGCCCCCCCCGCCGCCGCGAAAACGGCACATGCGAGCCCAACCCGCGCC
TCAACTTCTACCCCGCCTTTGTGGTGCCCGAGGTCCTGGCCACCTATCAC
ATCTTCTTTCAAAATTGCAAGATCCCCATCTCGTGCCGCGCCAACCGTAG
CCGCGCCGATAAGATGCTGGCCCTGCGCCAGGGCGACCACATACCTGAT
ATCGCCGCTTTGGAAGATGTGCCAAAGATCTTCGAGGGTCTGGGGCGCA
ACGAGAAGCGGGCAGCAAACTCTCTGCAACAGGAAAACAGCGAAAATG
AGAGTCACACTGGAGCGCTGGTGGAGCTGGAGGGCGACAACGCCCGCCT
GGCGGTGCTCAAGCGCAGCATCGAGGTCACCCACTTTGCCTACCCCGCG
CTCAACCTGCCCCCCAAAGTCATGAACGCGGTCATGGACGGGCTGATCA
TGCGCCGCGGCCGGCCCCTCGCTCCAGATGCAAACTTGCATGAGGAGAC
CGAGGACGGTCAGCCCGTGGTCAGCGACGAGCAGCTGACGCGCTGGCTG
GAGAGCGCGGACCCCGCCGAACTGGAGGAGCGGCGCAAGATGATGATG
GCCGCGGTGCTGGTCACCGTAGAGCTGGAGTGTCTGCAGCGCTTCTTCGG
TGACCCCGAGATGCAGAGAAAGGTCGAGGAGACCCTACACTACACCTTC
CGCCAGGGCTACGTGCGCCAGGCTTGCAAGATCTCCAACGTGGAGCTCA
GCAACCTGGTGTCCTACCTGGGCATCTTGCATGAAAACCGCCTTGGGCAG
AGCGTGCTACACTCCACCCTGCGCGGGGAGGCGCGCCGCGACTACGTGC
GCGACTGCGTTTACCTCTTCCTCTGCTACACCTGGCAGACGGCCATGGGG
GTCTGGCAGCAGTGCCTGGAGGAGCGCAACCTCAAGGAGCTGGAGAAGC
TTCTGCAGCGCGCGCTCAAAGACCTCTGGACGGGCTTCAACGAGCGCTC
GGTGGCCGCCGCGCTAGCCGACCTCATCTTCCCCGAGCGCCTGCTCAAAA
CCCTCCAGCAGGGGCTGCCCGACTTCACCAGCCAAAGCATGTTGCAAAA
TTTTAGGAACTTTATCCTGGAGCGTTCTGGCATCCTACCCGCCACCTGCT
GCGCCCTGCCCAGCGACTTTGTCCCCCTCGTGTACCGCGAGTGCCCCCCG
CCGCTGTGGGGCCACTGCTACCTGTTCCAACTGGCCAACTACCTGTCCTA
CCACGCGGACCTCATGGAGGACTCCAGCGGCGAGGGGCTCATGGAGTGC
CACTGCCGCTGCAACCTCTGCACGCCCCACCGCTCCCTGGTCTGCAACAC

CCAACTGCTCAGCGAGAGTCAGATTATCGGTACCTTCGAGCTACAGGGT
CCGTCCTCCTCAGACGAGAAGTCCGCGGCTCCGGGGCTAAAACTCACTC
CGGGGCTGTGGACTTCCGCCTACCTGCGCAAATTTGTACCTGAAGACTAC
CACGCCCACGAAATCAGGTTTTACGAGGACCAATCCCGCCCGCCCAAGG
CGGAGCTGACCGCCTGCGTCATCACCCAGGGCGAGATCCTAGGCCAATT
GCAAGCCATCCAAAAAGCCCGCCAAGAGTTTTTGCTGAAGAGGGGTCGG
GGGGTGTATCTGGACCCCCAGTCGGGTGAGGAGCTCAACCCGGTTCCCC
CGCTGCCACCGCCGCGGGACCTTGCTTCCCAGGATAAGCATCGCCATGG
CTCCCAGAAAGAAGCAGCAGCGGCCGCCGCTGCCGCCGCCCCACATGCT
GGAGGAAGAGGAGGAATACTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGTTTCGGA
CGAGGAGGAGCCGGAGACGGAGATGGAAGAGTGGGAGGAGGACAGCTT
AGACGAGGAGGCTTCCGAAGCCGAAGAGGCAGGCGCAACACCGTCACC
CTCGGCCGCAGCCCCCTCGCAGGCGCCCCCGAAGTCCGCTCCCAGCATC
AGCAGCAACAGCAGCGCTATAACCTCCGCTCCTCCACCGCCGCGACCCA
CGGCCGACCGCAGACCCAACCGTAGATGGGACACCACCGGAACCGGGG
CCGGTAAGTCCTCCGGGAGAGGCAAGCAAGCGCAGCGCCAAGGCTACCG
CTCGTGGCGCGCTCACAAGAACGCCATAGTCGCTTGCTTGCAAGACTGC
GGGGGGAACATCTCCTTCGCCCGCCGCTTCCTGCTCTTCCACCACGGTGT
GGCCTTCCCCCGTAACGTCCTGCATTACTACCGTCATCTCTACAGCCCCT
ACTGCGGCGGCAGTGAGCCAGAGGCGGCCAGCGGCGGCGGCGCCCGTTT
CGGTGCCTAGGAAGACCCAGGGCAAGACTTCAGCCAAGAAACTCGCGGC
GACCGCGGCGAACGCGGTCGCGGGGGCCCTGCGCCTGACGGTGAACGAA
CCCCTGTCGACCCGCGAACTGAGGAACCGAATCTTCCCCACTCTCTATGC
CATCTTCCAGCAGAGCAGAGGGCAGGATCAGGAACTGAAAGTAAAAAA
CAGGTCTCTGCGCTCCCTCACCCGCAGCTGTCTGTATCACAAGAGCGAAG
ACCAGCTTCGGCGCACGCTGGAGGACGCTGAGGCACTCTTCAGCAAATA
CTGCGCGCTCACTCTTAAGGACTAGCTCCGCGCCCTTCTCGAATTTAGGC
GGGAACGCCTACGTCATCGCAGCGCCGCCGTCATGAGCAAGGACATTCC
CACGCCATACATGTGGAGCTATCAGCCGCAGATGGGACTCGCGGCGGGC
GCCTCCCAAGACTACTCCACCCGCATGAACTGGCTCAGTGCCGGCCCAC
ACATGATCTCACAGGTTAATGACATCCGCACCCATCGAAACCAAATATT
GGTGAAGCAGGCGGCAATTACCACCACGCCCCGCAATAATCCCAACCCC

AGGGAGTGGCCCGCGTCCCTGGTGTATCAGGAAATTCCCGGCCCCACCA
CCGTACTACTTCCGCGTGATTCCCAGGCCGAAGTCCAAATGACTAACTCA
GGGGCACAGCTCGCGGGCGGCTGTCGTCACAGGGTGCGGCCTCCTCGCC
AGGGTATAACTCACCTGGAGATCCGAGGCAGAGGTATTCAGCTCAACGA
CGAGTCGGTGAGCTCCTCGCTCGGTCTCAGACCTGACGGGACCTTCCAGA
TAGCCGGAGCCGGCCGATCTTCCTTCACGCCCCGCCAGGCGTACCTGACT
CTGCAGAGCTCGTCCTCGGCGCCGCGCTCGGGCGGCATCGGGACTCTCC
AGTTCGTGCAGGAGTTTGTGCCCTCGGTCTACTTCAACCCCTTCTCGGGC
TCTCCCGGTCGCTACCCGGACCAGTTTATCCCGAACTTTGACGCCGCGAG
GGACTCGGTGGACGGCTACGACTGAATGTCGGGTGGACCCGGTGCAGAG
CAACTTCGCCTGAAGCACCTTGACCACTGCCGCCGCCCTCAGTGCTTTGC
CCGCTGTCAGACCGGTGAGTTCCAGTACTTTTCCCTGCCCGACTCGCACC
CGGACGGCCCGGCGCACGGGGTGCGCTTTTTCATCCCGAGTCAGGTCCG
CTCTACCCTAATCAGGGAGTTCACCGCCCGTCCCCTACTGGCGGAGTTGG
AAAAGGGGCCTTCTATCCTAACCATTGCCTGCATTTGCTCTAACCCTGGA
TTACACCAAGATCTTTGCTGTCATTTGTGTGCTGAGTATAATAAAGGCTG
AGATCAGAATCTACTCGGGCTCCTGTCGCCATCCTGTCAACGCCACCGTC
CAAGCCCGGCCCGATCAGCCCGAGGTGAACCTCACCTGTGGTCTGCACC
GGCGCCTGAGGAAATACCTAGCTTGGTACTACAACAGCACTCCCTTTGTG
GTTTACAACAGCTTTGACCAGGACGGGGTCTCACTGAGGGATAACCTCTC
GAACCTGAGCTACTCCATCAGGAAGAACAACACCCTCGAGCTACTTCCT
CCTTACCTGCCCGGGACTTACCAGTGTGTCACCGGCCCCTGCACCCACAC
CCACCTGTTGATCGTAAACGACTCTCTTCCGAGAACAGACCTCAATAACT
CCTCTCCGCAGTTCCCCAGAACAGGAGGTGAGCTCAGGAAACCCCGGGT
AAAGAAGGGTGGACAAGAGTTAACACTTGTGGGGTTTCTGGTATATGTG
ACGCTGGTGGTGGCTCTTTTGATTAAGGCTTTTCCTTCCATGTCTGAACTA
TCCCTCTTCTTTTATGAACAACTCGACTAGTGCTAACGGGACCCTACCCA
ACGAATCGGGATTGAATATCGGTAACCAGGTTGCAGTTTCACTTTTGATT
ACCTTCATAGTCCTCTTCCTGCTAGTGCTGTCGCTTCTGTGCCTGCGGATC
GGGGGCTGCTGCATCCACGTTTATATCTGGTGCTGGCTGTTTAGAAGGTT
CGGAGACCACCGCAGGTAGAATAATGCTGCTTACCCTCTTTGTCCTGGCG
CTGGCTGCCAGCTGCCAAGCCTTTTCCGAGGCTGACTTCATAGAGCCCCA

GTGCAATATCACTTATAAATCTGAACGTGCCATCTGTACTATTCTAATCA
AATGTGTTACTCAACACGATAAGGTGACTGTTAAATACAAAGATCAATT
AAAAAAAGACGCACTTTACAGCAGCTGGCAACCAGGAGATGATCAAAA
ATACAATGTAACCGTCTTCCAGGGCAAACTCTCCAAAACTTACAATTACA
ATTTCCCATTTGAGCAGATGTGTGACTTTGTCATGTACATGGAAAAGCAG
TACAAGCTGTGGCCTCCAACTCCCCAGGGCTGTGTGGAAAATCCAGGCT
CTTTCTGTATGATCTCTCTCTGTGTAACTGTGCTGGCACTAATACTCACGC
TTCTGTATCTCAGATTTAAATCAAGGCAAAGCTTCATTGATGAAAAGAAA
ATGCCATAATCGCTCAACGCTTGATTGCTAACACCGGGTTTTTATCCGCA
GAATGATTGGAATCACCCTACTAATCACCTCCCTCCTTGCGATTGCCCAT
GGGTTGGAACGAATCGAAGTCCCTGTGGGGGCCAATGTTACCCTGGTGG
GGCCTGTCGGCAATGCTACATTAATGTGGGAAAAATATACTAAAAATCA
ATGGGTTTCTTACTGCACTAACAAAAACAGCCACAAGCCCAGAGCCATC
TGCGATGGGCAAAATCTAACCTTGATTGATGTTCAATTGCTGGATGCGGG
CTACTATTATGGGCAGCTGGGTACAATGATTAATTACTGGAGACCCCACA
GAGATTACATGCTTCACGTAGTAAAGGGTCCCATTAGCAGCCCAACCAC
CACCTCTACCACACCCACTACCACCACTACTCCCACCACCAGCACTGCCG
CCCAGCCTCCTCATAGCAGAACAACCACTTTTATCAATTCCAAGTCCCAC
TCCCCCCACATTGCCGGCGGGCCCTCCGCCTCAGACTCCGAGACCACCGA
GATCTGCTTCTGCAAATGCTCTGACGCCATTGCCCAGGATTTGGAAGATC
ACGAGGAAGATGAGCATGACTACGCAGATGCATGCCAGGCATCAGAGG
CAGAAGCGCTACCGGTGGCCCTAAAACAGTATGCAGACTCCCACACCAC
CCCCAACCTTCCTCCACCTTCCCAGAAGCCAAGTTTCCTGGGGGAAAATG
AAACTCTGCCTCTTTCCATACTAGCTCTGACATCTGTTGCTATTTTGGCCG
CTCTGCTGGTGCTTCTATGCTCTATATGCTACCTGATCTGCTGCAGAAAG
AAAAAATCTCACGGCCATGCTCACCAGCCCCTCATGCACTTCCCTTACCC
TCCAGAGCTGGGCGACCACAAACTTTAAGTCTGCAGTAGCTATCTGCCCA
TCCCTTGTCAGTCGACAGCGATGAGCCCCACTAATCTAACAGCCTCTGGA
CTTACAACATTGTCTCTTAATGAGACCACCGCTCCTCAAGACCTGTACGA
TGGTGTCTCCGCGCTGGTTAACCAGTGGGATCACCTGGGCATATGGTGGC
TCCTCATAGGAGCAGTGACCCTGTGCCTAATCCTGGTCTGGATCATCTGC
TGCATCAAAAGCAGAAGACCCAGGCGGCGGCCCATCTACAGGCCCTTCG

TCATCACACCTGAAGATAATGATGATGATGACACCACCTCCAGGCTGCA
GAGCCTAAAGCAGCTACTCTTCTCTTTTACAGCATGGTAAATTGAATCAT
GCCCCGCATTTTCATCTACTTGCTTCTCCTTCCACTTTTTCTGGGCTCCTCT
ACATTGGCCACTGTGTCCCACATCGAGGTAGACTGCCTCACGCCCTTCAC
AGTCTACCTGCTTTTCGGCTTTGTCATCTGCACCTTTGTCTGCAGCGTTAT
CACTGTAGTGATCTGCTTCATACAGTGCATCGACTACATCTGTGTGCGGG
TGGCCTACTTTAGACACCACCCCCAGTATCGCAACAGGGACATAGCGGC
TCTCCTAAGACTTGTTTAAATCATGGCCAAATTACCTGTGATTGGTCTTCT
GATTATCTGCTGCGTCCTAGCCGCGATTGGGACTCAACCTAATACCACCA
CCAGCGCTCCCAGAAAGAGACATGTATCCTGCAGCTTCAAGCGTCCCTG
GAATATACCCCAATGCTTTACTGATGAACCTGAAATCTCTTTGGCTTGGT
ACTTCAGCGTCACCGCCCTTCTCATCTTCTGCAGTACGGTTATTGCTCTTG
CCATCTACCCTTCCCTTAACCTGGGCTGGAATGCTGTCAACTCTATGGAA
TATCCCACCTTCCCAGAACCAGACCTGCCAGACCTGGTTGTTCTAAACGC
GTTTCCTCCTCCTCCAGTTCAAAATCAGTTTCGCCCTCCGTCCCCTACGCC
CACTGAGGTCAGCTACTTTAATCTAACAGGCGGAGATGACTGAAAACCT
AGACCTAGAAATGGACGGTCTCTGCAGCGAGCAACGCACACTAGAGAGG
CGCCGGCAAAAAGCAGAGCTCGAGCGTCTTAAACAAGAGCTCCAAGACG
CCGTGGCCATACACCAGTGCAAAAAAGGGCTCTTCTGTCTGGTAAAACA
GGCCACGCTCACCTATGAAAAAACAGGTGACACCCACCGCCTAGGATAC
AAGCTGCCCACACAGCGCCAAAAGTTTGCCCTTATGATAGGTGAACAAC
CCATCACCGTCACCCAGCACTCCGTGGAGACAGAAGGCTGCATTCATGC
TCCCTGCAGGGGCGCTGACTGCCTCTACACCTTGATCAAAACCCTCTGCG
GTCTCAGAGACCTTATCCCTTTCAATTGATCATAACTGTAATCAATAAAA
AATCACTTACTTGAAATCTGATAGCAAGACTCTGTCCAATTTTTTCAGCA
ACACTTCCTTCCCCTCCTCCCAACTCTGGTACTCTAGGCGCCTCCTAGCTG
CAAACTTCCTCCACAGTCTGAAGGGAATGTCAGATTCCTCCTCCTGTCCC
TCCGCACCCACGATCTTCATGTTGTTACAGATGAAACGCGCGAGATCGTC
TGACGAGACCTTCAACCCCGTGTACCCCTACGATACCGAGATCGCTCCGA
CTTCTGTCCCTTTCCTTACCCCTCCCTTTGTATCATCCGCAGGAATGCAAG
AAAATCCAGCTGGGGTGCTGTCCCTGCACCTGTCAGAGCCCCTTACCACC
CACAATGGGGCCCTGACTCTAAAAATGGGGGGCGGCCTGACCCTGGACA

AGGAAGGGAATCTCACTTCCCAAAACATCACCAGTGTCGATCCCCCTCTC
AAAAAAAGCAAGAACAACATCAGCCTTCAGACCGCCGCACCCCTCGCCG
TCAGCTCCGGGGCCCTAACCCTTTTTGCCACTCCCCCCCTAGCGGTCAGT
GGCGACAACCTTACTGTGCAGTCTCAGGCCCCTCTTACTTTGGAAGACTC
AAAACTAACTCTGGCCACCAAAGGACCCCTAACTGTGTCCGAAGGCAAA
CTTGTCCTAGAAACAGAGCCTCCCCTGCATGCAAGTGACAGCAGTAGCC
TGGGCCTTAGCGTCACGGCCCCACTTAGCATTAACAATGACAGCCTAGG
ACTAGACATGCAAGCGCCCATCAGCTCTCGAGATGGAAAACTGGCTCTA
ACAGTGGCGGCCCCCCTAACTGTGGCCGAGGGTATCAATGCTTTGGCAG
TAGCCACAGGTAATGGTATTGGACTAAATGAAACCAACACACACCTGCA
GGCAAAACTGGTCGCGCCCCTAGGCTTTGATACCAACGGCAACATTAAG
CTAAGCGTCGCAGGAGGCATGAGGCTAAACAATAACACACTGATACTAG
ATGTAAACTACCCATTTGAGGCTCAAGGCCAACTGAGCCTAAGAGTGGG
CTCGGGCCCACTATATGTAGATTCTAGTAGTCATAACCTAACCATTAGAT
GCCTTAGGGGATTGTATGTAACATCTTCTAACAACCAAAACGGTCTAGA
GGCCAACATTAAACTAACAAAAGGCCTTGTGTATGACGGAAATGCCATA
GCAGTTAATGTTGGCAAAGGGCTGGAATACAGCCCTACTGGCACAACAG
AAAAACCTATACAGACTAAAATAGGTCTAGGCATGGAGTATGACACTGA
GGGAGCCATGATGACAAAACTAGGCTCTGGACTAAGCTTTGACAATTCA
GGAGCCATTGTGGTGGGAAACAAAAATGATGACAGGCTTACTTTGTGGA
CCACACCGGACCCATCGCCCAACTGTCAGATTTACTCTGAAAAAGATGCT
AAACTAACCTTGGTACTGACTAAATGTGGCAGTCAGGTTGTAGGCACAG
TATCTATTGCCGCTCTTAAAGGTAGCCTTGTGCCAATCACTAGTGCAATC
AGTGTGGTTCAGATATACCTAAGGTTTGATGAAAATGGGGTGCTGATGA
GTAACTCTTCACTTAATGGCGAATACTGGAATTTTAGAAACGGAGACTCA
ACTAATGGCACACCATATACAAACGCAGTGGGTTTTATGCCTAATCTACT
GGCCTATCCTAAAGGTCAAACTACAACTGCAAAAAGTAACATTGTCAGC
CAGGTCTACATGAACGGGGACGATACTAAACCCATGACATTTACAATCA
ACTTCAATGGCCTTAGTGAAACAGGGGATACCCCTGTCAGTAAATATTCC
ATGACATTCTCATGGAGGTGGCCAAATGGAAGCTACATAGGGCACAATT
TTGTAACAAACTCCTTTACTTTCTCCTACATCGCCCAAGAATAAAGAAAG
CACAGAGATGCTTGTTTTTGATTTCAAAATTGTGTGCTTTTATTTATTTTC

AAGCTTACAGTATTTCCAGTAGTCATTAGAATAGAGCTTAATTAAACTGC
ATGAGAACCCTTCCACATAGCTTAAATTATCACCAGTGCAAATGGAAAA
AAATCAACATACCTTTTTATCCAGATATCAAAGAACTCTAGTGGTCAGTT
TTCCCCCACCCTCCCAGCTCACAGAATACACAGTCCTTTCCCCCCGGCTG
GCTTTAAACAACACTATCTCATTGGTAACAGACATATTTTTAGGTGTAAT
AATCCACACGGTCTCTTGGCGGGCCAAACGCTGGTCTGTGATGTTAATAA
ACTCCCCAGGCAGCTCTTTCAAGTTCACGTCGCTGTCCAACTGCTGAAGC
GCTCGCGGCTCCGACTGCGCCTCTAGCGGAGGCAACGGCAGCACCCGAT
CCTTGATCTATAAAGGAGTAGAGTCATAATCCCCCATAAGAATAGGGCG
GTGATGCAGCAACAAGGCGCGCAGCAACTCCTGCCGCCGCCTCTCCGTA
CGACAGGAATGCAACGGGGTGGTGGTCTCCTCCGCGATAATCCGCACCG
CTCGCAGCATCAGCATCCTCGTCCTCCGGGCACAGCAGCGCATCCTGATC
TCACTGAGATCGGCGCAGTAAGTGCAGCACAACACCAAGATGTTATTTA
AGATCCCACAGTGCAAAGCACTGTACCCAAAGCTCATGGCGGGAAGGAC
AGCCCCCACGTGACCATCGTACCAGATCCTCAGGTAAATCAAATGACGA
CCTCTCATAAACACGCTGGACATATACATCACCTCCTTGGGCATGAGCTG
ATTCACCACCTCTCGATACCACAGGCATCGCTGATTAATTAAAGACCCCT
CGAGCACCATCCTGAACCAGGAAGCCAGCACCTGACCCCCCGCCAGGCA
CTGCAGGGACCCCGGTGAATCGCAGTGGCAGTGAAGACTCCAGCGCTCG
TAGCCGTGAACCATAGAGCTGGTCATTATATCCACATTGGCACAACACA
GACACACTTTCATACACTTTTTCATGATTAGCAGCTCCTCTCTAGTCAAG
ACCATATCCCAAGGAATCACCCACTCTTGAATCAAGGTAAATCCCACAC
AGCAGGGCAGGCCTCTCACATAACTCACGTTATGCATAGTGAGCGTGTC
GCAATCTGGAAATACCGGATGATCTTCCATCACCGAAGCCCGGGTCTCC
GTCTCAAAGGGAGGTAAACGGTCCCTCGTGTAGGGACAGTGGCGGGATA
ATCGAGATCGTGTTGAACGTAGAGTCATGCCAAAGGGAACAGCGGACGT
ACTCATATTTCCTCCAGCAGAACCAAGTGCGCGCGTGGCAGCTATCCCTG
CGTCTTCTGTCTCGCCGCCTGCCCCGCTCGGTGTAGTAGTTGTAATACAG
CCACTCCCTCAGACCGTCAAGGCGCTCCCTGGCGTCCGGATCTATAACAA
CACCGTCCTGCAGCGCCGCCCTGATGACATCCACCACCGTAGAGTATGCC
AAGCCCAGCCACGAAATGCACTCACTTTGACAGCGAGAGATAGGAGGAG
CGGGAAGAGATGGAAGAACCATGATAGTAAAAGAACTTTTATTCCAATC

GATCCTCTACAATGTCAAAGTGTAGATCTATCAGATGGCACTGGTCTCCT
CCGCTGAGTCGATCAAAAATAACAGCTAAACCACAAACAACACGATTGG
TCAAATGCTGCACAAGGGCTTGCAGCATAAAATCGCCTCGAAAGTCCAC
CGCAAGCATAACATCAAAGCCACCGCCCCTATCATGATCTATGATAAAA
ACCCCACAGCTATCCACCAGACCCATATAGTTTTCATCTCTCCATCGTGA
AAAAATATTTACAAGCTCCTCCTTTAAATCACCTCCAACCAATTCAAAAA
GTTGAGCCAGACCGCCCTCCACCTTCATTTTCAGCATGCGCATCATGATT
GCAAAAATTCAGGCTCCTCAGACACCTGTATAAGATTGAGAAGCGGAAC
GTTAACATCAATGTTTCGCTCGCGAAGATCGCGCCTCAGTGCAAGCATGA
TATAATCCCACAGGTCGGAGCGGATCAGCGAGGACATCTCCCCGCCAGG
AACCAACTCAACGGAGCCTATGCTGATTATAATACGCATATTCGGGGCT
ATGCTAACCAGCACGGCCCCCAAATAGGCGTACTGCATAGGCGGCGACA
AAAAGTGAACAGTTTGGGTTAAAAAATCAGGCAAACACTCGCGCAAAAA
AGCAAGAACATCATAACCATGCTCATGCAAATAGATGCAAGTAAGCTCA
GGAACGACCACAGAAAAATGCACAATTTTTCTCTCAAACATGACTGCGA
GCCCTGCAAAAAATAAAAAAGAAACATTACACAAGAGTAGCCTGTCTTA
CAATGGGATAGACTACTCTAACCAACATAAGACGGGCCACGACATCGCC
CGCGTGGCCATAAAAAAAATTATCCGTGTGATTAAAAAGAAGCACAGAT
AGCTGGCCAGTCATATCCGGAGTCATCACGTGCGAACCCGTGTAGACCC
CCGGGTTGGACACATCGGCCAAACAAAGAAAGCGGCCAATGTATCCCGG
AGGAATGATAACACTAAGACGAAGATACAACAGAATAACCCCATGGGG
GGGAATAACAAAGTTAGTAGGTGAATAAAAACGATAAACACCCGAAAC
TCCCTCCTGCGTAGGCAAAATAGCGCCCTCCCCTTCCAAAACAACATACA
GCGCTTCCACAGCAGCCATGACAAAAGACTCAAAACACTCAAAAGACTC
AGTCTTACCAGGAAAATAAAAGCACTCTCACAGCACCAGCACTAATCAG
AGTGTGAAGAGGGCCAAGTGCCGAACGAGTATATATAGGAATTAAAAAT
GACGTAAATGTGTAAAGGTCAAAAAACGCCCAGAAAAATACACAGACC
AACGCCCGAAACGAAAACCCGCGAAAAAATACCCAGAAGTTCCTCAACA
ACCGCCACTTCCGCTTTCCCACGATACGTCACTTCCTCAAAAATAGCAAA
CTACATTTCCCACATGTACAAAACCAAAACCCCTCCCCTTGTCACCGCCC
ACAACTTACATAATCACAAACGTCAAAGCCTACGTCACCCGCCCCGCCTC

GCCCCGCCCACCTCATTATCATATTGGCCTCAATCCAAAATAAGGTATAT
TATTGATGATG

Sáng chế cũng đề xuất virut adeno tái tổ hợp ở tinh tinh có nguồn gốc từ kiểu huyết thanh 20 (rChAd20) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vacxin tái tổ hợp đã biến đổi Ankara (rMVA) bao gồm vectơ theo sáng chế.

Vectơ có thể là vectơ dùng để biểu hiện polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế ở bất kỳ vật chủ nào, chẳng hạn như vi khuẩn, nấm men hoặc động vật có vú. Các vectơ biểu hiện phù hợp thông thường được nhân bản trong sinh vật chủ dưới dạng thể bổ sung hoặc dưới dạng một phần tích hợp của ADN nhiễm sắc thể của vật chủ. Nhìn chung, vectơ biểu hiện chứa các dấu ấn chọn lọc như kháng ampixilin, kháng hygromyxin, kháng tetraxyclin, kháng kanamyxin hoặc kháng neomyxin để cho phép phát hiện các tế bào được biến đổi hoặc chuyển nạp bằng các trình tự ADN mong muốn. Ví dụ về vectơ là plasmit, cosmid, thực khuẩn, vectơ vi rút, gen nhảy hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo.

Khoản III. Vectơ theo sáng chế có thể là vòng tròn hoặc đường thẳng. Chúng có thể được điều chế để chứa hệ thống sao chép có chức năng trong tế bào chủ nhân thực hoặc nhân sơ. Hệ thống sao chép có thể có nguồn gốc, ví dụ như từ ColE1, SV40, 2μ plasmit, λ, virut u nhú ở bò và tương tự.

Khoản IV. Vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được kiến tạo cho biểu hiện tạm thời, biểu hiện ổn định hoặc cả hai. Ngoài ra, vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được tạo ra cho biểu hiện cơ định hoặc biểu hiện cảm ứng.

Khoản V. Ngoài ra, các vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được tạo ra để bao gồm gen tự sát. "Gen tự sát" là gen khiến tế bào biểu hiện gen tự sát là chết. Gen tự sát có thể là gen tạo sự nhạy cảm đối với tác nhân, ví dụ như thuốc, trên tế bào mà gen được biểu hiện và khiến tế bào chết khi tế bào tiếp xúc với tác nhân đó. Gen tự sát được biết đến trong ngành và bao gồm, ví dụ như gen thymiđin kinaza (TK) Vi rút herpes đơn dạng (HSV), xytosin deaminaza, purin nucleosit phosphorylaza và nitroređuctaza.

Khoản VI. Vectơ cũng có thể bao gồm dấu ấn chọn lọc mà đã được biết đến rộng rãi trong ngành. Dấu ấn chọn lọc bao gồm dấu ấn chọn lọc dương và âm. Gen đánh dấu bao gồm tính kháng bioxit, ví dụ, kháng chất kháng sinh, kim loại nặng, v.v., bổ sung

trong vật chủ dị tăng trưởng để cung cấp biến đổi từ nguyên dưỡng và những điều tương tự. Ví dụ về gen đánh dấu bao gồm gen kháng chất kháng sinh (ví dụ: gen kháng neomycin, gen kháng hygromycin, gen kháng kanamycin, gen kháng tetracyclin, gen kháng penicilin, gen kháng hisprisnol, gen kháng histiđinol x), gen glutamin synthase, các chất dẫn xuất HSV-TK, HSV-TK để chọn lọc ganciclovir hoặc gen phosphorylaza purin nucleosit của vi khuẩn để chọn lọc 6-metylpurin (Gadi và cộng sự, 7 *Gene Ther.* (Liệu pháp gen) 1738-1743 (2000)). Trình tự axit nucleic mã hóa dấu ấn chọn lọc hoặc điểm tách dòng có thể đứng trước hoặc đứng sau trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit quan tâm hoặc điểm tách dòng.

Các vectơ phù hợp đã biết; nhiều loại đã có bán trên thị trường để tạo cấu trúc tái tổ hợp. Sau đây là các ví dụ về vectơ. Vi khuẩn: pBs, thể thực khuẩn, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, và pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden). Nhân thực: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG và pSVL (Pharmacia). Vectơ gen nhảy: Gen nhảy Người đẹp ngủ và gen nhảy PiggyBac.

Theo một số phương án, vectơ là vectơ virut. Vectơ virut có nguồn gốc từ các bộ gen virut tự nhiên, thường được biến đổi để không có khả năng nhân bản, ví dụ: không nhân bản. Virut không nhân bản cần cung cấp protein trong trans để nhân bản. Thông thường, những protein đó được biểu hiện ổn định hoặc tạm thời trong dòng tế bào sản xuất virut, do đó cho phép nhân bản virut. Do đó, các vectơ virut thường có khả năng lây nhiễm và không nhân bản. Vectơ virut có thể là vectơ virut adeno, vectơ virut kết hợp adeno (AAV) (ví dụ: AAV loại 5 và loại 2), vectơ virut alpha (ví dụ: virut viêm não ngựa Venezuela (VEE), virut Sindbis (SIN), virut rừng Semliki (SFV) và VEE-SIN tổng hợp), vectơ virut herpes (ví dụ: vectơ có nguồn gốc từ virut cytomegalo như virut cytomegalo rhesus (RhCMV)), vectơ virut arena (ví dụ: vectơ virut viêm màng não đám rối màng mạch lympho bào (LCMV)), vectơ virut sởi, vectơ virut đậu mùa (ví dụ: virut bệnh đậu mùa, virut vaccine tái tổ hợp đã biến đổi (MVA), NYVAC (có nguồn gốc từ chủng Copenhagen của bệnh đậu mùa) và vectơ avipox: vectơ đậu hoàng yến (canarypox - ALVAC) và vectơ bệnh đậu gà (fowlpox - FPV)), vectơ virut vesicular stomatitis (bệnh mụn nước ở trên trâu, bò, ngựa.) vectơ virut retro (retrovirus), vectơ virut chậm (lentivirus), virut giống hạt, vectơ virut baculo và bào tử vi khuẩn.

Vectơ virut adeno

Vectơ virut adeno có thể có nguồn gốc từ virut adeno ở người (Ad) nhưng cũng có thể từ virut adeno lây nhiễm sang các loài khác, chẳng hạn như virut adeno ở bò (ví dụ: virut adeno bò 3, BAdV3), virut adeno chó (ví dụ CAdV2), virut adeno lợn (ví dụ PAdV3 hoặc 5), hoặc các vượn lớn, chẳng hạn như Tinh tinh (*Pan*), Khỉ đột (*Gorilla*), Đười ươi (*Pongo*), Tinh tinh lùn (*Pan paniscus*) và tinh tinh thông thường (*Pan troglodytes*). Thông thường, virut adeno vượn lớn trong tự nhiên được phân lập từ các mẫu phân của bộ linh trưởng tương ứng.

Vectơ virut adeno ở người có thể có nguồn gốc từ nhiều kiểu huyết thanh virut adeno khác nhau, ví dụ từ các kiểu huyết thanh virut adeno ở người hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49 hoặc hAd50 (các kiểu huyết thanh này còn được gọi là Ad5, Ad7, Ad11, Ad26, Ad34, Ad35, Ad48, Ad49 hoặc Ad50).

Vectơ vi rút adeno họ người có thể có nguồn gốc từ nhiều kiểu huyết thanh vi rút adeno khác nhau, ví dụ từ kiểu huyết thanh vi rút adeno họ người GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAdI7, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2 hoặc PanAd3.

Các vectơ vi rút adeno đã được biết đến trong ngành; Trình tự của đa số vi rút adeno ở người và không phải người đã được biết đến, và có thể thu được các trình tự khác bằng quy trình thông thường. Ví dụ về trình tự bộ gen của Ad26 được tìm thấy trong GenBank mã truy cập EF153474 và trong SEQ ID NO: 1 của Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2007/104792. Ví dụ về trình tự bộ gen của Ad35 được tìm thấy trong Hình 6 của Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2000/70071. Vectơ dựa trên Ad26 được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2007/104792. Vectơ dựa trên Ad35 được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7.270.811 và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2000/70071. Vectơ dựa trên ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd63 và ChAd82 được mô tả trong WO2005/071093. Vectơ dựa trên PanAd1, PanAd2, PanAd3, ChAd55, ChAd73,

ChAd83, ChAd146 và ChAd147 được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2010/086189.

Vectơ vi rút adeno được kiến tạo để bao gồm ít nhất một đứt đoạn chức năng hoặc loại bỏ hoàn toàn sản phẩm của gen cần thiết cho sự nhân bản virut, chẳng hạn như một hoặc nhiều vùng vi rút adeno E1, E2 và E4, do đó khiến vi rút adeno không có khả năng nhân bản. Sự đứt đoạn vùng El có thể bao gồm sự đứt đoạn EIA, EIB 55K hoặc EIB 21K, hay bất kỳ sự kết hợp nào của chúng. Vi rút adeno thiếu sao chép được nhân giống bằng cách cung cấp protein được mã hóa bởi (các) vùng đứt đoạn trong trans bằng tế bào sản xuất bằng cách sử dụng plasmit trợ giúp hoặc kiến tạo tế bào sản xuất để biểu hiện protein cần thiết. Vectơ vi rút adeno cũng có thể có đứt đoạn trong vùng E3, vùng này không cần thiết sao chép, và do đó sự đứt đoạn này không cần phải bổ sung. Vectơ vi rút adeno theo sáng chế có thể bao gồm đứt đoạn chức năng hoặc loại bỏ hoàn toàn vùng E1 và ít nhất là một phần vùng E3. Vectơ vi rút adeno theo sáng chế có thể còn bao gồm đứt đoạn chức năng hoặc loại bỏ hoàn toàn vùng E4 và/hoặc vùng E2. Các tế bào sản xuất phù hợp có thể được sử dụng là tế bào võng mạc của người được làm bất tử bằng El, ví dụ như tế bào 911 hoặc PER.C6 (xem, ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.994.128), Tế bào amniocyte biến đổi El (Xem, ví dụ: EP 1230354), Tế bào A549 biến đổi E 1 (xem ví dụ: Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1998/39411, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.891.690). Ví dụ về các vectơ có thể được sử dụng là Ad26 bao gồm vùng mã hóa E1 chức năng đủ để nhân bản virut, sự đứt đoạn trong vùng mã hóa E3 và sự đứt đoạn trong vùng mã hóa E4, với điều kiện là khung đọc mở E4 6/7 không bị đứt đoạn (xem ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 9.750.801)

Theo một số phương án, vectơ vi rút adeno là vectơ vi rút adeno ở người (Ad). Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad5. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad11. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad26. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad34. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad35. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad48. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad49. Theo một số phương án, vectơ Ad có nguồn gốc từ Ad50.

Theo một số phương án, vectơ vi rút adeno là vectơ vi rút adeno vượn lớn (GAd). Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd20. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd19. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ

GAd21. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd25. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd26. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd27. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd28. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd29. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd30. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ GAd31. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd4. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd5. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd6. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd7. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd8. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd9. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd20. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd22. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd24. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd26. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd30. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd31. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd32. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd33. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd37. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd38. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd44. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd55. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd63. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd68. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd73. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd82. Theo một số phương án, vectơ GAd có nguồn gốc từ ChAd83.

Polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế có thể được chèn vào vị trí hoặc vùng (vùng chèn) trong vectơ mà không ảnh hưởng đến khả năng sống của virut tái tổ hợp tạo thành. Polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế có thể được chèn vào vùng E1 đứt đoạn song song (được phiên mã 5′ đến 3′) hoặc đối song song (được phiên mã theo hướng 3′ đến 5′ so với hướng khung vectơ). Ngoài ra, các yếu tố điều hòa phiên mã phù hợp có khả năng định hướng biểu hiện của polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế trong tế bào chủ của động vật có vú mà vectơ được điều chế để sử dụng có thể được liên kết thực tế với polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế. Trình tự "**được liên kết thực tế**" bao gồm cả trình tự đối chứng biểu hiện liền kề với trình tự axit nucleic mà

chúng điều hòa và trình tự điều hòa hoạt động ở dạng trans (ngang qua), hoặc ở khoảng cách để kiểm soát trình tự axit nucleic đã điều hòa.

Các hạt virut adeno tái tổ hợp có thể được điều chế và nhân giống theo bất kỳ kỹ thuật thông thường nào trong ngành (ví dụ, Bằng sáng chế quốc tế Số WO1996/17070) sử dụng dòng tế bào bổ sung hoặc virut trợ giúp, cung cấp trong trans gen virut bị thiếu cần thiết để nhân bản virut. Dòng tế bào 293 (Graham và cộng sự, 1977, J. Gen. Virol. 36: 59-72), PER.C6 (xem ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.994.128), E1 A549 và 911 thường được dùng để bổ sung các đoạn đứt El. Các dòng tế bào khác đã được kiến tạo để bổ sung các vectơ khiếm khuyết (Yeh và cộng sự, 1996, J. Virol. (Tạp chí vi rút học) 70: 559-565; Kroughak and Graham, 1995, Human Gene Ther. (Liệu pháp gen ở người) 6: 1575-1586; Wang và cộng sự, 1995, Gene Ther. (Liệu pháp gen) 2: 775-783; Lusky và cộng sự, 1998, J. Virol. 72: 2022-203; EP 919627 và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1997/04119). Hạt virut adeno có thể được thu hồi từ lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy, và cũng từ tế bào sau khi ly giải và được tinh chế thêm tùy ý theo các kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ: sắc ký, siêu ly tâm như được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1996/27677, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1998/00524, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1998/26048 và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2000/50573). Việc xây dựng và các phương pháp để nhân giống vectơ virut adeno cũng được mô tả trong, ví dụ, các Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.559.099, 5.837.511, 5.846.782, 5.851.806, 5.994.106, 5.994.128, 5.965.541, 5.981.225, 6.040.174, 6.020.191 và 6.113.913.

Vectơ virut đậu mùa (poxvirus)

Vectơ virut đậu mùa poxvirus (*Poxviridae*) có thể có nguồn gốc từ virut bệnh đậu mùa (variola), virut vaccinia, virut bệnh đậu mùa bò (cowpox) hoặc virut bệnh đậu mùa khỉ (monkeypox). Các loại virut vaccinia điển hình là virut vaccinia Copenhagen (W), Virut vaccinia giảm độc lực New York (NYVAC), ALVAC, TROVAC và Vaccinia biến đổi ankara (MVA).

MVA bắt nguồn từ chủng vaccinia về da Ankara (virut Chorioallantois vaccinia Ankara (CVA)) được duy trì trong Viện tiêm chủng (Ankara, Thổ Nhĩ Kỳ) trong nhiều năm và được sử dụng làm cơ sở để tiêm chủng cho người. Tuy nhiên, do các biến chứng sau tiêm chủng thường nghiêm trọng liên quan đến virut vaccinia (VACV) nên vacxin bệnh đậu mùa có ít độc lực hơn, an toàn hơn đã được tạo ra.

MVA đã được tạo ra từ 516 đường dẫn theo dãy liên tiếp trên nguyên bào sợi phôi gà của virut CVA (xem Meyer và cộng sự, *J. Gen. Virol.* (Tạp chí vi rút học đại cương), 72: 1031-1038 (1991) và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 10.035.832). Do hậu quả của những đường dẫn lâu dài này, vi rút MVA tạo thành đã làm mất khoảng 31 kilo bazơ trong trình tự bộ gen của nó và do đó, được mô tả là tế bào chủ rất hạn chế đối với tế bào gia cầm (Meyer, H. và cộng sự, Ánh xạ các đứt đoạn trong bộ gen của virut vaccinia giảm độc lực cao MVA và ảnh hưởng của chúng đối với độc lực, J. Gen. Virol. (Tạp chí vi rút học đại cương) 72, 1031-1038, 1991; Meisinger-Henschel và cộng sự, Trình tự bộ gen của virut chorioallantois vaccinia Ankara, hình thức nguyên thủy của virut vaccinia biến đổi Ankara, J. Gen. Virol. (Tạp chí vi rút học đại cương) 88, 3249-3259, 2007). So sánh bộ gen MVA với bộ gen mẹ của nó là CVA cho thấy 6 đứt đoạn chính trong ADN bộ gen (đứt đoạn I, II, III, IV, V và VI), tổng cộng là 31.000 cặp bazơ. (Meyer và cộng sự, J. Gen. Virol. (Tạp chí vi rút học đại cương) 72:1031-8 (1991)). Điều này đã được thể hiện trên nhiều mô hình động vật rằng MVA thu được là không có độc lực đáng kể (Mayr, A. & Danner, K. Tiêm phòng bệnh đậu mùa trong điều kiện ức chế miễn dịch, Dev. Biol. (Tạp chí sinh học phân tử) Stand. 41: 225-34, 1978). Do nhiều đường dẫn được sử dụng để làm giảm độc lực MVA, có một số chủng hoặc phần phân lập khác nhau, tùy thuộc vào số đường dẫn trong tế bào CEF, chẳng hạn như MVA 476 MG/14/78, MVA-571, MVA-572, MVA-574, MVA-575 và MVA-BN. MVA 476 MG/14/78 được mô tả, ví dụ trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2019/115816A1. Chủng MVA-572 đã được gửi tại Bộ sưu tập châu Âu về nuôi cấy tế bào động vật ("ECACC"), Cơ quan Bảo vệ Sức khỏe, Ngành vi sinh học, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Vương quốc Anh ("Anh") theo số ký gửi ECACC 94012707 vào ngày 27 tháng 1 năm 1994. Chủng MVA-575 được gửi tại ECACC theo số ký gửi ECACC 00120707 vào ngày 7 tháng 12 năm 2000; Chủng MVA-Bavarian Nordic ("MVA-BN") được gửi tại ECACC theo số ký gửi V00080038 vào ngày 30 tháng 8 năm 2000. Trình tự bộ gen của MVA-BN và MVA-572 có sẵn tại GenBank (Mã truy cập lần lượt là DQ983238 và DQ983237). Trình tự bộ gen của các chủng MVA khác có thể thu được bằng các phương pháp giải trình tự chuẩn.

Vectơ và virut theo sáng chế có thể có nguồn gốc từ chủng MVA bất kỳ hoặc các chất dẫn xuất khác của chủng MVA. Chủng MVA điển hình khác là VR-1508 ký

gửi, được gửi tại Bộ sưu tập giống chuẩn của Mỹ (ATCC), Manassas, Va. 20108, USA.

"**Chất dẫn xuất**" của MVA chỉ virut biểu hiện các đặc trưng về cơ bản giống với MVA mẹ, nhưng có sự khác biệt biểu hiện ở một hoặc nhiều phần trong bộ gen của chúng.

Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA 476 MG/14/78. Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA-571. Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA-572. Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA-574. Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA-575. Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA-BN.

Polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế có thể được chèn vào vị trí hoặc vùng (vùng chèn) trong vectơ MVA mà không ảnh hưởng đến khả năng sống của virut trong virut tái tổ hợp tạo thành. Có thể dễ dàng xác định các vùng này bằng cách kiểm tra các đoạn ADN virut đối với vùng cho phép hình thành tái tổ hợp mà không ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng sống của virut tái tổ hợp. Gen thymiđin kinaza (TK) là vùng chèn có thể được sử dụng và hiện diện trong nhiều loại virut, chẳng hạn như trong tất cả bộ gen virut đậu mùa đã được kiểm tra. Ngoài ra, MVA chứa 6 vị trí đứt đoạn tự nhiên, mỗi vị trí có thể được sử dụng làm vị trí chèn (ví dụ: đứt đoạnI, II, III, IV, V, và VI; xem ví dụ Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố 5.185.146 và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố 6.440.442). Một hoặc nhiều vùng liên quan (IGR) của MVA cũng có thể được sử dụng làm vị trí chèn, chẳng hạn như các IGR IGR07/08, IGR 44/45, IGR 64/65, IGR 88/89, IGR 136/137 và IGR 148/149 (xem ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2018/0064803). Các vị trí chèn bổ sung phù hợp được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2005/048957.

Hạt virut bệnh đậu mùa (poxviral) tái tổ hợp như rMVA được điều chế như mô tả trong ngành (Piccini và cộng sự, 1987, Phương pháp trong enzym học 153: 545-563; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.769.330; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.772.848; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.603.112; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.100.587 và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.179.993). Theo phương pháp làm ví dụ, trình tự ADN được thêm vào virut có thể được đặt vào cấu trúc plasmit của E. coli mà ADN tương đồng với phần ADN của MVA đã được chèn vào. Trình tự ADN sẽ chèn vào có thể được liên kết riêng với vùng khởi động. Liên kết vùng khởi động-gen có thể được đặt trong cấu trúc plasmit để liên kết vùng khởi

động-gen nằm ở cả hai bên đầu theo ADN tương đồng với trình tự ADN nằm ở 2 bên vùng ADN MVA chứa lôcut không thiết yếu. Cấu trúc plasmit tạo thành có thể được khuếch đại bằng cách nhân giống bên trong vi khuẩn E. coli và được phân lập. Plasmit phân lập chứa trình tự gen ADN được chèn có thể được chuyển nhiễm vào môi trường nuôi cấy tế bào, ví dụ, của nguyên bào sợi phôi gà (CEF), đồng thời môi trường nuôi cấy được chuyển nhiễm bằng MVA. Sự tái tổ hợp giữa ADN MVA tương đồng lần lượt trong plasmit và bộ gen virut có thể tạo ra MVA do sự hiện diện của trình tự ADN ngoại lai biến đổi. Các hạt rMVA có thể được thu hồi từ lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy hoặc từ tế bào nuôi cấy sau bước ly giải (ví dụ: ly giải hóa học, đông lạnh/rã đông, sốc thẩm thấu, siêu âm và tương tự). Các vòng tinh chế mảng liên tiếp có thể được dùng để loại bỏ virut kiểu dại nhiễm trùng. Sau đó, các hạt virut có thể được tinh chế bằng các kỹ thuật đã biết trong ngành (ví dụ, phương pháp sắc ký hoặc siêu ly tâm trên gradien xesi clorua hoặc sucroza).

Các vectơ virut và virut tái tổ hợp khác

Các vectơ virut khác bao gồm vectơ có nguồn gốc từ virut kết hợp adeno ở người, chẳng hạn như AAV-2 (loại virut kết hợp adeno 2). Đặc tính thu hút của vectơ AAV là chúng không biểu hiện bất kỳ gen virut nào. Trình tự ADN virut duy nhất có trong vectơ AAV là các đoạn lặp đầu đảo ngược 145 bp (ITR). Do đó, như khi tạo miễn dịch bằng ADN trần, gen duy nhất được biểu hiện là gen của kháng nguyên, hoặc hỗn hợp kháng nguyên. Ngoài ra, vectơ AAV được biết là để chuyển nạp cả tế bào phân chia và không phân chia, chẳng hạn như tế bào tua có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi ở người, có biểu hiện gen biến đổi dai dẳng và có khả năng cung cấp qua miệng và trong mũi để tạo miễn dịch niêm mạc. Ngoài ra, số lượng ADN cần thiết dường như ít hơn nhiều theo một số thứ tự của mức độ, với đáp ứng tối đa ở liều 10^{10} đến 10^{11} hạt hoặc bản sao ADN trái ngược với liều ADN trần là 50 µg hoặc khoảng 10^{15} bản sao. Vectơ AAV được đóng gói bằng cách đồng chuyển nhiễm dòng tế bào thích hợp (ví dụ: tế bào 293 ở người) với ADN chứa trong cấu trúc mã hóa protein dạng khảm AAV ITR và ACG2 plasmit trợ giúp AAV chứa vùng mã hóa AAV (gen AAV rep và cap) mà không có ITR. Sau đó, các tế bào bị nhiễm vi rút adeno Ad5. Vectơ có thể được tinh chế khỏi dịch thủy phân tế bào bằng các phương pháp đã biết trong ngành (ví dụ: siêu ly tâm gradien mật độ xesi clorua) và được chứng nhận đảm bảo không có AAV hoặc vi rút adeno có khả năng nhân bản phát hiện được (ví dụ: bằng kiểm nghiệm sinh học tác dụng trên tế bào).

Vectơ virut retro (retrovirus) cũng có thể được sử dụng. Virut retro (retrovirus) là loại virut tích hợp, có thể sao chép bằng enzym phiên mã ngược do virut mã hóa để sao chép bộ gen ARN của virut thành ADN sợi kép được tích hợp vào ADN nhiễm sắc thể của tế bào bị nhiễm (ví dụ: tế bào đích). Những vectơ này bao gồm vectơ có nguồn gốc từ virut bệnh bạch cầu ở chuột, đặc biệt là Moloney (Gilboa và cộng sự, 1988, Adv. Exp. Med. (Xu hướng trong y học phân tử) Biol. (Tạp chí sinh học phân tử) 241: 29) hoặc chủng Friend's FB29 (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1995/01447). Nhìn chung, vectơ virut retro (retrovirus) bị đứt đoạn tất cả hoặc một phần trong gag, pol và env của gen virut và giữ lại các LTR 5' và 3' và trình tự tạo bọc. Các phân tử này có thể được biến đổi để tăng mức độ biểu hiện hoặc độ ổn định của vectơ virut retro (retrovirus). Những biến đổi này bao gồm sự thay thế trình tự tạo bọc virut retro (retrovirus) bằng một nhân tố chuyển vị ngược, chẳng hạn như VL30 (xem, ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.747.323). Polynucleotit theo sáng chế có thể được chèn vào phía hạ nguồn của trình tự tạo bọc, chẳng hạn như theo hướng ngược lại so với bộ gen virut retro (retrovirus). Hạt virut retro (retrovirus) được điều chế khi có sự hiện diện của virut trợ giúp hoặc trong dòng tế bào bổ sung (đóng gói) thích hợp, chứa gen virut retro (retrovirus) mà vectơ virut retro (retrovirus) bị khiếm khuyết (ví dụ: gag/pol và env) được tích hợp vào bộ gen của nó. Các dòng tế bào này được mô tả trong kỹ thuật trước đây (Miller và Rosman, 1989, Công nghệ sinh học 7: 980; Danos và Mulligan, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci.(Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia) HOA KỲ 85: 6460; Markowitz và cộng sự, 1988, Virol. 167: 400). Sản phẩm của gen env chịu trách nhiệm liên kết hạt virut với thụ thể virut có trên bề mặt tế bào đích, và do đó xác định phạm vi vật chủ của hạt virut retro (retrovirus). Do đó, dòng tế bào đóng gói như tế bào PA317 (ATCC CRL 9078) hoặc 293EI6 (W097/35996) chứa protein màng bọc lưỡng tính có thể được sử dụng để cho phép lây nhiễm tế bào đích của người và các loài khác. Hạt virut retro (retrovirus) được thu hồi từ lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy và có thể được tùy ý tinh chế thêm theo các kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ: sắc ký, siêu ly tâm).

Yếu tố điều hòa

Polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế có thể được liên kết với một hoặc nhiều yếu tố điều hòa trong vectơ. Yếu tố điều hòa có thể bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, tín hiệu polyađenyl hóa, chất kìm hãm và tương tự.

Một số trình tự vùng khởi động và vùng tăng cường thường được dùng trong vectơ biểu hiện và vectơ virut là, ví dụ như virut cytomegalo người (hCMV), vùng khởi động sớm/muộn của vaccinia P7.5, CAG, SV4, CMV chuột (mCMV), EF-l và vùng khởi động hPGK. Do hiệu lực cao và kích thước vừa phải khoảng 0,8 kB, vùng khởi động hCMV là một trong các vùng khởi động được sử dụng phổ biến nhất trong số các vùng khởi động này. Vùng khởi động hPGK có đặc trưng là kích thước nhỏ (khoảng 0,4 kB), nhưng vùng này kém hiệu lực hơn so với vùng khởi động hCMV. Mặt khác, vùng khởi động CAG bao gồm yếu tố tăng cường sớm virut cytomegalo, vùng khởi động, exon và intron đầu tiên của gen beta-actin ở gà và thụ thể cắt nối của gen beta-globin ở thỏ, có thể định hướng sự biểu hiện gen có hiệu lực cao có thể so sánh với vùng khởi động hCMV, nhưng vùng này ít phù hợp hơn trong các vectơ virut do kích thước lớn, nơi các giới hạn về không gian có thể là mối quan tâm đáng kể, ví dụ, đối với vectơ virut adeno (AdV), vectơ virut liên kết adeno (AAV) hoặc vectơ chậm (Lvs).

Vùng khởi động bổ sung có thể được sử dụng là vùng khởi động sớm chính ngay tức thì của Aotine virut Herpes 1 (vùng khởi động AoHV-1) được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2018/146205. Vùng khởi động có thể được nối với trình tự vùng vận hành chất kìm hãm mà protein chất kìm hãm có thể liên kết để kìm hãm sự biểu hiện của vùng khởi động khi có protein chất kìm hãm. Theo một số phương án nhất định, trình tự vùng vận hành chất kìm hãm là trình tự TetO hoặc trình tự CuO (xem ví dụ: US9790256).

Trong một số trường hợp nhất định, có thể mong muốn biểu hiện ít nhất hai polypeptit riêng biệt từ cùng một vectơ. Trong trường hợp này, mỗi polynucleotit có thể được liên kết với trình tự vùng khởi động và/hoặc vùng tăng cường giống nhau hoặc khác nhau, hoặc hệ thống biểu hiện lưỡng điện (bicistronic) phổ biến, ví dụ bằng cách sử dụng vị trí tiếp nhận ribô thể bên trong (IRES) từ virut viêm não cơ tim có thể được sử dụng. Ngoài ra, có thể sử dụng vùng khởi động tổng hợp hai chiều, chẳng hạn như vùng khởi động hCMV-rhCMV và các vùng khởi động khác được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2017/220499.

Tín hiệu polyađenyl hóa có thể bắt nguồn từ SV40 hoặc hoóc-môn tăng trưởng ở bò (BGH).

Vectơ theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết.

Các yếu tố điều hòa điển hình có thể được đưa vào vectơ bao gồm vùng khởi động sớm/muộn vaccinia P7.5 (SEQ ID NO: 630), vùng khởi động TetOCMV (SEQ ID NO: 628), vị trí BGH poly A (SEQ ID NO: 629), trình tự tăng cường của tế bào T (SEQ ID NO: 546).

Sáng chế cũng đề xuất vectơ vi rút phân lập bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, vectơ virut bao gồm polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358,

360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ vi rút phân lập bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, vectơ virut bao gồm polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, vectơ virut bao gồm polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499.

Theo một số phương án, vectơ virut bao gồm polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540.

Theo một số phương án, vectơ virut là vectơ vi rút adeno.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ virut adeno ở người.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ Ad26.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ virut adeno vượn lớn.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd20.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ ChAd20.

Theo một số phương án, vectơ virut là vectơ virut đậu mùa (poxvirus).

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ vaccinia biến đổi Ankara (MVA).

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd19.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd21.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd25.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd26.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd27.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd28.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd29.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd30.

Theo một số phương án, vectơ virut có nguồn gốc từ GAd31.

Sáng chế cũng đề xuất kiểu huyết thanh virut adeno người tái tổ hợp 26 (rAd26) bao gồm vectơ virut gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rAd26 bao gồm vectơ virut bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254,

256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất rAd26 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rAd26 bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rAd26 bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rAd26 bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp ở vượn lớn (rGAd) bao gồm vectơ virut gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185,

187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rGAd bao gồm vectơ virut gồm có polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rGAd bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450,

453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rGAd bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rGAd bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vaccinia biến đổi tái tổ hợp Ankara (rMVA) bao gồm vectơ virut gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 và 447 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rMVA bao gồm vectơ virut gồm polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm có các SEQ ID NO: 2, 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, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 380, 382, 384, 386, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457 và 458 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rMVA bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rMVA bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, rMVA bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó.

Tế bào theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất tế bào bao gồm hoặc được chuyển nạp với một hoặc nhiều vectơ theo sáng chế hoặc một hay nhiều virut tái tổ hợp theo sáng chế. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào chủ.

Các tế bào phù hợp bao gồm tế bào nhân sơ và nhân thực, ví dụ: tế bào động vật có vú, nấm men, nấm và vi khuẩn (như *E. coli*), chẳng hạn như Hek 293, CHO, PER.C6, PER.C6 TetO hoặc tế bào nguyên bào sợi phôi gà (CEF). Tế bào có thể được dùng *trong ống nghiệm*, chẳng hạn như để nghiên cứu hoặc sản xuất polypeptit/virut, hoặc tế bào có thể được dùng *trong cơ thể sống*. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào cơ. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Tế bào trình diện kháng nguyên phù hợp bao gồm tế bào tua, lympho bào B, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào.

"**Được chuyển nạp**", "**được biến đổi**" hoặc "**được chuyển nhiễm**" chỉ việc đưa vào các polynucleotit, polynucleotit khác loại hoặc vectơ bên trong tế bào theo sáng chế. Polynucleotit đưa vào có thể hoặc không thể được tích hợp vào ADN nhiễm sắc thể tạo nên bộ gen của tế bào. "**Tế bào**" chỉ tế bào gốc và dòng tế bào tạo dòng hoặc thế hệ con bất kỳ được thiết lập từ tế bào gốc.

Các tế bào này được chuyển nhiễm với polynucleotit hoặc vectơ theo sáng chế thường có thể thu được thông qua kho chứa môi trường nuôi cấy tế bào như ATCC. APC có thể thu được từ máu ngoại vi bằng phương pháp gạn bạch cầu và ly tâm građien mật độ "FICOLL/HYPAQUE" (ly tâm từng bước qua Ficoll và građien mật độ Percoll không liên tục). APC có thể được phân lập, nuôi cấy và kiến tạo bằng các phương pháp đã biết. Ví dụ, tế bào tua chưa trưởng thành và trưởng thành có thể được tạo ra từ tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) bằng các phương pháp đã biết. Theo phương pháp điển hình, PBMC phân lập được xử lý trước để làm cạn kiệt tế bào T và B bằng kỹ thuật từ miễn dịch. Sau đó, PBMC thể cạn kiệt tế bào lympho được nuôi cấy trong môi trường RPMI 9 (ví dụ: khoảng 7 ngày), được bổ sung huyết tương người (tốt nhất là huyết tương tự thân) và GM-CSF/IL-4 để tạo tế bào tua. Tế bào tua không bám dính khi so sánh với tiền thân bạch cầu đơn nhân của chúng. Do đó, vào khoảng ngày thứ 7, tế bào không bám dính được thu hoạch để tiếp tục xử lý. Tế bào tua có nguồn gốc từ PBMC khi có GM-CSF và IL-4 là chưa trưởng thành, do đó chúng có thể mất đặc tính không bám dính và trở lại là tế bào đại thực bào nếu kích thích cytokin bị loại bỏ khỏi môi trường nuôi cấy. Tế bào tua ở tình trạng chưa trưởng thành có hiệu quả khi xử lý

kháng nguyên protein tự nhiên đối với quá trình hạn chế MHC loại II (Romani và cộng sự, J. Exp. Med. (Xu hướng trong y học phân tử) 169: 1169, 1989). Sự trưởng thành khác của tế bào tua nuôi cấy được thực hiện bằng cách nuôi cấy trong 3 ngày ở môi trường trạng thái đại thực bào (CM), chứa các yếu tố trưởng thành cần thiết. Tế bào tua trưởng thành ít có khả năng bắt protein mới để biểu hiện nhưng có khả năng kích thích tế bào T đang nghỉ (cả CD4 và CD8) phát triển và biệt hóa tốt hơn nhiều. Tế bào tua trưởng thành có thể được xác định theo sự thay đổi hình thái của chúng, chẳng hạn như sự hình thành các quá trình bào tương di động hơn; theo tính không bám dính của chúng; theo sự hiện diện của ít nhất một trong các dấu ấn sau: CD83, CD68, HLA-DR hoặc CD86; hoặc do mất thụ thể Fc như CD115 (được xem xét trong Steinman, Annu. Rev. Immunol. (Tạp chí miễn dịch học niên san) 9: 271, 1991). Tế bào tua trưởng thành có thể được thu thập và phân tích bằng kỹ thuật và thiết bị phân loại tế bào và phương pháp chụp ảnh huỳnh quang tế bào (cytofluorography) điển hình, chẳng hạn như FACScan và FACStar. Kháng thể sơ cấp được sử dụng trong kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy là kháng thể dành riêng cho kháng nguyên bề mặt tế bào của tế bào tua trưởng thành và có bán trên thị trường. Kháng thể thứ cấp có thể được biotin hóa, sau đó là streptavidin tiếp hợp với FITC hoặc PE. Vectơ và virut tái tổ hợp theo sáng chế có thể được đưa vào tế bào bao gồm APC bằng các phương pháp đã được biết đến trong ngành, bao gồm nhưng không giới hạn ở phương pháp chuyển nhiễm, điện di, dung hợp, vi tiêm, dẫn truyền gốc virut hoặc truyền gốc tế bào.

Vacxin và chế dược phẩm theo sáng chế

Polypeptit hay polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng, hoặc polynucleotit mã hóa chúng có thể được đưa vào đối tượng bằng cách sử dụng chất vận chuyển dẫn truyền bất kỳ phù hợp đã được biết đến để sử dụng cho đối tượng. Dự kiến là polypeptit, polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng sẽ sinh miễn dịch ở đối tượng bất kể chất vận chuyển dẫn truyền được sử dụng. Dự kiến là các chủng virut khác nhau sẽ có hiệu quả như nhau trong việc dẫn truyền trung gian polypeptit hoặc polypeptit khác loại ở đối tượng người, và do đó có thể dùng thay thế cho nhau. Ví dụ: dự kiến là các chủng MVA khác nhau được bộc lộ trong tài liệu này sẽ có hiệu quả như nhau trong việc tạo đáp ứng miễn dịch kháng lại kháng nguyên được mã hóa bởi cùng một cassette gen biến đổi. Tương tự, dự kiến là các chủng vi rút adeno khác nhau sẽ có thể thay thế cho nhau mà

không cần thay đổi hoặc thay đổi tối thiểu về khả năng tạo đáp ứng miễn dịch kháng lại kháng nguyên được mã hóa bởi cùng một cassette gen biến đổi. Polynucleotit có thể là ADN hoặc ARN hoặc các chất dẫn xuất của chúng. ARN có thể ở dạng ARN oligonucleotit, tRNA (ARN vận chuyển), snRNA (ARN nhân nhỏ), rRNA (ARN ribô thể), mRNA (ARN thông tin), ARN đối mã, siRNA (ARN can thiệp kích thước nhỏ), ARN tự sao chép, ribozym, trình tự dạng khảm hoặc chất dẫn xuất của các nhóm này.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit theo sáng chế.

Theo một số phương án, polynucleotit này là ADN.

Theo một số phương án, polynucleotit này là ARN.

Theo một số phương án, ARN là mRNA, hoặc ARN tự sao chép.

Theo một số phương án, ARN là ARN tự sao chép.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại theo sáng chế.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ADN.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ARN.

Theo một số phương án, ARN là mRNA, hoặc ARN tự sao chép.

Theo một số phương án, ARN là ARN tự sao chép.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polypeptit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polypeptit khác loại theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm vectơ theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rAd26 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rMVA theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rGAd theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm rGAd20 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm ChAd20 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm tế bào theo sáng chế.

Việc điều chế các chế phẩm vacxin được biết đến rộng rãi. Vacxin có thể bao gồm hoặc có thể được bào chế thành chế phẩm dược bao gồm vacxin và tá dược dược dụng. "**Dược dụng**" chỉ tá dược mà ở liều lượng và nồng độ được sử dụng sẽ không gây ra tác dụng không mong muốn hoặc có hại cho đối tượng sử dụng và bao gồm chất mang, dung dịch đệm, chất ổn định hoặc các chất khác mà những người có kỹ năng trong ngành biết rõ. Bản chất chính xác của chất mang hoặc chất khác có thể phụ thuộc vào đường dùng, ví dụ như trong cơ, dưới da, đường miệng, trong tĩnh mạch, trên da,

trong niêm mạc (ví dụ: ruột), trong mũi hoặc trong màng bụng. Có thể bao gồm chất mang dạng lỏng như nước, dầu hỏa, dầu động vật hoặc thực vật, dầu khoáng hoặc dầu tổng hợp. Có thể bao gồm dung dịch nước muối sinh lý, dextroza hoặc dung dịch sacarit khác hoặc glycol như etylen glycol, propylen glycol hoặc polyetylen glycol. Chế phẩm virut điển hình là Tiêu chuẩn thế giới về vi rút adeno (Hoganson và cộng sự, 2002): 20 mM Tris pH 8, 25 mM NaCl, 2,5 % glycerol; hoặc 20 mM Tris, 2 mM MgCl2, 25 mM NaCl, sucroza 10 % khối lượng/thể tích, polysorbat-80 0,02 % khối lượng/thể tích; hoặc dung dịch đệm xitrat 10-25 mM pH 5,9-6,2, 4-6 % (khối lượng/khối lượng) hyđroxypropyl-beta-xyclođextrin (HBCD), 70-100 mM NaCl, 0,018-0,035 % (khối lượng/khối lượng) polysorbat-80 và etanol 0,3-0,45 % tùy chọn (khối lượng/khối lượng). Nhiều dung dịch đệm khác có thể được sử dụng, và ví dụ về chế phẩm phù hợp để bảo quản và cho dùng các chế phẩm dược đã tinh chế được biết đến.

Vacxin có thể bao gồm một hoặc nhiều chất bổ trợ. Chất bổ trợ phù hợp bao gồm QS-21, Detox-PC, MPL- SE, MoGM-CSF, TiterMax-G, CRL-1005, GERBU, TERamit, PSC97B, Adjumer, PG-026, GSK-I, GcMAF, B-aletin, MPC-026, Adjuvax, CpG ODN, Betafectin, Alum, và MF59. Các chất bổ trợ khác có thể được sử dụng bao gồm lectin, yếu tố tăng trưởng, cytokin và lymphokin như alpha-interferon, gamma interferon, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu huyết cầu (PDGF), yếu tố kích thích cụm khuẩn bạch cầu hạt (gCSF), yếu tố kích thích cụm khuẩn đại thực bào bạch cầu hạt (gMCSF), yếu tố hoại tử khối u (TNF), yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF), các chất chủ vận IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 hoặc TLR.

"**Chất bổ trợ**" và "**chất kích thích miễn dịch**" được dùng thay thế cho nhau trong tài liệu này và được xác định là một hoặc nhiều chất gây ra sự kích thích của hệ miễn dịch. Trong ngữ cảnh này, chất bổ trợ được sử dụng để tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với vacxin hoặc vectơ virut được mô tả trong tài liệu này.

Trong một số phương án nhất định theo sáng chế, chế phẩm dược có thể là vacxin theo sáng chế.

Tương tự, polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm dược bao gồm polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit và polypeptit khác loại và tá dược dược dụng.

Kit

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm một hoặc nhiều vacxin theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm một hoặc nhiều virut tái tổ hợp theo sáng chế. Bộ kit có thể được dùng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hiện các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo một số phương án, bộ kit này còn bao gồm thuốc thử để hỗ trợ đưa vacxin theo sáng chế vào tế bào, chẳng hạn như chế phẩm gốc lipit hoặc vật liệu đóng gói virut.

Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm rAd26 theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm rMVA theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm rGAd theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm rAd26 theo sáng chế và rMVA theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm rGAd theo sáng chế và rMVA theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm rAd26 theo sáng chế và rGAd theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit khác loại theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều polypeptit khác loại theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều vectơ theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm một hoặc nhiều tế bào theo sáng chế.

Chất vận chuyển dẫn truyền không phải vi rút

Hạt nano

Polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng, polynucleotit mã hóa chúng hoặc vectơ bao gồm polynucleotit theo sáng chế có thể được gắn vào hạt nano để đưa đến đối tượng. Việc dẫn truyền polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng, polynucleotit mã hóa chúng hoặc vectơ bao gồm polynucleotit bằng hạt nano có thể loại bỏ sự cần thiết phải đưa virut hoặc chất bổ trợ vào chế phẩm vacxin. Polynucleotit có thể là ADN hoặc ARN. Hạt nano có thể chứa tín hiệu báo nguy có miễn dịch giúp tạo đáp ứng miễn dịch hiệu quả đối với peptit. Hạt nano có thể tạo sự hoạt hóa và trưởng thành của tế bào tua (DC), cần thiết cho đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ. Hạt nano có thể chứa thành phần không tự thân giúp cải thiện sự hấp thu hạt nano, và do đó peptit theo tế bào như tế bào trình diện kháng nguyên.

Hạt nano thường có đường kính từ khoảng 1 nm đến khoảng 100 nm, ví dụ như khoảng 20 nm đến khoảng 40 nm. Hạt nano có đường kính trung bình 20 đến 40 nm có thể hỗ trợ hấp thụ hạt nano vào chất dịch bào tương (xem, ví dụ: WO2019/135086). Hạt nano điển hình là hạt nano polyme, hạt nano vô cơ, hạt mỡ, hạt nano lipit (LNP), phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOM), hạt giống như virut (VLP) hoặc protein tự hợp thể. Hạt nano có thể là hạt nano canxi phosphat, hạt nano silic hoặc hạt nano vàng. Hạt nano polyme có thể bao gồm một hoặc nhiều polyme tổng hợp, chẳng hạn như poly(d,l-lactit-co-glycolit) (PLG), poly(axit d,l-lactic-coglycolic) (PLGA), poly(axit g-glutamic) (g-PGA)m poly(etylen glycol) (PEG) hoặc polystyren hoặc một hay nhiều polyme tự nhiên như polysacarit, ví dụ pullulan, alginat, inulin và chitosan. Việc sử dụng hạt nano polyme có thể hữu ích do đặc tính của polyme có thể có trong hạt nano. Ví dụ, polyme tự nhiên và tổng hợp được nêu ở trên có thể có tính tương hợp sinh học và khả năng phân hủy sinh học tốt, bản chất không độc hại và/hoặc khả năng được tạo thành hình dạng và kích thước mong muốn. Hạt nano polyme cũng có thể tạo thành hạt nano hyđrogel, hệ mạch polyme ba chiều ưa nước với đặc tính thuận lợi bao gồm kích thước lưới linh hoạt, diện tích bề mặt lớn dành cho liên hợp đa trị, hàm lượng nước và khả năng tải đối với kháng nguyên cao. Các polyme như Poly (axit L-lactic) (PLA), PLGA, PEG và polysacarit thích hợp để tạo thành hạt nano hyđrogel. Hạt nano vô cơ thường có cấu trúc cứng và bao gồm vỏ mà trong đó, kháng nguyên được bao bọc hoặc lõi mà kháng nguyên có thể được gắn cộng hóa trị vào đó. Lõi này có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử như nguyên tử vàng (Au), bạc (Ag), đồng (Cu), Au/Ag, Au/Cu, Au/Ag/Cu, Au/Pt, Au/Pd hoặc Au/Ag/Cu/Pd hoặc canxi phosphat (CaP).

Hạt nano có thể là hạt mỡ. Hạt mỡ thường được hình thành từ phospholipit có thể phân hủy sinh học, không độc hại và bao gồm vỏ lớp phospholipit kép tự hợp thể có lõi chứa nước. Hạt mỡ có thể là túi 1 lớp bao gồm một lớp phospholipit kép, hoặc túi nhiều lớp kép bao gồm một số vỏ phospholipit đồng tâm được ngăn cách bởi các lớp nước. Do đó, hạt mỡ có thể được điều chỉnh để hợp nhất phân tử ưa nước vào lõi chứa nước hoặc phân tử kỵ nước trong lớp phospholipit kép. Theo sáng chế, hạt mỡ có thể bao bọc kháng nguyên như polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng trong lõi để dẫn truyền. Hạt mỡ và chế phẩm hạt mỡ có thể được điều chế theo các phương pháp tiêu chuẩn và được biết đến nhiều trong ngành, xem, ví dụ, Remington's; Akimaru, 1995, Cytokines Mol. Ther. (Tạp chí Dược học và Điều trị

Thực nghiệm) 1: 197-210; Alving, 1995, Immunol. Rev. (Tạp chí miễn dịch học) 145: 5-31; Szoka, 1980, Ann. Rev. Biophys. Bioeng. (Tạp chí Kỹ thuật sinh học và Sinh tâm lý học) 9: 467; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.235.871; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.501.728; và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.837.028. Hạt mỡ có thể bao gồm phân tử nhắm đích để nhắm đích các phức hợp hạt mỡ vào loại tế bào cụ thể. Phân tử nhắm đích có thể bao gồm đối tác liên kết (ví dụ: phối tử hoặc thụ thể) cho phân tử sinh học (ví dụ: thụ thể hoặc phối tử) trên bề mặt của mạch máu hoặc tế bào được tìm thấy trong mô đích. Điện tích hạt mỡ là yếu tố quyết định quan trọng trong quá trình thanh thải hạt mỡ khỏi máu, với các hạt mỡ mang điện tích âm được hệ lưới nội mô hấp thụ nhanh hơn (Juliano, 1975, Biochem. Biophys. Res. Commun.(Truyền thông nghiên cứu sinh hóa và lý sinh) 63: 651) và do đó có thời gian bán thải trong dòng máu ngắn hơn. Hợp nhất chất dẫn xuất phosphatiđyletanolamin giúp tăng cường thời gian lưu thông bằng cách ngăn chặn sự kết tụ hạt mỡ. Ví dụ, sự hợp nhất N-(omega-carboxy)acylamiđophosphatiđylethanolamin vào túi 1 lớp lớn của L-alpha-đistearoylphosphatiđylcholin làm tăng đáng kể thời gian lưu hành hạt mỡ *trong cơ thể sống* (xem, ví dụ, Ahl, 1997, Biochim. Biophys. Acta 1329: 370-382). Thông thường, hạt mỡ được điều chế với khoảng 5 đến 15 phần trăm mol phospholipit tích điện âm, chẳng hạn như phosphatiđylglyxerol, phosphatiđylserin hoặc phosphatiđyl-inositol. Phospholipit tích điện âm đã thê, chẳng hạn như phosphatiđylglyxerol, cũng có tác dụng ngăn chặn sự kết tụ hạt mỡ tự phát, do đó giúp giảm thiểu nguy cơ hình thành kết tụ hạt mỡ cỡ nhỏ. Chất làm cứng màng như sphingomyelin hoặc phospholipit trung tính bão hòa, ở nồng độ ít nhất khoảng 50 phần trăm mol và 5 đến 15 phần trăm mol của monosialylgangliosit cũng có thể truyền đặc tính hạt mỡ mong muốn, chẳng hạn như độ cứng (xem, ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.837.028). Ngoài ra, huyền phù hạt mỡ có thể bao gồm chất bảo vệ lipit giúp bảo vệ lipit kháng lại gốc tự do và tổn hại từ quá trình peroxy hóa lipit trong quá trình bảo quản. Chất dập tắt gốc tự do ưa béo, chẳng hạn như alpha-tocopherol và chất bắt giữ sắt đặc hiệu hòa tan trong nước như ferrioxianin, được ưu tiên hơn.

Hạt nano có thể là hạt nano lipit (LNP). LNP tương tự hạt mỡ nhưng có chức năng và thành phần hơi khác nhau. LNP được thiết kế hướng tới việc bao bọc polynucleotit, chẳng hạn như ADN, mRNA, siRNA và sRNA. Một hoặc nhiều lớp lipit kép bao quanh các hạt mỡ truyền thống chứa lõi nước. LNP có thể có cấu trúc giống vi hạt, bao bọc phân

tử thuốc trong lõi không chứa nước. LNP thường chứa lipit cation, lipit không cation và lipit ngăn chặn sự kết tụ của hạt (ví dụ: liên hợp PEG-lipit). LNP rất hữu ích để áp dụng toàn thân, vì chúng cho thấy thời gian lưu hành được kéo dài sau khi tiêm trong tĩnh mạch (tức là) và tích tụ ở các vị trí xa (ví dụ: vị trí tách biệt khỏi vị trí cho dùng thuốc về mặt vật lý). LNP có thể có đường kính trung bình khoảng 50 nm đến khoảng 150 nm, chẳng hạn như khoảng 60 nm đến khoảng 130 nm, hoặc khoảng 70 nm đến khoảng 110 nm, hoặc khoảng 70 nm đến khoảng 90 nm và về cơ bản là không độc hại. Việc điều chế LNP đã nạp polynucleotit được bộc lộ trong, ví dụ như Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.976.567; 5.981.501; 6.534.484; 6.586.410; 6.815.432; và Số công bố PCT WO 96/40964. Polynucleotit chứa LNP được mô tả, ví dụ như trong WO2019/191780.

Polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế có thể bao gồm các túi nhiều lớp kép có kích thước không đồng nhất. Ví dụ, lipit tạo túi có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ hoặc hệ dung môi phù hợp và được làm khô trong chân không hoặc khí trơ để tạo thành màng lipit mỏng. Nếu muốn, màng này có thể được hòa tan lại trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như butanol bậc ba, và sau đó được đông khô để tạo thành hỗn hợp lipid đồng nhất hơn ở dạng giống bột dễ hyđrat hóa hơn. Màng này được bao phủ bằng dung dịch chứa nước của phức hợp polypeptit và có thể hyđrat hóa, thường khấy trộn trong khoảng thời gian từ 15 đến 60 phút. Sự phân bố kích thước của túi nhiều lớp kép tạo thành có thể được chuyển thành kích thước nhỏ hơn bằng cách hyđrat hóa lipit trong điều kiện khuấy trộn mạnh hơn hoặc bằng cách thêm chất tẩy rửa hòa tan, chẳng hạn như đeoxycholat. Môi trường hyđrat hóa có thể bao gồm axit nucleic ở nồng độ mong muốn với thể tích bên trong của hạt mỡ trong huyền phù hạt mỡ cuối cùng. Lipit phù hợp có thể được sử dụng để tạo thành túi nhiều lớp kép bao gồm DOTMA (Feigner và cộng sự, 1987, Proc. Natl. Acad. Sci.(Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia) HOA KỲ 84: 7413-7417), DOGS hoặc Transfectain™ (Behr và cộng sự, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci.(Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia) HOA KỲ 86: 6982- 6986), DNERIE hoặc DORIE (Feigner và cộng sự, Phương pháp 5: 67-75), DC-CHOL (Gao và Huang, 1991, BBRC 179: 280-285), DOTAP™ (McLachlan và cộng sự, 1995, Gene Therapy (Liệu pháp gen) 2: 674-622), Lipofectamine™. và hợp chất glycerolipid (xem, ví dụ, EP901463 và W098/37916).

Hạt nano có thể là phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOM). ISCOM là hạt dạng lồng thường được tạo thành từ vi hạt chứa saponin dạng keo. ISCOM có thể bao

gồm cholesterol, phospholipit (như phosphatiđyletanolamin hoặc phosphatiđylcholin) và saponin (chẳng hạn như Quil A từ cây Quillaia saponaria).

Hạt nano có thể là hạt giống như virut (VLP). VLP là hạt nano tự hợp thể thiếu axit nucleic lây nhiễm, được hình thành bằng cách tự hợp thể protein vỏ bọc tương thích sinh học . VLP thường có đường kính khoảng 20 đến khoảng 150 nm, chẳng hạn như khoảng 20 đến khoảng 40 nm, khoảng 30 đến khoảng 140 nm, khoảng 40 đến khoảng 130 nm, khoảng 50 đến khoảng 120 nm, khoảng 60 đến khoảng 110 nm, khoảng 70 đến khoảng 100 nm, hoặc khoảng 80 đến khoảng 90 nm. VLP thuận lợi khai thác sức mạnh của cấu trúc virut cải tiến, được tối ưu hóa một cách tự nhiên để tương tác với hệ miễn dịch. Kích thước hạt nano được tối ưu hóa tự nhiên và trật tự cấu trúc lặp lại có nghĩa là VLP tạo ra đáp ứng miễn dịch mạnh, ngay cả khi không có chất bổ trợ.

Hạt nano có thể chứa đơn vị sao chép mã hóa polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế. Đơn vị sao chép có thể là ADN hoặc ARN.

"**Đơn vị sao chép**" chỉ axit nucleic virut có khả năng định hướng việc tạo các bản sao của chính nó và bao gồm ARN cũng như ADN. Ví dụ, phiên bản ADN sợi kép của bộ gen virut PRRS (arterivirus) có thể được sử dụng để tạo phiên mã ARN sợi đơn tạo thành đơn vị sao chép virut PRRS. Nhìn chung, đơn vị sao chép của virut chứa bộ gen hoàn chỉnh của virut này. "Đơn vị sao chép bộ gen phụ" chỉ axit nucleic của virut chứa thành phần gì đó ít hơn so với bổ thể đầy đủ của gen và các đặc điểm khác của bộ gen virut, nhưng vẫn có khả năng định hướng việc tạo bản sao của chính nó. Ví dụ, đơn vị sao chép bộ gen phụ của virut PRRS có thể chứa hầu hết gen đối với protein không có cấu trúc của virut, nhưng lại thiếu hầu hết gen mã hóa đối với protein có cấu trúc. Đơn vị sao chép dưới bộ gen có khả năng định hướng sự biểu hiện của tất cả gen virut cần thiết cho việc sao chép của bộ gen phụ virut (sự sao chép của đơn vị sao chép bộ gen phụ) mà không cần tạo hạt virut.

"**Đơn vị sao chép ARN**" (hay "ARN tự sao chép") chỉ ARN chứa tất cả thông tin di truyền cần thiết để định hướng sự khuếch đại hoặc tự sao chép của chính nó trong tế bào cho phép. Để định hướng quá trình sao chép của chính nó, phân tử ARN 1) mã hóa polymeraza, replicaza hoặc protein khác có thể tương tác với protein có nguồn gốc virut hoặc tế bào chủ, axit nucleic hoặc ribonucleoprotein để xúc tác quá trình khuếch đại ARN; và 2) chứa trình tự ARN hoạt hóa cis cần thiết để sao chép và

phiên mã ARN do đơn vị sao chép mã hóa. ARN tự sao chép thường có nguồn gốc từ bộ gen của virut ARN sợi dương và có thể được sử dụng làm cơ sở đưa trình tự ngoại lai vào tế bào chủ bằng cách thay thế trình tự virut mã hóa gen cấu trúc hoặc không có cấu trúc hoặc chèn trình tự ngoại lai 5' hoặc 3' của trình tự mã hóa gen cấu trúc hoặc không có cấu trúc. Trình tự ngoại lai cũng có thể được đưa vào vùng dưới bộ gen của virut alpha. ARN tự sao chép có thể được đóng gói thành các hạt virut tái tổ hợp, chẳng hạn như hạt virut alpha tái tổ hợp hoặc được dẫn truyền đến vật chủ bằng hạt nano lipit (LNP). ARN tự sao chép có thể có kích thước ít nhất 1 kb, hoặc ít nhất 2 kb, hoặc ít nhất 3 kb, hoặc ít nhất 4 kb, hoặc ít nhất 5 kb, hoặc ít nhất 6 kb, hoặc ít nhất 7 kb, hoặc ít nhất 8 kb, hoặc ít nhất 10 kb, hoặc ít nhất 12 kb, hoặc ít nhất 15 kb, hoặc ít nhất 17 kb, hoặc ít nhất 19 kb, hoặc ít nhất 20 kb, hoặc có thể có kích thước 100 bp-8 kb, hoặc 500 bp-8 kb, hoặc 500 bp-7 kb, hoặc 1 -7 kb, hoặc 1-8 kb, hoặc 2-15 kb, hoặc 2-20 kb, hoặc 5-15 kb, hoặc 5-20 kb, hoặc 7-15 kb, hoặc 7-18 kb, hoặc 7-20 kb. ARN tự sao chép được mô tả, ví dụ như trong WO2017/180770, WO2018/075235, WO2019143949A2,

Các phân tử khác thích hợp để tạo phức với polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế bao gồm phân tử cation, chẳng hạn như polyamiđoamin (Haensler và Szoka, 1993, Bioconjugate Chem). 4: 372-379), polylysin dạng nhánh (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1995/24221), polyetylen irinin hoặc polypropylen h-nine (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1996/02655), polylysin (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.595.897), chitosan (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.744.166), DNA-gelatin coarcervate (xem, ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.207.195; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.025.337; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.972.707) hoặc DEAE đextran (Lopata và cộng sự, 1984, Nghiên cứu axit nucleic 12: 5707-5717), đenđrime (xem, ví dụ, WO1996/19240) hoặc polyetylenimin (PEI) (xem, ví dụ, Sun và cộng sự, 2014, Mol Med Rep. (Báo cáo dược phân tử) 10(5):2657–2662).

Phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt

Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm neoantigen và HLA tuyến tiền liệt. Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm mảnh của neoantigen và HLA tuyến tiền liệt. Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm biến thể của

neoantigen và HLA tuyến tiền liệt. Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm biến thể của mảnh trong neoantigen và HLA tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, neoantigen tuyến tiền liệt bao gồm polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447.

Theo một số phương án, mảnh này có neoantigen tuyến tiền liệt bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 và 621.

Theo một số phương án, mảnh này có neoantigen tuyến tiền liệt gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840,

841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548.

Theo một số phương án, HLA là HLA loại I. Theo một số phương án, HLA là HLA loại II. Theo một số phương án, HLA là HLA-A. Theo một số phương án, HLA là HLA-B. Theo một số phương án, HLA là HLA-C. Theo một số phương án, HLA là HLA-DP. Theo một số phương án, HLA là HLA-DQ. Theo một số phương án, HLA là HLA-DR. Theo một số phương án, HLA là HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02 hoặc B*08:01.

Phức hợp của HLA và neoantigen tuyến tiền liệt có thể được sử dụng để, ví dụ, phân lập tế bào T cùng gốc *trong ống nghiệm* hoặc *trong cơ thể sống*. Phức hợp của HLA và neoantigen tuyến tiền liệt cũng có thể được tiếp hợp với nhãn có thể phát hiện và được sử dụng làm chất phát hiện để phát hiện, hình dung hoặc phân lập tế bào T hoặc TCR cùng gốc biểu hiện TCR cùng gốc. Phức hợp của HLA và neoantigen tuyến tiền liệt cũng có thể được tiếp hợp với chất gây độc tế bào và được sử dụng để làm cạn kiệt hoặc giảm số lượng tế bào biểu hiện TCR cùng gốc. Phức hợp có thể ở cấu hình tự nhiên của nó hoặc HLA và/hoặc neoantigen tuyến tiền liệt có thể được kiến tạo.

Các khái niệm kỹ thuật bao gồm sự ghép cặp cộng hóa trị của peptit với HLA, ví dụ bằng cách sử dụng cầu nối cộng hóa trị có thể phân chia được. Phức hợp HLA và neoantigen tuyến tiền liệt có thể là monome hoặc đa phân. Phức hợp HLA và neoantigen tuyến tiền liệt có thể được ghép nối với độc tố hoặc chất phát hiện. Các khái niệm kỹ thuật khác nhau bao gồm việc biểu hiện phức hợp ở dạng chuỗi neoantigen- β2-α2-α1-β1 tuyến tiền liệt hoặc chuỗi neoantigen-β tuyến tiền liệt, ví dụ như ở dạng phức hợp hòa tan. Liên kết dài ít nhất 15 axit amin có thể được sử dụng giữa HLA và neoantigen tuyến tiền liệt. Ngoài ra, phức hợp này có thể được biểu hiện ở dạng chuỗi đơn neoantigen tuyến tiền liệt ghép cộng hóa trị β1-α1. Phức hợp

HLA/neoantigen tuyến tiền liệt cũng có thể được biểu thị ở dạng chuỗi HLAαβ có chiều dài đầy đủ mà neoantigen tuyến tiền liệt được ghép cộng hóa trị với đầu N của chuỗi α hoặc neoantigen tuyến tiền liệt được liên kết với chuỗi αβ thông qua tương tác không cộng hóa trị. Nhiều định dạng biểu hiện khác nhau được bộc lộ trong US5976551, US5734023, US5820866, US7141656B2, US6270772B1 và US7074905B2. Ngoài ra, HLA có thể được biểu hiện ở dạng cấu trúc đơn chuỗi bị đột biến ở chuỗi α1 hoặc được ổn định thông qua liên kết đisulfua thông qua miền α2 và β2 như được mô tả trong US8377447B2 và US8828379B2. Neoantigen tuyến tiền liệt hoặc mảnh của nó có thể được ghép với HLA thông qua cầu nối phân chia nhạy sáng hoặc nhạy periođat như được mô tả trong US9079941B2. Phức hợp HLA/neoantigen tuyến tiền liệt có thể được kiến tạo thành định dạng đa phân. Định dạng đa phân có thể được tạo ra bằng cách hợp nhất mạch bên phản ứng với đầu C của chuỗi HLA α hoặc β để tạo điều kiện hình thành liên kết ngang của hai hoặc nhiều phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt, như được mô tả trong US7074904B2. Ngoài ra, trình tự nhận dạng biotin hóa BirA có thể được hợp nhất với đầu C của chuỗi HLA α hoặc β mà sau đó được biotin hóa và đa phân được tạo thành bằng cách liên kết với aviđin/streptaviđin như được mô tả trong US563536. Phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt đa phân có thể được tạo bằng cách sử dụng dung hợp Fc, ghép các phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt trong chất mang đextran, tạo oligome thông qua miền dây xoắn bằng cách dùng peptit biotin hóa bổ sung hoặc tiếp hợp các phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt vào hạt nano hoặc chất mang chelat như được mô tả trong US6197302B1, US6268411B1, US20150329617A1, EP1670823B1, EP1882700B1, EP2061807B1, US20120093934A1, US20130289253A1, US20170095544A1, US20170003288A1 và WO2017015064A1.

Phân tử protein liên kết neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt

Sáng chế cũng đề xuất phân tử protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115,

117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447, hoặc mảnh của nó Phân tử protein có liên kết không đáng kể với protein kiểu dại mà neoantigen có nguồn gốc từ đó.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử protein bao gồm miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt, trong đó neoantigen tuyến tiền liệt này bao gồm polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Ví dụ về các mảnh bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590,

591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621.

Ví dụ khác về các mảnh bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 377, 378, 415, 417, 418, 420, 502, 518, 526, 527, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 74, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 487, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980 hoặc 548.

HLA có thể bao gồm loại I hoặc loại II.

HLA có thể bao gồm HLA-A, HLA-B hoặc HLA-C.

HLA có thể bao gồm HLA-DP, HLA-DQ hoặc HLA-DR.

HLA có thể bao gồm alen loại I HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02 hoặc B*08:01.

Theo một số phương án, phân tử protein là mảnh gắn kháng nguyên của kháng thể.

Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử đa hiệu. Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử đặc hiệu đôi. Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử đặc hiệu ba. Theo một số phương án, phân tử đa hiệu liên kết với hai hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt khác biệt. Theo một số phương án, phân tử đa hiệu liên kết với neoantigen tuyến tiền liệt và phức hợp thụ thể tế bào T (TCR). Theo một số phương án,

phân tử đa hiệu liên kết với hai hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt khác biệt và phức hợp thụ thể tế bào T (TCR).

Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể.

Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể đa hiệu. Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể đặc hiệu đôi. Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể đặc hiệu ba. Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử chuyển hướng tế bào T.

Trong trường hợp neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế là một phần của miền ngoại bào của protein thì neoantigen tuyến tiền liệt có thể được dùng làm kháng nguyên liên kết khối u để tuyển chọn tế bào T vào khối u hoặc nhắm đích CAR-T và các liệu pháp tế bào khác đến khối u sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết chọn lọc với neoantigen tuyến tiền liệt trên tế bào khối u.

Trong trường hợp mà neoantigen tuyến tiền liệt là một phần của miền nội bào, các miền liên kết kháng nguyên có khả năng được đưa vào ngăn nội bào được tiếp hợp với chất gây độc tế bào hoặc thuốc điều trị có thể được sử dụng làm phương pháp điều trị. Ngoài ra, tế bào được kiến tạo để biểu hiện TCR cùng gốc liên kết với phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được sử dụng làm phương pháp điều trị.

Theo một số phương án, phân tử protein là giàn giáo thay thế.

Theo một số phương án, phân tử protein là thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR).

Theo một số phương án, phân tử protein là thụ thể tế bào T (TCR).

Sự liên kết phân tử protein với neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt theo sáng chế có thể được xác định qua thực nghiệm bằng bất kỳ phương pháp phù hợp nào. Các phương pháp này có thể sử dụng các thiết bị đo ProteOn XPR36, Biacore 3000 hay KinExA, ELISA hoặc các xét nghiệm liên kết tương tự được những người có trình độ trong lĩnh vực biết tới. Liên kết đo được có thể thay đổi nếu được đo trong các điều kiện khác nhau (ví dụ: nồng độ mol, độ pH). Do đó, các số đo ái lực và các thông số liên kết khác (ví dụ K_D, K_{on}, K_{off}) thường là được đo trong các điều kiện tiêu chuẩn và dung dịch đệm tiêu chuẩn, như dung dịch đệm được mô tả trong tài liệu này. Người có trình độ trong ngành sẽ chấp nhận sai số nội tại đối với các số đo ái lực, ví dụ, sử dụng Biacore 3000 hoặc ProteOn (được đo theo độ lệch tiêu chuẩn, SD), thông thường có thể nằm trong khoảng 5-33 % đối

với các số đo nằm trong giới hạn phát hiện thông thường. "**Không đáng kể**" chỉ liên kết ít hơn 100 lần khi so sánh với liên kết đã đo lường của phân tử protein với neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế. Phân tử protein theo sáng chế có thể có thêm đặc trưng đối với hoạt tính và chức của chúng bằng các phương pháp đã biết và những phương pháp được mô tả trong tài liệu này, chẳng hạn như khả năng tiêu diệt tế bào của phân tử protein biểu hiện neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt.

Kháng thể và miền liên kết kháng nguyên

Kháng thể và miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết. Những kháng thể này có thể bao gồm các phân tử globulin miễn dịch thuộc bất kỳ loại nào (ví dụ: IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), lớp (ví dụ: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc lớp phụ.

Ví dụ, có thể sử dụng phương pháp tế bào lai của Kohler và Milstein, *Nature (Tự nhiên)* 256:495, 1975 để tạo các kháng thể đơn dòng. Trong phương pháp tế bào lai, chuột nhắt hoặc động vật chủ khác như chuột hamster, chuột cống hoặc khỉ, được tạo miễn dịch bằng một hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt, sau đó là dung hợp tế bào lá lách từ động vật được tạo miễn dịch bằng tế bào u tủy, sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn để tạo thành tế bào lai (Gooding, Kháng thể đơn dòng: Principles and Practice (Kháng thể đơn dòng: Nguyên lý và thực hành), tr.59-103 (Academic Press, 1986)). Cụm khuẩn phát sinh từ các tế bào lai bất tử đơn được sàng lọc để tạo kháng thể có các đặc tính mong muốn, chẳng hạn như tính đặc hiệu của liên kết và ái lực đối với neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế.

Các động vật chủ khác nhau có thể được sử dụng để tạo kháng thể. Ví dụ, có thể sử dụng chuột nhắt Balb/c, chuột cống hoặc gà để tạo kháng thể chứa cặp VH/VL, và llama và alpaca có thể được dùng để tạo kháng thể chỉ chuỗi nặng (VHH) bằng quy trình tạo miễn dịch tiêu chuẩn. Kháng thể tạo trong động vật không phải người có thể được nhân hóa bằng nhiều công nghệ khác nhau để tạo nhiều trình tự giống người hơn.

Các kỹ thuật nhân hóa điển hình bao gồm việc chọn khung chất nhận ở người được biết đến và bao gồm kỹ thuật ghép CDR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.225.539), kỹ thuật ghép SDR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.818.749), Tái tạo bề mặt (Padlan, *Mol Immunol (Miễn dịch học phân tử)* 28:489-499), Tái tạo bề mặt bằng đơn phân xác định tính đặc hiệu (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2010/0261620), thích ứng với khung của người (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8.748.356) hoặc siêu nhân hóa (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,709, 226). Theo các phương pháp này, CDR của kháng thể mẹ được chuyển vào khung ở người có thể được chọn dựa trên tính tương đồng tổng thể của chúng đối với khung mẹ, dựa trên tính đồng dạng theo chiều dài CDR, hoặc đồng nhất cấu trúc hợp chuẩn hoặc sự kết hợp của chúng.

Các kháng thể nhân hóa có thể được tối ưu hóa hơn nữa để cải thiện tính chọn lọc hoặc ái lực đối với kháng nguyên mong muốn bằng cách hợp nhất các đơn phân đỡ khung thay đổi để bảo toàn ái lực liên kết (đột biến ngược) bằng các kỹ thuật như các kỹ thuật đã mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1090/007861 và WO1992/22653, hoặc bằng cách đưa biến đổi vào CDR bất kỳ để ví dụ, cải thiện ái lực của kháng thể.

Có thể sử dụng động vật biến đổi gen, chẳng hạn như chuột nhắt hoặc chuột cống mang lôcut globulin miễn dịch (lg) người trong bộ gen của chúng để tạo kháng thể người kháng lại neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt, và được trình bày trong, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.150.584, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO99/45962, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 và WO1990/04036, Lonberg *và cộng sự* (1994) *Nature (Tự nhiên)* 368:856-9; Green *và cộng sự* (1994), *Nature Genet. (Di truyền học tự nhiên)* 7:13-21; Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med. (Xu hướng trong y học phân tử)* 188:483-95; Lonberg và Huszar (1995) *Int Rev Immunol (Tạp chí miễn dịch học quốc tế)* 13:65-93; Bruggemann *và cộng sự,* (1991) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu),* 21:1323-1326; Fishwild *và cộng sự,* (1996) *Nat Biotechnol* 14:845-851; Mendez *và cộng sự,* (1997) *Nat Genet (Di truyền học tự nhiên)* 15:146-156; Green (1999), *J Immunol Methods (Tạp chí Phương pháp miễn dịch học),* 231:11-23; Yang *và cộng sự,* (1999) *Cancer Res (Nghiên cứu bệnh ung thư)* 59:1236-1243; Brüggemann và Taussig (1997) *Curr Opin Biotechnol (Quan niệm hiện nay về công nghệ sinh học)* 8:455-458; Lôcut globulin miễn dịch nội sinh trong động vật này có thể bị phá vỡ hoặc bị làm mất, và ít nhất

một phần hoặc toàn bộ lôcut globulin miễn dịch người có thể được đưa vào bộ gen động vật này sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp tương đồng hoặc không tương đồng, sử dụng nhiễm sắc thể chuyển đoạn, hoặc sử dụng gen nhỏ. Các công ty như Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) và Ablexis (http://_www_ablexis_com) có thể cam kết cung cấp kháng thể người được định hướng kháng lại kháng nguyên chọn lọc sử dụng công nghệ như mô tả ở phần trên.

Có thể chọn kháng thể người từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn, trong đó thực khuẩn được kiến tạo để biểu hiện globulin miễn dịch người hoặc các phần của chúng như Fab, kháng thể đơn chuỗi (scFv), kháng thể miền hoặc vùng biến đổi kháng thể tạo cặp hoặc không tạo cặp (Knappik *và cộng sự*, (2000) *J Mol Biol* (Tạp chí sinh học phân tử) 296:57-86; Krebs *và cộng sự*, (2001) *J Immunol Meth (Tạp chí Phương pháp miễn dịch học)* 254:67-84; Vaughan *và cộng sự*, (1996) *Nature Biotechnology* 14:309-314; Sheets *và cộng sự (1998), PITAS (HOA KỲ)* 95:6157-6162; Hoogenboom và Winter, (1991) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 227:381; Marks *và cộng sự*, (1991) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 222:581). Theo sáng chế, kháng thể có thể được phân lập, ví dụ như từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn biểu hiện vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể là polypeptit khác loại với protein vỏ pIX của thực khuẩn như được mô tả trong Shi *và cộng sự,* (2010) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 397:385-96 và Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO09/085462). Các thư viện có thể được sàng lọc về sự liên kết thực khuẩn với neoantigen tuyến tiền liệt hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt và các dòng tế bào dương tính thu được có thể được đặc trưng hóa hơn, Fab phân lập từ dung dịch thủy phân dòng tế bào và được biểu hiện là IgG có chiều dài đầy đủ. Phương pháp biểu hiện trên thực khuẩn này để phân lập kháng thể người được mô tả, ví dụ trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 5.223.409, 5.403.484, 5.571.698, 5.427.908, 5.580.717, 5.969.108, 6.172.197, 5.885.793; 6.521.404; 6.544.731; 6.555.313; 6.582.915 và 6.593.081. Kháng thể có thể được kiểm tra thêm về khả năng liên kết của chúng với phức hợp HLA/neoantigen hoặc chỉ với neoantigen.

Việc điều chế kháng nguyên sinh miễn dịch và tạo kháng thể đơn dòng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bất kỳ kỹ thuật thích hợp nào, chẳng hạn như sản xuất

protein tái tổ hợp hoặc bằng cách tổng hợp hóa học các peptit. Có thể cho động vật sử dụng kháng nguyên gây miễn dịch dưới dạng protein tinh chế, hoặc hỗn hợp protein bao gồm toàn bộ tế bào hoặc phần chiết mô hoặc tế bào, hoặc kháng nguyên có thể được tạo *de novo (mới)* trong cơ thể động vật từ các axit nucleic mã hóa kháng nguyên nói trên hoặc một phần của nó.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt cũng có thể có nguồn gốc từ các kháng thể được mô tả trong tài liệu này. Miền liên kết kháng nguyên bao gồm kháng thể đơn chuỗi, mảnh Fab, mảnh Fv, mảnh Fv đơn chuỗi (scFv), miền VHH, VH, VL, giàn giáo thay thế (ví dụ: miền liên kết kháng nguyên không phải kháng thể), mảnh kháng thể hóa trị hai như mảnh (Fab)2′, các mảnh F(ab′), Fvs liên kết đisulfua (sdFv), các intrabody, minibody, diabody, triabody và decabody.

Kháng thể đặc hiệu đôi và đa hiệu liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt, và kháng nguyên thứ hai có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết. Kháng nguyên thứ hai có thể là phức hợp thụ thể tế bào T (phức hợp TCR). Kháng nguyên thứ hai có thể là CD3 trong phức hợp TCR. Kháng thể đặc hiệu đôi và đa hiệu liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt theo sáng chế, và kháng nguyên thứ hai có thể được kiến tạo thành định dạng đa trị bất kỳ bằng cách dùng định dạng miền liên kết kháng nguyên bất kỳ đã biết liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt và kháng nguyên thứ hai. Miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được tiếp hợp với một hoặc nhiều miền Fc hoặc mảnh của nó, hoặc tiếp hợp tùy ý với các giàn giáo khác, chẳng hạn như các phần kéo dài thời gian bán thải bao gồm albumin, PEG hoặc transferrin.

Kháng thể đa hiệu liên kết đặc hiệu với hai hoặc nhiều neoantigen tuyến tiền liệt có thể đem đến lợi ích về cải thiện tính đặc hiệu trong việc nhắm đích tế bào khối u biểu hiện neoantigen tuyến tiền liệt.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được kiến tạo thành kháng thể đa hiệu có chiều dài đầy đủ được tạo ra bằng cách trao đổi nhánh Fab, trong đó các thay thế được đưa vào hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thúc đẩy

trao đổi nhánh Fab *trong ống nghiệm*. Trong các phương pháp, hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu được kiến tạo để có một số thay thế nhất định tại miền CH3 làm tăng cường tính bền dị đime; các kháng thể được ủ cùng nhau trong các điều kiện khử đủ để cho phép các xystein trong vùng bản lề trải qua quá trình isome hóa liên kết đisulfua; từ đó tạo ra kháng thể đặc hiệu đôi bằng cách trao đổi nhánh Fab. Các điều kiện ủ nuôi cấy có thể được khôi phục lại tình trạng không khử. Ví dụ về các chất khử có thể được sử dụng là 2-mercaptoetylamin (2-MEA), đithiothreitol (DTT), đithioerythritol (DTE), glutathion, tris(2-carboxyetyl)phosphin (TCEP), L-xystein và beta-mercaptoetanol, tốt nhất là chất khử được chọn từ nhóm bao gồm: 2- mercaptoetylamin, đithiothreitol và tris(2-carboxyetyl)phosphin. Ví dụ, có thể ủ trong ít nhất 90 phút trong nhiệt độ ít nhất bằng 20 °C với sự có mặt của ít nhất 25 mM 2-MEA hoặc với sự có mặt của ít nhất 0,5 mM đithiothreitol với độ pH bằng từ 5-8, ví dụ với độ pH bằng 7,0 hoặc độ pH bằng 7,4.

Đột biến CH3 có thể được sử dụng bao gồm các công nghệ như đột biến Knob-in-Hole (Genentech), đột biến phân tử có thể ghép tĩnh điện (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), kháng thể Strand Exchange Engineered Domain (Miền kiến tạo trao đổi sợi - SEEDbody) (EMD Serono), đột biến Duobody® (Genmab) và các đột biến bất đối xứng khác (ví dụ: Zymeworks).

Đột biến Knob-in-hole được bộc lộ, ví dụ như trong WO1996/027011 và bao gồm các đột biến trên giao diện của vùng CH3, trong đó axit amin có mạch bên nhỏ (lỗ) được đưa vào vùng CH3 thứ nhất và axit amin có mạch bên lớn chuỗi bên (đầu núm) được đưa vào vùng CH3 thứ hai, dẫn đến tương tác ưu tiên giữa vùng CH3 thứ nhất và vùng CH3 thứ hai. Đột biến vùng CH3 điển hình tạo thành đầu núm và lỗ là T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S và T366W/T366S_L368A_Y407V.

Sự hình thành dị đime chuỗi nặng có thể được thúc đẩy bằng các tương tác tĩnh điện bằng cách thay thế đơn phân tích điện dương trên vùng CH3 thứ nhất và đơn phân tích điện âm trên vùng CH3 thứ hai như được mô tả trong US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 hoặc US2011/0123532.

Các đột biến bất đối xứng khác có thể được sử dụng để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chuỗi nặng là L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F,

Y407A/T366A_K409F, hoặc T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W như được mô tả trong US2012/0149876 hoặc US2013/0195849 (Zymeworks).

Đột biến SEEDbody liên quan đến việc thay thế đơn phân IgG chọn lọc bằng đơn phân IgA để thúc đẩy quá trình dị đime hóa chuỗi nặng như được mô tả trong US20070287170.

Các đột biến điển hình khác có thể được dùng là R409D_K370E/D399K_E357K, S354C_T366W/Y349C_ T366S_L368A_Y407V, Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E, L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/ E356K, K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K như được sử dụng trong WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954, WO2013096291 và US2018/0118849.

Đột biến Duobody® (Genmab) được bộc lộ, ví dụ như trong US9150663 và US2014/0303356 và bao gồm các đột biến F405L/K409R, kiểu dại/F405L_R409K, T350I_K370T_F405L/K409R, K370W/K409R, D399AFGHILMNRSTVWY/K409R, T366ADEFGHILMQVY/K409R, L368ADEGHNRSTVQ/K409AGRH, D399FHKRQ/K409AGRH, F405IKLSTVW/K409AGRH và Y407LWQ/K409AGRH.

Cấu trúc đặc hiệu đôi hoặc đa hiệu bổ sung vào miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được hợp nhất bao gồm Globulin miễn dịch của miền biến đổi kép (DVD) (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2009/134776; DVD là các kháng thể đầy đủ chiều dài bao gồm chuỗi nặng có cấu trúc Vh1-cầu nối-VH2-CH và chuỗi nhẹ có cấu trúc Vl1-cầu nối-VL2-CL; cầu nối là tùy chọn, các cấu trúc bao gồm các miền nhị trùng hoá khác nhau để kết nối hai nhánh kháng thể với tính đặc hiệu khác nhau, chẳng hạn như cấu trúc leuxin zipper hoặc miền nhị trùng hóa colagen (Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2012/022811, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.932.448; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.833.441), hai hoặc nhiều kháng thể miền (dAb) được tiếp hợp với nhau, diabody (kháng thể đặc hiệu đôi tái tổ hợp), kháng thể chỉ có chuỗi nặng như kháng thể họ lạc đà và kháng thể họ lạc đà đã kiến tạo, Nhắm đích kép (Dual Targeting) (DT)-Ig (GSK/Domantis), Kháng thể hai trong một (Two-in-one Antibody) (Genentech), Kháng

thể đơn dòng liên kết ngang (Cross-linked Mabs) (Trung tâm ung thư Karmanos), mAb2 (F-Star) và CovX-body (CovX/Pfizer), Đặc hiệu đôi giống IgG (IgG-like Bispecific) (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) và BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) và TvAb (Roche), Dung hợp ScFv/Fc (Viện hàn lâm - Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), Công nghệ tái nhắm đích ái lực kép (Dual Affinity Retargeting Technology) (Fc-DART) (MacroGenics) và Dual(ScFv)$_2$-Fab (Trung tâm nghiên cứu quốc gia về y học kháng thể--Trung Quốc), Dual-Action hoặc Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), Đặc hiệu đôi thể lưỡng trị (Bivalent Bispecific) (Biotecnol) và Fab-Fv (UCB-Celltech). Các kháng thể gốc ScFv, diabody và kháng thể miền bao gồm nhưng không giới hạn ở Bispecific T Cell Engager (Thành phần gắn kết tế bào T đặc hiệu đôi) (BiTE) (Micromet), Tandem Diabody (Diabody kép) (Tandab) (Affimed), Dual Affinity Retargeting Technology (Công nghệ tái nhắm đích ái lực kép) (DART) (MacroGenics), Single-chain Diabody (Diabody đơn chuỗi) (Academic), TCR-like Antibodies (Kháng thể giống TCR) (AIT, ReceptorLogics), Human Serum Albumin ScFv Fusion (Dung hợp ScFv albumin huyết thanh người) (Merrimack) và COMBODY (Epigen Biotech), nanobody nhắm đích kép (Ablynx), kháng thể miền chỉ có chuỗi nặng nhắm đích kép.

Giàn giáo thay thế

Giàn giáo thay thế (còn được gọi là chất bắt chước kháng thể) liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được tạo ra bằng các giàn giáo khác nhau đã biết đến trong ngành và được mô tả trong tài liệu này. Giàn giáo thay thế có thể là monobody, được thiết kế để hợp nhất miền fibronectin loại III (Fn3) của fibronectin hoặc tenascin làm giàn giáo protein (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.673.901; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.348.584) hoặc các miền FN3 tổng hợp như tencon như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2010/0216708 và Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2010/0255056. Các giàn giáo thay thế bổ sung bao gồm Adnectin™, iMab, Anticalin®, EETI-II/AGRP, miền Kunitz, aptamer (phân tử nhỏ có khả năng liên kết với các phân tử khác) peptit thioređoxin, Affibody®, DARPin, Affilin, Tetranectin, Fynomer và Avimer. Giàn giáo thay thế là các khung polypeptiđic đơn chuỗi chứa lõi có cấu trúc cao được liên kết với các miền thay đổi có khả năng dung nạp cấu hình cao, cho phép phần chèn, đứt đoạn hoặc các thay thế khác trong miền thay đổi. Các

thư viện đưa tính đa dạng vào một hoặc nhiều miền thay đổi, và trong một số trường hợp đối với lõi có cấu trúc, có thể được tạo ra bằng các quy trình đã biết và thư viện tạo thành có thể được sàng lọc để liên kết với neoantigen theo sáng chế, và chất kết dính đã xác định có thể được đặc trưng thêm cho tính đặc hiệu của chúng bằng các phương pháp đã biết. Giàn giáo thay thế có thể có nguồn gốc từ Protein A, cụ thể là miền Z của nó (affibody), ImmE7 (protein miễn dịch), BPTI/APPI (miền Kunitz), protein liên kết Ras AF-6 (miền PDZ), charybdotoxin (Độc tố bọ cạp), CTLA-4, Min-23 (knottin), lipocalin (anticalin), neokarzinostatin, miền fibronectin, miền lặp lại liên ứng ankyrin hoặc thioređoxin (Skerra, A., "Giàn giáo không phải kháng thể thay thế để nhận dạng phân tử," *Curr. Opin.* Biotechnol. (Quan điểm hiện nay về Công nghệ sinh học) 18:295-304 (2005); Hosse và cộng sự, "Thế hệ giàn giáo biểu hiện protein mới để nhận biết phân tử," *Protein Sci.* (*Khoa học về Protein*) 15:14-27 (2006); Nicaise và cộng sự, "Truyền ái lực bằng việc ghép CDR trên giàn giáo Globulin nonimmuno," *Protein Sci.* (*Khoa học về Protein*) 13:1882-1891 (2004); Nygren và Uhlen, "Giàn giáo để kiến tạo vị trí liên kết mới trong protein," *Curr. Opin. Struc. Biol.* (*Sinh học phân tử và tế bào*). 7:463-469 (1997).

Thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR)

CAR có thể được tạo ra để liên kết phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt bằng cách hợp nhất miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt với miền ngoại bào của CAR. CAR là thụ thể được kiến tạo về mặt di truyền. Những thụ thể đã kiến tạo này có thể dễ dàng được chèn vào và biểu hiện bởi tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào T theo các kỹ thuật đã biết trong ngành. Với CAR, một thụ thể có thể được lập trình để vừa nhận dạng kháng nguyên đặc hiệu, vừa hoạt hóa tế bào miễn dịch khi liên kết với kháng nguyên đó để tấn công và tiêu diệt tế bào mang kháng nguyên đó. Khi những kháng nguyên này tồn tại trên tế bào khối u, tế bào miễn dịch biểu hiện CAR có thể nhắm đích và tiêu diệt tế bào khối u.

CAR thường bao gồm miền ngoại bào liên kết kháng nguyên (ví dụ: phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt), cầu nối tùy chọn, miền xuyên màng và miền dung dịch bào tương bao gồm miền đồng kích thích và/hoặc miền phát tín hiệu.

Vùng ngoại bào của CAR có thể chứa polypeptit bất kỳ liên kết đặc hiệu với kháng nguyên mong muốn (ví dụ: neoantigen tuyến tiền liệt). Miền ngoại bào có thể bao gồm scFv, một phần của kháng thể hoặc giàn giáo thay thế. CAR cũng có thể được kiến tạo để liên kết hai hoặc nhiều kháng nguyên mong muốn có thể được bố trí nối đuôi nhau và được tách riêng bằng trình tự cầu nối. Ví dụ: một hoặc nhiều kháng thể miền, scFv, kháng thể llama VHH hoặc các mảnh kháng thể chỉ có VH khác mà có thể được trình bày nối đuôi nhau thông qua cầu nối để cung cấp tính đặc hiệu đôi hoặc tính đa hiệu đối với CAR.

Miền xuyên màng của CAR có thể bắt nguồn từ miền xuyên màng của CD8, chuỗi alpha, beta hoặc zeta của thụ thể tế bào T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CDI la, CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137), 4-1 BBL, GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD1 9, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R a, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI la, LFA-1, ITGAM, CDI lb, ITGAX, CDI lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD1 8, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Xúc giác), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, và/hoặc NKG2C.

Miền đồng kích thích nội bào của CAR có thể có nguồn gốc từ miền nội bào của một hoặc nhiều phân tử đồng kích thích. Phân tử đồng kích thích là phân tử bề mặt tế bào phổ biến khác với thụ thể kháng nguyên hoặc thụ thể Fc cung cấp tín hiệu thứ hai cần thiết để hoạt hóa và thực hiện chức năng hiệu quả của lympho bào T khi liên kết với kháng nguyên. Các miền đồng kích thích điển hình có thể được dùng trong CAR là miền nội bào của 4-1BB, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX40), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM, BTLA, GITR, CD226, HVEM và ZAP70.

Miền phát tín hiệu nội bào của CAR có thể bắt nguồn từ các miền phát tín hiệu của, ví dụ như CD3ζ, CD3ε, CD22, CD79a, CD66d, CD39 DAP10, DAP12, chuỗi

gamma I của thụ thể epsilon Fc (FCER1G), FcR β, CD3δ, CD3γ, CD5, CD226 hoặc CD79B. "**Miền phát tín hiệu nội bào**" chỉ một phần của polypeptit CAR tham gia chuyển thông tin liên kết CAR hiệu quả với kháng nguyên đích vào bên trong tế bào thực thi miễn dịch để tạo chức năng của tế bào thực thi, ví dụ: hoạt hóa, sản xuất cytokin, tăng sinh và hoạt tính gây độc tế bào, bao gồm việc phóng thích yếu tố gây độc tế bào đến tế bào đích liên kết với CAR hoặc các đáp ứng tế bào khác được tạo ra sau khi kháng nguyên liên kết với vùng CAR ngoại bào.

Cầu nối tùy chọn của CAR được đặt giữa miền ngoại bào và miền xuyên màng có thể là polypeptit có chiều dài khoảng 2 đến 100 axit amin. Cầu nối có thể bao gồm các đơn phân linh hoạt như glyxin và serin để các miền protein liền kề có thể tự do di chuyển so với nhau. Các cầu nối dài hơn có thể được sử dụng khi muốn đảm bảo rằng hai miền liền kề không gây cản trở cho nhau về mặt không gian. Liên kết có thể phân chia hoặc không thể phân chia. Ví dụ về cầu nối có thể phân chia bao gồm cầu nối 2A (ví dụ T2A), cầu nối giống 2A hoặc tương đương về chức năng của nó và sự kết hợp của chúng. Cầu nối cũng có thể bắt nguồn từ vùng bản lề hoặc một phần của vùng bản lề này trong globulin miễn dịch bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về cầu nối bao gồm một phần của chuỗi CD8α ở người, một phần miền ngoại bào của CD28, thụ thể FcγRIIIa, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, bản lề Ig hoặc mảnh chức năng của nó.

Có thể sử dụng CAR điển hình, ví dụ như CAR chứa miền ngoại bào liên kết với neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế, miền xuyên màng CD8 và miền phát tín hiệu CD3ζ. Các CAR điển hình khác chứa miền ngoại bào liên kết với neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế, miền xuyên màng CD8 hoặc CD28, CD28, miền đồng kích thích 41BB hoặc OX40 và miền phát tín hiệu Cd3ζ.

CAR được tạo ra bằng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn. Miền ngoại bào liên kết với kháng nguyên mong muốn có thể có nguồn gốc từ kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được tạo ra bằng công nghệ được mô tả trong tài liệu này.

Thụ thể tế bào T (TCR)

TCR có thể được tạo ra liên kết phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt. TCR có thể được xác định dựa trên tế bào T liên kết với phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt, phân lập tế bào T và giải trình tự TCR được biểu hiện trong tế bào T. TCR đã

xác định có thể được xác định từ tế bào T αβ hoặc tế bào T γδ. TCR đã xác định có thể được kiến tạo thêm để cải thiện ái lực, độ ổn định, khả năng hòa tan hoặc đặc điểm tương tự của chúng. TCR có thể được hoàn thiện về ái lực bằng cách sử dụng công nghệ tương tự được sử dụng cho globulin miễn dịch trưởng thành ái lực. TCR có thể được biểu hiện ở dạng TCR hòa tan đã được ổn định xystein, chúng có thể được ổn định bằng cách kiến tạo các đột biến trên bề mặt tương tác α/β, ví dụ G192R trên chuỗi α và R208G trên chuỗi β. TCR cũng có thể được ổn định bằng cách kiến tạo các đơn phân xystein tạo liên kết đisulfua vào miền hằng định TCR, bằng cách đưa các đột biến vào lõi kỵ nước, chẳng hạn như ở các vị trí 11, 13,19, 21, 53, 76, 89, 91 hoặc 94 của chuỗi α, sử dụng hoán đổi miền bao gồm hoán đổi giữa các miền chuỗi V α và β, miền xuyên màng hoặc miền hằng định như được mô tả trong US7329731, US7871817B2, US7569664, US9133264, US9624292, US20120252742A1, US2016/0130319, EP3215164A1, EP3286210A1, WO2017091905A1 hoặc US9884075.

Tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR theo sáng chế

Theo sáng chế, tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR liên kết đặc hiệu với neoantigen tuyến tiền liệt của phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt là thuộc phạm vi của sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất các tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế. Theo một số phương án, các tế bào phân lập được chuyển nạp bằng CAR hoặc TCR theo sáng chế, dẫn đến sự biểu hiện cơ định của CAR hoặc TCR trên bề mặt của tế bào theo sáng chế. Tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR theo sáng chế có thể được kiến tạo thêm để biểu hiện một hoặc nhiều phân tử đồng kích thích. Các phân tử đồng kích thích điển hình là CD28, ICOS, LIGHT, GITR, 4-1BB và OX40. Tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR theo sáng chế có thể được kiến tạo thêm để tạo ra một hoặc nhiều cytokin hoặc chemokin hoặc chất trung gian tiền viêm, chẳng hạn như TNFα, IFNγ, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17 hoặc IL-21. Tế bào có thể bị bất hoạt lôcut TCR nội sinh và/hoặc lôcut HLA bằng cách sử dụng công nghệ chỉnh sửa gen đã biết. Theo một số phương án, tế bào bao gồm CAR hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), lympho bào T gây độc tế bào (CTL), tế bào T điều hòa (Treg), tế bào gốc phôi người, tế bào dòng bạch huyết, tế bào tiền thân tế bào T, tế bào gốc đa năng hoặc tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPSC) mà từ đó tế bào bạch huyết có thể được biệt hóa.

Theo một số phương án, tế bào phân lập chứa CAR hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T. Tế bào T có thể là tế bào T bất kỳ, chẳng hạn như tế bào T được nuôi cấy, ví dụ: tế bào T sơ cấp hoặc tế bào T từ dòng tế bào T được nuôi cấy, ví dụ: Jurkat, SupT1, v.v., hoặc tế bào T thu được từ động vật có vú. Nếu thu được từ động vật có vú, tế bào T có thể thu được từ bất kỳ nguồn nào, bao gồm tủy xương, máu, hạch bạch huyết, tuyến ức, các mô hoặc chất lỏng khác. Tế bào T cũng có thể được làm giàu hoặc được tinh chế. Tế bào T có thể là tế bào T người. Tế bào T có thể là tế bào T được phân lập từ người. Tế bào T có thể là loại tế bào T bất kỳ và có thể thuộc bất kỳ giai đoạn phát triển nào, bao gồm tế bào T dương tính kép $CD4^+CD8^+$, tế bào T $CD8^+$ (ví dụ: tế bào T gây độc tế bào), tế bào T trợ giúp $CD4^+$, ví dụ: tế bào Th1 và Th2, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC), bạch cầu máu ngoại vi (PBL), tế bào thâm nhiễm khối u, tế bào T trí nhớ, tế bào T non và tế bào tương tự. Tế bào T có thể là tế bào T $CD8^+$ hoặc tế bào T $CD4^+$. Tế bào T có thể là tế bào T αβ hoặc tế bào T γδ.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào NK.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T αβ.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T γδ.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là lympho bào T gây độc tế bào $CD8^+$

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào gốc phôi người.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào dòng bạch huyết.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào gốc đa năng.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPSC).

Tế bào theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách đưa vectơ virut chậm bao gồm CAR hoặc TCR mong muốn vào tế bào bằng các phương pháp đã biết. Tế bào

theo sáng chế có thể sao chép *trong cơ thể sống*, dẫn đến độ bền lâu dài mà có thể khiến việc kiểm soát khối u bền vững.

Các liên hợp với chất gây độc tế bào, thuốc, nhãn có thể phát hiện và tương tự

Các polypeptit, polypeptit khác loại và phân tử protein liên kết chúng có thể được liên hợp với chất gây độc tế bào, thuốc điều trị, nhãn có thể phát hiện và tương tự. Những phân tử đó trong tài liệu này được gọi là liên hợp miễn dịch. Liên hợp miễn dịch bao gồm neoantigen tuyến tiền liệt có thể được dùng để phát hiện, dẫn truyền tải lượng hoặc tiêu diệt tế bào biểu hiện phân tử HLA liên kết neoantigen tuyến tiền liệt. Liên hợp miễn dịch bao gồm các kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên hoặc giàn giáo thay thế liên kết đặc hiệu với phức hợp neoantigen tuyến tiền liệt hoặc neoantigen/HLA tuyến tiền liệt có thể được dùng để phát hiện, dẫn truyền tải lượng hoặc tiêu diệt tế bào biểu hiện neoantigen tuyến tiền liệt trên bề mặt của chúng trong ngữ cảnh hoặc protein lớn hoặc trong phức hợp với HLA, hoặc phát hiện neoantigen tuyến tiền liệt nội bào sau khi ly giải tế bào.

Theo một số phương án, liên hợp miễn dịch bao gồm nhãn có thể phát hiện.

Theo một số phương án, liên hợp miễn dịch bao gồm chất gây độc tế bào.

Theo một số phương án, liên hợp miễn dịch bao gồm thuốc điều trị.

Nhãn có thể phát hiện bao gồm chế phẩm có thể được trực quan hóa thông qua các phương tiện kính quang phổ, quang hóa học, hoá sinh, miễn dịch hoá học hoặc hóa học. Nhãn có thể phát hiện cũng có thể bao gồm chất gây độc tế bào, chất gây độc tế bào có thể bao gồm nhãn có thể phát hiện.

Các ví dụ về nhãn có thể được phát hiện bao gồm các đồng vị phóng xạ, hạt từ tính, hạt kim loại, hạt keo, thuốc nhuộm huỳnh quang, thuốc thử giàu electron, enzym (ví dụ, như thường được sử dụng trong ELISA), biotin, digoxigenin, bán kháng nguyên, phân tử huỳnh quang, phân tử phát quang hóa học, chất nhuộm huỳnh quang, nhóm huỳnh quang, chất dập tắt huỳnh quang, phân tử được nhuộm màu, đồng vị phóng xạ, chất tán sắc, aviđin, streptaviđin, protein A, protein G, kháng thể hoặc mảnh của nó, polyhistiđin, Ni^{2+}, nhãn Flag, nhãn myc, kim loại nặng, enzym, phosphataza kiềm, peroxyđaza, luciferase, chất cho/chất nhận electron, este acridinium, và chất nền đo màu.

Nhãn có thể được phát hiện có thể tự phát ra tín hiệu, như khi nhãn có thể được phát hiện là đồng vị phóng xạ. Trong các trường hợp khác, nhãn có thể được phát hiện phát ra tín hiệu do được trường bên ngoài kích thích.

Các ví dụ về đồng vị phóng xạ có thể là đồng vị phóng xạ phát ra γ, Auger, β, alpha hoặc positron. Các ví dụ về đồng vị phóng xạ bao gồm ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{19}F, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{60}Co, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{75}Br, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{90}Sr, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{115}In, $^{123}1$, $^{124}1$, ^{125}I, $^{131}1$, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{226}Ra, ^{225}Ac và ^{227}Ac.

Các ví dụ về nguyên tử kim loại là các kim loại có nguyên tử số lớn hơn 20, như nguyên tử canxi, nguyên tử scanđi, nguyên tử titan, nguyên tử vanađi, nguyên tử crom, nguyên tử mangan, nguyên tử sắt, nguyên tử coban, nguyên tử niken, nguyên tử đồng, nguyên tử kẽm, nguyên tử gallium, nguyên tử germani, nguyên tử arsen, nguyên tử selen, nguyên tử brom, nguyên tử kripton, nguyên tử rubiđi, nguyên tử stronti, nguyên tử ytri, nguyên tử ziricon, nguyên tử niobi, nguyên tử molypđen, nguyên tử tecneti, nguyên tử ruteni, nguyên tử rođi, nguyên tử palladi, nguyên tử bạc, nguyên tử cađimi, nguyên tử inđi, nguyên tử thiếc, nguyên tử antimon, nguyên tử telua, nguyên tử iot, nguyên tử xenon, nguyên tử xesi, nguyên tử bari, nguyên tử lantan, nguyên tử hafini, nguyên tử tantan, nguyên tử vonfram, nguyên tử rheni, nguyên tử osmium, nguyên tử bạch kim, nguyên tử bạch kim, nguyên tử vàng, nguyên tử vàng, nguyên tử radium, nguyên tử actinium, nguyên tử cerium, nguyên tử praseodymium, nguyên tử neodymium, nguyên tử prododium, nguyên tử samomet, nguyên tử samopium, nguyên tử samopium, atomium, atmium nguyên tử, nguyên tử protactinium, nguyên tử urani, nguyên tử neptunium, nguyên tử plutonium, nguyên tử Mỹ, nguyên tử curium, nguyên tử berkelium, nguyên tử california, nguyên tử einsteinium, nguyên tử fermium, mendelevium.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại kiềm thổ có nguyên tử số lớn hơn hai mươi.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là lantanoit.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là actini.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại chuyển tiếp.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại kém.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là nguyên tử vàng, nguyên tử bismuth, nguyên tử tantan, nguyên tử gađolini.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại có nguyên tử số từ 53 (tức iot) đến 83 (tức bismuth).

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại phù hợp để tạo ảnh cộng hưởng từ.

Nguyên tử kim loại có thể là ion kim loại ở dạng trạng thái oxy hóa +1, +2, hoặc +3, như Ba^{2+}, Bi^{3+}, Cs^{+}, Ca^{2+}, Cr^{2+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Co^{2+}, Co^{3+}, Cu^{+}, Cu^{2+}, Cu^{3+}, Ga^{3+}, Gd^{3+}, Au^{+}, Au^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, F^{3+}, Pb^{2+}, Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{7+}, Hg^{2+}, Ni^{2+}, Ni^{3+}, Ag^{+}, Sr^{2+}, Sn^{2+}, Sn^{4+}, và Zn^{2+}. Nguyên tử kim loại có thể bao gồm oxit kim loại, như oxit sắt, oxit mangan, oxit gađolini.

Thuốc nhuộm phù hợp bao gồm bất kỳ thuốc nhuộm nào có bán trên thị trường như, ví dụ thuốc nhuộm 5(6)-carboxyfluorescein, IRDye 680RD maleimide hoặc IRDye 800CW, reni polypyridyl, và tương tự.

Nhóm huỳnh quang phù hợp là isothioxyanat chất nhuộm huỳnh quang (FITC), thiosemicarbazit chất nhuộm huỳnh quang, rođamin, Texas Red, CyDye (ví dụ, Cy3, Cy5, Cy5.5), Alexa Fluor (ví dụ, Alexa488, Alexa555, Alexa594; Alexa647), thuốc nhuộm huỳnh quang hồng ngoại gần (NIR) (700-900 nm), và thuốc nhuộm carboxyanin và aminostyryl.

Các liên hợp miễn dịch bao gồm nhãn có thể phát hiện có thể được sử dụng làm chất tạo ảnh.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là thuốc hóa trị liệu, thuốc, chất ức chế tăng trưởng, độc tố (ví dụ, độc tố hoạt tính enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc các mảnh của nó), hoặc đồng vị phóng xạ (ví dụ, liên hợp phóng xạ).

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là daunomyxin, đoxorubixin, methotrexat, vindesin, độc tố vi khuẩn như độc tố bạch hầu, rixin, geldanamycin, maytansinoid hoặc calicheamicin. Chất gây độc tế bào có thể gây ra tác dụng gây độc tế bào và kìm tế bào bằng các cơ chế bao gồm liên kết tubulin, liên kết DNA, hoặc ức chế topoisomeraza.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào được liên hợp với độc tố hoạt tính enzym, như chuỗi A bệnh bạch hầu, các mảnh hoạt tính không liên kết của độc tố bạch hầu, chuỗi A ngoại độc tố (từ Pseudomonas aeruginosa), chuỗi A rixin, chuỗi A abrin, chuỗi A modeccin, alpha-sarcin, protein Aleurites fordii, protein dianthin, protein

Phytolaca americana (Thương lục Mỹ) (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế từ mướp đắng, curcin, crotin, chất ức chế từ cỏ bồ hòn, gelonin, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin, và tricothecene.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là chất đồng vị phóng xạ như ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y, và ^{186}Re.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là dolastatin hoặc chất dẫn xuất và chất tương tự peptit dolostatin, auristatin hoặc monometyl auristatin phenylalanin. Các đơn phân ví dụ được công bố trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5.635.483 và 5.780.588. Dolastatin và auristatin đã được chứng minh là can thiệp vào động lực học vi ống, thủy phân GTP, và phân chia tế bào và hạt nhân (Woyke và cộng sự (2001) Antimicrob Agents and Chemother (Thuốc ức chế chống vi ống và hóa học trị liệu). 45(12):3580-3584) và có hoạt động kháng ung thư và kháng nấm. Gốc thuốc dolastatin hoặc auristatin có thể được gắn vào kháng thể của sáng chế qua đầu N (amino) hoặc đầu C (carboxyl) của gốc thuốc peptit (WO02/088172), hoặc qua bất kỳ xystein nào được kiến tạo vào kháng thể.

Liên hợp miễn dịch có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết.

Trong một số phương án, nhãn có thể được phát hiện được tạo phức hợp với chất tạo chelat.

Nhãn có thể phát hiện, chất gây độc tế bào hoặc thuốc điều trị có thể được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với polypeptit, polypeptit khác loại hoặc phân tử protein liên kết với polypeptit hoặc polypeptit khác loại thông qua cầu nối. Cầu nối phù hợp đã biết trong ngành và bao gồm, ví dụ, nhóm giả, cầu nối không phenol (chất dẫn xuất của N-succimiđyl-benzoat; đođecaborat), gốc tạo chelat của chất tạo chelat vòng lớn và không vòng, như chất dẫn xuất của 1,4,7,10-tetraazaxyclođođexan-1,4,7,10,axit tetraaxetic (DOTA), chất dẫn xuất của axit đietylentriaminpentaaxetic (DTPA), chất dẫn xuất của axit S-2-(4-Isothioxyanatobenzyl)-1,4,7-triazaxyclononan-1,4,7-triacetic (NOTA) và chất dẫn xuất của axit 1,4,8,11-tetraazaxyclođoxeđan-1,4,8,11-tetraaxetic (TETA), N-succinimiđyl-3-(2-pyriđylđithiol) propionat (SPDP), iminothiolan (IT), chất dẫn xuất hai chức năng của imiđoeste (như đimetyl adipimiđat HCl), este hoạt tính (như đisucxinimiđyl suberat), alđehyt (như glutaralđehyt), hợp chất bis-azido (như bis(p-aziđobenzoyl)hexaneđiamin), chất dẫn xuất bis-điazoni (như bis-(p-điazonibenzoyl)-etylenđiamin), điisocyanates (như toluen 2,6-điisoxyanat), và hợp

chất bis-flo hoạt tính (như 1,5-điflo-2,4-đinitrobenzen) và gốc tạo chelat khác. Cầu nối peptit phù hợp đã được biết đến rộng rãi.

Phương pháp điều trị, sử dụng và cho dùng

Nhiều phân tử khác nhau theo sáng chế có thể được sử dụng để đưa neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế vào đối tượng, ví dụ như polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit, polypeptit khác loại, vectơ, virut tái tổ hợp và vacxin theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng. Nhiều phân tử khác nhau theo sáng chế có thể được sử dụng để đưa neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế vào đối tượng, ví dụ như polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit, polypeptit khác loại, vectơ, virut tái tổ hợp và vacxin theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng. Phân tử protein liên kết đặc hiệu với neoantigen tuyến tiền liệt theo sáng chế hoặc phức hợp neoantigen/HLA tuyến tiền liệt theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Neoantigen ung thư tuyến tiền liệt được xác định trong tài liệu này hiện diện với tần suất ít nhất khoảng 1 % trở lên, khoảng 2 % trở lên, khoảng 3 % trở lên, khoảng 4 % trở lên, khoảng 5 % trở lên, khoảng 6 % trở lên, khoảng 7 % trở lên, khoảng 8 % trở lên, khoảng 9 % trở lên, khoảng 10 % trở lên, khoảng 11 % trở lên, khoảng 12 % trở lên, khoảng 13 % trở lên, khoảng 14 % trở lên, khoảng 15 % trở lên, khoảng 16 % trở lên khoảng 17 % trở lên, khoảng 18 % trở lên, khoảng 19 % trở lên, khoảng 20 % trở lên, khoảng 21 % trở lên, khoảng 22 % trở lên, khoảng 23 % trở lên, khoảng 24 % trở lên, khoảng 25 % trở lên, khoảng 26 % trở lên, khoảng 27 % trở lên, khoảng 28 % trở lên, khoảng 29 % trở lên, khoảng 30 % trở lên, khoảng 35 % trở lên, khoảng 40 % trở lên, khoảng 45 % trở lên, khoảng 50 % trở lên, khoảng 55 % trở lên, khoảng 60 % trở lên, khoảng 65 % trở lên hoặc khoảng 70 % trở lên trong nhóm đối tượng mắc ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của một hoặc nhiều vacxin theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin theo sáng chế để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin theo sáng chế để điều chế chế phẩm dược điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin theo sáng chế để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của một hoặc nhiều chế phẩm dược theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rAd26 theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rMVA theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rGAd theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rGAd20 theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rCh20 theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rAd26 theo sáng chế và rMVA theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm rGAd20 theo sáng chế và rMVA theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm polypeptit khác loại theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm polynucleotit khác loại theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm polynucleotit theo sáng chế.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm polypeptit theo sáng chế.

"**Ung thư tuyến tiền liệt**" có nghĩa là bao gồm tất cả các loại tăng trưởng ung thư bên trong tuyến tiền liệt hoặc quá trình gây bệnh ung thư, các mô di căn hoặc tế bào, mô hay cơ quan bị biến đổi ác tính, không kể loại mô bệnh học hoặc giai đoạn xâm lấn.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư biểu mô tuyến.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt di căn. Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt đã di căn đến trực tràng, hạch bạch huyết, xương hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc hoặc tái phát.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt nhạy cảm với liệu pháp loại bỏ anđrogen.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt không nhạy cảm với liệu pháp loại bỏ anđrogen.

Theo một số phương án, đối tượng là bệnh nhân điều trị lần đầu.

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị bằng liệu pháp loại bỏ anđrogen.

Theo một số phương án, đối tượng có mức kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) cao. Đối tượng có PSA cao khi mức này thường khoảng ≥ 4,0 ng/mL. Trong một số trường hợp, PSA ở mức cao có thể chỉ mức ổn định ≥ 3,0 ng/mL. Mức PSA cũng có thể được so sánh với mức sau khi thực hiện liệu pháp loại bỏ anđrogen.

Các liệu pháp loại bỏ anđrogen bao gồm abirateron, ketoconazol, enzalutamit, galeteron, ARN-509 và orteronel (TAK-700) hoặc thủ thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rAd26 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; theo đó, điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; theo đó, điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd20 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; theo đó, điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin

thứ nhất bao gồm rAd26 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; theo đó, ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; theo đó, ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd20 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; theo đó, ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rAd26 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó, nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó, nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd20 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA

theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó, nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rAd26 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, trong đó rAd26 và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, trong đó rGAd và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203,

205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd20 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó điều trị ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, trong đó rGAd20 và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rAd26 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, trong đó

rAd26 và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, trong đó rGAd và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403,

404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd20 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, trong đó rGAd20 và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rAd26 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, trong đó rAd26 và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203,

205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, trong đó rGAd và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ nhất bao gồm rGAd20 theo sáng chế để tạo mồi cho đáp ứng miễn dịch; và bước cho đối tượng dùng một lượng miễn dịch hữu hiệu của vacxin thứ hai bao gồm rMVA theo sáng chế để tăng cường đáp ứng miễn dịch; từ đó nâng cao đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, trong đó

rGAd20 và rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 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, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 379, 381, 383, 385, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446 hoặc 447 hoặc các mảnh của nó.

Theo một số phương án, đối tượng bị nghi mắc hoặc bị nghi tiến triển bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Vacxin theo sáng chế thường có thể được sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc tiêm dưới da. Tuy nhiên, các phương thức sử dụng khác như trong tĩnh mạch, trên da, trong da hoặc ở mũi cũng có thể được dự kiến sử dụng. Có thể dùng kim tiêm để tiêm vacxin trong cơ. Giải pháp thay thế là sử dụng dụng cụ tiêm không kim để sử dụng chế phẩm (ví dụ như sử dụng Biojector (TM)) hoặc bột đông khô chứa vacxin.

Đối với tiêm trong tĩnh mạch, trên da hoặc dưới da, hoặc tiêm tại vị trí bệnh, vector có thể ở dạng dung dịch nước chấp nhận trong sử dụng đường tiêm, không chứa pyrogen và có độ pH, tính đẳng trương và độ ổn định phù hợp. Những người có trình độ trong ngành có thể điều chế tốt dung dịch phù hợp bằng cách sử dụng, ví dụ: các chất vận chuyển đẳng trương như Chất tiêm natri clorua, Chất tiêm Ringer, Chất tiêm Ringer đã lactat. Chất bảo quản, chất ổn định, chất đệm, chất chống oxy hóa và/hoặc bao gồm các chất phụ gia khác theo yêu cầu. Chế phẩm giải phóng chậm cũng có thể được sử dụng.

Thông thường, việc sử dụng sẽ có mục đích phòng ngừa để tạo đáp ứng miễn dịch chống lại neoantigen tuyến tiền liệt trước khi tiến triển các triệu chứng của ung thư tuyến tiền liệt.

Vacxin theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng, tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Lượng vắc-xin để tạo đáp ứng miễn dịch có thể phát hiện được xác định là "**liều lượng miễn dịch hữu hiệu**". Vacxin theo sáng chế có thể tạo đáp ứng miễn dịch thể dịch cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Theo phương án điển hình, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Lượng sử dụng thực tế, tỷ lệ và khoảng thời gian sử dụng sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh đang được điều trị. Việc kê đơn điều trị, ví dụ như quyết định về liều lượng, v.v., là trách nhiệm của bác sĩ đa khoa và các bác sĩ y khoa khác, và thường tính đến chứng rối loạn được điều trị, tình trạng của từng bệnh nhân, vị trí dẫn truyền thuốc, phương pháp cho dùng và những yếu tố khác mà các bác sĩ (chuyên gia) đã biết đến.

Theo một phác đồ điển hình, vectơ vi rút adeno được sử dụng (ví dụ: trong cơ) với thể tích trong khoảng từ 100 µL đến khoảng 10 ml chứa nồng độ khoảng 10^4 đến 10^{12} hạt virut/ml. Vectơ vi rút adeno có thể được sử dụng với thể tích trong khoảng từ 0,25 đến 1,0 ml, chẳng hạn như ở thể tích 0,5 ml.

Vi rút adeno có thể được sử dụng với số lượng khoảng 10^9 đến khoảng 10^{12} hạt virut (vp) cho đối tượng là người trong một lần sử dụng, thông thường hơn là số lượng khoảng 10^{10} đến khoảng 10^{12} vp.

Theo một phác đồ điển hình, rMVA theo sáng chế được sử dụng (ví dụ: trong cơ) với thể tích từ khoảng 100 µl đến khoảng 10 ml dung dịch nước muối chứa liều lượng khoảng $1x10^7$ $TCID_{50}$ đến $1x10^9$ $TCID_{50}$ (Liều lây nhiễm nuôi cấy mô 50 %) hoặc Inf.U. (Đơn vị lây nhiễm). rMVA có thể được sử dụng với thể tích từ 0,25 đến 1,0 ml.

Chế phẩm tăng cường có thể được sử dụng hai hoặc nhiều lần, vài tuần hoặc vài tháng sau khi sử dụng chế phẩm tạo mồi, ví dụ khoảng 1 hoặc 2 tuần hoặc 3 tuần, hoặc 4 tuần, hoặc 6 tuần, hoặc 8 tuần, hoặc 12 tuần, hoặc 16 tuần, hoặc 20 tuần, hoặc 24 tuần, hoặc 28 tuần, hoặc 32 tuần hoặc một đến hai năm sau khi sử dụng chế phẩm tạo mồi. Chế phẩm tăng cường bổ sung có thể được sử dụng từ 6 tuần đến 5 năm sau bước tăng cường (b), chẳng hạn như 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 tuần, hoặc 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 tháng, hoặc 2, 3, 4 hoặc 5 năm sau lần cấy truyền tăng cường ban đầu. Bước tăng cường tiếp theo (c) có thể tùy chọn được lặp lại một hoặc nhiều lần nếu cần.

Tổ hợp neoantigen tuyến tiền liệt đối với liệu pháp vacxin

Neoantigen đã xác định được mô tả trong tài liệu này có thể còn được xác nhận và được ưu tiên đưa vào vắc-xin ung thư tuyến tiền liệt tổng hợp. Các yếu tố cân nhắc khi đưa vào là, ví dụ như biểu hiện cao hơn trong mô ung thư tuyến tiền liệt so với mô tuyến tiền liệt bình thường và các mô bình thường khác (ví dụ: gan, thận, tuyến tụy, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tuyến vú, kết tràng, dạ dày, cơ xương và phổi) hoặc biểu hiện không phát hiện trong mô bình thường, khả năng làm trung gian hoạt hóa tế bào $CD8^+$ T của neoantigen hoặc các mảnh của chúng trong những xét nghiệm đã biết, khả năng liên kết với HLA đã cho thấy quá trình xử lý *trong cơ thể sống* và biểu hiện đến HLA của các mảnh peptit có nguồn gốc từ neoantigen, cũng như tỷ lệ hiện hành đầy đủ ở đối tượng mắc ung thư tuyến tiền liệt.

Thông qua quá trình xác nhận, 41 neoantigen (các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177) được xác định là đặc biệt hữu ích để đưa vào vacxin ung thư tuyến tiền liệt dựa trên mức biểu hiện của chúng, tỷ lệ hiện hành và tính sinh miễn dịch *trong ống nghiệm*. Dự kiến là bất kỳ tổ hợp gồm 41 neoantigen nào cũng có thể được dùng để tạo vacxin ung thư tuyến tiền liệt mà có thể được đưa vào đối tượng thông qua chất vận chuyển dẫn truyền bất kỳ có sẵn và ở dạng bất kỳ có sẵn, chẳng hạn như peptit, ADN, ARN, đơn vị sao chép hoặc sử dụng phương pháp truyền virut. 41 neoantigen này có thể được hợp thể vào polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại theo thứ tự neoantigen bất kỳ, và thứ tự neoantigen đó có thể khác nhau giữa các lựa chọn dẫn truyền khác nhau. Nhìn chung, việc hợp thể các neoantigen vào thứ tự cụ thể có thể dựa trên việc tạo số lượng epitope đường nối tối thiểu bằng cách dùng các thuật toán đã biết. Thứ tự điển hình về neoantigen là thứ tự cung cấp polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623, 624, 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626 như được mô tả trong tài liệu này và trong các ví dụ.

Sáng chế đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349,

213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm polypeptit có các SEQ ID NO: 387, 388, 390, 392, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710 hoặc 711.

Theo một số phương án, vacxin có thể tạo đáp ứng miễn dịch tế bào ở đối tượng được cho dụng vacxin.

Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch tế bào là đặc hiệu kháng lại mảnh của một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 hoặc 177.

Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch tế bào là sự hoạt hóa tế bào T $CD8^+$, tế bào T $CD4^+$ hoặc tế bào T $CD8^+$ và tế bào T $CD4^+$ đặc hiệu cho vacxin, trong đó sự hoạt hóa được đánh giá bằng cách tăng sản xuất TNFα, IFNγ hoặc TNFα và IFNγ bằng tế bào T $CD8^+$, tế bào T $CD4^+$ hoặc tế bào T $CD8^+$ và tế bào T $CD4^+$.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, vị trí polyadenyl hóa, trình tự Kozak, côđon dừng, vùng tăng cường tế bào T (TCE) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, vùng khởi động bao gồm vùng khởi động CMV hoặc vùng khởi động P7.5 vaccinia.

Theo một số phương án, TCE được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 546, vùng khởi động CMV bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 628, vùng khởi động P7.5 vaccinia bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 630 và vị trí polyadenyl hóa bao gồm vị trí polyadenyl hóa hoóc-môn tăng trưởng ở bò có SEQ ID NO: 629.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 542 hoặc SEQ ID NO: 551.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 544 hoặc SEQ ID NO: 553.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ADN hoặc ARN.

Theo một số phương án, ARN là mRNA, hoặc ARN tự sao chép.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có SỐ ID TRÌNH TỰ: 542.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có SỐ ID TRÌNH TỰ: 551.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 544.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 553.

Theo một số phương án, vacxin này là virut tái tổ hợp.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ virut adeno (Ad), virut đậu mùa (poxvirus), virut kết hợp adeno (AAV) hoặc virut retro.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2, PanAd3, virut vaccinia Copenhagen (W), Virut vaccinia giảm độc lực New York (NYVAC), ALVAC, TROVAC hoặc vaccinia biến đổi Ankara (MVA).

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 713.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ hAd26.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 713, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 542, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 551, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 544, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại

có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 553, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu

của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626 để điều chế dược phẩm điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 được sử dụng ở dạng mồi.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA được sử dụng ở dạng chất tăng cường.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm trình tự polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541 hoặc 550 được sử dụng ở dạng mồi.

Theo một số phương án, vacxin bao gồm trình tự polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO 543 hoặc 552 được sử dụng ở dạng chất tăng cường.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm

bước cho đối tượng này dùng một lượng vacxin điều trị hữu hiệu bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó ở dạng mồi; và bước cho đối tượng này dùng một lượng vacxin điều trị hữu hiệu bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó ở dạng chất tăng cường; theo đó, điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325,

271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177; trong đó polypeptit khác loại thứ nhất và polypeptit khác loại thứ hai có trình tự axit amin khác biệt.

Theo một số phương án, polypeptit được trình bày theo bậc một và bậc hai.

Theo một số phương án, polypeptit được trình bày theo bậc một bao gồm polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 541 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 550.

Theo một số phương án, polypeptit được trình bày theo bậc hai bao gồm polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 543 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 552.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ADN hoặc ARN.

Theo một số phương án, ARN là mRNA, hoặc ARN tự sao chép.

Theo một số phương án, vacxin này là virut tái tổ hợp.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ virut adeno, virut đậu mùa (poxvirus), virut kết hợp adeno hoặc virut retro (retrovirus).

Theo một số phương án, polypeptit được trình bày theo bậc một được mã hóa bằng polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 542 hoặc SEQ ID NO: 551.

Theo một số phương án, polypeptit được trình bày theo bậc hai được mã hóa bằng polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 544 hoặc SEQ ID NO: 553.

Theo một số phương án, mồi bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 541 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 550.

Theo một số phương án, chất tăng cường bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 543 hoặc SỐ ID TRÌNH TỰ: 552.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541, trong đó vacxin thứ nhất là Gad20 tái tổ hợp; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550, trong đó vacxin thứ nhất là GAd20 tái tổ hợp; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541, trong đó vacxin thứ nhất là Gad20 tái tổ hợp; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng

vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550, trong đó vacxin thứ nhất là GAd20 tái tổ hợp; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624, và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541, và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550 m và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó

polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541, trong đó vacxin thứ nhất là Gad20 tái tổ hợp; và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550, trong đó vacxin thứ nhất là GAd20 tái tổ hợp; và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624 để sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư tuyến tiền liệt.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624, và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541, và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550, và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552 để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541, trong đó vacxin thứ nhất là Gad20 tái tổ hợp và vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550, trong đó vacxin thứ nhất là GAd20 tái tổ hợp, và

vacxin thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai này bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552, trong đó vacxin thứ hai là MVA tái tổ hợp để sử dụng trong việc tạo đáp ứng miễn dịch.

Theo một số phương án, đối tượng bị nghi mắc hoặc bị nghi tiến triển bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt do bác sĩ có chứng chỉ hành nghề thực hiện.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt tái phát, ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc, ung thư tuyến tiền liệt di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, đối tượng là bệnh nhân điều trị lần đầu.

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị bằng liệu pháp loại bỏ androgen.

Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng một hoặc nhiều lần cho đối tượng.

Theo một số phương án, vacxin thứ hai được sử dụng một hoặc nhiều lần cho đối tượng.

Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng trong khoảng 1-16 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 1 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 2 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 3 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 4 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 5 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 6 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 7 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 8 tuần trước khi sử dụng

vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 9 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 10 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 11 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 12 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 13 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 14 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai. Theo một số phương án, vacxin thứ nhất được sử dụng khoảng 16 tuần trước khi sử dụng vacxin thứ hai.

Theo một số phương án, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư tuyến tiền liệt tái phát, ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc, ung thư tuyến tiền liệt di căn hoặc ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng thêm phương pháp điều trị ung thư.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Vacxin theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một phương pháp điều trị ung thư bổ sung để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Phương pháp điều trị ung thư bổ sung này có thể là phẫu thuật, hóa trị, liệu pháp loại bỏ anđrogen, xạ trị, liệu pháp nhắm đích hoặc chất ức chế điểm kiểm soát, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của những phương pháp này.

Thuốc hóa trị liệu điển hình là chất alkyl hóa; nitrosourea; chất chống chuyển hóa; kháng sinh kháng khối u; plant alkyloids; taxan; chất hoóc-môn; và các chất khác như busulfan, carboplatin, clorambucil, xisplatin, xyclophosphamit, đacarbazin, ifosfamit, mecloretamin hyđroclorua, melphalan, procarbazin, thiotepa, hơi cay uraxil, 5-flouracil, 6-mercaptopurin, capecitabin, xytosin arabinosit, floxuriđin, fluđarabin, gemcitabin, methotrexat, thioguanin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, mitomycin-C, và mitoxantron, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, paclitaxel, docetaxel.

Các liệu pháp loại bỏ anđrogen điển hình gồm có abirateron axetat, ketoconazol, enzalutamit, galeteron, ARN-509 và orteronel (TAK-700) và phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn.

Xạ trị liệu có thể được sử dụng bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm xạ trị tia bên ngoài, xạ trị bên trong, xạ trị cấy ghép, xạ phẫu đích, xạ phẫu toàn thân, xạ trị và xạ trị áp sát kẽ lâu dài hoặc tạm thời. Xạ trị tia bên ngoài liên quan đến liệu pháp xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u, trong đó trường bức xạ là bức xạ cục bộ được thiết kế (ví dụ: bức xạ được chiếu đến đích hoặc cơ quan được chọn trước), hoặc xạ trị tập trung. Xạ trị tập trung có thể được chọn từ xạ phẫu đích (stereotactic radiosurgery), xạ phẫu đích phân đoạn (fractionated stereotactic radiosurgery), hoặc xạ trị điều biến liều (IMRT). Xạ trị tập trung có thể có nguồn xạ trị là chùm tia hạt (proton), cobalt-60 (photon) máy gia tốc tuyến tính (tia x) (xem, ví dụ WO 2012/177624). "Xạ trị áp sát" chỉ xạ trị được cung cấp bằng cách đưa vật chất phóng xạ được hạn chế một phần vào cơ thể tại hoặc gần khối u hoặc vị trí bị bệnh mô tăng sinh khác, và bao gồm sự phơi nhiễm với các đồng vị phóng xạ (ví dụ, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, và các đồng vị phóng xạ của Lu). Các nguồn bức xạ phù hợp để sử dụng là chất xử lý tế bào bao gồm cả chất rắn và chất lỏng. Nguồn bức xạ có thể là chất đồng vị phóng xạ, như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn rắn, I-125 làm nguồn lỏng, hoặc các chất đồng vị phóng xạ khác phát ra photon, hạt beta, bức xạ gamma, hoặc các tia trị liệu khác. Vật chất phóng xạ cũng có thể là lưu chất được làm từ dung dịch chất đồng vị phóng xạ bất kỳ, ví dụ, dung dịch I-125 hoặc I-131, hoặc lưu chất phóng xa có thể được sản xuất bằng cách sử dụng huyền phù đặc của lưu chất phù hợp chứa các hạt nhỏ bao gồm các chất đồng vị phóng xạ rắn, như Au-198, Y-90. Các chất đồng vị phóng xạ có thể được bao bọc trong các vi cầu phóng xạ hoặc gel.

Các liệu pháp nhắm đích bao gồm liệu pháp kháng androgen, chất ức chế tạo mạch như bevacizumab, kháng thể kháng PSA/kháng PSMA hoặc vacxin tăng cường đáp ứng miễn dịch với PSA/PSMA.

Chất ức chế điểm kiểm soát điển hình là chất đối kháng của PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGFβ, IL-10, protein họ Siglec, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA hoặc CD244. "**Chất đối kháng**" chỉ phân tử mà khi liên kết với protein tế bào sẽ ức chế ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính được cảm ứng bằng phối tử tự nhiên của protein. Phân tử là chất đối kháng khi ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính bị ức chế nhiều hơn ít nhất khoảng 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, hoặc 100 % so với ít nhất một

phản ứng hoặc hoạt tính bị ức chế khi không có chất đối kháng (*ví dụ,* đối chứng âm), hoặc khi sự ức chế có ý nghĩa thống kê so với sự ức chế khi không có chất đối kháng. Chất đối kháng có thể là kháng thể, phối tử tan, phân tử nhỏ, ADN hoặc ARN như ARN can thiệp kích thước ngắn. Chất đối kháng điển hình của chất ức chế điểm kiểm soát được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2017/0121409.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều vacxin theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể CTLA-4, phối tử CTLA4, chất ức chế trục PD-1, chất ức chế trục PD-L1, chất chủ vận TLR, chất chủ vận CD40, chất chủ vận OX40, hyđroxyurea, ruxolitinib, fedratinib, chất chủ vận 41BB, chất chủ vận CD28, chất đối kháng STING, chất đối kháng RIG-1, liệu pháp TCR-T, liệu pháp CAR-T, phối tử FLT3, nhôm sulfat, chất ức chế BTK, kháng thể CD38, chất ức chế CDK, kháng thể CD33, kháng thể CD37, kháng thể CD25, chất ức chế GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-7, phân tử chuyển hướng CD3, pomalimib, IFNγ, IFNα, TNFα, kháng thể VEGF, kháng thể CD70, kháng thể CD27, kháng thể BCMA hoặc kháng thể GPRC5D, bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế điểm kiểm soát là ipilimumab, cetrelimab, pembrolizumab, nivolumab, sintilimab. cemiplimab, toripalimab, camrelizumab, tislelizumab, dostralimab, spartalizumab, prolgolimab, AK-105, HLX-10, balstilimab, MEDI-0680, HX-008, GLS-010, BI-754091, genolimzumab, AK-104, MGA-012, F-520, 609A, LY-3434172, AMG-404, SL-279252, SCT-I10A, RO-7121661, ICTCAR-014, MEDI-5752, CS-1003, XmAb-23104, Sym-021, LZM-009, hAB21, BAT-1306, MGD-019, JTX-4014, budigalimab, XmAb-20717, AK-103, MGD-013, IBI-318, sasanlimab, CC-90006, avelumab, atezolizumab, durvalumab, CS-1001, bintrafusp alpha, envafolimab, CX-072, GEN-1046, GS-4224, KL-A167, BGB-A333, SHR-1316, CBT-502, IL-103, KN-046, ZKAB-001, CA-170, TG_1501, LP-002, INCB-86550, ADG-104, SHR-1701, BCD-135, IMC-001, MSB-2311, FPT-155, FAZ-053, HLX-20, iodapolimab, FS-118, BMS-986189, AK-106, MCLA-145, IBI-318 hoặc CK-301, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều vacxin theo sáng chế được sử dụng kết hợp với ipilimumab, cetrelimab, pembrolizumab, nivolumab, sintilimab. cemiplimab, toripalimab, camrelizumab, tislelizumab, dostralimab, spartalizumab, prolgolimab,

balstilimab, budigalimab, sasanlimab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, envafolimab hoặc iodapolimab, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Kit

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm:

vacxin thứ nhất bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624; và

vacxin thứ hai bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm:

vacxin thứ nhất bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 541; và

vacxin thứ hai bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 543.

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm:

vacxin thứ nhất bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 550; và

vacxin thứ hai bao gồm virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SỐ ID TRÌNH TỰ: 552.

Polypeptit khác loại mã hóa hoặc polypeptit khác loại bao gồm tổ hợp neoantigen tuyến tiền liệt chọn lọc

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm

AS18 bao gồm trình tự axit amin WKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDR (SEQ ID NO: 275);

P87 bao gồm trình tự axit amin YEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIF (SEQ ID NO: 381);

AS55 bao gồm trình tự axit amin DGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHAC (SEQ ID NO: 333);

AS57 bao gồm trình tự axit amin TGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITEL (SEQ ID NO: 337);

AS15 bao gồm trình tự axit amin VLRFLDLKVRYLHS (SEQ ID NO: 269);

AS7 bao gồm trình tự axit amin DYWAQKEKGSSSFLRPSC (SEQ ID NO: 253);

AS43 bao gồm trình tự axit amin VPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPG LFPPVKSSI (SEQ ID NO: 309);

AS51 bao gồm trình tự axit amin GMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSS APPEQSLLD (SEQ ID NO: 325);

AS16 bao gồm trình tự axit amin GNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRG (SEQ ID NO: 271);

AS41 bao gồm trình tự axit amin EAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLR (SEQ ID NO: 305);

AS6 bao gồm trình tự axit amin DYWAQKEKISIPRTHLC (SEQ ID NO: 251);

AS3 bao gồm trình tự axit amin VAMMVPDRQVHYDFGL (SEQ ID NO: 245);

AS11 bao gồm trình tự axit amin VPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGR GPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRA (SEQ ID NO: 261);

AS13 bao gồm trình tự axit amin KRSFAVTERII (SEQ ID NO: 265);

AS47 bao gồm trình tự axit amin FKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAV (SEQ ID NO: 317);

AS8 bao gồm trình tự axit amin LVLGVLSGHSGSRL (SEQ ID NO: 255);

AS19 bao gồm trình tự axit amin QWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRN (SEQ ID NO: 277);

AS37 bao gồm trình tự axit amin CHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGL

PGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRG (SEQ ID NO: 297);

AS23 bao gồm trình tự axit amin KIQNKNCPD (SEQ ID NO: 285);

MS1 bao gồm trình tự axit amin HYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANF CISVTFLKPCFLLHEASASQ (SEQ ID NO: 437);

MS3 bao gồm trình tự axit amin RTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGG QSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDP GPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLG (SEQ ID NO: 439);

MS6 bao gồm trình tự axit amin YAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRAL HVLWNGFQLHCQ (SEQ ID NO: 442);

MS8 bao gồm trình tự axit amin TMPAILKLQKNCLLSL (SEQ ID NO: 444); và

P82 bao gồm trình tự axit amin YEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRP (SEQ ID NO: 379), và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập còn bao gồm một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm có

P16 bao gồm trình tự axit amin GVPGDSTRRAVRRMNTF (SEQ ID NO: 343);

FUS1 bao gồm trình tự axit amin CGASACDVSLIAMDSA (SEQ ID NO: 211);

P22 bao gồm trình tự axit amin SLYHREKQLIAMDSAI (SEQ ID NO: 349);

FUS2 bao gồm trình tự axit amin TEYNQKLQVNQFSESK (SEQ ID NO: 213);

FUS3 bao gồm trình tự axit amin TEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQ (SEQ ID NO: 215);

FUS6 bao gồm trình tự axit amin CEERGAAGSLISCE (SEQ ID NO: 221);

FUS5 bao gồm trình tự axit amin NSKMALNSEALSVVSE (SEQ ID NO: 219);

FUS8 bao gồm trình tự axit amin WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLA RTAHLRPGAESLPQPQLHCT (SEQ ID NO: 225);

FUS15 bao gồm trình tự axit amin HVVGYGHLDTSGSSSSSSWP (SEQ ID NO: 345);

P35 bao gồm trình tự axit amin NSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP (SEQ ID NO: 353);
FUS19 bao gồm trình tự axit amin KMHFSLKEHPPPPCPP (SEQ ID NO: 235); và
FUS7 bao gồm trình tự axit amin LWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAAL GLGSGLLRFSCGTAAIR (SEQ ID NO: 223), và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm có
P16 bao gồm trình tự axit amin GVPGDSTRRAVRRMNTF (SEQ ID NO: 343);
FUS1 bao gồm trình tự axit amin CGASACDVSLIAMDSA (SEQ ID NO: 211);
P22 bao gồm trình tự axit amin SLYHREKQLIAMDSAI (SEQ ID NO: 349);
FUS2 bao gồm trình tự axit amin TEYNQKLQVNQFSESK (SEQ ID NO: 213);
FUS3 bao gồm trình tự axit amin TEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQ (SEQ ID NO: 215);
FUS6 bao gồm trình tự axit amin CEERGAAGSLISCE (SEQ ID NO: 221);
FUS5 bao gồm trình tự axit amin NSKMALNSEALSVVSE (SEQ ID NO: 219);
FUS8 bao gồm trình tự axit amin WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLA RTAHLRPGAESLPQPQLHCT (SEQ ID NO: 225);
FUS15 bao gồm trình tự axit amin HVVGYGHLDTSGSSSSSSWP (SEQ ID NO: 345);
P35 bao gồm trình tự axit amin NSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP (SEQ ID NO: 353);
FUS19 bao gồm trình tự axit amin KMHFSLKEHPPPPCPP (SEQ ID NO: 235); và
FUS7 bao gồm trình tự axit amin LWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAAL GLGSGLLRFSCGTAAIR (SEQ ID NO: 223), và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập còn bao gồm một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm có
AS18 bao gồm trình tự axit amin WKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDR (SEQ ID NO: 275);

P87 bao gồm trình tự axit amin YEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIF (SEQ ID NO: 381);

AS55 bao gồm trình tự axit amin DGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHAC (SEQ ID NO: 333);

AS57 bao gồm trình tự axit amin TGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITEL (SEQ ID NO: 337);

AS15 bao gồm trình tự axit amin VLRFLDLKVRYLHS (SEQ ID NO: 269);

AS7 bao gồm trình tự axit amin DYWAQKEKGSSSFLRPSC (SEQ ID NO: 253);

AS43 bao gồm trình tự axit amin VPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPG LFPPVKSSI (SEQ ID NO: 309);

AS51 bao gồm trình tự axit amin GMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSS APPEQSLLD (SEQ ID NO: 325);

AS16 bao gồm trình tự axit amin GNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRG (SEQ ID NO: 271);

AS41 bao gồm trình tự axit amin EAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLR (SEQ ID NO: 305);

AS6 bao gồm trình tự axit amin DYWAQKEKISIPRTHLC (SEQ ID NO: 251);

AS3 bao gồm trình tự axit amin VAMMVPDRQVHYDFGL (SEQ ID NO: 245);

AS11 bao gồm trình tự axit amin VPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGR GPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRA (SEQ ID NO: 261);

AS13 bao gồm trình tự axit amin KRSFAVTERII (SEQ ID NO: 265);

AS47 bao gồm trình tự axit amin FKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAV (SEQ ID NO: 317);

AS8 bao gồm trình tự axit amin LVLGVLSGHSGSRL (SEQ ID NO: 255);

AS19 bao gồm trình tự axit amin QWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRN (SEQ ID NO: 277);

AS37 bao gồm trình tự axit amin CHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGL PGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRG (SEQ ID NO: 297);

AS23 bao gồm trình tự axit amin KIQNKNCPD (SEQ ID NO: 285);

MS1 bao gồm trình tự axit amin HYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANF CISVTFLKPCFLLHEASASQ (SEQ ID NO: 437);

MS3 bao gồm trình tự axit amin RTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGG QSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDP GPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLG (SEQ ID NO: 439);

MS6 bao gồm trình tự axit amin YAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRAL HVLWNGFQLHCQ (SEQ ID NO: 442);

MS8 bao gồm trình tự axit amin TMPAILKLQKNCLLSL (SEQ ID NO: 444); và

P82 bao gồm trình tự axit amin YEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRP (SEQ ID NO: 379), và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập còn bao gồm một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm có

M84 bao gồm trình tự axit amin IARELHQFAFDLLIKSH (SEQ ID NO: 167);

M86 bao gồm trình tự axit amin QPDSFAALHSSLNELGE (SEQ ID NO: 171);

M10 bao gồm trình tự axit amin FVQGKDWGLKKFIRRDF (SEQ ID NO: 19);

M12 bao gồm trình tự axit amin FVQGKDWGVKKFIRRDF (SEQ ID NO: 23); và

FR1 bao gồm trình tự axit amin QNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGG ARCVIMRPTWPGTSAFT (SEQ ID NO: 177), và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm

trình tự polynucleotit có TGGAAATTCGAGATGAGCTACACGGTGGGTGGCCCGCCTCCCCATGTTCAT GCTAGACCCAGGCATTGGAAAACTGATAGA (SEQ ID NO: 276) (mã hóa AS18);

trình tự polynucleotit có TATGAAGCAGGGATGACTCTGGGAGGTAAGATACTTTTCTTTCTCTTCCTCC TCCTTCCTCTCTCCCCCTTCTCCCTCATTTTC (SEQ ID NO: 382) (mã hóa P87);

trình tự polynucleotit có GATGGCCACTCCTACACATCCAAGGTGAATTGTTTACTCCTTCAAGATGG GTTCCATGGCTGTGTGAGCATCACCGGGGCAGCTGGAAGAAGAAACCTG AGCATCTTCCTGTTCTTGATGCTGTGCAAATTGGAGTTCCATGCTTGT (SEQ ID NO: 334) (mã hóa AS55);

trình tự polynucleotit có ACAGGGGGCAAAAGCACCTGCTCGGCTCCTGGCCCTCAGTCTCTCCCCTC CACTCCATTCTCCACCTACCCACAGTGGGTCATTCTGATCACCGAACTG (SEQ ID NO: 338) (mã hóa AS57);

trình tự polynucleotit có GTGCTGCGCTTTCTGGACTTAAAGGTGAGATACCTGCACTCT (SEQ ID NO: 270) (mã hóa AS15);

trình tự polynucleotit có GACTACTGGGCTCAAAAGGAGAAGGGATCATCTTCATTCCTGCGACCAT CCTGT (SEQ ID NO: 254) (mã hóa AS7);

trình tự polynucleotit có GTGCCCTTCCGGGAGCTCAAGAACGTGAGTGTCCTGGAGGGGCTCCGTCA AGGCCGGCTTGGGGGTCCCTGTTCATGTCACTGCCCAAGACCTTCCCAGG CCAGGCTCACGCCAGTGGATGTGGCAGGTCCCTTCTTGTGTCTGGGGGAT CCTGGGCTGTTCCCCCCAGTCAAGAGCAGTATC (SEQ ID NO: 310) (mã hóa AS43);

trình tự polynucleotit có GGCATGGAGTGCACCCTGGGGCAGGTGGGTGCCCCGTCCCCTCGGAGGG AGGAGGACGGTTGGCGTGGGGGCCACAGCCGATTCAAGGCTGATGTACC

AGCACCGCAGGGACCCTGCTGGGGTGGCCAACCTGGCTCTGCCCCCTCCT CAGCTCCTCCTGAACAGTCATTATTAGAT (SEQ ID NO: 326) (mã hóa AS51);

trình tự polynucleotit có GGCAACACCACCCTCCAGCAGCTGGGTGAGGCCTCCCAGGCGCCCTCAG GCTCCCTCATCCCTCTGAGGCTGCCTCTGCTCTGGGAAGTGAGGGGC ((SEQ ID NO: 272) (mã hóa AS16);

trình tự polynucleotit có GAGGCCTTCCAGAGGGCCGCTGGTGAGGGCGGCCCGGGCCGCGGTGGGG CACGGCGCGGTGCCAGGGTGTTGCAGAGCCCCTTTTGCAGGGCAGGAGCT GGGGAGTGGTTAGGACATCAGTCCCTCAGG (SEQ ID NO: 306) (mã hóa AS41);

trình tự polynucleotit có GACTACTGGGCTCAAAAGGAGAAGATCAGCATCCCCAGAACACACCTGTGT (SEQ ID NO: 252) (mã hóa AS6);

trình tự polynucleotit có GTTGCTATGATGGTTCCTGATAGACAGGTTCATTATGACTTTGGATTG (SEQ ID NO: 246) (mã hóa AS3);

trình tự polynucleotit có GTGCCCTTCCGGGAGCTCAAGAACCAGAGAACAGCACAAGGGGCTCCTG GGATCCACCACGCGGCTTCCCCCGTTGCTGCCAACCTCTGCGACCCGGCG AGACACGCACAGCACACACGCATCCCCTGCGGCGCTGGCCAAGTGCGTG CTGGCCGAGGTCCCGAAGCAGGTGGTGGAGTACTACAGCCACAGAGGCC TGCCCCCGAGAAGCCTGGGTGTCCCTGCCGGAGAGGCCAGCCCAGGCTG CACACCGTGAAGATGTGGAGGGCG (SEQ ID NO: 262) (mã hóa AS11);

trình tự polynucleotit có AAGAGAAGTTTTGCTGTCACGGAGAGGATCATC (SEQ ID NO: 266) (mã hóa AS13);

trình tự polynucleotit có TTCAAGAAGTTCGACGGCCCTTGTGGTGAGCGCGGCGGCGGGCGCACGG CTCGAGCTCTGTGGGCGCGCGGCGACAGCGTCCTGACTCCTGCCCTCGAC CCCCAGACCCCTGTCAGGGCGCCCTCCCTGACCCGAGCCGCAGCTGCCGT G (SEQ ID NO: 318) (mã hóa AS47);

trình tự polynucleotit có CTTGTACTTGGTGTATTGAGCGGGCACAGTGGCTCACGCCTA (SEQ ID NO: 256) (mã hóa AS8);

trình tự polynucleotit có CAGTGGCAGCACTACCACCGGTCAGGTGAGGCCGCAGGGACTCCCCTCTG GAGACCCACAAGAAAC (SEQ ID NO: 278) (mã hóa AS19);

trình tự polynucleotit có TGCCACCTCTTCCTGCAGCCCCAGGTTGGCACCCCCCCCCCCCACACTGCC AGTGCTCGAGCCCCCAGTGGTCCACCCCACCCTCATGAAAGTTGCCCTGC AGGGCGAAGACCTGCGAGAGCTGCGCAGACATGTGCACGCCGACAGCAC GGACTTCCTGGCTGTGAAGAGGCTGGTACAGCGCGTGTTCCCAGCCTGCA CCTGCACCTGCACCAGGCCGCCCTCGGAGCAGGAAGGGGCCGTGGGTGG GGAGAGGCCTGTGCCCAAGTACCCCCCTCAAGAGGC (SEQ ID NO: 298) (mã hóa AS37);

trình tự polynucleotit có AAAATTCAGAATAAAAATTGTCCAGAC (SEQ ID NO: 286) (mã hóa AS23);

trình tự polynucleotit có CACTACAAATTAATTCAACAACCCATATCCCTCTTCTCCATCACTGATAG GCTCCATAAGACGTTCAGTCAGCTGCCCTCGGTCCATCTCTGCTCAATCA CCTTCCAGTGGGGACACCCGCCCATTTTCTGCTCAACAAATGATATCTGT GTCACGGCCAACTTCTGCATCTCGGTCACATTCCTTAAACCGTGCTTCCT CCTACATGAGGCATCTGCCTCACAG (SEQ ID NO: 448) (mã hóa MS1);

trình tự polynucleotit có AGGACCGCCCTGACACACAATCAGGACTTCTCTATCTACAGGCTCTGTTG CAAGAGGGGGTCCCTCTGCCACGCTTCCCAGGCCAGATCCCCGGCTTTCC CGAAGCCGGTCAGACCTCTTCCTGCCCCCATCACCAGAATCACCCCCCAA CTGGGGGGACAATCTGACTCGAGTCAACCCCTTCTCACTACGGGAAGAC CTCAGGGGTGGCAAGATCAAGCTCTTAGACACACCCAGCAAGCCAGTCC TGCCTCTTGTGCCACCATCACCATTCCCATCCACTCAGCTGCCCTTGGTG ACCACTCCGGAGACCCTGGTCCAGCCTGGGACACCTGCCCGCCGCTGCC GCTCACTACCCTCATCCCCCGAGCTCCCCCGCCGTATGGAGACAGCACTG

CCAGGTCCTGGCCCTCCCGCTGTGGGCCCCTCGGC (SEQ ID NO: 450) (mã hóa MS3);

trình tự polynucleotit có TATGCTTACAAGGACTTTCTCTGGTGTTTTCCTTTTTCTTTAGTTTTTCTCC AAGAGATTCAAATCTGCTGCCATGTTAGCTGTCTTTGCTGTATCTGCTGT AGTACACGAATATGCCTTGGCTGTTTGCTTGAGCTTTTTCTATCCCGTGCT CTTCGTGCTCTTCATGTTCTTTGGAATGGCTTTCAACTTCATTGTCAA (SEQ ID NO: 453) (mã hóa MS6);

trình tự polynucleotit có ACCATGCCTGCTATTTTAAAGTTACAGAAGAATTGTCTTCTCTCCTTA (SEQ ID NO: 455) (mã hóa MS8); và

trình tự polynucleotit có TATGAAGCAGGGATGACTCTGGGAGAAAAATTCCGGGTTGGCAATTGCA AGCATCTCAAAATGACCAGACCC (SEQ ID NO: 380) (mã hóa P82); và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại phân lập còn bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm có

trình tự polynucleotit có GGAGTTCCAGGAGATTCAACCAGGAGAGCAGTGAGGAGAATGAATACCT TC (SEQ ID NO: 344) (mã hóa P16);

trình tự polynucleotit có TGCGGGGCCTCTGCCTGTGATGTCTCCCTCATTGCTATGGACAGTGCT (SEQ ID NO: 212) (mã hóa FUS1);

trình tự polynucleotit có TCCCTCTACCACCGGGAGAAGCAGCTCATTGCTATGGACAGTGCTATC (SEQ ID NO: 350) (mã hóa P22);

trình tự polynucleotit có ACCGAATACAACCAGAAATTACAAGTGAATCAATTTAGTGAATCCAAA (SEQ ID NO: 214) (mã hóa FUS2);

trình tự polynucleotit có ACAGAAATTTCATGTTGCACCCTGAGCAGTGAGGAGAATGAATACCTTC CAAGACCAGAGTGGCAGCTCCAG (SEQ ID NO: 216) (mã hóa FUS3);

trình tự polynucleotit có TGTGAGGAGCGCGGCGCGGCAGGAAGCCTTATCAGTTGTGAG (SEQ ID NO: 222) (mã hóa FUS6);

trình tự polynucleotit có AACAGCAAGATGGCTTTGAACTCAGAAGCCTTATCAGTTGTGAGTGAG (SEQ ID NO: 220) (mã hóa FUS5);

trình tự polynucleotit có TGGGGGATGGAGTTGGCAGCGTCTCGGAGGTTCTCCTGGGACCACCACT CCGCCGGGGGGCCGCCCAGAGTGCCAAGCGTCCGATCCGGCGCCGCCCA AGTGCAGCCCAAGGACCCGCTCCCGCTCCGCACCCTGGCAGGCTGCCTA GCCAGGACTGCGCACCTGCGCCCTGGGGCGGAGTCCTTACCCCAACCCC AGCTTCACTGCACA (SEQ ID NO: 226) (mã hóa FUS8);

trình tự polynucleotit có CACGTGGTGGGCTATGGCCACCTTGATACTTCCGGGTCATCCTCCTCCTC CTCCTGGCCC (SEQ ID NO: 346) (mã hóa FUS15);

trình tự polynucleotit có AACAGCAAGATGGCTTTGAACTCATTAAACTCCATTGATGATGCACAGTT GACAAGAATTGCCCCTCCAAGATCTCATTGCTGTTTCTGGGAAGTAAACG CTCCT (SEQ ID NO: 354) (mã hóa P35);

trình tự polynucleotit có AAAATGCACTTCTCCCTCAAGGAGCACCCACCGCCCCCTTGCCCGCCT (SEQ ID NO: 236) (mã hóa FUS19); và

trình tự polynucleotit có CTGTGGTTCCAGAGCAGTGAGCTGTCCCCGACGGGAGCGCCATGGCCCA GCCGCCGCCCGACGTGGAGGGGGACGACTGTCTCCCCGCGTACCGCCAC CTCTTCTGCCCGGACCTGCTGCGGGACAAAGTGGCCTTCATCACAGGAG GCGGCTCTGGGATTGGGTTCCGGATTGCTGAGATTTTCATGCGGCACGGC TGCCATACGG (SEQ ID NO: 224) (mã hóa FUS7) và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm

trình tự polynucleotit có GGAGTTCCAGGAGATTCAACCAGGAGAGCAGTGAGGAGAATGAATACCTTC (SEQ ID NO: 344) (mã hóa P16);

trình tự polynucleotit có TGCGGGGCCTCTGCCTGTGATGTCTCCCTCATTGCTATGGACAGTGCT (SEQ ID NO: 212) (mã hóa FUS1);

trình tự polynucleotit có TCCCTCTACCACCGGGAGAAGCAGCTCATTGCTATGGACAGTGCTATC (SEQ ID NO: 350) (mã hóa P22);

trình tự polynucleotit có ACCGAATACAACCAGAAATTACAAGTGAATCAATTTAGTGAATCCAAA (SEQ ID NO: 214) (mã hóa FUS2);

trình tự polynucleotit có ACAGAAATTTCATGTTGCACCCTGAGCAGTGAGGAGAATGAATACCTTC CAAGACCAGAGTGGCAGCTCCAG (SEQ ID NO: 216) (mã hóa FUS3);

trình tự polynucleotit có TGTGAGGAGCGCGGCGCGGCAGGAAGCCTTATCAGTTGTGAG (SEQ ID NO: 222) (mã hóa FUS6);

trình tự polynucleotit có AACAGCAAGATGGCTTTGAACTCAGAAGCCTTATCAGTTGTGAGTGAG (SEQ ID NO: 220) (mã hóa FUS5);

trình tự polynucleotit có TGGGGGATGGAGTTGGCAGCGTCTCGGAGGTTCTCCTGGGACCACCACT CCGCCGGGGGGCCGCCCAGAGTGCCAAGCGTCCGATCCGGCGCCGCCCA AGTGCAGCCCAAGGACCCGCTCCCGCTCCGCACCCTGGCAGGCTGCCTA GCCAGGACTGCGCACCTGCGCCCTGGGGCGGAGTCCTTACCCCAACCCC AGCTTCACTGCACA (SEQ ID NO: 226) (mã hóa FUS8);

trình tự polynucleotit có CACGTGGTGGGCTATGGCCACCTTGATACTTCCGGGTCATCCTCCTCCTC CTCCTGGCCC (SEQ ID NO: 346) (mã hóa FUS15);

trình tự polynucleotit có AACAGCAAGATGGCTTTGAACTCATTAAACTCCATTGATGATGCACAGTT

GACAAGAATTGCCCCTCCAAGATCTCATTGCTGTTTCTGGGAAGTAAACG CTCCT (SEQ ID NO: 354) (mã hóa P35);

trình tự polynucleotit có AAAATGCACTTCTCCCTCAAGGAGCACCCACCGCCCCCTTGCCCGCCT (SEQ ID NO: 236) (mã hóa FUS19); và

trình tự polynucleotit có CTGTGGTTCCAGAGCAGTGAGCTGTCCCCGACGGGAGCGCCATGGCCCA GCCGCCGCCCGACGTGGAGGGGGACGACTGTCTCCCCGCGTACCGCCAC CTCTTCTGCCCGGACCTGCTGCGGGACAAAGTGGCCTTCATCACAGGAG GCGGCTCTGGGATTGGGTTCCGGATTGCTGAGATTTTCATGCGGCACGGC TGCCATACGG (SEQ ID NO: 224) (mã hóa FUS7).

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại phân lập còn bao gồm một hay nhiều polynucleotit hoặc một hay nhiều mảnh liền kề dài ít nhất 24 nucleotit của một hoặc nhiều polynucleotit, trong đó polynucleotit này bao gồm

trình tự polynucleotit có TGGAAATTCGAGATGAGCTACACGGTGGGTGGCCCGCCTCCCCATGTTCAT GCTAGACCCAGGCATTGGAAAACTGATAGA (SEQ ID NO: 276) (mã hóa AS18);

trình tự polynucleotit có TATGAAGCAGGGATGACTCTGGGAGGTAAGATACTTTTCTTTCTCTTCCTCC TCCTTCCTCTCTCCCCCTTCTCCCTCATTTTC (SEQ ID NO: 382) (mã hóa P87);

trình tự polynucleotit có GATGGCCACTCCTACACATCCAAGGTGAATTGTTTACTCCTTCAAGATGG GTTCCATGGCTGTGTGAGCATCACCGGGGCAGCTGGAAGAAGAAACCTG AGCATCTTCCTGTTCTTGATGCTGTGCAAATTGGAGTTCCATGCTTGT (SEQ ID NO: 334) (mã hóa AS55);

trình tự polynucleotit có ACAGGGGGCAAAAGCACCTGCTCGGCTCCTGGCCCTCAGTCTCTCCCCTC CACTCCATTCTCCACCTACCCACAGTGGGTCATTCTGATCACCGAACTG (SEQ ID NO: 338) (mã hóa AS57);

trình tự polynucleotit có GTGCTGCGCTTTCTGGACTTAAAGGTGAGATACCTGCACTCT (SEQ ID NO: 270) (mã hóa AS15);

trình tự polynucleotit có GACTACTGGGCTCAAAAGGAGAAGGGATCATCTTCATTCCTGCGACCAT CCTGT (SEQ ID NO: 254) (mã hóa AS7);

trình tự polynucleotit có GTGCCCTTCCGGGAGCTCAAGAACGTGAGTGTCCTGGAGGGGCTCCGTCA AGGCCGGCTTGGGGGTCCCTGTTCATGTCACTGCCCAAGACCTTCCCAGG CCAGGCTCACGCCAGTGGATGTGGCAGGTCCCTTCTTGTGTCTGGGGGAT CCTGGGCTGTTCCCCCCAGTCAAGAGCAGTATC (SEQ ID NO: 310) (mã hóa AS43);

trình tự polynucleotit có GGCATGGAGTGCACCCTGGGGCAGGTGGGTGCCCCGTCCCCTCGGAGGG AGGAGGACGGTTGGCGTGGGGGCCACAGCCGATTCAAGGCTGATGTACC AGCACCGCAGGGACCCTGCTGGGGTGGCCAACCTGGCTCTGCCCCCTCCT CAGCTCCTCCTGAACAGTCATTATTAGAT (SEQ ID NO: 326) (mã hóa AS51);

trình tự polynucleotit có GGCAACACCACCCTCCAGCAGCTGGGTGAGGCCTCCCAGGCGCCCTCAG GCTCCCTCATCCCTCTGAGGCTGCCTCTGCTCTGGGAAGTGAGGGGC ((SEQ ID NO: 272) (mã hóa AS16);

trình tự polynucleotit có GAGGCCTTCCAGAGGGCCGCTGGTGAGGGCGGCCCGGGCCGCGGTGGGG CACGGCGCGGTGCCAGGGTGTTGCAGAGCCCCTTTTGCAGGGCAGGAGCT GGGGAGTGGTTAGGACATCAGTCCCTCAGG (SEQ ID NO: 306) (mã hóa AS41);

trình tự polynucleotit có GACTACTGGGCTCAAAAGGAGAAGATCAGCATCCCCAGAACACACCTGTGT (SEQ ID NO: 252) (mã hóa AS6);

trình tự polynucleotit có GTTGCTATGATGGTTCCTGATAGACAGGTTCATTATGACTTTGGATTG (SEQ ID NO: 246) (mã hóa AS3);

trình tự polynucleotit có GTGCCCTTCCGGGAGCTCAAGAACCAGAGAACAGCACAAGGGGCTCCTG GGATCCACCACGCGGCTTCCCCCGTTGCTGCCAACCTCTGCGACCCGGCG

AGACACGCACAGCACACACGCATCCCCTGCGGCGCTGGCCAAGTGCGTG CTGGCCGAGGTCCCGAAGCAGGTGGTGGAGTACTACAGCCACAGAGGCC TGCCCCCGAGAAGCCTGGGTGTCCCTGCCGGAGAGGCCAGCCCAGGCTG CACACCGTGAAGATGTGGAGGGCG (SEQ ID NO: 262) (mã hóa AS11);

trình tự polynucleotit có AAGAGAAGTTTTGCTGTCACGGAGAGGATCATC (SEQ ID NO: 266) (mã hóa AS13);

trình tự polynucleotit có TTCAAGAAGTTCGACGGCCCTTGTGGTGAGCGCGGCGGCGGGCGCACGG CTCGAGCTCTGTGGGCGCGCGGCGACAGCGTCCTGACTCCTGCCCTCGAC CCCCAGACCCCTGTCAGGGCGCCCTCCCTGACCCGAGCCGCAGCTGCCGT G (SEQ ID NO: 318) (mã hóa AS47);

trình tự polynucleotit có CTTGTACTTGGTGTATTGAGCGGGCACAGTGGCTCACGCCTA (SEQ ID NO: 256) (mã hóa AS8);

trình tự polynucleotit có CAGTGGCAGCACTACCACCGGTCAGGTGAGGCCGCAGGGACTCCCCTCTG GAGACCCACAAGAAAC (SEQ ID NO: 278) (mã hóa AS19);

trình tự polynucleotit có TGCCACCTCTTCCTGCAGCCCCAGGTTGGCACCCCCCCCCCCCACACTGCC AGTGCTCGAGCCCCCAGTGGTCCACCCCACCCTCATGAAAGTTGCCCTGC AGGGCGAAGACCTGCGAGAGCTGCGCAGACATGTGCACGCCGACAGCAC GGACTTCCTGGCTGTGAAGAGGCTGGTACAGCGCGTGTTCCCAGCCTGCA CCTGCACCTGCACCAGGCCGCCCTCGGAGCAGGAAGGGGCCGTGGGTGG GGAGAGGCCTGTGCCCAAGTACCCCCCTCAAGAGGC (SEQ ID NO: 298) (mã hóa AS37);

trình tự polynucleotit có AAAATTCAGAATAAAAATTGTCCAGAC (SEQ ID NO: 286) (mã hóa AS23);

trình tự polynucleotit có CACTACAAATTAATTCAACAACCCATATCCCTCTTCTCCATCACTGATAG GCTCCATAAGACGTTCAGTCAGCTGCCCTCGGTCCATCTCTGCTCAATCA CCTTCCAGTGGGGACACCCGCCCATTTTCTGCTCAACAAATGATATCTGT

GTCACGGCCAACTTCTGCATCTCGGTCACATTCCTTAAACCGTGCTTCCT CCTACATGAGGCATCTGCCTCACAG (SEQ ID NO: 448) (mã hóa MS1); trình tự polynucleotit có AGGACCGCCCTGACACACAATCAGGACTTCTCTATCTACAGGCTCTGTTG CAAGAGGGGGTCCCTCTGCCACGCTTCCCAGGCCAGATCCCCGGCTTTCC CGAAGCCGGTCAGACCTCTTCCTGCCCCCATCACCAGAATCACCCCCCAA CTGGGGGGACAATCTGACTCGAGTCAACCCCTTCTCACTACGGGAAGAC CTCAGGGGTGGCAAGATCAAGCTCTTAGACACACCCAGCAAGCCAGTCC TGCCTCTTGTGCCACCATCACCATTCCCATCCACTCAGCTGCCCTTGGTG ACCACTCCGGAGACCCTGGTCCAGCCTGGGACACCTGCCCGCCGCTGCC GCTCACTACCCTCATCCCCCGAGCTCCCCCGCCGTATGGAGACAGCACTG CCAGGTCCTGGCCCTCCCGCTGTGGGCCCCTCGGC (SEQ ID NO: 450) (mã hóa MS3); trình tự polynucleotit có TATGCTTACAAGGACTTTCTCTGGTGTTTTCCTTTTTCTTTAGTTTTTCTCC AAGAGATTCAAATCTGCTGCCATGTTAGCTGTCTTTGCTGTATCTGCTGT AGTACACGAATATGCCTTGGCTGTTTGCTTGAGCTTTTTCTATCCCGTGCT CTTCGTGCTCTTCATGTTCTTTGGAATGGCTTTCAACTTCATTGTCAA (SEQ ID NO: 453) (mã hóa MS6); trình tự polynucleotit có ACCATGCCTGCTATTTTAAAGTTACAGAAGAATTGTCTTCTCTCCTTA (SEQ ID NO: 455) (mã hóa MS8); và trình tự polynucleotit có TATGAAGCAGGGATGACTCTGGGAGAAAAATTCCGGGTTGGCAATTGCA AGCATCTCAAAATGACCAGACCC (SEQ ID NO: 380) (mã hóa P82) và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại phân lập còn bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm có trình tự polynucleotit cóATTGCGAGAGAGCTGCATCAGTTCGCTTTTGACCTGCTAATCAAGTCA CAC (SEQ ID NO: 168) (mã hóa M84);

trình tự polynucleotit cóCAGCCCGACTCCTTTGCAGCCTTGCACTCTAGCCTCAATGAACTGGGAGAG (SEQ ID NO: 172) (mã hóa M86);

trình tự polynucleotit cóTTTGTGCAAGGCAAAGACTGGGGATTAAAGAAATTCATCCGTAGAGATTTT (SEQ ID NO: 20) (mã hóa M10);

trình tự polynucleotit cóTTTGTGCAAGGCAAAGACTGGGGAGTCAAGAAATTCATCCGTAGAGATTTT (SEQ ID NO: 24) (mã hóa M12); và

trình tự polynucleotit có CAGAACCTGCAGAATGGAGGGGGGAGCAGGTCTTCAGCCACACTGCCGGGGCGGCGGCGGCGGCGGTGGCTGCGGCGGCGGCGGCAGCCAATATCAGTAGCTCCTGCGGGGCCCCCTCGCCGACCAAACCAAAAACCAAACCCACCTGGCGGTGCGAGGTGTGTGATTATGAGACCAACGTGGCCAGGAACCTCCGCATTCACA (SEQ ID NO: 178) (mã hóa FR1); và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó. Polynucleotit hữu ích khi biểu hiện trong virut adeno.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505,

506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó. Polynucleotit hữu ích khi biểu hiện trong MVA.

Ví dụ, polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 542 mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541 có thể được sử dụng để tạo vacxin ung thư tuyến tiền liệt gốc virut adeno, chẳng hạn như vacxin dựa trên rGAd20. Ngoài ra, polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624 cũng có thể được sử dụng trong vacxin gốc virut adeno. Ngoài polynucleotit khác loại mã hóa tổ hợp 41 neoantigen, các yếu tố hỗ trợ bổ sung có thể được đưa vào 5' hoặc 3' của polynucleotit khác loại, chẳng hạn như trình tự điều hòa, nhãn và các yếu tố tương tự. Các yếu tố hỗ trợ điển hình bao gồm vùng khởi động CMV, vùng khởi động P7.5 vaccinia, chất kìm hãm TetO, trình tự Kozak, polynucleotit mã hóa vùng tăng cường tế bào T (TCE), polynucleotit mã hóa nhãn histiđin, một hoặc nhiều côđon dừng, tín hiệu polyadenyl hóa hoặc trình tự vùng khởi động. Các trình tự polynucleotit điển hình của yếu tố hỗ trợ bao gồm vùng khởi động CMVTetO có SỐ ID TRÌNH TỰ: 628, trình tự Kozak bao gồm SỐ ID TRÌNH TỰ: 545, polynucleotit mã hóa TCE có SEQ ID NO: 546, polynucleotit mã hóa nhãn histiđin có SEQ ID NO: 547, vị trí polyadenyl hóa BGH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 629, một hoặc nhiều côđon dừng bao gồm trình tự polynucleotit của TAGTAA, vùng khởi động CMV bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 628 hoặc vùng khởi động P7.5 vaccinia gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 630. Do đó, polynucleotit khác loại bao gồm một hoặc nhiều trình tự hỗ trợ bổ sung gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 551, mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 550.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 542.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại còn bao gồm một hoặc nhiều yếu tố hỗ trợ.

Theo một số phương án, các yếu tố hỗ trợ bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, vị trí polyadenyl hóa, trình tự Kozak, côđon dừng, vùng tăng cường tế bào T (TCE) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, trình tự Kozak có SEQ ID NO: 545, polynucleotit mã hóa TCE có SEQ ID NO: 546, polynucleotit mã hóa nhãn histiđin có SEQ ID NO: 547 và một hoặc nhiều côđon dừng bao gồm trình tự polynucleotit của TAGTAA.

Theo một số phương án, TCE được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 546, vùng khởi động CMV bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 628, vùng khởi động P7.5 vaccinia bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 630 và vị trí polyadenyl hóa bao gồm vị trí polyadenyl hóa hoóc-môn tăng trưởng ở bò có SEQ ID NO: 629.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 550.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 551.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 554.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 555.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 556.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 623.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 624.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ADN. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ARN. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là mRNA. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ARN tự sao chép.

Polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 544 mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543 có thể được sử dụng để chế tạo vacxin ung thư tuyến tiền liệt gốc MVA. Ngoài ra, polypeptit khác loại có các SEQ ID NO: 557, 558, 559, 625 hoặc 626 cũng có thể được sử dụng. Ngoài polynucleotit khác loại mã hóa tổ hợp 41 neoantigen, các yếu tố hỗ trợ bổ sung có thể được đưa vào 5' hoặc 3' của polynucleotit khác loại, chẳng hạn như trình tự điều hòa, nhãn và các yếu tố tương tự. Các yếu tố hỗ trợ điển hình bao gồm trình tự Kozak, polynucleotit mã hóa vùng tăng cường tế

bào T (TCE), polynucleotit mã hóa nhãn histiđin, một hoặc nhiều côđon dừng, tín hiệu polyadenyl hóa hoặc trình tự vùng khởi động. Các trình tự polynucleotit điển hình của yếu tố hỗ trợ bao gồm trình tự Kozak có SỐ ID TRÌNH TỰ: 545, polynucleotit mã hóa TCE có SEQ ID NO: 546, polynucleotit mã hóa nhãn histiđin có SEQ ID NO: 547 và một hoặc nhiều côđon dừng bao gồm trình tự polynucleotit của TAGTAA. Do đó, polynucleotit khác loại bao gồm một hoặc nhiều yếu tố hỗ trợ bổ sung gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 553, mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 552.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 544.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại còn bao gồm một hoặc nhiều yếu tố hỗ trợ.

Theo một số phương án, các yếu tố hỗ trợ bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, vị trí polyadenyl hóa, trình tự Kozak, côđon dừng, vùng tăng cường tế bào T (TCE) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, trình tự Kozak có SEQ ID NO: 545, polynucleotit mã hóa TCE có SEQ ID NO: 546, polynucleotit mã hóa nhãn histiđin có SEQ ID NO: 547 và một hoặc nhiều côđon dừng bao gồm trình tự polynucleotit của TAGTAA.

Theo một số phương án, TCE được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 546, vùng khởi động CMV bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 628, vùng khởi động P7.5 vaccinia bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 630 và vị trí polyadenyl hóa bao gồm vị trí polyadenyl hóa hoóc-môn tăng trưởng ở bò có SEQ ID NO: 629. Theo một số phương án, polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 552.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại được mã hóa bằng polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 553.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 557.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 558.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 559.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 625.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit khác loại phân lập bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 626.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ADN. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ARN. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là mRNA. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ARN tự sao chép.

Một hoặc nhiều mảnh trong 41 neoantigen tiền liệt tuyến (các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177) cũng có thể được sử dụng để tạo ra vắc-xin ung thư tuyến tiền liệt, miễn là một hoặc nhiều mảnh có khả năng sinh miễn dịch. Những mảnh điển hình có thể được sử dụng này là các polypeptit có các SEQ ID NO: 387, 388, 390, 392, 405, 406, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709. Tính sinh miễn dịch của các mảnh có thể được thử nghiệm bằng các xét nghiệm được mô tả trong tài liệu này.

Theo một số phương án, đơn phân axit amin đầu N thứ nhất của mảnh không hiện diện.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại phân lập mã hóa polypeptit khác loại theo sáng chế.

Theo một số phương án, côđon 5’ thứ nhất của mảnh không hiện diện.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó. Polynucleotit hữu ích khi biểu hiện trong virut adeno.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 542.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 542.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 551.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 551.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Theo một số phương án, vectơ là vectơ vi rút.

Theo một số phương án, vectơ virut là vectơ vi rút adeno.

Theo một số phương án, vectơ virut adeno có nguồn gốc từ virut adeno người, có thể tùy chọn từ Ad5, Ad7, Ad11, Ad26, Ad34, Ad35, Ad48, Ad49 hoặc Ad50.

Theo một số phương án, vectơ virut adeno có nguồn gốc từ Ad26.

Theo một số phương án, vectơ virut adeno có nguồn gốc từ virut adeno vượn lớn, có thể tùy chọn từ GAd20, GAd19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd1, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2 hoặc PanAd3.

Theo một số phương án, vectơ virut adeno có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm có các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm có các SEQ ID NO: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó. Polynucleotit hữu ích khi biểu hiện trong virut adeno.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 542.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 542.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 551.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 551.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623.

Sáng chế cũng đề xuất rGAd20 bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào gồm có hoặc được chuyển nạp với rGAd20, trong đó rGAd20 bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 542;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 551;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623; hoặc

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Sáng chế còn đề xuất vacxin bao gồm rGAd20, trong đó rGAd20 gồm có:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498 và 499, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 542;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 550;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 551;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 554;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 555;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 556;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 623; hoặc

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 624.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450,

453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó. Polynucleotit hữu ích khi biểu hiện trong MVA.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 544.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 544.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 553.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 553.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625.

Sáng chế cũng đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Theo một số phương án, vectơ là vectơ vi rút.

Theo một số phương án, vectơ virut là MVA.

Theo một số phương án, vectơ MVA có nguồn gốc từ MVA 476 MG/14/78, MVA-571, MVA-572, MVA-574, MVA-575 hoặc MVA-BN.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

Sáng chế cũng đề xuất rMVA chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540, và các mảnh của nó. Polynucleotit hữu ích khi biểu hiện trong MVA.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 544.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 544.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552. Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 553.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 553.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625.

Sáng chế cũng đề xuất rMVA bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào bao gồm hoặc được chuyển nạp với rMVA, trong đó rMVA này bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 544;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 553;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625; hoặc

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Sáng chế còn đề xuất vacxin chứa rMVA, trong đó MVA bao gồm:

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó;

polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SỐ ID TRÌNH TỰ: 500, 501, 461, 503, 504, 505, 506, 507, 508,

509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 477, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 485, 486, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539 và 540;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 544;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 552;

polynucleotit khác loại có SEQ ID NO: 553;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 557;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 558;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 559;

polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 625; hoặc polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 626.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 275, 381, 333, 337, 269, 253, 309, 325, 271, 305, 251, 245, 261, 265, 317, 255, 277, 297, 285, 437, 439, 442, 444, 379, 343, 211, 349, 213, 215, 221, 219, 225, 345, 353, 235, 223, 167, 171, 19, 23 và 177, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 hoặc 41 polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 276, 382, 334, 338, 270, 254, 310, 326, 272, 306, 252, 246, 262, 266, 318, 256, 278, 298, 286, 448, 450, 453, 455, 380, 344, 212, 350, 214, 216, 222, 220, 226, 346, 354, 236, 224, 168, 172, 20, 24 và 178, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm peptit có các SEQ ID NO: 387, 388, 390, 392, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620 hoặc 621.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại bao gồm các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 542 hoặc SEQ ID NO: 551.

Theo một số phương án, polypeptit khác loại bao gồm các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 544 hoặc SEQ ID NO: 553.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại này là ADN hoặc ARN.

Theo một số phương án, ARN là mRNA, hoặc ARN tự sao chép.

Theo một số phương án, vacxin này là virut tái tổ hợp.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ virut adeno, virut đậu mùa (poxvirus), virut kết hợp adeno hoặc virut retro (retrovirus).

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2, PanAd3, virut vaccinia Copenhagen (W), Virut vaccinia giảm độc lực New York (NYVAC), ALVAC, TROVAC hoặc vaccinia biến đổi Ankara (MVA).

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Theo một số phương án, virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ Ad26.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm trình tự polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 541 hoặc 550.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 542 hoặc 551.

Theo một số phương án, vacxin này là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

Sáng chế cũng đề xuất vacxin bao gồm trình tự polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại có SEQ ID NO: 543 hoặc 552.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại bao gồm SEQ ID NO: 544 hoặc 553.

Theo một số phương án, vacxin này là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

Các ví dụ sau đây được cung cấp để mô tả thêm một số phương án được bộc lộ trong tài liệu này. Các ví dụ để minh họa, không giới hạn, các phương án được bộc lộ.

Ví dụ 1 - Các phương pháp chung

Tổng hợp peptit

Peptide được tổng hợp bằng Peptit New England có độ tinh khiết >80 %. Peptit đông khô được hòa tan trong 100 % DMSO.

Đánh giá tính sinh miễn dịch *trong ống nghiệm* của neoantigens ("Xét nghiệm tái kích thích PBMC ở bệnh nhân")

PBMC từ bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng di căn được rã đông bằng môi trường (RPMI 1640 được bổ sung Glutamax, 10 % HI FBS và 1X Natri pyruvat). Tế bào được đếm và được phủ trong đĩa vi thể đáy tròn 96 lỗ ở nồng độ 250.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ. Peptit đông khô được hòa tan trong 100 % DMSO và được pha loãng trong môi trường đến 10 µg/mL. Peptit neoantigen được thêm vào PBMC với lượng tương tự để có nồng độ cuối cùng là 5 µg/mL. Tập hợp Peptit CEF "Plus" (Cellular Technologies, Ltd.) được sử dụng làm đối chứng dương và DMSO ở cùng nồng độ cuối cùng như peptit thí nghiệm được dùng làm đối chứng âm. IL-15 người (Peprotech) được thêm vào tất cả các lỗ ở nồng độ cuối cùng là 10 ng/mL.

Các đĩa được ủ ở 37 °C (5 % CO_2) trong tổng số 13 ngày. Môi trường được làm mới 2 ngày một lần với IL-15 (nồng độ cuối cùng 10 ng/mL) và IL-2 (hệ thống R&D, nồng độ cuối cùng 10 IU/mL). Vào ngày 12, PBMC được tái kích thích bằng peptit hoặc đối chứng thí nghiệm đồng nhất, ở cùng nồng độ khi kích thích peptit vào Ngày 1. Sau khi ủ 1 giờ, Hỗn hợp chất ức chế protein (eBioscience) được thêm vào mỗi lỗ và đĩa được ủ qua đêm.

Vào ngày 13, các tế bào được nhuộm để phân tích kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy nội bào. Tế bào được rửa sạch bằng PBS và nhuộm bằng chất nhuộm tế bào chết Live/Dead Fixable Aqua (Thermo-Fisher). Sau khi nhuộm phân biệt tế bào sống/chết, các tế bào bị ức chế bằng Chất ức chế thụ thể Fc không có biotin (Accurate Chemical & Scientific Corp). Nhóm dòng chảy tế bào ngoại bào (1 µL/kháng thể mỗi lỗ trong 50 µL)

gồm có CD3 PerCP-Cy5.5 (Biolegend), CD4 BV421 (Biolegend) và CD8 APC-Cy7 (Biolegend). Sau khi nhuộm ngoại bào, tế bào được cố định bằng Foxp3/Bộ dung dịch đệm nhuộm yếu tố phiên mã (eBioscience) và được nhuộm cho protein nội bào (pha loãng 1:50) bằng TNFα FITC (Hệ thống R&D) và IFNγ BV785 (Biolegend). Tế bào được rửa sạch và tái huyền phù trong dung dịch đệm nhuộm và được phân tích bằng kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy BD Celesta.

Phân tích nhuộm tế bào của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy được hoàn tất bằng cách sử dụng FlowJo v10. Tế bào bị chặn trên các tế bào CD3+ sống, đơn lẻ. Tế bào T CD8+ được phân tích về biểu hiện TNFα/IFNγ và tần suất các tế bào T CD8+ TNFα/IFNγ dương tính kép đã được ghi lại. đáp ứng được đánh giá là dương tính khi tần suất các tế bào T CD8+ TNFα/IFNγ dương tính kép do kích thích bằng peptit thí nghiệm đã tăng lên hơn hoặc bằng 2 lần so với đối chứng âm chỉ DMSO cho bệnh nhân đó. Peptit được phân tích từ 1 đến 7 mẫu bệnh nhân.

Đánh giá tính sinh miễn dịch *trong ống nghiệm* của neoantigen ("Xét nghiệm tái kích thích người cho bình thường tự thân ngoại sinh")

Tế bào tua CD1c+ (DC) được phân lập từ PBMC bình thường ở người được rã đông bằng môi trường (IMDM (Gibco) được bổ sung glutamin, HEPES, 5 % huyết thanh người (Sigma) và 1X Pen-Strep). Tế bào DC được tái huyền phù trong môi trường được bổ sung IL-4 (Peprotech, 80 ng/mL) và GM-CSF (Gibco, 80 ng/mL), được phủ trong các đĩa vi thể 6 lỗ và được cho nghỉ qua đêm ở 37 °C (5 % CO_2). Ngày hôm sau, tế bào DC được đếm và được phủ trong đĩa vi thể đáy tròn 96 lỗ ở nồng độ 30.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ. Peptit đông khô (peptit chồng lấp 15-mer) được hòa tan trong 100 % DMSO và được tập hợp bằng neoantigen thành từ 5 mg/mL đến 20 mg/mL. Tập hợp peptit neoantigen được thêm vào DC để nồng độ cuối cùng từ 2,5 µg/mL đến 10 µg/mL và được cho nghỉ trong 2 giờ ở 37 °C (5 % CO_2). Tập hợp Peptit CEF "Plus" (Cellular Technologies, Ltd.) được sử dụng làm đối chứng dương và DMSO ở cùng nồng độ cuối cùng như peptit thí nghiệm được dùng làm đối chứng âm. Sau 2 giờ, tế bào DC được chiếu xạ với 50 màu xám của bức xạ ion hóa. Tế bào Pan-T CD3+ tự thân được phân lập từ PBMC bình thường ở người được rã đông bằng môi trường. Sau khi chiếu xạ, tế bào Pan-T tự thân được thêm vào

các DC đã chiếu xạ ở 300.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ. IL-15 người (Peprotech) được thêm vào tất cả các lỗ ở nồng độ cuối cùng là 10 ng/mL.

Các đĩa được ủ ở 37 °C (5 % CO_2) trong tổng số 12 ngày. Môi trường được làm mới 2-3 ngày một lần với IL-15 (nồng độ cuối cùng là 10 ng/mL) và IL-2 (hệ thống R&D, nồng độ cuối cùng là 10 IU/mL). Vào ngày 11, tế bào được tái kích thích bằng đối chứng hoặc tập hợp peptit thí nghiệm đồng nhất, ở cùng nồng độ như khi kích thích peptit vào Ngày 1. Hỗn hợp chất ức chế protein (eBioscience) được thêm vào mỗi lỗ và đĩa được ủ qua đêm ở 37 °C (5 % CO_2).

Vào ngày 12, tế bào được nhuộm để phân tích kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy nội bào. Tế bào được rửa sạch bằng PBS và nhuộm bằng chất nhuộm tế bào chết Live/Dead Fixable Aqua (Thermo-Fisher). Sau khi nhuộm phân biệt tế bào sống/chết, các tế bào bị ức chế bằng Chất ức chế thụ thể Fc không có biotin (Accurate Chemical & Scientific Corp). Nhóm dòng chảy tế bào ngoại bào (1 µL/kháng thể mỗi lỗ trong 50 µL) gồm có CD3 PerCP-Cy5.5 (Biolegend), CD4 BV421 (Biolegend) và CD8 APC-Cy7 (Biolegend). Sau khi nhuộm ngoại bào, tế bào được cố định bằng Foxp3/Bộ dung dịch đệm nhuộm yếu tố phiên mã (eBioscience) và được nhuộm cho protein nội bào (pha loãng 1:50) bằng TNFα FITC (Hệ thống R&D) và IFNγ BV785 (Biolegend). Tế bào được rửa sạch và tái huyền phù trong dung dịch đệm nhuộm và được phân tích bằng kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy BD Celesta.

Phân tích nhuộm tế bào của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy được hoàn tất bằng cách sử dụng FlowJo v10. Tế bào bị chặn trên các tế bào CD3+ sống, đơn lẻ. Tế bào T CD8+ và CD4+ được phân tích về biểu hiện TNFα/IFNγ và tần suất CD8+ TNFα/IFNγ dương tính kép và tần suất tế bào T CD4+ TNFα/IFNγ dương tính kép được ghi lại. đáp ứng được đánh giá là dương tính khi tần suất tế bào T CD8+ TNFα/IFNγ hoặc CD4+ TNFα/IFNγ dương tính kép do kích thích với tập hợp peptit thí nghiệm đã tăng lên hơn hoặc bằng 3 lần so với đối chứng âm chỉ DMSO đối với người cho đó và ít nhất 0,01 %.

Đánh giá tính sinh miễn dịch nội sinh *trong ống nghiệm* của neoantigen ("Xét nghiệm tái kích thích người cho bình thường tự thân nội sinh")

Tế bào tua CD1c+ (DC) được phân lập từ PBMC bình thường ở người được rã đông bằng môi trường (IMDM (Gibco) được bổ sung glutamin, HEPES, 5 % huyết

thanh người (Sigma) và 1X Pen-Strep). Tế bào DC được tái huyền phù trong môi trường được bổ sung IL-4 (Peprotech, 80 ng/mL) và GM-CSF (Gibco, 80 ng/mL), được phủ trong các đĩa vi thể 6 lỗ và được cho nghỉ qua đêm ở 37 °C (5 % CO_2). Ngày hôm sau, tế bào DC được đếm và được phủ trong đĩa vi thể đáy tròn 96 lỗ ở nồng độ 30.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ. Vectơ Ad5 (Vectơ Biolab) được pha loãng trong môi trường thành MOI (Bội nhiễm) là 5000 dựa trên Đơn vị tạo ổ hoại tử. Vectơ Ad5 cho tập hợp CEF và "ký tự rỗng" được sử dụng làm đối chứng. DC được chuyển nạp bằng vectơ Ad5 qua đêm ở 37 °C (5 % CO_2). Ngày hôm sau, các vectơ Ad5 được rửa sạch khỏi đĩa bằng ba bước ly tâm/hút tuần tự bằng cách dùng Dung dịch muối đệm phosphat vô trùng. Sau khi rửa lần cuối, DC được chuyển nạp được tái huyền phù trong môi trường 100 µL. Tế bào Pan-T CD3+ tự thân được phân lập từ PBMC bình thường ở người được rã đông bằng môi trường. Tế bào Pan-T được thêm vào DC đã chiếu xạ ở 300.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ (100 µL/lỗ). IL-15 người (Peprotech) được thêm vào tất cả các lỗ ở nồng độ cuối cùng là 10 ng/mL.

Các đĩa được ủ ở 37 °C (5 % CO_2) trong tổng số 12 ngày. Môi trường được làm mới 2-3 ngày một lần với IL-15 (nồng độ cuối cùng là 10 ng/mL) và IL-2 (hệ thống R&D, nồng độ cuối cùng là 10 IU/mL). Vào ngày 11, peptit đông khô (peptit chồng lấp 15-mer) được hòa tan trong 100 % DMSO và được tập hợp bằng neoantigen thành từ 5 mg/mL đến 20 mg/mL. Tập hợp peptit neoantigen được thêm vào tế bào để có nồng độ cuối cùng là 2,5 µg/mL đến 10 µg/mL. Tập hợp Peptit CEF “Plus” (Cellular Technologies, Ltd.) được sử dụng làm đối chứng dương và DMSO ở cùng nồng độ cuối cùng như peptit thí nghiệm được dùng làm đối chứng âm. Hỗn hợp chất ức chế protein (eBioscience) được thêm vào mỗi lỗ và đĩa được ủ qua đêm ở 37 °C (5 % CO_2).

Vào ngày 12, tế bào được nhuộm để phân tích kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy nội bào. Tế bào được rửa sạch bằng PBS và nhuộm bằng chất nhuộm tế bào chết Live/Dead Fixable Aqua (Thermo-Fisher). Sau khi nhuộm phân biệt tế bào sống/chết, các tế bào bị ức chế bằng Chất ức chế thụ thể Fc không có biotin (Accurate Chemical & Scientific Corp). Nhóm dòng chảy tế bào ngoại bào (1 µL/kháng thể mỗi lỗ trong 50 µL) gồm có CD3 PerCP-Cy5.5 (Biolegend), CD4 BV421 (Biolegend) và CD8 APC-Cy7 (Biolegend). Sau khi nhuộm ngoại bào, tế bào được cố định bằng Foxp3/Bộ dung dịch đệm nhuộm yếu tố phiên mã (eBioscience) và được nhuộm cho protein nội bào (pha

loãng 1:50) bằng TNFα FITC (Hệ thống R&D) và IFNγ BV785 (Biolegend). Tế bào được rửa sạch và tái huyền phù trong dung dịch đệm nhuộm và được phân tích bằng kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy BD Celesta.

Phân tích nhuộm tế bào của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy được hoàn tất bằng cách sử dụng FlowJo v10. Tế bào bị chặn trên các tế bào CD3+ sống, đơn lẻ. Tế bào T CD8+ và CD4+ được phân tích về biểu hiện TNFα/IFNγ và tần suất CD8+ TNFα/IFNγ dương tính kép và tần suất tế bào T CD4+ TNFα/IFNγ dương tính kép được ghi lại. đáp ứng được đánh giá là dương tính khi tần suất tế bào T CD8+ TNFα/IFNγ hoặc CD4+ TNFα/IFNγ dương tính kép do kích thích với tập hợp peptit thí nghiệm đã tăng lên hơn hoặc bằng 3 lần so với đối chứng âm chỉ DMSO đối với người cho đó và ít nhất 0,01 %.

Liên kết neoantigen *trong ống nghiệm* với MHC loại I

Peptit 9 mer được xác định bằng phân tích tin sinh học đã được phân tích cho xu hướng liên kết của chúng với 6 alen HLA loại I phổ biến (HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02, B*08:01). Nguyên tắc của phương pháp này được mô tả ngắn gọn bên dưới và bao gồm hai phần, một phần liên quan đến trao đổi peptit với đối chứng dương được cảm ứng bởi Bức xạ tia cực tím (UV), và phần còn lại là xét nghiệm miễn dịch enzym để phát hiện HLA-peptit ổn định và các phức hợp HLA rỗng.

Peptit liên kết HLA rất quan trọng đối với sự ổn định của phức hợp HLA. Phức hợp HLA lớp I có điều kiện được ổn định bằng peptit UV không bền bằng cách dùng peptit khác (*Pos*) cho từng HLA (*Pos:* HLA-A*01:01: CTELKLSDY (**SEQ ID NO: 409**), HLA-A*02:01: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 410**), HLA-A*03:01: LIYRRRLMK (**SEQ ID NO: 411**), HLA-A*24:02: LYSACFWWL (**SEQ ID NO: 412**), HLA-B*07:02: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 413**), HLA-B*08:01: ELRSRYWAI (**SEQ ID NO: 414**), có thể bị tách ra bằng cách chiếu xạ tia UV khi liên kết với phân tử HLA. Sau khi tách ra, các mảnh peptit tạo thành được phân ly khỏi phức hợp HLA lớp I vì chiều dài của chúng không đủ để liên kết ổn định với HLA. Trong điều kiện mà sự phân tách peptit được thực hiện (pH trung tính, trên đá đang tan), phức hợp HLA không có peptit vẫn ổn định. Do đó, khi thực hiện phân cắt với sự hiện diện của một peptit HLA loại I khác đã chọn, đáp ứng này dẫn đến sự trao đổi thuần của peptit UV không bền đã

phân cắt *Pos* với peptit đã chọn (Rodenko, B và cộng sự (2006) Quy trình tự nhiên 1: 1120-32, Toebes, M và cộng sự (2006) Nat Med (Tạp chí Y khoa tự nhiên) 12: 246-51, Bakker, AH và cộng sự (2008) Proc Natl Acad Sci USA (Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ) 105: 3825-30).

Hiệu quả trao đổi giữa peptit được đề cập và *Pos* được phân tích bằng HLA loại I ELISA. Công nghệ kết hợp giúp xác định phối tử cho phân tử HLA được đề cập mà có khả năng sinh miễn dịch.

Peptit đối chứng trao đổi *Pos* là chất liên kết có ái lực cao với alen HLA loại I có liên quan, còn peptit đối chứng trao đổi Neg là chất không liên kết. Đối chứng UV thể hiện sự chiếu xạ UV của phức hợp HLA loại I có điều kiện khi không có peptit cứu hộ. Sự liên kết peptit đối chứng trao đổi *Neg* (HLA-A*01:01: NPKASLLSL (**SEQ ID NO**: **413**), HLA-A*02-01: IVTDFSVIK (**SEQ ID NO**: **416**), HLA-A*03:01: NPKASLLSL (**SEQ ID NO**: **413**), HLA-A*24:02: NLVPMVATV (**SEQ ID NO**: **410**), HLA-B*07:02: LIYRRRLMK (**SEQ ID NO**: **411**), HLA-B*08:01: NLVPMVATV (**SEQ ID NO**: **410)** và tất cả peptit thí nghiệm được đánh giá so với peptit đối chứng trao đổi *Pos*. Sự hấp thụ của peptit đối chứng trao đổi được đặt ở mức 100 %. Quy trình này dẫn đến nhiều tỷ lệ phần trăm trao đổi khác nhau, qua đó phản ánh ái lực của các peptit thí nghiệm khác nhau đối với alen HLA được sử dụng. HLA loại I ELISA là xét nghiệm miễn dịch enzym dựa trên việc phát hiện beta2-microglobulin (B2M) của phức hợp HLA loại I (đã ổn định peptit). Cuối cùng, streptavidin được gắn vào các lỗ vi chuẩn polystyren. Sau khi rửa và chặn, phức hợp HLA có trong hỗn hợp đáp ứng trao đổi hoặc đối chứng ELISA do streptavidin thu được trên đĩa vi chuẩn thông qua chuỗi nặng được biotin hóa của nó. Vật liệu không liên kết được loại bỏ bằng cách rửa sạch. Sau đó, kháng thể được tiếp hợp peroxyđaza ở cây cải ngựa (HRP) với B2M ở người được thêm vào. Kháng thể được tiếp hợp HRP chỉ liên kết với phức hợp HLA nguyên vẹn có trong lỗ vi chuẩn vì quá trình trao đổi peptit không thành công dẫn đến sự phân rã phức hợp HLA ban đầu nhạy cảm với UV khi chiếu UV. Đối với trường hợp thứ hai, B2M bị loại bỏ trong bước rửa. Sau khi loại bỏ liên hợp HRP không liên kết bằng cách rửa, dung dịch nền được thêm vào các lỗ. Sản phẩm có màu được tạo thành tương ứng với lượng phức hợp HLA nguyên vẹn có trong các mẫu. Sau khi kết thúc đáp ứng bằng cách thêm dung dịch dừng, độ hấp thụ được đo trong thiết bị đọc đĩa vi chuẩn. Độ hấp thụ được chuẩn hóa thành độ hấp thụ của peptit đối chứng trao đổi (biểu hiện 100 %). Liên kết HLA

dưới mức tối ưu của peptit có ái lực từ trung bình đến thấp đối với phân tử HLA loại I cũng có thể được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA này (Rodenko, B và cộng sự (2006) Nature Protocols (Quy trình tự nhiên) 1: 1120-32).

Peptit có hiệu suất trao đổi từ 10 % trở lên ở một trong 6 alen HLA được xem xét để kiểm tra và phân tích thêm tính sinh miễn dịch.

Ví dụ 2. Xác định neoantigen bằng tin sinh học

Khung tính toán được phát triển để phân tích các tập dữ liệu giải trình tự ARN khác nhau về ung thư tuyến tiền liệt bằng phương pháp tin sinh học để xác định neoantigen ung thư tuyến tiền liệt phổ biến, hình thành từ các chương trình phiên mã bất thường như biến cố dung hợp gen, duy trì intron, biến thể cắt nối xen kẽ và biểu hiện bất thường của các gen bất hoạt tiến triển.

Các tập dữ liệu được truy vấn là:

- Tổ hợp biểu hiện mô kiểu gen (GTEx). Tập dữ liệu này bao gồm 6137 tập dữ liệu giải trình tự ARN từ 49 mô bình thường và được dùng để diễn giải đặc điểm ARN trong mô bình thường và đánh giá tần suất của ứng viên neoantigen tuyến tiền liệt tiềm năng trong mô bình thường.
- Atlas bộ gen ung thư về ung thư biểu mô tuyến tiền liệt (TCGA PRAD) (Mạng lưới nghiên cứu Atlas bộ gen ung thư. Cell. Ngày 5 tháng 11 năm 2015;163(4):1011-25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025). Tập dữ liệu này bao gồm tập dữ liệu giải trình tự ARN từ 508 đối tượng mắc ung thư tuyến tiền liệt và được sử dụng để xác định các ứng viên neoantigen trong ung thư biểu mô tuyến tiền liệt thể khu trú.
- Chống lại bệnh ung thư (SU2C) (Robinson D và cộng sự, Cell. Ngày 21 tháng 5 năm 2015;161(5):1215-1228. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.001). Tập dữ liệu này bao gồm tập dữ liệu giải trình tự ARN từ 43 đối tượng mCRPC.

Đối chứng chất lượng (QC) dữ liệu thô được tiến hành trước khi phân tích. Đầu tiên, các lần đọc trình tự được cắt bớt để loại bỏ trình tự bộ điều hợp của Illumina và các lần đọc ánh xạ đến tRNA và rRNA ở người đã được loại bỏ khỏi phân tích hạ nguồn. Các lần đọc cũng được cắt bớt bazơ có điểm chất lượng bazơ kém (<10, thang điểm PHRED; cho thấy bazơ có xác suất 1 trong 10 là không chính xác) tại một trong hai đầu. Điểm chất lượng PHRED đo lường chất lượng của việc xác định bazơ được tạo ra bằng thiết bị giải trình tự ADN tự động. Các lần đọc được cắt bớt có ít hơn 25 bps

đã bị loại bỏ khỏi tập dữ liệu. Ngoài ra, các bước QC sau được cho là để loại bỏ các lần đọc chất lượng kém: loại bỏ các lần đọc có điểm PHRED chất lượng bazơ tối đa là <15, loại bỏ các lần đọc có điểm PHRED chất lượng bazơ trung bình là <10, loại bỏ các lần đọc có tốc độ polyATCG >80 %, loại bỏ trình tự ARN trong mà một trong hai lần đọc không thành công.

Các lần đọc đạt tiêu chí QC được ánh xạ đến Cấu trúc bộ gen người 38 bằng nền tảng ArrayStudio ((https_//www_omicsoft_com/array-studio/). Mô hình gen Refseq (ngày phát hành - 6 tháng 6 năm 2017) được sử dụng để chú thích các đặc điểm ARN mới.

Các kết quả được công bố trong tài liệu này là toàn bộ hoặc một phần dựa trên dữ liệu được tạo bằng Atlas bộ gen ung thư do NCI và NHGRI quản lý. Thông tin về TCGA có thể được tìm thấy tại http://_cancergenme_nih_gov.

Xác định biến cố dung hợp gen

Thuật toán FusionMap (Ge H và cộng sự, Tin sinh học. Ngày 15 tháng 7 năm 2011; 27 (14): 1922-8. doi: 10.1093/tin sinh học/btr310. Chế bản điện tử, ngày 18 tháng 5 năm 2011) được sử dụng để xác định biến cố dung hợp gen trong tập dữ liệu ung thư tuyến tiền liệt được mô tả ở trên. FusionMap phát hiện các điểm tiếp giáp dung hợp dựa trên các lần đọc mầm chứa vị trí chuyển tiếp dung hợp ở vùng giữa của các lần đọc. Thuật toán tự động tạo thư viện trình tự/phiên mã dung hợp giả dựa trên sự liên ứng của các điểm tiếp giáp dung hợp được ánh xạ từ các lần đọc mầm. Sau đó, FusionMap điều chỉnh các lần đọc dung hợp có thể chưa được ánh xạ đến tham chiếu dung hợp giả để xác định thêm các lần đọc được cứu hộ. Chương trình báo cáo danh sách điểm tiếp giáp dung hợp đã phát hiện, thống kê học về số lần đọc hỗ trợ, các cặp gen dung hợp cũng như vị trí điểm chuyển tiếp và trình tự tiếp giáp của bộ gen, đặc trưng hóa toàn diện gen dung hợp ở độ hòa tan cặp bazơ.

Neoantigen có nguồn gốc từ dung hợp đọc xuyên dạng khảm như được minh họa trong **HÌNH 1** và dung hợp do biến đổi nhiễm sắc thể như minh họa trong **HÌNH 2** được xác định bằng FusionMap. Neoantigen được phân loại là có nguồn gốc từ biến cố dung hợp gen khi đáp ứng các tiêu chí sau: điểm tiếp giáp dung hợp được hỗ trợ bởi ít nhất hai lần đọc mầm với các vị trí ánh xạ khác nhau trong bộ gen, ít nhất 4 lần đọc trình tự (lần đọc mầm và lần đọc cứu hộ) phân tích điểm tiếp giáp và ít nhất một

lần đọc mở rộng điểm tiếp giáp. Tỷ lệ hiện hành của neoantigen được truy vấn trong mô khối u và mô bình thường bằng tập dữ liệu được đề cập ở trên. Neoantigen được xác định là phổ biến khi tỷ lệ hiện hành được xác định là >10 % trong ít nhất một thuần tập bệnh (TCGA và SU2C) và <2 % trong mô bình thường (6137 tập dữ liệu giải trình tự ARN từ 49 mô bình thường). Biến cố dung hợp gen với tỷ lệ hiện hành trong thuần tập bệnh dưới 10 % được tính đến nếu chúng tạo ra các đoạn peptit dài mới hoặc có trong các gen được đề cập.

Xác định biến thể cắt nối

Phần mềm tin sinh học tùy chỉnh được phát triển để phân tích dữ liệu giải trình tự ARN kết đôi để xác định neoantigen có khả năng xuất phát từ biến cố cắt nối thay thế. Sử dụng quy trình đã phát triển, các biến thể cắt nối có vị trí cắt nối 5' hoặc 3' thay thế, intron được giữ lại, exon bị loại trừ, phần kết thúc hoặc phần chèn thay thế của cassette mới như được minh họa trong **HÌNH 3** đã được xác định. Quy trình xác định biến thể cắt nối không có trong mô hình gen RefSeq thông qua hai chức năng chính: 1) Xác định điểm tiếp giáp mới dựa trên các lần đọc có khoảng trống từ 6 bp trở lên và trình tự có ít nhất 15 bp được bắt cặp trên mỗi cạnh của khoảng cách, do đó, sau này được gọi là các lần đọc đã ánh xạ phân tách. Các điểm tiếp giáp mới đã được báo cáo nếu chúng được biểu hiện bởi ít nhất 5 lần đọc đã ánh xạ phân tách và một cặp lần đọc ở hai bên điểm tiếp giáp trên mỗi đầu. 2) Xác định đảo có các lần đọc được bắt cặp, do đó được gọi là đảo bao phủ. Chi tiết thêm về các thông số được sử dụng để xác định ranh giới đảo được mô tả bên dưới. **HÌNH 4** minh họa hình ảnh về phương pháp này.

Để biệt hóa ánh xạ các lần đọc với vùng intron do biến thể cắt nối thực ngược với sự nhiễm khuẩn ADN bộ gen và/hoặc tiền ARN thông tin, hai thông số được phát triển để thiết lập sự phân bố nhiễm khuẩn trên 200 gen giữ nhà có biểu hiện cao. Sau đó, đoạn đuôi của những phân bố này được dùng làm ngưỡng để phát hiện biến thể cắt nối mới nếu có liên quan.

1. Độ sâu bao phủ intron (IDC): Độ sâu bao phủ phân vị thứ 90 cho tất cả bazơ intron giữ nhà. Nếu độ bao phủ của vùng cụ thể giảm xuống dưới giá trị này, thì bazơ thứ nhất nơi xảy ra điều này được xác định là ranh giới đảo bao phủ.

2. Tỷ lệ bao phủ intron/exon (IECR): Phân vị thứ 90 của tỷ lệ giữa độ bao phủ intron trung bình và độ bao phủ trung bình của exon thượng nguồn gần nhất của tất cả intron gen giữ nhà

Tất cả biến thể cắt nối được báo cáo phải đáp ứng các tiêu chí sau:

Xác định vị trí cắt nối 3'/5' thay thế:

- Vị trí cắt nối mới được hỗ trợ bởi ít nhất 5 lần đọc đã ánh xạ phân tách và một cặp lần đọc ở hai bên điểm tiếp giáp
- Vùng intron do sử dụng vị trí cắt nối (nếu có) vượt quá IECR và toàn bộ vùng đã vượt quá IDC

Xác định cassette mới:

- Hai vị trí cắt nối mới trong vùng intron được hỗ trợ bởi ít nhất 5 lần đọc đã ánh xạ phân tách và một cặp lần đọc ở hai bên điểm tiếp giáp
- Vùng giữa hai vị trí cắt nối vượt quá IECR và toàn bộ vùng đã vượt quá IDC

Xác định duy trì intron:

- Vùng intron vượt quá IECR và toàn bộ vùng vượt quá IDC
- Ít nhất 5 lần đọc mở rộng ra cả hai ranh giới intron-exon, với ít nhất 15 bp được bắt cặp ở mỗi bên của ranh giới

Xác định kết thúc thay thế:

- Ranh giới 3' được xác định là mép của đảo bao phủ không nằm trong 60 bp của đầu 3' trong exon hợp chuẩn
- Vùng intron bất kỳ giữa đầu 5' của exon hợp chuẩn và ranh giới 3' đều vượt quá IECR và toàn bộ vùng đã vượt quá IDC

Xác định loại trừ exon:

- Điểm tiếp giáp mới được hỗ trợ bởi ít nhất 5 lần đọc đã ánh xạ phân tách và một cặp lần đọc ở hai bên điểm tiếp giáp, trong đó một hoặc nhiều exon hợp chuẩn bị bỏ qua

Neoantigen có nguồn gốc từ biến cố cắt nối bất thường được xác định là phổ biến khi tỷ lệ mắc mới được xác định là khoảng >10 % trong thuần tập bệnh (tập dữ liệu TCGA và SU2C) và khoảng <1 % ở mô bình thường (tập dữ liệu Tổ hợp GTEx).

Xác định đột biến ADN (điểm và dịch khung) dựa trên neoantigen

TCGA, SU2C và tập dữ liệu tích hợp DFCI/Sloane Kettering (Tập dữ liệu tích hợp DFCI/Sloane Kettering (Armenia và cộng sự, Nat Genet. Tháng 5 năm 2018;50(5):645-651. doi: 10.1038/s41588-018-0078-z. Chế bản điện tử, ngày 2 tháng 4 năm 2018) như được mô tả ở trên chứa dữ liệu giải trình tự exome (một tập hợp con của bộ gen chỉ bao gồm các vùng mã hóa của các gen của một sinh vật cụ thể) từ những bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt đã được kiểm tra. Gọi đột biến được công bố bởi tổ hợp tạo ra các tập dữ liệu này đã được tải xuống, và đột biến gen có trong >10 % nhóm bệnh nhân hoặc trong gen được biết đến là tác nhân gây ung thư tuyến tiền liệt (chẳng hạn như AR) đã được xác định. Đối với mỗi đột biến một điểm được chọn, peptit 17 mer với axit amin đột biến ở tâm của nó được xác định để nghiên cứu xác nhận thêm.

Dự đoán thể đồng dạng cắt nối

Trong một số trường hợp nhất định, có nhiều khung đọc và exon thượng nguồn của biến cố cắt nối đã xác định có thể tác động đến trình tự peptit hợp chuẩn trước trình tự neoepitope. Trong các gen này, người ta xác định được các exon hợp chuẩn nào gần với từng đặc tính neoepitope dựa trên các lần đọc đã ánh xạ phân tách hiện diện tại ranh giới exon. Thể đồng dạng có biểu hiện cao nhất với sự biểu hiện trung bình cao nhất trong thuần tập bệnh có tỷ lệ hiện hành của biến cố cao nhất có thể chứa neoepitope đã dự đoán được chọn để dịch mã thành protein tương ứng bằng cách chọn khung đọc mở liên kết với thể đồng dạng. Phần neoepitope của trình tự protein đã được chiết xuất, với 8 đơn phân axit amin bổ sung ở thượng nguồn của axit amin biến đổi thứ nhất được đưa vào và dùng cho các nghiên cứu xác nhận sau này. Quy trình tương tự được thực hiện để xác định kháng nguyên sinh miễn dịch giả định từ các biến đổi dịch khung ADN. Đối với cả phần đứt đoạn và phần chèn dịch khung, trình tự ADN tạo thành được dịch mã thành protein tương ứng bằng cách lựa chọn khung đọc mở thích hợp, và phần biến đổi dịch khung của trình tự protein được chiết xuất, với 8 đơn phân axit amin bổ sung ở thượng nguồn của axit amin biến đổi thứ nhất được đưa vào.

Bảng 1 minh họa gốc gen, đột biến đặc hiệu, trình tự axit amin của neoantigen đã xác định có đột biến axit amin đơn (M) và tần suất bệnh nhân. Mỗi đột biến được in đậm trong **Bảng 1**. **Bảng 2** minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng.

Trình tự đột biến được viết hoa trong **Bảng 2.** Tần suất bệnh nhân (%) trong **Bảng 1** thu được từ Armenia *và cộng sự*, *Nat Genet* (Di truyền học tự nhiên) 50 (5): 645-651, 2018.

Bảng 1.

ID neoepitope	Gen	Đột biến	Tần suất bệnh nhân (%)	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
M1	TP53	R248Q	1,0859	SSCMGGMN**Q**RPILTIIT	1
M2	TP53	R248W	0,0987	SSCMGGMN**W**RPILTIIT	3
M3	TP53	R273C	0,6910	LGRNSFEV**C**VCACPGRD	5
M4	TP53	R273L	0,3949	LGRNSFEV**L**VCACPGRD	7
M5	TP53	G245S	0,6910	MCNSSCMG**S**MNRRPILT	9
M6	TP53	Y220C	0,4936	FRHSVVVP**C**EPPEVGSD	11
M7	TP53	R282W	0,4936	VCACPGRD**W**RTEEENLR	13
M8	SPOP	F133C	0,5923	FVQGKDWG**C**KKFIRRDF	15
M9	SPOP	F133I	0,3949	FVQGKDWG**I**KKFIRRDF	17
M10	SPOP	F133L	1,1846	FVQGKDWG**L**KKFIRRDF	19
M11	SPOP	F133S	0,3949	FVQGKDWG**S**KKFIRRDF	21
M12	SPOP	F133V	0,9872	FVQGKDWG**V**KKFIRRDF	23
M13	SPOP	W131C	0,0987	YRFVQGKD**C**GFKKFIRR	25
M14	SPOP	W131G	1,2833	YRFVQGKD**G**GFKKFIRR	27
M15	SPOP	W131L	0,1974	YRFVQGKD**L**GFKKFIRR	29
M16	SPOP	W131R	0,1974	YRFVQGKD**R**GFKKFIRR	31
M17	SPOP	W131S	0,0987	YRFVQGKD**S**GFKKFIRR	33
M18	KMT2D	R5214H	0,1974	YPVGYEAT**H**IYWSLRTN	35
M19	FOXA1	R261C	0,1974	MFENGCYL**C**RQKRFKCE	37
M20	FOXA1	H247Q	0,1974	GKGSYWTL**Q**PDSGNMFE	39
M21	FOXA1	H247L	0,0987	GKGSYWTL**L**PDSGNMFE	41
M22	FOXA1	H247N	0,0987	GKGSYWTL**N**PDSGNMFE	43
M23	FOXA1	H247Y	0,0987	GKGSYWTL**Y**PDSGNMFE	45
M24	FOXA1	F266C	0,0987	CYLRRQKR**C**KCEKQPGA	47
M25	FOXA1	F266S	0,0987	CYLRRQKR**S**KCEKQPGA	49
M26	FOXA1	D226G	0,0987	IRHSLSFN**G**CFVKVARS	51
M27	FOXA1	D226N	0,1974	IRHSLSFN**N**CFVKVARS	53
M28	FOXA1	R219C	0,0987	QQRWQNSI**C**HSLSFNDC	55
M29	FOXA1	R219S	0,1974	QQRWQNSI**S**HSLSFNDC	57
M30	FOXA1	M253K	0,1974	TLHPDSGN**K**FENGCYLR	59
M31	FOXA1	M253R	0,0987	TLHPDSGN**R**FENGCYLR	61
M32	CDK12	R858W	0,1974	CHKKNFLH**W**DIKCSNIL	63
M33	PTEN	R130Q	0,2962	IHCKAGKG**Q**TGVMICAY	65
M34	PTEN	V119F	0,1974	WLSEDDNH**F**AAIHCKAG	67
M35	ATM	N2875S	0,0987	GLGDRHVQ**S**ILINEQSA	69
M36	ATM	N2875K	0,0987	GLGDRHVQ**K**ILINEQSA	71

M37	KDM6A	C1164S	0,0987	NINIGPGD**S**EWFVVPEG	73
M38	KDM6A	C1164Y	0,0987	NINIGPGD**Y**EWFVVPEG	75
M39	PIK3CA	H1047R	0,4936	FMKQMNDA**R**HGGWTTKM	77
M40	PIK3CA	E545K	0,2962	RDPLSEIT**K**QEKDFLWS	79
M41	PIK3CA	E545G	0,0987	RDPLSEIT**G**QEKDFLWS	81
M42	PIK3CA	E545A	0,0987	RDPLSEIT**A**QEKDFLWS	83
M43	CTNNB1	T41A	0,4936	SGIHSGAT**A**TAPSLSGK	85
M44	CTNNB1	D32A	0,0987	HWQQQSYL**A**SGIHSGAT	87
M45	CTNNB1	D32H	0,0987	HWQQQSYL**H**SGIHSGAT	89
M46	CTNNB1	D32V	0,0987	HWQQQSYL**V**SGIHSGAT	91
M47	CTNNB1	D32Y	0,1974	HWQQQSYL**Y**SGIHSGAT	93
M48	CTNNB1	S37A	0,0987	SYLDSGIH**A**GATTTAPS	95
M49	CTNNB1	S37C	0,0987	SYLDSGIH**C**GATTTAPS	97
M50	CTNNB1	S37F	0,0987	SYLDSGIH**F**GATTTAPS	99
M51	CTNNB1	S37Y	0,0987	SYLDSGIH**Y**GATTTAPS	101
M52	CTNNB1	S45C	0,0987	SGATTTAP**C**LSGKGNPE	103
M53	CTNNB1	S45F	0,0987	SGATTTAP**F**LSGKGNPE	105
M54	CTNNB1	S45P	0,0987	SGATTTAP**P**LSGKGNPE	107
M55	COL5A1	T348K	0,1974	YVPSEDYY**K**PSPYDDLT	109
M56	TAF1L	A869T	0,1974	IRKRLKLC**T**DFKRTGMD	111
M57	MED12	L1224F	0,7897	VDGAVFAV**F**KAVFVLGD	113
M58	MED12	V1223G	0,0987	IVDGAVFA**G**LKAVFVLG	115
M59	MED12	V1223L	0,0987	IVDGAVFA**L**LKAVFVLG	117
M60	MGA	R2435W	0,1974	THTANERR**W**RGEMRDLF	119
M61	ARID1A	P1756R	0,1974	GRFSKVSS**R**APMEGGEE	121
M62	CUL3	M299R	0,4936	GKTEDLGC**R**YKLFSRVP	123
M63	USP7	Q4H	0,4936	MNH**H**QQQQQQKA	125
M64	SF3B1	K700E	0,1974	HGLVDEQQ**E**VRTISALA	127
M65	U2AF1	S34F	0,2962	VCRHGDRC**F**RLHNKPTF	129
M66	CDC27	Y73C	0,1974	SCTTPQCK**C**LLAKCCVD	131
M67	CDC27	N260H	0,1974	SILSKQVQ**H**KPKTGRSL	133
M68	BRAF	G469A	0,2962	QRIGSGSF**A**TVYKGKWH	135
M69	BRAF	K601E	0,1974	GDFGLATV**E**SRWSGSHQ	137
M70	RAG1	R112C	0,0987	QANLRHLC**C**ICGNSFRA	139
M71	RAG1	R112H	0,1974	QANLRHLC**H**ICGNSFRA	141
M72	CNOT3	E20K	0,3949	DRCLKKVS**K**GVEQFEDI	143
M73	CNOT3	E70K	0,2962	IKTWVASN**K**IKDKRQLI	145
M74	PIK3CB	E1051K	0,2962	QKFDEALR**K**SWTTKVNW	147
M75	IDH1	R132C	0,1974	WVKPIIIG**C**HAYGDQYR	149
M76	IDH1	R132G	0,0987	WVKPIIIG**G**HAYGDQYR	151
M77	IDH1	R132H	0,4936	WVKPIIIG**H**HAYGDQYR	153
M78	KRAS	G12D	0,1974	YKLVVVGA**D**GVGKSALT	155
M79	KRAS	G12R	0,2962	YKLVVVGA**R**GVGKSALT	157
M80	KRAS	Q61K	0,2962	LDILDTAG**K**EEYSAMRD	159
M81	KRAS	Q61L	0,0987	LDILDTAG**L**EEYSAMRD	161
M82	KRAS	Q61R	0,0987	LDILDTAG**R**EEYSAMRD	163

M83	AKT1	E17K	0,4936	EGWLHKRGKYIKTWRPR	165
M84	AR	T878A	1,2833	IARELHQFAFDLLIKSH	167
M85	AR	T878G	0,0987	IARELHQFGFDLLIKSH	169
M86	AR	L702H	1,0859	QPDSFAALHSSLNELGE	171
M87	AR	W742L	0,1974	QMAVIQYSLMGLMVFAM	173
M88	AR	W742F	0,0987	QMAVIQYSFMGLMVFAM	175

Bảng 2.

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SỐ ID TRÌNH TỰ:
M1	agttcctgcatgggcggcatgaaccAgaggcccatcctcaccatcatcaca	2
M2	agttcctgcatgggcggcatgaaTTggaggcccatcctcaccatcatcaca	4
M3	ctgggacggaacagctttgaggtgTgtgtttgtgcctgtcctgggagagac	6
M4	ctgggacggaacagctttgaggtgcTtgtttgtgcctgtcctgggagagac	8
M5	atgtgtaacagttcctgcatgggcAgcatgaaccggaggcccatcctcacc	10
M6	tttcgacatagtgtggtggtgccctGtgagccgcctgaggttggctctgac	12
M7	gtttgtgcctgtcctgggagagaTTggcgcacagaggaagagaatctccgc	14
M8	tttgtgcaaggcaaagactggggatGcaagaaattcatccgtagagatttt	16
M9	tttgtgcaaggcaaagactggggaAtcaagaaattcatccgtagagatttt	18
M10	tttgtgcaaggcaaagactggggattAaagaaattcatccgtagagatttt	20
M11	tttgtgcaaggcaaagactggggatCcaagaaattcatccgtagagatttt	22
M12	tttgtgcaaggcaaagactggggaGtcaagaaattcatccgtagagatttt	24
M13	tataggtttgtgcaaggcaaagactgTggattcaagaaattcatccgtaga	26
M14	tataggtttgtgcaaggcaaagacGggggattcaagaaattcatccgtaga	28
M15	tataggtttgtgcaaggcaaagactggggattcaagaaattcatccgtaga	30
M16	tataggtttgtgcaaggcaaagacCggggattcaagaaattcatccgtaga	32
M17	tataggtttgtgcaaggcaaagactCgggattcaagaaattcatccgtaga	34
M18	tatcccgtgggctacgaggccacgcAcatctattggagcctccgcaccaac	36
M19	atgttcgagaacggctgctacttgTgccgccagaagcgcttcaagtgcgag	38
M20	ggcaagggctcctactggacgctgcaGccggactccggcaacatgttcgag	40
M21	ggcaagggctcctactggacgctgcTcccggactccggcaacatgttcgag	42
M22	ggcaagggctcctactggacgctgAacccggactccggcaacatgttcgag	44
M23	ggcaagggctcctactggacgctgTacccggactccggcaacatgttcgag	46
M24	tgctacttgcgccgccagaagcgctGcaagtgcgagaagcagccgggggcc	48
M25	tgctacttgcgccgccagaagcgctCcaagtgcgagaagcagccgggggcc	50
M26	atccgccactcgctgtccttcaatgGctgcttcgtcaaggtggcacgctcc	52
M27	atccgccactcgctgtccttcaatAactgcttcgtcaaggtggcacgctcc	54
M28	cagcagcgctggcagaactccatcTgccactcgctgtccttcaatgactgc	56
M29	cagcagcgctggcagaactccatcAgccactcgctgtccttcaatgactgc	58
M30	acgctgcacccggactccggcaacaAgttcgagaacggctgctacttgcgc	60
M31	acgctgcacccggactccggcaacaGgttcgagaacggctgctacttgcgc	62
M32	tgtcacaaaaagaatttcctgcatTgggatattaagtgttctaacattttg	64
M33	attcactgtaaagctggaaagggacAaactggtgtaatgatatgtgcatat	66
M34	tggctaagtgaagatgacaatcatTttgcagcaattcactgtaaagctgga	68
M35	ggacttggtgatagacatgtacagaGtatcttgataaatgagcagtcagca	70

M36	ggacttggtgatagacatgtacagaaAatcttgataaatgagcagtcagca	72
M37	aacataaatattggcccaggtgactCtgaatggtttgttgttcctgaaggt	74
M38	aacataaatattggcccaggtgactAtgaatggtttgttgttcctgaaggt	76
M39	ttcatgaaacaaatgaatgatgcacGtcatggtggctggacaacaaaaatg	78
M40	cgagatcctctctctgaaatcactAagcaggagaaagattttctatggagt	80
M41	cgagatcctctctctgaaatcactgGgcaggagaaagattttctatggagt	82
M42	cgagatcctctctctgaaatcactgCgcaggagaaagattttctatggagt	84
M43	tctggaatccattctggtgccactGccacagctccttctctgagtggtaaa	86
M44	cactggcagcaacagtcttacctggCctctggaatccattctggtgccact	88
M45	cactggcagcaacagtcttacctgCactctggaatccattctggtgccact	90
M46	cactggcagcaacagtcttacctggTctctggaatccattctggtgccact	92
M47	cactggcagcaacagtcttacctgTactctggaatccattctggtgccact	94
M48	tcttacctggactctggaatccatGctggtgccactaccacagctccttct	96
M49	tcttacctggactctggaatccattGtggtgccactaccacagctccttct	98
M50	tcttacctggactctggaatccattTtggtgccactaccacagctccttct	100
M51	tcttacctggactctggaatccattAtggtgccactaccacagctccttct	102
M52	tctggtgccactaccacagctccttGtctgagtggtaaaggcaatcctgag	104
M53	tctggtgccactaccacagctccttTtctgagtggtaaaggcaatcctgag	106
M54	tctggtgccactaccacagctcctCctctgagtggtaaaggcaatcctgag	108
M55	tacgtgcccagtgaggactactacaAgccctcaccgtatgatgacctcacc	110
M56	atccggaagaggctaaagctctgcActgacttcaaacgcacagggatggat	112
M57	gtggatggagccgtgtttgctgttTtcaaggctgtgtttgtacttggggat	114
M58	atcgtggatggagccgtgtttgctgGtctcaaggctgtgtttgtacttggg	116
M59	atcgtggatggagccgtgtttgctCttctcaaggctgtgtttgtacttggg	118
M60	acacacactgccaatgagcggcggTggcgtggtgaaatgagggatctcttt	120
M61	gggaggttcagcaaggtgtctagtcGagctcccatggagggtggggaagaa	122
M62	ggaaagacagaagaccttggttgcaGgtacaagttatttagtcgtgtgcca	124
M63	atgaaccaccaCcagcagcagcagcagcagaaagcg	126
M64	catggtcttgtggatgagcagcagGaagttcggaccatcagtgctttggcc	128
M65	gcatgtcgtcatggagacaggtgctTtcggttgcacaataaaccgacgttt	130
M66	agttgtactacaccgcaatgcaaatGcctgcttgcaaaatgttgtgttgat	132
M67	tccatattatctaaacaggttcaaCataaaccaaaaactggtcgaagttta	134
M68	caaagaattggatctggatcatttgCaacagtctacaagggaaagtggcat	136
M69	ggtgattttggtctagctacagtgGaatctcgatggagtgggtcccatcag	138
M70	caagccaaccttcgacatctctgcTgcatctgtgggaattcttttagagct	140
M71	caagccaaccttcgacatctctgccAcatctgtgggaattcttttagagct	142
M72	gatcgctgcctcaagaaggtgtccAagggcgtggagcagtttgaagatatt	144
M73	atcaagacatgggtagcgtccaacAagatcaaggacaagaggcagcttata	146
M74	caaaaatttgatgaggcgctcaggAaaagctggactactaaagtgaactgg	148
M75	tgggtaaaacctatcatcataggtTgtcatgcttatggggatcaatacaga	150
M76	tgggtaaaacctatcatcataggtGgtcatgcttatggggatcaatacaga	152
M77	tgggtaaaacctatcatcataggtcAtcatgcttatggggatcaatacaga	154
M78	tataagctggtggtggtgggcgccgAcggtgtgggcaagagtgcgctgacc	156
M79	tataagctggtggtggtgggcgccCgcggtgtgggcaagagtgcgctgacc	158
M80	ttggacatcctggataccgccggAAaggaggagtacagcgccatgcgggac	160
M81	ttggacatcctggataccgccggccTggaggagtacagcgccatgcgggac	162

M82	ttggacatcctggataccgccggccGggaggagtacagcgccatgcgggac	164
M83	gagggttggctgcacaaacgagggAagtacatcaagacctggcggccacgc	166
M84	attgcgagagagctgcatcagttcGcttttgacctgctaatcaagtcacac	168
M85	attgcgagagagctgcatcagttcGGttttgacctgctaatcaagtcacac	170
M86	cagcccgactcctttgcagccttgcActctagcctcaatgaactgggagag	172
M87	cagatggctgtcattcagtactcctTgatggggctcatggtgtttgccatg	174
M88	cagatggctgtcattcagtactcctTTatggggctcatggtgtttgccatg	176

Bảng 3 minh họa gốc gen, đột biến dịch khung đặc hiệu (FR), trình tự axit amin của neoantigen đã xác định xuất phát từ biến cố dịch khung và tần suất đột biến ở bệnh nhân. Trình tự kiểu dại được in đậm trong Bảng 3, sau đó là trình tự mới do dịch khung. **Bảng 4** minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng. Trình tự đột biến được viết hoa trong Bảng 4. Tần suất bệnh nhân (%) trong **Bảng 3** thu được từ Armenia *và cộng sự*, *Nat Genet* (Di truyền học tự nhiên) 50 (5): 645-651, 2018.

Bảng 3.

ID neoepitope	Gen	Dịch khung	Tần suất bệnh nhân (%)	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
FR1	ZFHX3	E763Sfs*61	0,2962	**QNLQNGGG**SRSSATLPG RRRRRWLRRRRQPISVAP AGPPRRPNQKPNPPGGAR CVIMRPTWPGTSAFT	177
FR2	ZFHX3	E763Gfs*26	0,0987	**QNLQNGGG**GAGLQPHCR GGGGGGGCGGGGSQYQ	179
FR3	APC	T1556Nfs*3	0,3949	**NQEKEAEK**NY	181
FR4	SPEN	A2105Lfs*33	0,1974	**DAAVSPRG**LQHRQGRGN LGWWQSPLRKVRVPKRR MVYHPS	183
FR5	BRCA2	T3085Nfs*26	0,1974	**FVVSVVKK**NRTCPFRLFV RRMLQFTGNKVLDRP	185
FR6	BRCA2	K2674Rfs*2	0,1974	**RSRRSAIK**R	187
FR7	ARID4A	S1067Rfs*16	0,2962	**SIIVQERE**RAERRVRRGQ VMEIVD	189
FR8	SMARCA D1	N770Kfs*28	0,1974	**NNLVTEKK**HRNVQCHDA VEENGQSSFITSPILHS	191
FR9	RNF43	G659Vfs*41	0,3949	**HPQRKRRG**VPPSPPLALG PRMQLCTQLARFFPITPPV WHILGPQRHTP	193
FR10	AXIN2	G665Afs*24	0,1974	**ASRHHLWG**ATAGTPAPP PVPTCSPRTLRCLP	195
FR11	ERF	L525Sfs*6	0,2962	**GPGEAGGP**SPQGG	197

FR12	ERF	G299Efs*12	0,2962	**GGGPSGSG**EAPTSPSALRT	199
FR13	CHD3	R599Vfs*16	0,3949	**GNPDVPPP**VLFKADQSESSLSSG	201
FR14	KMT2C	S143Vfs*3	0,2962	**AFCYCGEK**VP	203
FR15	FOXA1	M253_N256del	0,0987	**TLHPDSGN**GCYLRRQK	205
FR16	FOXA1	F254_N256delinsY	0,2962	**LHPDSGNM**YGCYLRRQ	207
FR17	FOXA1	F254_G257delinsC	0,0987	**LHPDSGNM**CCYLRRQKR	209

Bảng 4.

ID neoantigen	Chuỗi polynucleotit	SỐ ID TRÌNH TỰ:
FR1	Cagaacctgcagaatggaggggggagcaggtcttcagccacactgccggggcggcggcggcggcggtggctgcggcggcggcggcagccaatatcagtagctcctgcggggccccctcgccgaccaaaccaaaaaccaaacccacctggcggtgcgaggtgtgtgattatgagaccaacgtggccaggaacctccgcattcaca	178
FR2	cagaacctgcagaatggaggggggGgagcaggtcttcagccacactgccggggcggcggcggcggcggtggctgcggcggcggcggcagccaatatcagtag	180
FR3	aaccaagagaaagaggcagAaaaaaactattga	182
FR4	gatgctgctgtcagtcccaggggctgcagcacaggcaggggagagggaatctggggtggtggcagtctcccctgagaaaagtgagagtccccaaaaggaggatggtttatcatcccagttga	184
FR5	tttgtcgtttctgttgtgaAaaaaaacaggacttgccccttcgtctatttgtcagacgaatgttacaatttactggcaataaagttttggatagaccttaa	186
FR6	agaagcagaagatcggctataaaaagataatg	188
FR7	agtataattgtacaAGagagagagagagcagagagaagggtcagaagaggccaagtgatggaaatagtggattaa	190
FR8	aataacttggtcacagAaaaaaaacacagaaatgtgcaatgtcatgatgcagttgaggaaaatggccaatcatcctttattacatcgccaatattacacagctgaaa	192
FR9	cacccacagaggaaaaggcgggggtccctccgagcccacccctggctctcggccccaggatgcaactgtgcacccagcttgccagatttttccccattacacccccagtgtggcatatccttggtccccagaggcacacccttgatc	194
FR10	gccagccggcaccatctgtgggggcaacagcgggcacccccgcaccacccccgtgcccacctgttcacccaggaccctgcgatgcctcccctgacc	196
FR11	gggcctggggaggctgggggccccctcaccccaaggcgggtgagc	198
FR12	ggcgggggcccagcggctcaggggaggctcccacttctccttcagccctgaggacatgaaa	200
FR13	ggaaatccagatgtcccacccccgtcctcttcaaggcagatcagagcgagagttctttgtcaagtgggtag	202
FR14	gctttttgttactgtggggaaaaagttccttagga	204
FR15	acgctgcacccggactccggcaacggctgctacttgcgccgccagaagcg	206
FR16	acgctgcacccggactccggcaacatgtacggctgctacttgcgccgccagaa	208
FR17	ctgcacccggactccggcaacatgtgctgctacttgcgccgccagaagcgc	210

Bảng 5 minh họa gốc gen và trình tự axit amin của neoantigen đã xác định phát sinh từ biến cố dung hợp gen (FUS). **Bảng 6** minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng. **Bảng 7** minh họa tỷ lệ hiện hành của neoantigen FUS trong cơ sở dữ liệu đã phân tích.

Bảng 5.

ID neoantigen	Gen dung hợp	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
FUS1	SLC45A3->ELK4	CGASACDVSLIAMDSA	211
FUS2	ARHGEF38->ARHGEF38-IT1	TEYNQKLQVNQFSESK	213
FUS3	MSMB->NCOA4	TEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQ	215
FUS4	LIPE->CNFN	GLVSFGEHFCLPCALC	217
FUS5	TMPRSS2->ERG	NSKMALNSEALSVVSE	219
FUS6	TMPRSS2->ERG	CEERGAAGSLISCE	221
FUS7	NME4->DECR2	LWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIR	223
FUS8	INCA1->CAMTA2	WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLRPGAESLPQPQLHCT	225
FUS9	AP5S1->MAVS	KEQILAVASLVSSQSIHPSWGQSPLSRI	227
FUS10	DIP2A->DIP2A-IT1	LELELSEGVCFRLR	229
FUS11	MBTPS2->YY2	QQLRIFCAAMASNEDFS	231
FUS15	D2HGDH->GAL3ST2	HVVGYGHLDTSGSSSSSSWP	345
FUS18	OPN3->CHML	DGFSGSLFAVVTRRCYFLKWRTIFPQSLMWL	233
FUS19	GTF2F1->PSPN	KMHFSLKEHPPPPCPP	235
FUS23	NUDT14->JAG2	DLRRVATYCAPLPSSWRPGTGTTIPPRMRSC	237
FUS24	DMPK->SIX5	LQERMELLACGAERGAGGWGGGGGGGGGDRRGGGGSAPALADFAGGRG	239

Bảng 6.

ID neoantigen	Chuỗi polynucleotit	SỐ ID TRÌNH TỰ:
FUS1	TGCGGGGCCTCTGCCTGTGATGTCTCCCTCATTGCTATG GACAGTGCT	212
FUS2	ACCGAATACAACCAGAAATTACAAGTGAATCAATTTA GTGAATCCAAA	214
FUS3	ACAGAAATTTCATGTTGCACCCTGAGCAGTGAGGAGA ATGAATACCTTCCAAGACCAGAGTGGCAGCTCCAG	216
FUS4	GGGCTGGTGTCCTTCGGGGAGCACTTTTGTCTGCCCTG CGCCCTCTGCCA	218
FUS5	AACAGCAAGATGGCTTTGAACTCAGAAGCCTTATCAGT TGTGAGTGAG	220
FUS6	TGTGAGGAGCGCGGCGCGGCAGGAAGCCTTATCAGTT GTGAG	222
FUS7	CTGTGGTTCCAGAGCAGTGAGCTGTCCCCGACGGGAGC GCCATGGCCCAGCCGCCGCCCGACGTGGAGGGGGACG ACTGTCTCCCCGCGTACCGCCACCTCTTCTGCCCGGAC CTGCTGCGGGACAAAGTGGCCTTCATCACAGGAGGCG GCTCTGGGATTGGGTTCCGGATTGCTGAGATTTTCATG CGGCACGGCTGCCATACGG	224
FUS8	TGGGGGATGGAGTTGGCAGCGTCTCGGAGGTTCTCCTG GGACCACCACTCCGCCGGGGGGCCGCCCAGAGTGCCA AGCGTCCGATCCGGCGCCGCCCAAGTGCAGCCCAAGG ACCCGCTCCCGCTCCGCACCCTGGCAGGCTGCCTAGCC AGGACTGCGCACCTGCGCCCTGGGGCGGAGTCCTTACC CCAACCCCAGCTTCACTGCACA	226
FUS9	AAGGAACAGATTTTAGCTGTGGCCAGTCTCGTTTCCTC TCAGTCCATCCACCCTTCATGGGGCCAGAGCCCTCTCT CCAGAATC	228
FUS10	CTGGAGCTGGAGCTGTCGGAAGGAGTCTGCTTCAGATT AAGA	230
FUS11	CAGCAGCTAAGGATATTTTGTGCAGCCATGGCCTCCAA CGAAGATTTCTCCA	232
FUS15	CACGTGGTGGGCTATGGCCACCTTGATACTTCCGGGTC ATCCTCCTCCTCCTCCTGGCCC	346
FUS18	GACGGGTTTAGCGGCAGCCTCTTCGCAGTTGTCACCAG ACGCTGTTACTTCCTAAAATGGCGGACAATCTTCCCAC AGAGTTTGATGTGGTTA	234
FUS19	AAAATGCACTTCTCCCTCAAGGAGCACCCACCGCCCCC TTGCCCGCCT	236
FUS23	GATCTGCGCCGGGTCGCCACATACTGCGCTCCTTTACC CTCATCGTGGAGGCCTGGGACTGGGACAACGATACCA CCCCGAATGAGGAGCTGC	238

FUS24	TTGCAGGAGCGGATGGAGTTGCTTGCCTGCGGAGCCGA GCGCGGGGCCGGCGGCTGGGGGGGAGGCGGTGGCGGC GGCGGCGGCGACCGAAGAGGAGGAGGAGGAAGCGCG CCAGCTCTTGCAGACTTTGCAGGCGGCCGAGGG	240

Bảng 7.

ID neoantigen	TCGA (%)	SU2C (%)
FUS1	30,51	23,26
FUS2	63,58	46,51
FUS3	35,04	23,26
FUS4	12,20	11,63
FUS5	12,40	18,60
FUS6	21,46	32,56
FUS7	3,35	16,28
FUS8	1,18	32,56
FUS9	N.O.	18,60
FUS10	N.O.	13,95
FUS11	1,57	13,95
FUS15	0,39	9,30
FUS18	0,39	9,30
FUS19	8,86	30,23
FUS23	N.O.	9,30
FUS24	N.O.	9,30
N.O. không được quan sát		

Bảng 8 minh họa gốc gen và trình tự axit amin của neoantigen đã xác định phát sinh từ biến cố cắt nối thay thế (AS). **Bảng 9** minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng. **Bảng 10** minh họa tỷ lệ hiện hành của neoantigen AS trong cơ sở dữ liệu đã phân tích.

Bảng 8.

ID neoepitope	Gen	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
AS1	ABCC4	**LTFLDFIQ**VTLRVMSGSQMENGSSYFF KPFSWGLGVGLSAWLCVMLT	241
AS2	SLC30A4	**FMIGELVG**ELCCQLTFRLPFLESLCQA VVTQALRFNPSFQEVCIYQDTDLM	243
AS3	DNAH8	**VAMMVPDR**QVHYDFGL	245
AS4	NCAPD3	**WCPLDLRL**GSTGCLTCRHHQTSHE	247
AS5	DHDH	**VVGRRHET**APQPLLVPDRAGGEGGA	249
AS6	ACSM1	**DYWAQKEK**ISIPRTHLC	251
AS7	ACSM1	**DYWAQKEK**GSSSFLRPSC	253
AS8	CACNA1 D	**LVLGVLSG**HSGSRL	255
AS9	CACNA1 D	**PVPTATPG**VRSVTSPQGLGLFLKFI	257
AS10	CHRNA5	**KENDVREV**CDVYLQMQIFFHFKFRSY FH	259
AS11, AS33	CPNE7	**VPFRELKN**QRTAQGAPGIHHAASPVA ANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGR GPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQ PRLHTVKMWRA	261
AS12	EVPL	**FARKMLEK**VHRQHLQLSHNSQE	263
AS13	GRIN3A	**KRSFAVTE**RII	265
AS14	IQCG	**MFLRKEQQ**VGPHSFSML	267
AS15	LRRC45	**VLRFLDLK**VRYLHS	269
AS16	LRRC45	**GNTTLQQL**GEASQAPSGSLIPLRLPLL WEVRG	271
AS17	MPHOSP H9	**GLNLNTDR**PGGYSYSIWWKNNAKNR	273
AS18	NWD1	**WKFEMSYT**VGGPPPHVHARPRHWKT DR	275
AS19	NWD1	**QWQHYHRS**GEAAGTPLWRPTRN	277
AS20	PFKFB4	**KVLNEIDA**VVTVPPSLSTSQIPQGCCIIL	279
AS21	RECQL4	**ANLKGTLQ**VRSGQAVSPR	281
AS22	TONSL	**LQAAASGQ**GKQGVPCPWGCCAYAES PRALISGDAPSQVEREVPGPCLNTHSLS HRSPQLPGLPHPKQPSV	283
AS23	ZNF614	**KIQNKNCPD**	285
AS32	TONSL	**GEVELSEG**GEGQRHLAFPWACSGPGW RGVCCAAVEPA	287
AS63	TDRD1	**IEMKKLLKS**	289

AS34	LRRC45	**KMRAIQAE**GGHGQACCGGAWGWAP GDGGPQGMLTHTLPTLGFQSAWTWRR EDADRAWRTPKACASRRWSI	291
AS35	AMACR	**LLEPFRRG**EPGPRGLLSGSSRGGEGPG RSIEAAPATPLPCCRKNPCRPQPSRFLPP RVLLVIILPKLDCPKLGF	293
AS36	CCNF	**PSGRRTKR**LVTLRSGCAIQCWHPRAG PVPSALPHTERPPRLVRGAADPRTVTL GRSPAVMPRAPA	295
AS37	RECQL4	**CHLFLQPQ**VGTPPPHTASARAPSGPPH PHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPG CEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRG RGWGEACAQVPPSRG	297
AS38	LRRC45	**KELKLEQQ**VGGQGLRGVGQGVRGGF VTLTTHTPFPSQ**EAAERESK**	299
AS39	CCNF	**GEISQEEV**PPSRHLGVSWGAGVWAGL TLGASAPPNSSFPSGAELQPVVCCIRSD TRQPRPPDFPQHRGDPRLPQLSLGAEN QTVSYPAFWLRHTMLASSCRPSSLSAS SHREAPKACQGSSRSQDSDPGTEPCSH ASGPCVTSTVSSPGLLPQRLLPLALTGL PVEEDGFEHAGA	301
AS40	LRRC45	**DCMLSEEG**GQARRGGSLCSLAAHTIA SAARGRFLSRLSNFCAVVKASRGAPSC TWE	303
AS41	RHPN1	**EAFQRAAG**EGGPGRGGARRGARVLQS PFCRAGAGEWLGHQSLR	305
AS42	SLC39A4	**PEPRRLSP**GEPRGRPRKGWGIWGLCG ARVGPKAWR	307
AS43	CPNE7	**VPFRELKN**VSVLEGLRQGRLGGPCSC HCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGL FPPVKSSI	309
AS44	FASN	**FVSLTAIQ**MASSATPWGRWPVATPTA ACPRRRPSSLPTGGDSASKKPISRRAPW QPWACPGRSVNSAAPRAWCPPATTPR TQSPSRDLRPRCLSSWSS	311
AS45	RBM47	**PVAIKPGT**GPPNNSSIHGGSKRSENSYC RDLRGQLRAICCSSYSHDRHTTEERGS RGRHVWRIRRLHTSGLPCCCHSGPHPR RLPDILRLVTSTKTDHTNTTEGTLDYL	313
AS46	SERINC5	**KWNKNWTA**TLGALTIRGHKLLCHLPH LLSSVQQTCRSSSR	315
AS47	AGRN	**FKKFDGPC**GERGGGRTARALWARGD SVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAV	317
AS48	SYT17	**ENASLVFT**GSNSPIPACELSSHPAHGISP WIPSPGNEHFHGIKKQVKAIKVE	319

AS49	PDF	**RLTQRLVQ**GWTPMENRWCGRRAGG QPASSSTRWTTCRAACLLTKWTAGRS QTSIG	321
AS50	LRIF1	**ENSGNASR**WLHVPSSSDDWLGWKKSS AITSNS	323
AS51	CPNE7	**GMECTLGQ**VGAPSPRREEDGWRGGH SRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAP PEQSLLD	325
AS52	ILDR1	**KGSVERRS**VSLGHPAEGWAWAERSLQ PGMTTANTGCLSFHHRGCLLPVLPKLH CGLGGLPLVRAKEIKRVQRAGESSLPV KGLLTVASAVIAVLWGRPSEVTGENEA QHD	327
AS53	PEX10	**FGLTTLAG**RSSHGTSGLRAATHTKSG DGGQGAARQCEKLLELARATRPWGRS TSASSRWTHRGYMCPPRCAVACW	329
AS54	ABCC4	**IIDSDKIM**AVCMGCLLTRHVQCQAME MQQ	331
AS55	SPOCK1	**DGHSYTSK**VNCLLLQDGFHGCVSITG AAGRRNLSIFLFL**MLCKLEFHAC**	333
AS56	TM9SF3	**LLNAEDYR**CAIHSKEIYLLSPSPHQAM DKFSLCCINCNLCLHVFLLLLFFQNKD VWLISNIILLWIYGGI	335
AS57	KLK3	**TGGKSTCS**APGPQSLPSTPFSTYPQ**WV ILITEL**	337
AS58	CREB3L1	**VETLENAN**SFSSGIQPLLCSLIGLENPT	339
AS59	ACSL3	**AGAGTISE**GSVLHGQRLECDARRFFGC GTTILAEWEHH	341
AS55.1	SPOCK1	**DGHSYTSK**VNCLLLQDGFHGCVSITG AAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHA	385

Bảng 9.

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SỐ ID TRÌNH TỰ:
AS1	CTGACGTTTTTAGATTTCATCCAGGTAACGTTGAGAGT AATGTCAGGATCTCAAATGGAAAACGGAAGTTCCTAT TTTTTCAAGCCCTTTTCATGGGGTCTGGGGGTGGGACT CTCGGCCTGGCTGTGTGTAATGTTAACT	242
AS2	TTCATGATTGGAGAACTTGTAGGTGAGTTGTGTTGCCA ACTCACTTTCCGTTTACCTTTCCTCGAGAGTCTTTGTCA AGCTGTAGTTACACAGGCTTTGAGGTTTAACCCATCTT TTCAGGAAGTTTGTATTTATCAAGACACTGATCTCATG	244

AS3	GTTGCTATGATGGTTCCTGATAGACAGGTTCATTATGA CTTTGGATTG	246
AS4	TGGTGTCCGCTGGATCTTAGACTCGGTTCCACTGGATG TCTCACATGCAGACATCATCAAACGTCACATGAG	248
AS5	GTCGTGGGAAGGCGTCATGAAACAGCTCCTCAACCCCT GCTGGTGCCCGACCGAGCTGGTGGTGAAGGGGGAGCA	250
AS6	GACTACTGGGCTCAAAAGGAGAAGATCAGCATCCCCA GAACACACCTGTGT	252
AS7	GACTACTGGGCTCAAAAGGAGAAGGGATCATCTTCAT TCCTGCGACCATCCTGT	254
AS8	CTTGTACTTGGTGTATTGAGCGGGCACAGTGGCTCACG CCTA	256
AS9	CCTGTCCCAACTGCTACACCTGGGGTAAGATCAGTGA CTAGTCCCCAGGGGCTGGGCCTTTTCCTTAAGTTTATT	258
AS10	AAGGAAAATGATGTCCGTGAGGTCTGTGATGTGTATT TACAAATGCAGATCTTCTTCCATTTTAAGTTCAGAAGT TACTTTCAT	260
AS11, AS33	GTGCCCTTCCGGGAGCTCAAGAACCAGAGAACAGCAC AAGGGGCTCCTGGGATCCACCACGCGGCTTCCCCCGT TGCTGCCAACCTCTGCGACCCGGCGAGACACGCACAG CACACACGCATCCCCTGCGGCGCTGGCCAAGTGCGTG CTGGCCGAGGTCCCGAAGCAGGTGGTGGAGTACTACA GCCACAGAGGCCTGCCCCCGAGAAGCCTGGGTGTCCC TGCCGGAGAGGCCAGCCCAGGCTGCACACCGTGAAGA TGTGGAGGGCG	262
AS12	TTTGCTAGAAAAATGCTGGAGAAGGTACACAGACAAC ACCTACAGCTTTCCCACAATAGCCAGGAA	264
AS13	AAGAGAAGTTTTGCTGTCACGGAGAGGATCATC	266
AS14	ATGTTCCTTAGAAAGGAGCAGCAGGTGGGTCCCCACA GCTTTTCTATGCTT	268
AS15	GTGCTGCGCTTTCTGGACTTAAAGGTGAGATACCTGCA CTCT	270
AS16	GGCAACACCACCCTCCAGCAGCTGGGTGAGGCCTCCC AGGCGCCCTCAGGCTCCCTCATCCCTCTGAGGCTGCCT CTGCTCTGGGAAGTGAGGGGC	272
AS17	GGACTGAACTTAAATACTGATAGACCAGGTGGTTACAG CTATTCAATTTGGTGGAAAAACAATGCCAAGAACAGA	274
AS18	TGGAAATTCGAGATGAGCTACACGGTGGGTGGCCCGC CTCCCCATGTTCATGCTAGACCCAGGCATTGGAAAACT GATAGA	276
AS19	CAGTGGCAGCACTACCACCGGTCAGGTGAGGCCGCAG GGACTCCCCTCTGGAGACCCACAAGAAAC	278
AS20	AAGGTCCTCAACGAGATCGATGCGGTAGTTACCGTCC CTCCCTCCCTGTCTACCTCCCAGATACCGCAGGGCTGC TGCATCATATTG	280

AS21	GCCAATCTGAAAGGCACCCTGCAGGTGAGGAGTGGGC AGGCAGTGAGTCCACGC	282
AS22	CTCCAGGCGGCTGCCTCGGGCCAAGGCAAGCAGGGCG TCCCTTGTCCCTGGGGTTGCTGTGCCTACGCTGAGAGT CCCCGGGCCCTGATTTCGGGAGATGCTCCATCACAGG TGGAGCGGGAGGTGCCGGGCCCCTGCCTCAACACGCA TTCTCTCTCCCACAGATCCCCACAGCTCCCAGGCCTTC CACACCCCAAGCAGCCTTCTGTT	284
AS23	AAAATTCAGAATAAAAATTGTCCAGAC	286
AS32	GGCGAGGTGGAGCTCTCAGAGGGCGGTGAGGGCCAG CGGCACCTTGCATTTCCCTGGGCCTGCTCTGGGCCGGG CTGGAGAGGGGTGTGCTGTGCTGCTGTGGAGCCTGCT	288
AS63	ATTGAAATGAAAAAACTGTTAAAAAGT	290
AS34	AAGATGCGGGCCATCCAGGCCGAGGGTGGGCACGGG CAGGCCTGCTGTGGAGGGGCCTGGGGATGGGCACCGG GGGACGGGGGCCCCCAGGGGATGCTCACGCATACTCT GCCCACCCTGGGCTTCCAGAGCGCCTGGACATGGAGA AGAGAAGATGCAGACAGAGCCTGGAGGACTCCGAAA GCCTGCGCATCAAGGAGGTGGAGCATA	292
AS35	CTGCTGGAGCCCTTCCGCCGCGGTGAGCCCGGGCCCC GCGGGCTGCTCTCGGGAAGTTCCCGCGGAGGGGAGGG GCCTGGCCGTTCGATCGAGGCTGCACCCGCCACACCTT TGCCCTGTTGCCGCAAGAACCCTTGTCGGCCCCAGCCT TCCAGATTTTTGCCTCCTAGGGTATTGTTAGTGATCAT TCTTCCCAAACTGGATTGTCCAAAACTTGGGTTC	294
AS36	CCCTCGGGGCGGAGAACCAAACGGTTAGTTACCCTGC GTTCTGGCTGCGCCATACAATGCTGGCATCCTCGTGCC GGCCCAGTTCCCTCAGCGCTTCCTCACACAGAGAGGC CCCCAAGGCTTGTCAGGGGAGCAGCAGATCCCAGGAC AGTGACCCTGGGACGGAGCCCTGCAGTCATGCCTCGG GCCCCTGCG	296
AS37	TGCCACCTCTTCCTGCAGCCCCAGGTTGGCACCCCCCC CCCCCACACTGCCAGTGCTCGAGCCCCCAGTGGTCCA CCCCACCCTCATGAAAGTTGCCCTGCAGGGCGAAGAC CTGCGAGAGCTGCGCAGACATGTGCACGCCGACAGCA CGGACTTCCTGGCTGTGAAGAGGCTGGTACAGCGCGT GTTCCCAGCCTGCACCTGCACCTGCACCAGGCCGCCCT CGGAGCAGGAAGGGGCCGTGGGTGGGGAGAGGCCTG TGCCCAAGTACCCCCCTCAAGAGGC	298
AS38	AAGGAGCTCAAGCTGGAGCAGCAGGTGGGTGGGCAG GGCTTGAGAGGGGTGGGCCAAGGGGTGCGTGGCGGCT TCGTGACCCTCACTACCCATACCCCGTTCCCCTCCCAG GAAGCTGCAGAGCGGGAGTCTAAA	300
AS39	GGAGAAATCAGCCAGGAAGAGGTGCCTCCCTCCCGCCA CCTGGGCGTCTCATGGGGTGCTGGGGTGTGGGCGGGCC TCACCCTCGGGGCCTCTGCACCCCCTAACTCTAGCTTCC	302

	CCTCAGGTGCTGAGCTACAGCCAGTTGTGTGCTGCATTA GGAGTGACACAAGACAGCCCCGACCCCCCGACTTTCCT CAGCACAGGGGAGATCCACGCCTTCCTCAGCTCTCCCT CGGGGCGGAGAACCAAACGGTTAGTTACCCTGCGTTCT GGCTGCGCCATACAATGCTGGCATCCTCGTGCCGGCCC AGTTCCCTCAGCGCTTCCTCACACAGAGAGGCCCCCAA GGCTTGTCAGGGGAGCAGCAGATCCCAGGACAGTGACC CTGGGACGGAGCCCTGCAGTCATGCCTCGGGCCCCTGC GTAACCTCCACTGTCTCCAGCCCAGGTCTCCTTCCTCAG AGGCTATTGCCTCTCGCTCTGACTGGGCTCCCTGTGGAG GAAGATGGTTTCGAGCACGCGGGAGCC	
AS40	GACTGCATGCTCAGCGAGGAAGGTGGGCAGGCGCGGC GGGGTGGATCCCTCTGCTCCTTAGCTGCCCACACCATT GCCTCGGCAGCCCGAGGTCGCTTCCTCTCCAGGCTCTC CAATTTCTGTGCCGTAGTTAAAGCGAGCAGGGGCGCC CCTTCCTGCACCTGGGAG	304
AS41	GAGGCCTTCCAGAGGGCCGCTGGTGAGGGCGGCCCGG GCCGCGGTGGGGCACGGCGCGGTGCCAGGGTGTTGCA GAGCCCCTTTTGCAGGGCAGGAGCTGGGGAGTGGTTA GGACATCAGTCCCTCAGG	306
AS42	CCTGAGCCCAGGAGACTGAGCCCAGGTGAGCCCAGGG GGCGACCCCGGAAGGGCTGGGGGATCTGGGGTTTGTG TGGAGCGCGGGTGGGGCCCAAGGCTTGGCGG	308
AS43	GTGCCCTTCCGGGAGCTCAAGAACGTGAGTGTCCTGG AGGGGCTCCGTCAAGGCCGGCTTGGGGGTCCCTGTTC ATGTCACTGCCCAAGACCTTCCCAGGCCAGGCTCACG CCAGTGGATGTGGCAGGTCCCTTCTTGTGTCTGGGGGA TCCTGGGCTGTTCCCCCCAGTCAAGAGCAGTATC	310
AS44	TTTGTGAGCCTGACTGCCATCCAGATGGCATCGTCGGC CACTCCCTGGGGGAGGTGGCCTGTGGCTACGCCGACG GCTGCCTGTCCCAGGAGGAGGCCGTCCTCGCTGCCTA CTGGAGGGGACAGTGCATCAAAGAAGCCCATCTCCCG CCGGGCGCCATGGCAGCCGTGGGCTTGTCCTGGGAGG AGTGTAAACAGCGCTGCCCCCCGGGCGTGGTGCCCGC CTGCCACAACTCCAAGGACACAGTCACCATCTCGGGA CCTCAGGCCCCGGTGTTTGAGTTCGTGGAGCAGC	312
AS45	CCAGTTGCCATTAAACCTGGTACAGGGCCGCCCAATA ACTCCAGTATACACGGTGGCTCCAAACGTTCAGAGAA TTCCTACTGCCGGGATCTACGGGGCCAGTTACGTGCCA TTTGCTGCTCCAGCTACAGCCACGATCGCCACACTACA GAAGAACGCGGCAGCCGCGGCCGCCATGTATGGAGG ATACGCAGGCTACATACCTCAGGCCTTCCCTGCTGCTG CCATTCAGGTCCCCATCCCCGACGTCTACCAGACATAC TGAGGCTGGTGACCAGCACGAAGACAGACCACACAA ACACCACTGAAGGAACGCTTGACTATTTA	314
AS46	AAGTGGAACAAGAACTGGACAGCCACACTCGGGGCTC TTACAATCAGGGGTCATAAGCTGCTATGTCACCTACCT	316

	CACCTTCTCAGCTCTGTCCAGCAAACCTGCAGAAGTA GTTCTAGA	
AS47	TTCAAGAAGTTCGACGGCCCTTGTGGTGAGCGCGGCGG CGGGCGCACGGCTCGAGCTCTGTGGGCGCGCGGCGACA GCGTCCTGACTCCTGCCCTCGACCCCCAGACCCCTGTCA GGGCGCCCTCCCTGACCCGAGCCGCAGCTGCCGTG	318
AS48	GAAAATGCCAGCCTAGTGTTTACAGGATCCAACAGCC CCATACCAGCCTGCGAACTGAGTAGTCACCCAGCTCA TGGTATCAGTCCTTGGATACCCTCACCTGGAAATGAAC ATTTCCATGGCATAAAGAAGCAAGTAAAGGCAATAAA AGTAGAA	320
AS49	CGGCTGACGCAACGGCTGGTCCAGGGCTGGACCCCAA TGGAGAACAGGTGGTGTGGCAGGCGAGCGGGTGGGC AGCCCGCATCATCCAGCACGAGATGGACCACCTGCAG GGCTGCCTGTTTATTGACAAAATGGACAGCAGGACGT TCACAAACGTCTATTGGA	322
AS50	GAAAATTCAGGCAACGCCTCGCGTTGGCTGCATGTAC CAAGTAGTTCAGACGATTGGCTCGGATGGAAAAAATC TTCTGCAATTACTTCCAATTCC	324
AS51	GGCATGGAGTGCACCCTGGGGCAGGTGGGTGCCCCGT CCCCTCGGAGGGAGGAGGACGGTTGGCGTGGGGGCCA CAGCCGATTCAAGGCTGATGTACCAGCACCGCAGGGA CCCTGCTGGGGTGGCCAACCTGGCTCTGCCCCCTCCTC AGCTCCTCCTGAACAGTCATTATTAGAT	326
AS52	AAAGGGAGTGTGGAGAGGCGCTCGGTGAGCCTGGGG CATCCTGCTGAGGGTTGGGCATGGGCAGAGAGGAGCC TCCAGCCAGGCATGACCACAGCCAACACAGGCTGCCT CTCATTCCACCACAGAGGGTGCCTCCTCCCTGTTTTGC CCAAATTACACTGTGGGCTAGGTGGACTACCTCTTGTC AGAGCTAAAGAAATCAAGCGAGTGCAGAGGGCAGGG GAGAGTTCGCTGCCTGTGAAGGGCCTTCTCACCGTCGC TTCGGCTGTCATCGCAGTCCTGTGGGGTAGGCCAAGC GAGGTCACAGGAGAAAATGAGGCTCAGCATGAT	328
AS53	TTTGGCCTCACCACACTTGCAGGTAGAAGCTCCCACGG GACCTCAGGACTGAGGGCAGCCACACACACCAAGTCTG GGGACGGTGGCCAGGGGGCTGCCAGGCAGTGTGAGAA GCTCCTGGAGCTGGCCCGGGCTACCAGACCCTGGGGGA GGAGTACGTCAGCATCATCCAGGTGGACCCATCGCGGA TACATGTGCCCTCCTCGCTGCGCCGTGGCGTGCTGG	330
AS54	ATTATTGACAGCGACAAGATAATGGCAGTGTGCATGG GGTGCCTGCTCACACGTCATGTGCAATGCCAGGCCAT GGAGATGCAACAG	332
AS55	GATGGCCACTCCTACACATCCAAGGTGAATTGTTTACT CCTTCAAGATGGGTTCCATGGCTGTGTGAGCATCACCG GGGCAGCTGGAAGAAGAAACCTGAGCATCTTCCTGTT CTTGATGCTGTGCAAATTGGAGTTCCATGCTTGT	334
AS56	CTACTAAATGCAGAAGATTACCGGTGTGCCATTCATTC AAAAGAGATTTATCTTCTTTCCCCCTCCCCCCACCAGG	336

	CAATGGACAAGTTTTCTCTCTGCTGCATCAACTGCAAT CTATGTTTACATGTATTCCTTTTACTACTATTTTTTCAA AACAAAGATGTATGGCTTATTTCAAACATCATTTTACT TTGGATATATGGCGGTATT	
AS57	ACAGGGGGCAAAAGCACCTGCTCGGCTCCTGGCCCTC AGTCTCTCCCCTCCACTCCATTCTCCACCTACCCACAG TGGGTCATTCTGATCACCGAACTG	338
AS58	GTGGAGACCCTGGAGAATGCCAACAGCTTCTCCAGCG GGATCCAGCCACTCCTCTGTTCCCTGATTGGCCTGGAG AATCCCACC	340
AS59	GCTGGGGCTGGAACAATTTCCGAAGGTAGTGTTCTCCA TGGTCAGAGGCTGGAGTGTGATGCCAGACGTTTTTTTG GGTGTGGGACTACAATACTGGCAGAGTGGGAGCACCAT	342
AS55.1	GATGGCCACTCCTACACATCCAAGGTGAATTGTTTACT CCTTCAAGATGGGTTCCATGGCTGTGTGAGCATCACCG GGGCAGCTGGAAGAAGAAACCTGAGCATCTTCCTGTT CTTGATGCTGTGCAAATTGGAGTTCCATGCT	386

Bảng 10.

ID neoepitope	TCGA (%)	SU2C (%)
AS1	28,5	2,3
AS2	18,5	N.O.
AS3	10,4	25,6
AS4	27,4	41,9
AS5	18,7	9,3
AS6	5,1	16,3
AS7	5,1	16,3
AS8	N.O.	14,0
AS9	1,2	18,6
AS10	8,9	27,9
AS11	1,2	48,8
AS12	0,4	34,9
AS13	5,7	32,6
AS14	N.O.	30,2
AS15	4,5	46,5
AS16	0,6	18,6
AS17	N.O.	37,2
AS18	12,6	20,9
AS19	12,6	20,9
AS20	0,2	16,3
AS21	N.O.	11,6

AS22	0,2	20,9
AS23	3,1	18,6
AS32	57,1	N.O.
AS33	47,6	N.O.
AS34	N.O.	42,9
AS35	N.O.	42,9
AS36	N.O.	40,5
AS37	N.O.	38,1
AS38	N.O.	35,7
AS39	N.O.	33,3
AS40	N.O.	33,3
AS41	N.O.	33,3
AS42	N.O.	33,3
AS43	N.O.	31
AS44	N.O.	28,6
AS45	N.O.	26,2
AS46	N.O.	26,2
AS47	N.O.	23,8
AS48	N.O.	23,8
AS49	N.O.	23,8
AS50	N.O.	23,8
AS51	N.O.	23,8
AS52	15,9	38,1
AS53	16	9,5
AS54	11,9	N.O.
AS55	12,1	N.O.
AS56	14,7	N.O.
AS57	14,9	N.O.
AS58	16,6	N.O.
AS59	17,6	N.O.
AS63	18,0	
N.O. không được quan sát		

Ví dụ 3: Sử dụng tin sinh học để xác định neoantigen bổ sung

Trình tự neoantigen bổ sung được xác định bằng các truy vấn khác như được mô tả trong Ví dụ 2. **Bảng 11** minh họa trình tự axit amin của các neoantigen bổ sung. **Bảng 12** minh họa trình tự polynucleotit tương ứng.

Bảng 11.

ID neoantigen	Gen	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:
P16	MSMB-NCOA4	GVPGD**STRRAVRRM**NTF	343
P17	MSMB-NOCA4	GVPGDSTR**RAVRRMNTF**	343
P19	TMEM222-LOC644961	WTP**IPVLTRWPL**PHPPPWRRATSCRMARSSPSATSGSSVRRRCSSLPSWVWNLAASTRPRSTPS	347
P22	SLC45A3-ELK4	SLYHREK**QLIAMDSAI**	349
P27	FAM126B-ORC2	LHPQRETFTPRWSGANYWKLA**FPVGAEGTF**PAAATQRGVVRPA	351
P35	TMPRSS2-ERG	**NSKMALNS**LNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP	353
P37	TSTD1-F11R	MAG**GVLRRLLCR**EPDRDGDKGASREETVVPLHIGDPVVLPGIGQCYSALF	355
P46	TP53 (R213D)	DDRNTFDIVWW**CPMSRLRLAL**TVPPSTTTTCVTVPAWAA	357
P48	AR.p.H875Y	VQPIAREL**YQFTFDLLI**	359
P50	AR (W742C)	QMAV**IQYSCMGLM**VFAM	361
P56	SPOP (F102C)	PKSEV**RAKCKFSIL**NAK	363
P58	AR (Q903H)	MMAEIISV**HVPKILSGK**	365
P59	FOXA1 (F254V)	LHPDSGN**MVENGCYL**RR	367
P60	FOXA1.p.F266L	C**YLRRQKRLK**CEKQPGA	369
P61	FOXA1.p.R261G	MFENG**CYLGRQKRF**KCE	371
P73	TP53 (G266E)	DSSGN**LLERNSFEV**RV	373
P76	AR-V3	VFFKRAAEGFFRMNKLKESSDTNPKP**YCMAAPMGL**TENNRNRKKSYRETNLKAVSWPLNHT	375
P77	AR-V3	V**FFKRAAEGF**FRMNKLKESSDTNPKPYCMAAPMGLTENNRNRKKSYRETNLKAVSWPLNHT	375
P82	AR-V7	YEAGMTLGEKF**RVGNCKHLK**MTRP	379
P87	AR-Intron	YEAGMTLGGKILF**FLFLLLPLS**PFSLIF	381
P97	FOXRED2-TXN2	GYLRMQG**LMAQRLLLR**	383
P98	TP53 (R213D)	DDRNTFD**IVWWCPMSR**LRLALTVPPSTTTTCVTVPAWAA	357

Bảng 12.

ID neoantigen	Gen	Trình tự nucleotit	SỐ ID TRÌNH TỰ:
P16	MSMB-NCOA4	GGAGTTCCAGGAGATTCAACCAGGAGAGCAGTGAGGAGAATGAATACCTTC	344

P17	MSMB-NOCA4	GGAGTTCCAGGAGATTCAACCAGGAG AGCAGTGAGGAGAATGAATACCTTC	344
P19	TMEM222-LOC644961	TGGACGCCCATCCCGGTGCTCACGAG ATGGCCACTACCACATCCTCCTCCCTG GAGAAGAGCTACAAGCTGCCGGATGG CCAGGTCATCACCATCAGCAACAAGC GGTTCCAGTGTCCGGAGGCGCTGTTC CAGCCTTCCTTCCTGGGTATGGAATCT TGCGGCATCCACGAGACCACGTTCAA CTCCATCATGAA	348
P22	SLC45A3-ELK4	TCCCTCTACCACCGGGAGAAGCAGCT CATTGCTATGGACAGTGCTATC	350
P27	FAM126B-ORC2	CTTCATCCTCAGAGGGAAACATTCACT CCCCGGTGGTCGGGCGCGAATTACTGG AAATTGGCTTTTCCCGTTGGGGCCGAA GGTACCTTCCCTGCGGCGGCGACTCAG CGGGGTGTCGTTCGGCCGGCGTG	352
P35	TMPRSS2-ERG	AACAGCAAGATGGCTTTGAACTCATTA AACTCCATTGATGATGCACAGTTGACA AGAATTGCCCCTCCAAGATCTCATTGC TGTTTCTGGGAAGTAAACGCTCCT	354
P37	TSTD1-F11R	ATGGCTGGAGGAGTCCTTCGGCGGCT GTTGTGTCGGGAGCCTGATCGCGATG GGGACAAAGGCGCAAGTCGAGAGGA AACTGTTGTGCCTCTTCATATTGGCGA TCCTGTTGTGCTCCCTGGCATTGGGCA GTGTTACAGTGCACTCTTCT	356
P46	TP53 (R213D)	GATGACAGAAACACTTTCGACATAGT GTGGTGGTGCCCTATGAGCCGCCTGA GGTTGGCTCTGACTGTACCACCATCCA CTACAACTACATGTGTAACAGTTCCTG CATGGGCGGCATGA	358
P48	AR.p.H875Y	GTGCAGCCTATTGCGAGAGAGCTGCA TCAGTTCACTTTTGACCTGCTAATC	360
P50	AR (W742C)	CAGATGGCTGTCATTCAGTACTCCTGC ATGGGGCTCATGGTGTTTGCCATG	362
P56	SPOP (F102C)	CAAAGAGTGAAGTTCGGGCAAAATTC AAATGCTCCATCCTGAATGCCAAG	364
P58	AR (Q903H)	ATGATGGCAGAGATCATCTCTGTGCA CGTGCCCAAGATCCTTTCTGGGAAA	366
P59	FOXA1 (F254V)	CTGCACCCGGACTCCGGCAACATGGT CGAGAACGGCTGCTACTTGCGCCGC	368
P60	FOXA1.p.F266L	TGCTACTTGCGCCGCCAGAAGCGCTT GAAGTGCGAGAAGCAGCCGGGGGCC	370
P61	FOXA1.p.R261G	ATGTTCGAGAACGGCTGCTACTTGGG CCGCCAGAAGCGCTTCAAGTGCGAG	372

P73	TP53 (G266E)	GACTCCAGTGGTAATCTACTGGAACG GAACAGCTTTGAGGTGCGTGTT	374
P76	AR-V3	GTCTTCTTCAAAAGAGCCGCTGAAGG ATTTTTCAGAATGAACAAATTAAAAG AATCATCAGACACTAACCCCAAGCCA TACTGCATGGCAGCACCAATGGGACT GACAGAAAACAACAGAAATAGGAAG AAATCCTACAGAGAAACAAACTTGAA AGCTGTCTCATGGCCTTTGAATCATAC T	376
P77	AR-V3	GTCTTCTTCAAAAGAGCCGCTGAAGG ATTTTTCAGAATGAACAAATTAAAAG AATCATCAGACACTAACCCCAAGCCA TACTGCATGGCAGCACCAATGGGACT GACAGAAAACAACAGAAATAGGAAG AAATCCTACAGAGAAACAAACTTGAA AGCTGTCTCATGGCCTTTGAATCATAC T	376
P82	AR-V7	TATGAAGCAGGGATGACTCTGGGAGA AAAATTCCGGGTTGGCAATTGCAAGC ATCTCAAAATGACCAGACCC	380
P87	AR-Intron	TATGAAGCAGGGATGACTCTGGGAGG TAAGATACTTTTCTTTCTCTTCCTCCTC CTTCCTCTCTCCCCCTTCTCCCTCATTT TC	382
P97	FOXRED2-TXN2	GGGTACCTGAGGATGCAGGGACTCAT GGCTCAGCGACTTCTTCTGAGG	384
P98	TP53 (R213D)	GATGACAGAAACACTTTCGACATAGT GTGGTGGTGCCCTATGAGCCGCCTGA GGTTGGCTCTGACTGTACCACCATCCA CTACAACTACATGTGTAACAGTTCCTG CATGGGCGGCATGA	358

Ví dụ 4: Dự đoán liên kết HLA

Trình tự axit amin của neoantigen được xác định bằng nhiều phương pháp khác nhau như được mô tả trong Ví dụ 3 được phân tách thành tất cả các mảnh axit amin 9 mer liền kề, duy nhất có thể có và các dự đoán liên kết HLA với 6 alen HLA phổ biến (HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02, HLA-B*08:01) được thực hiện cho từng 9mer này bằng cách sử dụng netMHCpan4.0. Một số mảnh 9 mer được chọn để phân tích thêm dựa trên xếp hạng theo khả năng liên kết với một hoặc nhiều alen HLA đã thử nghiệm và tỷ lệ hiện hành của chúng ở bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 13 minh họa trình tự axit amin của các mảnh 9 mer chọn lọc và gốc neoantigen của chúng. **Bảng 14** minh họa tỷ lệ hiện hành của neoantigen trong các thuần tập đã phân tích.

Bảng 13.

ID neoantigen	Gen	Loại	Trình tự axit amin hoặc 9-mer	SEQ ID NO: của 9mer
P16	MSMB-NCOA4	Dung hợp	STRRAVRRM	387
P17	MSMB-NOCA4	Dung hợp	RAVRRMNTF	388
P19	TMEM222-LOC644961	Dung hợp	IPVLTRWPL	389
P22	SLC45A3-ELK4	Dung hợp	QLIAMDSAI	390
P27	FAM126B-ORC2	Dung hợp	FPVGAEGTF	391
P35	TMPRSS2-ERG	Dung hợp	NSKMALNSL	392
P37	TSTD1-F11R	Dung hợp	GVLRRLLCR	393
P46	TP53 (R213D)	Đột biến dịch khung	CPMSRLRLA	394
P48	AR.p.H875Y	Đột biến sai nghĩa	YQFTFDLLI	395
P50	AR (W742C)	Đột biến sai nghĩa	IQYSCMGLM	396
P56	SPOP (F102C)	Đột biến sai nghĩa	RAKCKFSIL	397
P58	AR (Q903H)	Đột biến sai nghĩa	HVPKILSGK	398
P59	FOXA1 (F254V)	Đột biến sai nghĩa	NMVENGCYL	399
P60	FOXA1.p.F266L	Đột biến sai nghĩa	YLRRQKRLK	400
P61	FOXA1.p.R261G	Đột biến sai nghĩa	CYLGRQKRF	401
P73	TP53 (G266E)	Đột biến sai nghĩa	LLERNSFEV	402
P76	AR-V3	Biến thể cắt nối	YCMAAPMGL	403
P77	AR-V3	Biến thể cắt nối	FFKRAAEGF	404
P82	AR-V7	Biến thể cắt nối	RVGNCKHLK	405
P87	AR-Intron	Biến thể cắt nối	FLFLLLPLS	406
P97	FOXRED2-TXN2	Dung hợp	LMAQRLLLR	407
P98	TP53 (R213D)	Đột biến dịch khung	IVWWCPMSR	408

Bảng 14.

ID neoantigen	Gen	Tỉ lệ hiện hành	
		TCGA	SU2C
P16	MSMB-NCOA4	27,16 %	23,25 %
P17	MSMB-NOCA4	27,16 %	23,25 %
P19	TMEM222-LOC644961	N.O.	13,95 %
P22	SLC45A3-ELK4	17,71 %	13,95 %
P27	FAM126B-ORC2	5,11 %	18,60 %
P35	TMPRSS2-ERG	2,75 %	11,62 %
P37	TSTD1-F11R	16,33 %	9,30 %
P46	TP53 (R213D)	N.O.	1 %
P48	AR.p.H875Y	N.O.	1 %
P50	AR (W742C)	N.O.	1,25 %
P56	SPOP (F102C)	0,40 %	2,00 %
P58	AR (Q903H)	N.O.	1,00 %
P59	FOXA1 (F254V)	0,20 %	1,00 %
P60	FOXA1.p.F266L	0,20 %	1 %
P61	FOXA1.p.R261G	0,20 %	1 %
P73	TP53 (G266E)	N.O.	1 %
P76	AR-V3	Có	Có
P77	AR-V3	Có	Có
P82	AR-V7	Có	Có
P87	AR-Intron	Có	Có
P97	FOXRED2-TXN2	3,74 %	11,62 %
P98	TP53 (R213D)	0,00 %	1,00 %
N.O: không được quan sát; Có: Biến thể cắt nối AR được biểu hiện ở các mức thay đổi và do đó, tỷ lệ hiện hành không được xác định			

Ví dụ 5: Đánh giá tính sinh miễn dịch của neoantigen

Các mảnh 9 mer được minh họa trong **Bảng 13** được đánh giá về khả năng hoạt hóa tế bào T của chúng bằng xét nghiệm tái kích thích PBMC của bệnh nhân được mô tả trong **Ví dụ 1**, sử dụng TNFα và IFNγ được sản xuất bởi tế bào T $CD8^+$ làm kết quả đọc. Kháng nguyên tự thân được minh họa trong **Bảng 15** cũng được dùng trong các xét nghiệm. **HÌNH 5A, HÌNH 5B, HÌNH 5C, HÌNH 5D** và **HÌNH 5E** minh họa biểu đồ chấm của kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy mô tả tần suất tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ trong mẫu PBMC sau khi không có kích thích (đối chứng âm DMSO) (**HÌNH 5A**), sau khi kích thích với peptit CEF (đối chứng dương (**HÌNH**

5B), sau khi kích thích với P16 (**HÌNH 5C**), sau khi kích thích với P98 (**HÌNH 5D**) và sau khi kích thích với P3 (**HÌNH 5E**). **Bảng 16** minh họa tần suất tối đa của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và số lần thay đổi tối đa đối với đối chứng âm cho từng peptit được phân tích, biểu thị tần suất cao nhất của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và dẫn đến số lần thay đổi trên người cho PBMC được đánh giá cho peptit. Tất cả neoantigen được đánh giá đều có tác dụng kích thích tế bào T $CD8^+$. **HÌNH 6** minh họa số lượng bệnh nhân mắc ung thư tuyến tiền liệt có mẫu PBMC cho thấy đáp ứng miễn dịch dương tính với neoantigen (kháng nguyên đặc hiệu ung thư) đã xác định. PBMC từ mười bệnh nhân đã được đánh giá.

Bảng 15.

ID peptit	Tên gen	Axit amin Trình tự của 9-mer	ID TRÌNH TỰ SỐ:
P3	ERG	KLSRALRYY	421
P6	FOLH1	MVFELANSI	422
P7	ERG	ILFQNIDGK	423
P9	FOLH1	KIVIARYGK	424
P92	ERG	FLLELLSDS	425

Bảng 16.

Tên peptit	Số lần thay đổi tối đa đối với đối chứng âm	Tần suất tối đa của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ (Phần trăm)	Sinh miễn dịch
Đối chứng âm	n/a	0,011 - 0,8 (tùy thuộc vào bệnh nhân)	n/a
P16	65,82	4,620	Có
P17	2,17	0,130	Có
P19	5,00	0,480	Có
P22	5,00	0,120	Có
P27	3,43	0,430	Có
P35	2,67	0,064	Có
P37	3,13	1,160	Có
P46	2,33	0,140	Có
P48	2,33	0,220	Có
P50	5,14	0,190	Có
P56	11,57	1,620	Có
P58	19,18	5,370	Có
P59	10,75	3,010	Có
P60	2,08	0,340	Có
P61	2,27	0,084	Có
P73	2,97	0,110	Có
P76	2,30	0,170	Có
P77	3,24	0,160	Có

Tên peptit	Số lần thay đổi tối đa đối với đối chứng âm	Tần suất tối đa của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ (Phần trăm)	Sinh miễn dịch
P82	3,46	0,970	Có
P87	3,24	0,120	Có
P97	4,55	0,160	Có
P98	14,93	1,000	Có
Tần suất tối đa chỉ tần suất cao nhất của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ trong số tất cả người cho PBMC đã thử nghiệm			

Ví dụ 6: Liên kết của neoantigen với HLA

Liên kết của neoepitop chọn lọc với HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02 và HLA-B*08:01 được đánh giá bằng xét nghiệm được mô tả trong Ví dụ 1. Kết quả của việc liên kết nhiều neoantigen khác nhau với HLA được trình bày trong **Bảng 17**. Mỗi alen HLA được thử nghiệm có peptit đối chứng âm (Neg) và đối chứng dương tương ứng (*Pos*) mà peptit đề cập được trao đổi. Tỷ lệ trao đổi 100 % với *Pos*, do đó có nghĩa là peptit được đề cập có cùng ái lực liên kết với alen HLA với peptit đối chứng dương. Như tiêu chí để đánh giá thêm, peptit có tỷ lệ trao đổi ít nhất 10 % với peptit *Pos* tương ứng đối với ít nhất một trong 6 alen HLA mà chúng tôi đã xem xét để đánh giá thêm. Tỷ lệ trao đổi của 24 neoantigen đã xác định với peptit Pos dành cho alen được tóm tắt bên dưới trong **Bảng 17**. Tỷ lệ phần trăm cao hơn tương ứng với liên kết mạnh hơn với alen HLA.

Bảng 17.

Tên peptit	HLA-A*01:01	HLA-A*02:01	HLA-A*03:01	HLA-A*24:02	HLA-B*07:02	HLA-B*08:01
P16	5,5	10,4	6,1	0,8	13,7	6,2
P17	4,9	9,3	3,8	0,1	38,7	9
P19	5,2	8,2	4,1	0,1	91,3	14,5
P22	4,4	46,9	4,8	0	8,3	3,9
P27	4,8	10	4,5	0,7	7,8	6,4
P35	2,5	12,5	4,2	0,2	12,1	13,7
P37	1,4	12,5	6,4	-0,1	9,4	3,3
P46	2,4	14,4	10,3	-0,4	64,8	14,5
P48	4,3	99,3	4,4	0,1	12,8	8,9
P50	2,3	8,8	5,5	0,1	10,4	4,7
P56	2,6	8,4	6,8	0,5	82,5	38
P58	2,5	11,8	32,5	0,2	9,7	5,3
P59	2,2	11,9	4,5	-0,5	7,5	5,5
P60	3,1	7,9	36,6	0,9	6,1	10,2
P61	1,7	5,8	2,1	90,3	9,6	3,6

P73	2,1	89,2	3,5	0,5	8,7	2,6
P76	0,1	85,9	6	-0,5	91,5	8,5
P77	1,9	9,6	2,8	1,7	14,2	3,4
P82	1,5	6,3	58,1	-0,1	12,9	1,4
P87	1,1	64	2,4	0,2	5	3,1
P97	2,5	4,6	39	0,1	7	2,7
P98	2,5	7,9	51,1	-0,1	6,7	2,4

Ví dụ 7: Mức phức hợp peptit MHC I của mô ung thư tuyến tiền liệt xác định peptit trình diện MHC I đơn nhất trong ung thư tuyến tiền liệt

Phức hợp peptit MHC I được phân lập từ mẫu của 11 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và peptit do MHC I trình diện được xác định bằng phương pháp khối phổ không lệch. Khi thu thập, đối tượng được chẩn đoán mắc ung thư biểu mô cấp độ 7 hoặc ung thư mô liên kết mô đệm (stromal sarcoma) với hai đối tượng mắc ung thư biểu mô tuyến xâm lấn.

Mô ung thư tuyến tiền liệt đông lạnh ở người có kiểu gen đơn bội HLA-A*02:01, HLA-A*03:03, HLA-B*27:0 và HLA-B*08:01 bị phá vỡ cơ học trong chất tẩy rửa phi ion bao gồm chất ức chế proteaza và được xử lý. Kháng thể đơn dòng alen pan-MHC được sử dụng để tinh chế phức hợp MHC I-peptit từ mẫu bằng kỹ thuật miễn dịch. Sau khi rửa giải bằng axit sẽ thu được phức hợp MHC I-peptit được đánh giá bởi ELISA và peptit đã thu hồi được khử muối và được phân tích LC-MS/MS.

Tập dữ liệu LC-MS/MS thô từ khối u tuyến tiền liệt được phân tích để tìm kiếm dựa trên cơ sở dữ liệu neoantigen được tạo từ dữ liệu giải trình tự ARN tương ứng thu được từ 11 mẫu bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt. Những peptit này có khối theo lý thuyết dành cho ion mẹ (MS1) và danh sách ion mảnh theo lý thuyết (MS2). Danh sách ion MS1 đã kích hoạt việc quét MS2 được tìm kiếm dựa trên danh sách lý thuyết của peptit và được so khớp theo khối. Tất cả peptit theo lý thuyết có độ chính xác khối theo MS1 ppm đã đặt (5 ppm), sau đó so sánh phổ silico MS2 với MS2 thực nghiệm dành cho ion mẹ đó (trùng khớp phổ peptit hoặc các PSM). Điểm số được tính toán dựa trên mức độ chặt chẽ của phổ thực nghiệm so với phổ lý thuyết. Mỗi lần chạy LC-MS/MS (một tập tin trên mỗi mẫu khối u) tạo ra hàng nghìn PSM. Tuy nhiên, phần lớn các peptit này là trình tự hợp chuẩn được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu tham chiếu của người (Swissprot). Chúng đã được lọc và các peptit được đề cập (neoantigen giả định) được biên soạn. Từ danh sách này, peptit có đủ bằng chứng dương tính đã được chọn.

Bảng 18 trình bày trình tự axit amin của peptit được xác định trong phức hợp với MHC I bằng LC-MS/MS và gốc gen của peptit.

Bảng 19 trình bày trình tự axit amin của neoantigen dài hơn tương ứng của peptit được xác định trong phức hợp với MHC I bằng LC/MS/MS.

Bảng 20 trình bày trình tự polynucleotit mã hóa neoantigen dài hơn tương ứng.

Peptit tạo phức hợp MHC I được mô tả trong tài liệu này đã xác nhận sự biểu hiện, quy trình xử lý và sự trình diện của epitope sinh miễn dịch đặc hiệu đối với biến đổi gen bất thường của ung thư tuyến tiền liệt. Đánh giá cơ sở dữ liệu giải trình tự ARN đã ánh xạ peptit tạo phức hợp MHC I xác định trong phiên mã bất thường dài hơn hiện diện trong ung thư tuyến tiền liệt. Do đó, những dữ liệu này xác định neoantigen ung thư tuyến tiền liệt chứa ít nhất một epitope MHC loại I có liên quan về mặt miễn dịch và có khả năng tạo đáp ứng tế bào T thích ứng.

Bảng 18.

ID neoantigen	Các trình tự axit amin	SỐ ID TRÌNH TỰ:	Gen	loại
MS1	VTFLKPCFLL	426	TTLL7	5' SS thay thế
MS2	TDIVKQSV	427	CHD7	Exon thay thế cuối cùng
MS3	SPAFPKPVRP	428	TESK1	Exon thay thế cuối cùng
MS4	SYFSLTNIFNFV	429	PPIP5K2	Exon thay thế cuối cùng
MS5	EFSPETCAFRLS	430	SRPK2	Exon thay thế cuối cùng
MS6	FLSRALRAL	431	SOAT1	5' SS thay thế
MS7	KKDLELIL	432	PDE4D	Exon thay thế cuối cùng
MS8	KLQKNCLL	433	ZYG11A	Cắt exon
MS9	SALSGNSWV	434	SYNE2	Exon thay thế cuối cùng
MS10	TVRAILL	435	USP21	Duy trì Intron
MS11	GSLHFHEVLK	436	TDG	Cassette mới

Bảng 19.

ID neoantigen	**ID gen**	**Chuỗi peptit**	**SEQ ID NO peptit:**
MS1	TTLL7	**HYKLIQQP**ISLFSITDRLHKTFSQLPSV HLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCI SVTFLKPCFLLHEASASQ	437
MS2	CHD7	**WTDIVKQS**VSTNCISIKKGSYTKLFSL VFLIFCWPLIIQL	438
MS3	TESK1	**RTALTHNQ**DFSIYRLCCKRGSLCHAS QARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQ SDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQ ASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPA	439

		WDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSW PSRCGPLG	
MS4	PPIP5K2	**LRYGALCN**VSRISYFSLTNIFNFVIKSL TAIFTVKF	440
MS5	SRPK2	**RKERNIRK**SESTLRLSPFPTPAPSGAPA AAQGKVVRVPGPAGGLVPRDAGARLL PPAGGPGGGAAAGEGRAGRGRFPSITE PRPRDLPPRVATGRRAGGRRKGAGQG VRTRPLPASWPGGRGPFRKGPRRLPLG SGPPAAGVQRLRCSHLSRGPRRRRGRV CGRACVSPPLPPRPPPVGLSAENLSWLS SGLPRACSWREFSPETCAFRLSGLDSK LSARVERDLGALRAPGSRAAQGGGRV RGSRSEWKTRPWRPPPAWPLTRAGGP LPKNPFLESCSETAQRRRVFSFSTPLS	441
MS6	SOAT1	**YAYKDFLW**CFPFSLVFLQEIQICCHVS CLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRAL HVLWNGFQLHCQ	442
MS7	PDE4D	**SINKATIT**GKKDLELILHVSRKKPFLPR VNITPTPISCCNLKMLKKFFLLYIIISIID LTNCLSCYLEHFYRFTFFTDVHYF	443
MS8	ZYG11A	**TMPAILKL**QKNCLLSL	444
MS9	SYNE2	**PYYSALSG**NSWVPSTLESDPFGYVFSP LATRPALNDQESILWPTLTSVVSCALS CPSLNLPENWLTLITGGMKGGKKMKF TFRH	445
MS10	USP21	**GLRNLGNT**VRAILLSFLSKRNVKWCW GWGKPTSLGKACGRRALKLF	446
MS11	TDG	**MEAENAGS**LHFHEVLKMGHVKF	447

Bảng 20.

ID neoantigen	ID gen	Chuỗi polynucleotit	SỐ ID TRÌNH TỰ ADN:
MS1	TTLL7	**CACTACAAATTAATTCAACAACCCA**TAT CCCTCTTCTCCATCACTGATAGGCTCCATA AGACGTTCAGTCAGCTGCCCTCGGTCCATC TCTGCTCAATCACCTTCCAGTGGGGACACC CGCCCATTTTCTGCTCAACAAATGATATCT GTGTCACGGCCAACTTCTGCATCTCGGTCA CATTCCTTAAACCGTGCTTCCTCCTACATG AGGCATCTGCCTCACAG	448
MS2	CHD7	**TGGACTGATATAGTTAAGCAGTCT**GTAA GTACAAACTGCATTTCTATCAAGAAAGGT AGCTATACAAAACTGTTTTCCTTAGTCTTT CTTATTTTCTGTTGGCCATTAATTATTCAGT TG	449

MS3	TESK1	**AGGACCGCCCTGACACACAATCAGG**AC TTCTCTATCTACAGGCTCTGTTGCAAGAG GGGGTCCCTCTGCCACGCTTCCCAGGCCA GATCCCCGGCTTTCCCGAAGCCGGTCAGA CCTCTTCCTGCCCCCATCACCAGAATCACC CCCCAACTGGGGGGACAATCTGACTCGAG TCAACCCCTTCTCACTACGGGAAGACCTC AGGGGTGGCAAGATCAAGCTCTTAGACAC ACCCAGCAAGCCAGTCCTGCCTCTTGTGC CACCATCACCATTCCCATCCACTCAGCTG CCCTTGGTGACCACTCCGGAGACCCTGGT CCAGCCTGGGACACCTGCCCGCCGCTGCC GCTCACTACCCTCATCCCCCGAGCTCCCCC GCCGTATGGAGACAGCACTGCCAGGTCCT GGCCCTCCCGCTGTGGGCCCCTCGGC	450
MS4	PPIP5K2	**CTTCGCTATGGTGCCTTATGCAAT**GTAA GTAGAATAAGTTATTTCAGTCTAACAAAT ATATTTAATTTTGTAATTAAATCACTAACT GCTATTTTTACTGTGAAATTT	451
MS5	SRPK2	**CGAAAAGAGAGAAACATCCGAAAAA**GTG AGTCCACGCTGCGCCTGTCCCCGTTCCCCA CCCCCGCCCCGTCGGGGGCGCCCGCGGCC GCGCAGGGGAAAGTTGTCCGGGTCCCCGG GCCGGCGGGCGGGCTGGTCCCCCGGGACG CTGGCGCTCGGCTCCTGCCCCCGGCGGGC GGCCCGGGGGGAGGGGCGGCGGCGGGGG AGGGGCGCGCGGGCCGCGGCCGGTTCCCT AGCATCACGGAGCCTCGACCCCGCGACCT CCCGCCCCGGGTCGCCACCGGCCGGCGGG CGGGAGGCCGGCGGAAAGGCGCCGGGCA GGGCGTGCGCACCCGTCCCTTGCCCGCGA GCTGGCCCGGGGGTCGCGGCCCTTTCCGG AAGGGGCCCCGGCGTCTGCCGCTGGGCTC CGGCCCGCCCGCTGCGGGAGTGCAGCGGC TGCGTTGCTCCCACCTGAGCCGCGGGCCG AGGAGGCGGAGGGGCCGAGTGTGCGGGA GGGCGTGTGTCTCGCCTCCCCTTCCTCCCC GGCCCCCGCCTGTCGGCCTTTCTGCTGAGA ACCTAAGCTGGTTGTCAAGTGGTTTGCCTC GGGCGTGTTCCTGGCGCGAGTTCAGCCCC GAGACCTGTGCGTTTCGGCTCTCGGGTTTG GATTCGAAACTTTCCGCTCGGGTTGAGCGT GACTTGGGTGCGCTGCGGGCGCCGGGGTC GCGGGCTGCGCAGGGCGGTGGGCGTGTGC GCGGGAGCCGGTCGGAGTGGAAAACGCGC CCGTGGCGGCCACCTCCAGCCTGGCCGCT CACCCGAGCAGGGGGGCCGCTGCCCAAGA ACCCTTTCCTGGAGAGCTGCTCCGAGACC	452

		GCACAGCGCCGCCGCGTCTTCTCCTTTTCC ACTCCTCTCTCC	
MS6	SOAT1	**TATGCTTACAAGGACTTTCTCTGG**TGTTT TCCTTTTTCTTTAGTTTTTCTCCAAGAGATT CAAATCTGCTGCCATGTTAGCTGTCTTTGC TGTATCTGCTGTAGTACACGAATATGCCTT GGCTGTTTGCTTGAGCTTTTTCTATCCCGT GCTCTTCGTGCTCTTCATGTTCTTTGGAAT GGCTTTCAACTTCATTGTCAA	453
MS7	PDE4D	**TCCATCAACAAAGCCACCATAACAG**GTA AGAAAGATCTGGAGCTTATTCTTCATGTGT CTAGGAAGAAACCATTTCTGCCAAGAGTC AATATAACACCAACACCAATTTCATGCTG CAATTTGAAAATGTTAAAGAAATTCTTTCT TCTCTACATTATCATTTCTATCATTGATCTC ACAAATTGTCTAAGCTGTTATTTGGAACAT TTTTACCGATTTACGTTTTTTACTGATGTAC ATTATTTT	454
MS8	ZYG11A	**ACCATGCCTGCTATTTTAAAG**TTACAGA AGAATTGTCTTCTCTCCTTA	455
MS9	SYNE2	**CCATACTACAGCGCACTGTCAG**GTAACA GCTGGGTTCCCAGCACCCTGGAAAGTGAC CCGTTTGGCTATGTTTTTAGCCCCTTAGCA ACACGGCCAGCTCTCAATGACCAAGAGTC CATCTTGTGGCCGACCCTGACTTCTGTGGT TTCCTGTGCTCTATCCTGCCCATCTCTTAA CTTACCTGAGAATTGGCTCACTCTCATCAC AGGTGGAATGAAAGGGGGAAAAAAAATG AAATTCACATTCAGACAC	456
MS10	USP21	**GGCCTTCGAAACCTGGGAAACACG**GTGA GAGCTATTCTCCTATCTTTCCTCTCTAAAA GGAATGTGAAATGGTGCTGGGGGTGGGGA AAACCCACGAGCTTGGGGAAGGCATGTGG AAGGAGAGCTCTGAAGCTCTTC	457
MS11	TDG	**ATGGAAGCGGAGAACGCGGGCAGT**TTG CATTTTCATGAAGTGCTCAAAATGGGACA TGTGAAATTC	458

Ví dụ 8: Mức biểu hiện của neoantigen tuyến tiền liệt trong khối u và mô bình thường

Neoantigen tuyến tiền liệt đã xác định được định mức để biểu hiện trong khoảng 90 mẫu mô FFPE từ ung thư tuyến tiền liệt (ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn lâm sàng II-IV, điểm Gleason 8-9, đối tượng chưa được điều trị hoặc đã được điều trị bằng CASODEX® (bicalutamit), LUPRON DEPOT® (leuprolit axetat đối với huyền phù chế phẩm) hoặc FIRMAGON® (degarelix)) và nhóm mô bình thường bao gồm

gan, thận, tuyến tụy, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tuyến vú, kết tràng, dạ dày, cơ xương và phổi, trong PBMC thu được từ những đối tượng khỏe mạnh và trong dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt bao gồm DU145-1, MDA-MB-436-1, LREX-1, 22RV1-1, H660-1. Và dòng tế bào mô khác bao gồm NCI-H2106-1, L-363-1, HCI-N87-1, OCI-AML5-1, MDA-PCa-2b-1 và GDM-1-1. Tổng số ARN chiết xuất từ các mẫu mô nhúng parafin được cố định bằng formalin bằng bộ kit phân lập RNAstorm-RNA của CELLDATA theo quy trình bộ kit. ARN từ dòng tế bào nuôi cấy và PBMC được phân lập bằng bộ kit phân lập ARN Qiagen theo các phương pháp tiêu chuẩn. 200 ng trong tổng số ARN từ mẫu FFPE được sử dụng để điều chế cDNA bằng bộ kit phiên mã ngược cDNA dung lượng cao (ABI) và các quy trình tiêu chuẩn. 37,5 ng cDNA đã được khuếch đại trước bằng dấu ấn gen trong hỗn hợp tiền khuếch đại 15 µl bằng bộ kit tiền khuếch đại TaqMan (ThermoFisher Scientific) và các quy trình tiêu chuẩn. Để kiểm tra biểu hiện gen của neoantigen đã xác định trong nhiều mẫu khác nhau, các đoạn mồi mở rộng trình tự điểm chuyển tiếp được thiết kế cho từng neoantigen tuyến tiền liệt đã xác định và biểu hiện được đánh giá bằng Fluidigm Biomark™ HD. Phần trăm (%) mẫu ung thư tuyến tiền liệt FFPE có biểu hiện dương tính được ghi lại cho từng neoantigen có CT trung bình tương đối được tính toán trong các mẫu ung thư tuyến tiền liệt. Kết quả của mức biểu hiện neoantigen chọn lọc được trình bày trong **Bảng 21.** Tỷ lệ hiện hành của mỗi neoantigen trong cơ sở dữ liệu TCGA, SU2C và GTEx được trình bày trong **Bảng 22.**

Bảng 21.

ID neoantigen	SEQ ID NO của axit amin:	SEQ ID NO của polynucleotit:	qPCR		
			% FFPE dương	Ct trung bình tương đối	Biểu hiện mô bình thường
AS18	275	276	95,6	6,3	Buồng trứng, tuyến tiền liệt
P87	381	382	85,6	8,3	Buồng trứng, tuyến tiền liệt
AS55	333	334	83,3	8,2	Tuyến tiền liệt
AS57	337	338	83,3	7,9	Tuyến tiền liệt
AS15	269	270	68,9	11,4	Buồng trứng, tuyến vú
AS7	253	254	57,8	11,0	Không
AS43	309	310	52,2	11,2	Tuyến vú

AS51	325	326	47,8	10,5	Buồng trứng
AS16	271	272	47,8	10,8	Buồng trứng
AS41	305	306	45,6	11,6	Buồng trứng
AS6	251	252	33,3	10,0	Không
AS3	245	246	26,7	10,8	Không
AS11	261	262	25,6	12,1	Không
AS13	265	266	21,1	11,1	Không
AS47	317	318	16,7	12,3	Buồng trứng
AS8	255	256	13,3	12,5	Không
AS19	277	278	95,6	6,3	Buồng trứng, tuyến tiền liệt
AS37	297	298	0,0	N/A	Không
AS23	285	286	22,0	13,0	Buồng trứng, tuyến tiền liệt, tuyến vú
MS1	437	448	N/A	N/A	Không
MS3	439	450	N/A	N/A	Không
MS6	442	453	N/A	N/A	Không
MS8	444	455	N/A	N/A	Không
P82	379	380	37,0	11	
P16	343	344	76	9	Tuyến tiền liệt
FUS1	211	212	72	9	Tuyến tiền liệt
P22	349	350	70	9	Tuyến tiền liệt
FUS2	213	214	55	11	Tuyến vú
FUS3	215	216	43	11	Tuyến tiền liệt
FUS6	221	222	19	11	Không
FUS5	219	220	14	7	Không
FUS8	225	226	11	14	Không
FUS15	345	346	8	13	Không
P35	353	354	5	13	Không
FUS19	235	236	4	13	Không
FUS7	223	224	0	N/A	Không
M84	167	168	N/A	N/A	N/A
M86	171	172	N/A	N/A	N/A
M10	19	20	N/A	N/A	N/A
M12	23	24	N/A	N/A	N/A
FR1	177	178	N/A	N/A	N/A

Bảng 22.

ID neoantigen	SEQ ID NO của axit amin:	Mô ung thư tuyến tiền liệt đông lạnh* (n = 11)	TCGA %	SU2C %	GTEx %
AS18	275	54,5	12,6	20,9	0,03
P87	381	0,0	0	20,9	0
AS55	333	18,2	12,1	0	0

AS57	337	36,4	14,9	0	0
AS15	269	36,4	4,5	46,5	0
AS7	253	27,3	5,1	16,3	0
AS43	309	0,0	0	31	0,4
AS51	325	9,1	0	23,8	0,52
AS16	271	45,5	0,6	18,6	0
AS41	305	0,0	0	33,3	0,16
AS6	251	27,3	5,1	16,3	0
AS3	245	27,3	10,4	25,6	0,03
AS11	261	9,1	1,2	48,8	0,07
AS13	265	27,3	5,7	32,6	0
AS47	317	0,0	0	23,8	0,05
AS8	255	0,0	0	14	0
AS19	277	54,5	12,6	20,9	0,03
AS37	297	0,0	0	38,1	0
AS23	285	45,5	3,1	18,6	0,09
MS1	437	18,2	0	0	0
MS3	439	9,1	0,197	0	0,13
MS6	442	9,1	0,197	0	0
MS8	444	18,2	0	0	0,016
P82	379		Biểu hiện khác nhau		
P16	343		27,17	2,33	0,02
FUS1	211		17,72	13,95	#N/A
P22	349		30,51	23,26	0,03
FUS2	213		63,58	46,51	1,78
FUS3	215		35,04	23,26	0,02
FUS6	221		21,46	32,56	#N/A
FUS5	219		12,40	18,60	#N/A
FUS8	225		1,18	32,56	0,54
FUS15	345		0,39	9,30	0,11
P35	353		1,38	6,98	#N/A
FUS19	235		8,86	30,23	1,04
FUS7	223		3,35	16,28	0,51
M84	167			1,28	
M86	171			1,09	
M10	19			1,18	
M12	23			0,99	
FR1	177			0,30	

Ví dụ 10: Tạo vectơ virut mã hóa neoantigen xác định

Neoantigen xác định được xác nhận và được ưu tiên đưa vào vacxin ung thư tuyến tiền liệt tổng hợp. 41 trong số các neoantigen xác định được chọn để đưa vào cassette biểu hiện dựa trên biểu hiện của chúng trên các mẫu ung thư tuyến tiền liệt, biểu hiện thấp ở mô bình thường, liên kết với HLA và tính sinh miễn dịch. 41 neoantigen đã chọn được trình bày trong **Bảng 21** và **Bảng 22** và bao gồm

AS18 (WKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDR; SỐ ID TRÌNH TỰ: 275),

P87 (YEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIF; SỐ ID TRÌNH TỰ: 381),

AS55 (DGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHAC; SỐ ID TRÌNH TỰ: 333),

AS57 (TGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITEL; SỐ ID TRÌNH TỰ: 337),

AS15 (VLRFLDLKVRYLHS; SỐ ID TRÌNH TỰ: 269),

AS7 (DYWAQKEKGSSSFLRPSC; SỐ ID TRÌNH TỰ: 253),

AS43 (VPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSI; SỐ ID TRÌNH TỰ: 309),

AS51 (GMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLD; SỐ ID TRÌNH TỰ: 325),

AS16 (GNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRG; SỐ ID TRÌNH TỰ: 271),

AS41 (EAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLR; SỐ ID TRÌNH TỰ: 305),

AS6 (DYWAQKEKISIPRTHLC (SỐ ID TRÌNH TỰ: 251),

AS3 (VAMMVPDRQVHYDFGL (SỐ ID TRÌNH TỰ: 245),

AS11 (VPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRA; SỐ ID TRÌNH TỰ: 261),

AS13 (KRSFAVTERII; SỐ ID TRÌNH TỰ: 265),

AS47 (FKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAV; SỐ ID TRÌNH TỰ: 317),

AS8 (LVLGVLSGHSGSRL; SỐ ID TRÌNH TỰ: 255),
AS19 (QWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRN; SỐ ID TRÌNH TỰ: 277),
AS37
(CHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLP
GCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRG; SỐ ID TRÌNH
TỰ: 297),
AS23 (KIQNKNCPD; SỐ ID TRÌNH TỰ: 285),
MS1
(HYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTAN
FCISVTFLKPCFLLHEASASQ; SỐ ID TRÌNH TỰ: 437),
MS3
(RTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGG
QSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDP
GPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLG; SỐ ID TRÌNH TỰ:
439),
MS6
(YAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALR
ALHVLWNGFQLHCQ; SỐ ID TRÌNH TỰ: 442),
MS8 (TMPAILKLQKNCLLSL; SỐ ID TRÌNH TỰ: 444),
P82 (YEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRP; SỐ ID TRÌNH TỰ: 379).
P16 (GVPGDSTRRAVRRMNTF; SỐ ID TRÌNH TỰ: 343),
FUS1 (CGASACDVSLIAMDSA; SỐ ID TRÌNH TỰ: 211),
P22 (SLYHREKQLIAMDSAI; SỐ ID TRÌNH TỰ: 349),
FUS2 (TEYNQKLQVNQFSESK; SỐ ID TRÌNH TỰ: 213),
FUS3 (TEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQ; SỐ ID TRÌNH TỰ: 215),
FUS6 (CEERGAAGSLISCE; SỐ ID TRÌNH TỰ: 221),
FUS5 (NSKMALNSEALSVVSE; SỐ ID TRÌNH TỰ: 219),
FUS8
(WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLA
RTAHLRPGAESLPQPQLHCT; SỐ ID TRÌNH TỰ: 225),
FUS15 (HVVGYGHLDTSGSSSSSSWP; SỐ ID TRÌNH TỰ: 345),
P35 (NSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP; SỐ ID TRÌNH TỰ: 353),

FUS19 (KMHFSLKEHPPPPCPP; SỐ ID TRÌNH TỰ: 235), và
FUS7
(LWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAA
LGLGSGLLRFSCGTAAIR; SỐ ID TRÌNH TỰ: 223),
M84 (IARELHQFAFDLLIKSH; SỐ ID TRÌNH TỰ: 167),
M86 (QPDSFAALHSSLNELGE; SỐ ID TRÌNH TỰ: 171),
M10 (FVQGKDWGLKKFIRRDF; SỐ ID TRÌNH TỰ: 19),
M12 (FVQGKDWGVKKFIRRDF; SỐ ID TRÌNH TỰ: 23), và
FR1
(QNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGG
ARCVIMRPTWPGTSAFT; SỐ ID TRÌNH TỰ: 177).

Cassette biểu hiện được thiết kế để tạo dòng thành Vaccinia biến đổi (MVA) và Virut adeno vượn lớn 20 (GAd20) khung virut bằng cách nối lần lượt 41 trình tự neoantigen mà không cần bất kỳ cầu nối nào. Mỗi trình tự neoantigen được tối ưu hóa bằng côđon đối với biểu hiện trong MVA hoặc GAd20. Trình tự polynucleotit đã tối ưu hóa được trình bày trong **Bảng 23** đối với GAd20 và **Bảng 24** đối với biểu hiện MVA.

Bảng 23.

ID neoantigen	ID gen	SEQ ID NO của axit amin:	Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon đối với biểu hiện GAd20; SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon đối với biểu hiện GAd20
AS18	NWD1	275	459	TGGAAGTTCGAGATGAGCTACACC GTCGGCGGACCTCCACCTCATGTTC ATGCCAGACCTCGGCACTGGAAAA CCGACAGA
P87	AR-Intron	381	460	TATGAGGCCGGCATGACACTCGGC GGCAAGATCCTGTTCTTCCTGTTCC TGCTGCTCCCTCTGAGCCCCTTCAG CCTGATCTTC

AS55	SPOC	333	461	GATGGCCACAGCTACACCAGCAAA GTGAACTGCCTCCTGCTGCAGGATG GCTTCCACGGCTGTGTGTCTATTAC TGGCGCCGCTGGCAGACGGAACCT GAGCATCTTTCTGTTTCTGATGCTGT GCAAGCTCGAGTTCCACGCCTGC
AS57	KLK3	337	462	ACAGGCGGCAAGTCCACATGTTCTG CCCCTGGACCTCAGAGCCTGCCTAG CACACCCTTCAGCACATACCCTCAG TGGGTCATCCTGATCACCGAACTC
AS15	LRRC45	269	463	GTGCTGAGATTCCTGGACCTGAAAG TGCGCTACCTGCACAGC
AS7	ACSM1	253	464	GACTATTGGGCTCAAAAAGAGAAG GGCAGCAGCAGCTTCCTGCGGCCTA GCTGT
AS43	CPNE7	309	465	GTCCCCTTCAGAGAGCTGAAGAAC GTTTCCGTGCTGGAAGGCCTGAGAC AGGGCAGACTTGGCGGCCCTTGTAG CTGTCACTGCCCCAGACCTAGTCAG GCCAGACTGACACCTGTGGATGTGG CCGGACCTTTCCTGTGTCTGGGAGA TCCTGGCCTGTTTCCACCTGTGAAG TCCAGCATC
AS51	CPNE7	325	466	GGCATGGAATGCACCCTGGGACAA GTGGGAGCCCCATCTCCTAGAAGA GAAGAGGATGGCTGGCGCGGAGGC CACTCTAGATTCAAAGCTGATGTGC CCGCTCCTCAGGGCCCTTGTTGGGG AGGACAACCTGGATCTGCCCCATCT TCTGCCCCACCTGAACAGTCCCTGC TGGAT
AS16	LRRC45	271	467	GGCAACACAACCCTCCAGCAACTG GGAGAAGCCTCTCAGGCTCCTAGCG GCTCTCTGATCCCTCTCAGACTGCC TCTCCTGTGGGAAGTTCGGGGC
AS41	RHPN1	305	468	GAGGCTTTCCAAAGAGCTGCTGGCG AAGGCGGACCTGGTAGAGGTGGTG CTAGAAGAGGTGCTAGGGTGCTGC AGAGCCCATTCTGTAGAGCAGGCG CAGGCGAATGGCTGGGCCATCAGA GTCTGAGA

AS6	ACSM1	251	469	GATTATTGGGCCCAGAAAGAAAAG ATCAGCATCCCCAGAACACACCTGT GC
AS3	DNAH8	245	470	GTGGCCATGATGGTGCCCGATAGAC AGGTCCACTACGACTTTGGACTG
AS11	CPNE7	261	471	GTGCCCTTCCGGGAACTGAAGAACC AGAGAACAGCTCAGGGCGCTCCTG GAATCCACCATGCTGCTTCTCCAGT GGCCGCCAACCTGTGTGATCCTGCC AGACATGCCCAGCACACCAGGATT CCTTGTGGCGCTGGACAAGTGCGCG CTGGAAGAGGACCTGAAGCAGGCG GAGGTGTTCTGCAACCTCAAAGACC CGCTCCTGAGAAGCCTGGCTGCCCT TGCAGAAGAGGACAGCCTAGACTG CACACCGTGAAAATGTGGCGAGCC
AS13	GRIN3A	265	472	AAGAGAAGCTTTGCCGTGACCGAG CGGATCATC
AS47	AGRN	317	473	TTCAAGAAGTTCGACGGCCCTTGC GGAGAAAGAGGCGGAGGCAGAAC AGCTAGAGCCCTTTGGGCTAGAGG CGACAGCGTTCTGACACCAGCTCT GGACCCTCAGACACCTGTTAGGGC CCCTAGCCTGACAAGAGCTGCCGC CGCTGTG
AS8	CACNA1D	255	474	CTGGTGCTGGGAGTGCTGTCTGGAC ACTCTGGCAGCAGACTG
AS19	NWD1	277	475	CAGTGGCAGCACTATCACAGATCTG GCGAAGCCGCCGGAACACCCCTTTG GAGGCCAACAAGAAAC
AS37	RECQL4	297	476	TGCCACTTGTTTCTGCAGCCCCAAG TGGGCACACCTCCTCCACATACAGC CTCTGCTAGAGCACCTAGCGGCCCT CCACATCCTCACGAATCTTGTCCTG CCGGAAGAAGGCCTGCCAGAGCCG CTCAAACATGTGCCAGACGACAGC ACGGACTGCCTGGATGTGAAGAGG CTGGAACAGCCAGAGTGCCTAGCCT GCACCTCCATCTGCATCAGGCTGCT CTTGGAGCCGGAAGAGGTAGAGGA

				TGGGGCGAAGCTTGTGCTCAGGTGC CACCTTCTAGAGGC
AS23	ZNF614	285	477	AAGATCCAGAACAAGAACTGCCCC GAC
MS1	TTLL7	437	478	CACTACAAGCTGATCCAGCAGCCAA TCAGCCTGTTCAGCATCACCGACCG GCTGCACAAGACATTCAGCCAGCTG CCAAGCGTGCACCTGTGCTCCATCA CCTTCCAGTGGGGACACCCTCCTAT CTTTTGCTCCACCAACGACATCTGC GTGACCGCCAACTTCTGTATCAGCG TGACCTTCCTGAAGCCTTGCTTTCTG CTGCACGAGGCCAGCGCCTCTCAG
MS3	TESK1	439	479	CGAACCGCTCTGACACACAACCAG GACTTCAGCATCTACAGACTGTGTT GCAAGCGGGGCTCCCTGTGCCATGC AAGCCAAGCTAGAAGCCCCGCCTTT CCTAAACCTGTGCGACCTCTGCCAG CTCCAATCACCAGAATTACCCCTCA GCTCGGCGGCCAGAGCGATTCATCT CAACCTCTGCTGACCACCGGCAGAC CTCAAGGCTGGCAAGACCAAGCTCT GAGACACACCCAGCAGGCTAGCCC TGCCTCTTGTGCCACCATCACAATC CCCATCCACTCTGCCGCTCTGGGCG ATCATTCTGGCGATCCTGGACCAGC CTGGGACACATGTCCTCCACTGCCA CTCACAACACTGATCCCTAGGGCTC CTCCACCTTACGGCGATTCTACCGC TAGAAGCTGGCCCAGCAGATGTGG ACCACTCGGA
MS6	SOAT1	442	480	TACGCCTACAAGGACTTCCTGTGGT GCTTCCCCTTCTCTCTGGTGTTCCTG CAAGAGATCCAGATCTGCTGTCATG TGTCCTGCCTGTGCTGCATCTGCTG TAGCACCAGAATCTGCCTGGGCTGT CTGCTGGAACTGTTCCTGAGCAGAG CCCTGAGAGCACTGCACGTGCTGTG GAACGGATTCCAGCTGCACTGCCAG
MS8	ZYG11A	444	481	ACAATGCCCGCCATCCTGAAGCTGC AGAAGAATTGCCTCCTAAGCCTG

P82	AR-V7	379	482	TACGAAGCCGGGATGACCCTGGGC GAGAAGTTCAGAGTGGGCAACTGC AAGCACCTGAAGATGACCCGGCCT
P16	MSMB-NCOA4-1	343	483	GGCGTGCCAGGCGATAGCACTCGG AGAGCCGTCAGACGGATGAACACC TTT
FUS1	SLC45A3-> ELK4 - 1	211	484	TGTGGCGCCTCTGCCTGTGACGTGT CCCTGATCGCTATGGACTCCGCC
P22	SLC45A3-ELK4 - 2	349	485	AGCCTGTACCACCGGGAAAAGCAG CTCATTGCCATGGACAGCGCCATC
FUS2	ARHGEF38-> ARHGEF38-IT1	213	486	ACCGAGTACAACCAGAAACTGCAA GTGAACCAGTTCAGCGAGAGCAAG
FUS3	MSMB-> NCOA4-2	215	487	ACCGAGATCAGCTGCTGCACCCTGA GCAGCGAGGAAAACGAGTACCTGC CTAGACCTGAGTGGCAGCTGCAG
FUS6	TMPRSS2 -> ERG	221	488	TGCGAAGAGAGAGGCGCCGCAGGA TCTCTGATCTCCTGCGAA
FUS5	TMPRSS2 -> ERG	219	489	AACAGCAAGATGGCCCTGAATAGC GAGGCCCTGTCTGTGGTGTCTGAA
FUS8	INCA1-> CAMTA2	225	490	TGGGGCATGGAACTGGCCGCCAGC AGAAGATTCAGCTGGGATCATCATA GCGCAGGCGGCCCACCTAGAGTGC CATCTGTTAGAAGCGGAGCTGCCCA GGTGCAGCCTAAAGATCCTCTGCCA CTGAGAACACTGGCCGGCTGCCTTG CTAGAACAGCCCATCTTAGACCTGG CGCCGAGTCTCTGCCTCAGCCACAA CTGCACTGTACC
FUS15	D2HGDH-> GAL3ST2	345	491	CATGTCGTCGGCTACGGCCACCTGG ATACAAGCGGAAGCAGCTCTAGCT CCAGCTGGCCT
P35	TMPRSS2-ERG	353	492	AACTCAAAAATGGCTCTGAACAGC CTGAACTCCATCGACGACGCCCAGC TGACAAGAATCGCCCCTCCTAGATC TCACTGCTGCTTTTGGGAAGTGAAC GCCCCA

FUS19	GTF2F1->PSPN	235	493	AAGATGCACTTTAGCCTGAAAGAACACCCTCCACCACCTTGTCCTCCA
FUS7	NME4->DECR2	223	494	CTGTGGTTCCAGTCCAGCGAGCTGTCTCCTACTGGTGCCCCTTGGCCATCTAGACGCCCTACTTGGAGAGGCACCACCGTGTCACCAAGAACCGCCACAAGCAGCGCCAGAACCTGTTGTGGCACAAAGTGGCCCTCCAGCCAAGAAGCCGCTCTCGGACTTGGAAGCGGACTGCTGAGGTTCTCTTGTGGAACCGCCGCCATTCGG
M84	AR-T878A	167	495	ATCGCTAGAGAGCTGCACCAGTTCGCCTTCGACCTGCTGATCAAGAGCCAC
M86	AR-L702H	171	496	CAGCCTGATTCTTTTGCCGCACTGCACAGCTCCCTGAACGAGCTGGGAGAG
M10	SPOP-F133L	19	497	TTCGTGCAAGGCAAGGATTGGGGCCTCAAAAAGTTTATCCGCAGAGACTTC
M12	SPOP-W133V	23	498	TTTGTGCAGGGCAAAGACTGGGGCGTGAAGAAGTTCATCCGGCGGGACTTC
FR1	ZFHX3	177	499	CAGAACCTGCAGAACGGCGGAGGCTCTAGAAGCTCTGCTACACTTCCTGGCAGGCGGCGGAGAAGATGGCTGAGAAGAAGGCGGCAGCCTATCTCTGTGGCTCCTGCTGGACCTCCTAGACGGCCCAACCAGAAGCCTAATCCTCCTGGCGGAGCCAGATGCGTGATCATGAGGCCTACATGGCCTGGCACCAGCGCCTTCACC

Bảng 24.

ID neoantigen	ID gen	SEQ ID NO của axit amin:	Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon đối với biểu hiện MVA; SỐ ID TRÌNH TỰ:	Trình tự polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon đối với biểu hiện MVA

AS18	NWD1	275	500	TGGAAGTTCGAGATGAGCTACACC GTTGGCGGCCCTCCACCACATGTT CACGCCAGACCTAGACACTGGAA AACCGACAGA
P87	AR-Intron	381	501	TACGAGGCCGGCATGACACTCGGA GGCAAGATCCTGTTCTTCCTGTTCC TGCTGCTCCCTCTGAGCCCCTTCA GCCTGATCTTT
AS55	SPOC	333	461	GATGGCCACAGCTACACCAGCAA AGTGAACTGCCTCCTGCTGCAGGA TGGCTTCCACGGCTGTGTGTCTATT ACTGGCGCCGCTGGCAGACGGAA CCTGAGCATCTTTCTGTTTCTGATG CTGTGCAAGCTCGAGTTCCACGCC TGC
AS57	KLK3	337	503	ACAGGCGGCAAGAGCACATGTTCT GCCCCTGGACCTCAGTCTCTGCCC AGCACACCCTTCAGCACATACCCT CAGTGGGTCATCCTGATCACCGAG CTG
AS15	LRRC45	269	504	GTGCTGCGGTTCCTGGATCTCAAA GTGCGCTACCTGCACAGC
AS7	ACSM1	253	505	GATTATTGGGCCCAGAAAGAAAA GGGCAGCAGCAGCTTCCTGCGGCC TAGCTGT
AS43	CPNE7	309	506	GTGCCCTTCCGGGAACTGAAGAAC GTGTCCGTTCTGGAAGGCCTGAGG CAGGGCAGACTTGGCGGACCTTGT AGCTGCCACTGTCCTAGACCAAGC CAGGCCAGACTGACCCCTGTGGAT GTGGCTGGCCCATTTCTGTGTCTG GGCGACCCTGGACTGTTCCCTCCA GTGAAGTCTAGCATC
AS51	CPNE7	325	507	GGCATGGAATGTACACTGGGCCAA GTGGGAGCCCCATCTCCTAGAAGA GAAGAGGATGGCTGGCGCGGAGG CCACTCTAGATTCAAAGCTGATGT GCCCGCTCCTCAGGGCCCTTGTTG GGGAGGACAACCTGGATCTGCCCC ATCTTCTGCCCCACCTGAACAGAG CCTGCTGGAT

AS16	LRRC45	271	508	GGCAACACCACACTGCAACAGCTG GGAGAAGCCTCTCAGGCCCCAAGC GGTTCTCTGATCCCTCTCAGACTG CCCCTCCTGTGGGAAGTGCGGGGC
AS41	RHPN1	305	509	GAGGCTTTCCAGAGAGCAGCTGGC GAAGGCGGACCTGGCAGAGGTGG TGCTAGAAGAGGTGCTAGAGTGCT GCAGAGCCCATTCTGTAGAGCTGG CGCTGGCGAATGGCTGGGCCACCA ATCTCTTAGA
AS6	ACSM1	251	510	GACTATTGGGCTCAAAAAGAGAA GATCAGCATCCCCAGAACACACCT GTGC
AS3	DNAH8	245	511	GTGGCCATGATGGTGCCCGACAGA CAGGTGCACTACGACTTCGGCCTG
AS11	CPNE7	261	512	GTGCCCTTCAGAGAGCTGAAAAAC CAGAGAACAGCCCAGGGCGCTCCT GGAATCCATCATGCTGCTTCTCCA GTGGCCGCCAATCTGTGCGATCCT GCCAGACATGCCCAGCATACCAGG ATTCCTTGTGGCGCTGGACAAGTG CGCGCTGGAAGAGGACCTGAAGC TGGTGGCGGAGTTCTGCAGCCTCA AAGACCTGCTCCTGAGAAGCCTGG CTGCCCCTGTAGAAGAGGACAGCC TAGACTGCACACCGTGAAGATGTG GCGGGCC
AS13	GRIN3A	265	513	AAGAGAAGCTTCGCCGTGACCGA GCGGATCATC
AS47	AGRN	317	514	TTTAAGAAGTTTGACGGCCCCTGC GGCGAGAGAGGCGGAGGAAGAAC TGCAAGAGCCCTTTGGGCCAGAGG CGACTCTGTTCTGACACCAGCTCT GGACCCTCAGACACCTGTTAGGGC CCCTAGCCTGACAAGAGCTGCCGC TGCTGTT
AS8	CACNA1D	255	515	CTGGTGCTGGGCGTGCTGTCTGGC CACTCTGGAAGCAGACTG

AS19	NWD1	277	516	CAATGGCAGCACTACCACAGATCT GGCGAAGCCGCTGGAACCCCACTT TGGAGGCCTACCAGAAAC
AS37	RECQL4	297	517	TGCCACTTGTTTCTCCAGCCACAA GTGGGCACCCCTCCACCTCATACA GCCTCTGCTAGAGCACCTAGCGGC CCACCTCATCCTCACGAATCTTGT CCTGCCGGAAGAAGGCCTGCCAG AGCCGCTCAAACATGTGCCAGACG ACAGCACGGACTGCCCGGATGTGA AGAAGCCGGAACAGCCAGAGTGC CTAGCCTGCACCTTCATCTGCATC AGGCCGCTCTTGGAGCCGGAAGA GGTAGAGGATGGGGAGAAGCTTG TGCCCAGGTGCCACCTTCTAGAGG C
AS23	ZNF614	285	477	AAGATCCAGAACAAGAACTGCCC CGAC
MS1	TTLL7	437	519	CACTACAAGCTGATCCAGCAGCCA ATCAGCCTGTTCTCCATCACCGAC CGGCTGCACAAGACATTCAGCCAG CTGCCTTCCGTGCATCTGTGCAGC ATCACCTTCCAGTGGGGACACCCT CCTATCTTTTGCTCCACCAACGAC ATCTGCGTGACCGCCAACTTCTGT ATCAGCGTGACCTTCCTGAAGCCT TGCTTTCTGCTGCACGAGGCCTCC GCCAGCCAG
MS3	TESK1	439	520	CGGACCGCTCTGACCCACAACCAG GACTTCAGCATCTACCGGCTGTGC TGCAAGAGGGGCTCTCTGTGTCAT GCTAGCCAGGCTAGAAGCCCCGCC TTTCCTAAGCCTGTCAGACCTCTG CCTGCTCCTATCACCAGAATCACC CCTCAGCTCGGCGGCCAGTCTGAT TCATCTCAGCCACTGCTGACCACC GGCAGACCTCAAGGATGGCAAGA CCAGGCTCTGAGACACACACAGCA GGCTAGCCCAGCCTCTTGCGCCAC CATCACAATACCAATACATTCTGC CGCTCTGGGCGATCACAGCGGAGA TCCTGGACCTGCCTGGGATACTTG TCCTCCTCTGCCCCTAACTACACTG ATCCCTAGGGCTCCTCCACCTTAC

				GGCGATAGCACAGCCAGATCCTGG CCTAGCAGATGTGGCCCTCTGGGC
MS6	SOAT1	442	521	TACGCCTACAAGGACTTCCTGTGG TGCTTCCCCTTCTCTCTGGTGTTCC TGCAAGAAATCCAGATCTGCTGTC ACGTGTCCTGCCTGTGCTGTATCT GCTGTAGCACCCGGATCTGTCTGG GCTGTCTGCTGGAACTGTTCCTGA GCAGAGCCCTGAGAGCACTGCAC GTGCTGTGGAACGGATTCCAGCTG CACTGCCAG
MS8	ZYG11A	444	522	ACCATGCCTGCCATTCTGAAGCTG CAGAAGAATTGTCTTCTAAGCCTG
P82	AR-V7	379	523	TATGAGGCTGGAATGACCCTGGGC GAGAAGTTCAGAGTGGGCAACTG CAAGCACCTGAAGATGACCCGGCC T
P16	MSMB-NCOA4-1	343	524	GGAGTGCCTGGCGATTCTACTAGA AGGGCCGTGCGGCGGATGAACAC CTTT
FUS1	SLC45A3-> ELK4 - 1	211	525	TGTGGCGCATCTGCCTGCGACGTG TCCCTGATCGCTATGGATAGCGCC
P22	SLC45A3-ELK4 - 2	349	485	AGCCTGTACCACCGGGAAAAGCA GCTCATTGCCATGGACAGCGCCAT C
FUS2	ARHGEF38-> ARHGEF38-IT1	213	486	ACCGAGTACAACCAGAAACTGCA AGTGAACCAGTTCAGCGAGAGCA AG
FUS3	MSMB-> NCOA4-2	215	528	ACCGAGATCAGCTGCTGCACCCTG AGCAGCGAGGAAAACGAGTACCT GCCTAGACCTGAATGGCAGCTGCA G
FUS6	TMPRSS2-> ERG	221	529	TGCGAGGAAAGAGGCGCAGCCGG ATCTCTGATCTCTTGCGAG
FUS5	TMPRSS2-> ERG	219	530	AACAGCAAGATGGCCCTGAATAG CGAGGCCCTGTCTGTGGTGTCCGA G

FUS8	INCA1-> CAMTA2	225	531	TGGGGAATGGAACTGGCCGCTAGC AGGCGGTTTAGCTGGGATCATCAT TCTGCCGGCGGACCTCCAAGAGTG CCAAGCGTTAGAAGCGGAGCAGC CCAGGTCCAGCCTAAAGATCCACT GCCACTGAGAACACTGGCCGGCTG CCTTGCCAGAACAGCTCATCTTAG ACCTGGCGCCGAAAGCCTGCCTCA ACCTCAGCTGCATTGCACA
FUS15	D2HGDH-> GAL3ST2	345	532	CACGTTGTCGGCTATGGCCACCTG GATACAAGCGGCTCCTCTAGCAGT AGCTCCTGGCCT
P35	TMPRSS2-ERG	353	533	AATTCTAAGATGGCTCTCAACAGC CTGAACTCCATCGACGACGCCCAG CTGACAAGAATCGCCCCTCCAAGA AGCCACTGTTGCTTTTGGGAAGTG AACGCCCCT
FUS19	GTF2F1->PSPN	235	534	AAGATGCACTTCTCACTGAAAGAG CACCCGCCACCGCCGTGCCCACCG
FUS7	NME4->DECR2	223	535	CTGTGGTTCCAGTCCAGCGAACTG TCTCCTACTGGCGCTCCATGGCCA AGCAGAAGGCCTACTTGGAGAGG CACCACCGTGTCTCCAAGAACCGC TACAAGCAGCGCCAGAACCTGTTG CGGCACAAAATGGCCCTCCAGCCA AGAAGCTGCCCTCGGACTTGGAAG CGGACTGCTGAGATTCAGCTGTGG CACAGCCGCCATCAGA
M84	AR-T878A	167	536	ATCGCCAGAGAACTGCACCAGTTC GCCTTCGACCTGCTGATCAAGAGC CAC
M86	AR-L702H	171	537	CAGCCTGACAGCTTTGCTGCCCTG CATAGCTCCCTGAATGAGCTGGGC GAA
M10	SPOP-F133L	19	538	TTTGTGCAGGGTAAAGATTGGGGC CTCAAAAAGTTTATCAGACGGGAC TTC
M12	SPOP-W133V	23	539	TTCGTGCAGGGCAAAGACTGGGGC GTGAAGAAGTTCATCCGGCGGGAC TTT

FR1	ZFHX3	177	540	CAGAACCTGCAGAACGGCGGAGG CTCTAGAAGCTCTGCTACACTTCC TGGCAGGCGGCGGAGAAGATGGC TGAGAAGAAGGCGGCAGCCTATCT CTGTGGCTCCTGCTGGACCTCCTA GACGGCCCAACCAGAAGCCTAATC CTCCTGGCGGAGCCAGATGCGTGA TCATGAGGCCTACATGGCCTGGCA CCAGCGCCTTTACC

Thiết kế gen tổng hợp

41 trình tự axit amin neoantigen được nối từ đầu tới đuôi. Thứ tự của trình tự neoantigen được xác định theo chiến lược giảm thiểu sự hình thành của epitope đường nối đã dự đoán mà có thể được tạo ra bằng cách ghép hai peptit neoantigen liền kề.

Với mục đích này, công cụ tùy chỉnh được phát triển để tách 41 neoantigen thành 4 danh sách nhỏ hơn (danh sách con) có độ dài tích lũy tương tự và để tạo, đối với mỗi danh sách con, 2 triệu bố cục xáo trộn của gen tổng hợp có thứ tự neoantigen khác nhau. Công cụ được tiến hành lặp đi lặp lại. Tại mỗi vòng lặp, bố cục xáo trộn được tạo ra và được so sánh với bố cục đã tạo. Nếu số lượng epitope tiếp giáp đã dự đoán trong bố cục mới thấp hơn số lượng bố cục tốt nhất trước đó, thì bố cục mới này được xem là tốt nhất. Mỗi bố cục xáo trộn được phân tích để ước tính số lượng epitop tiếp giáp tiềm năng được dự đoán để liên kết một trong số tập hợp con của 9 haplotype HLA loại I với IC_{50} <=1500 nM (chỉ xem xét epitop 9mer được dự đoán bằng phương pháp IEDB_recommended có trong phần mềm IEDB 2.17). 9 kiểu gen đơn bội HLA loại I chiếm dần 82 % dân số thế giới theo ước tính thông qua phân tích kiểu gen đơn bội được chú thích cho đối tượng trong dự án 1000 bộ gen. Bố cục xáo trộn với neoantigen tạo thành epitop tiếp giáp dự đoán có vùng tăng cường tế bào T ở đầu N hoặc trình tự TAG ở đầu C đã bị loại trừ. Ở mỗi điểm tiếp giáp bố cục chứa peptit 9mer trùng khớp với protein được chú thích trong hệ protein kiểu dại ở người cũng bị loại trừ, dưới dạng giới hạn bổ sung.

Bố cục tốt nhất thu được sau khi xáo trộn 2 triệu lần, sau đó mỗi một trong số 4 danh sách con được nối với nhau để tạo bố cục tổng thể bao gồm tất cả 41 neoantigen. Trong số tất cả sự kết hợp khả thi của 4 bố cục tốt nhất, bố cục có số lượng epitope dự đoán nhỏ nhất được tạo thành bởi điểm tiếp giáp mới hình thành đã được chọn.

Toàn bộ quy trình mô tả được áp dụng hai lần độc lập để tạo hai gen nhân tạo được mã hóa xen kẽ bằng vectơ GAd20 hoặc MVA. Đối với vectơ MVA, bố cục xáo trộn được thiết kế với giới hạn bổ sung là tránh các điểm tiếp giáp có epitope tiếp giáp được dự đoán đã hiện diện trong bố cục được chọn cho gen biến đổi virut adeno.

Trình tự axit amin của bố cục được tối ưu hóa cho GAd20 được thể hiện trong **SEQ ID NO: 541** và cho MVA có **SEQ ID NO: 543**. Neoantigen trong phần chèn GAd20 có SEQ ID NO: 541 theo thứ tự sau: FR1-AS13-AS7-AS6-AS8-P87-FUS3-AS43-AS57-AS51-AS18-AS55-AS23-AS47-MS1-AS37-AS15-AS19-AS11-AS3-P16-P82-FUS5-FUS1-M12-MS6-FUS2-P22-FUS6-MS8-MS3-AS16-M86-M84-M10-FUS8-FUS7-FUS19-AS41-FUS15-P35. Neoantigen trong phần chèn MVA có SEQ ID NO: 543 theo thứ tự sau: FR1-AS51-AS6-AS18-AS7-AS43-FUS3-P87-AS8-AS13-AS57-AS55-AS19-AS3-AS23-AS15-AS11-AS37-MS1-AS47-P16-FUS1-FUS6-P22-M12-MS8-FUS5-P82-FUS2-MS3-MS6-AS16-P35-M10-AS41-FUS8-M84-FUS19-FUS15-M86-FUS7

5 bố cục thay thế bổ sung được tối ưu hóa của neoantigen xáo trộn đã được đánh giá cho mỗi vectơ. 5 bố cục thay thế có cùng số lượng epitope đường nối được dự đoán so với SỐ ID TRÌNH TỰ: 541 và SỐ ID TRÌNH TỰ: 543. Năm bố cục thay thế cho Gad20 được thể hiện trong **SEQ ID NO: 554**, **SỐ ID TRÌNH TỰ; 555**, **SỐ ID TRÌNH TỰ: 556**, **SỐ ID TRÌNH TỰ: 623** và **SỐ ID TRÌNH TỰ: 624**. Năm bố cục thay thế cho MVA được thể hiện trong **SEQ ID NO: 557**, **SỐ ID TRÌNH TỰ: 558**, **SỐ ID TRÌNH TỰ: 559**, **SỐ ID TRÌNH TỰ: 625** và **SỐ ID TRÌNH TỰ: 626**. Các neoantigen trong bố cục thay thế được tối ưu hóa theo thứ tự sau:

SỐ ID TRÌNH TỰ: 554: FR1-AS13-AS8-P87-FUS3-AS43-AS57-AS51-AS7-AS6-AS18-P16-P82-FUS5-FUS1-M12-MS6-FUS2-P22-FUS6-MS8-MS3-AS55-AS23-AS47-MS1-AS37-AS15-AS19-AS11-AS3-AS16-M86-M84-M10-FUS8-FUS7-FUS19-AS41-FUS15-P35

SỐ ID TRÌNH TỰ: 555: FR1-AS13-FUS3-P87-AS7-AS43-AS57-AS51-AS6-AS8-AS18-AS55-AS23-AS47-MS1-AS37-AS15-AS19-AS11-AS3-P16-P82-FUS5-FUS1-M12-MS6-FUS2-P22-FUS6-MS8-MS3-AS16-M86-M84-M10-FUS8-FUS7-FUS19-AS41-FUS15-P35

SỐ ID TRÌNH TỰ: 556: FR1-AS13-AS7-AS43-AS8-P87-FUS3-AS57-AS51-AS6-AS18-AS55-AS23-AS47-MS1-AS37-AS15-AS19-AS11-AS3-P16-P82-FUS5-FUS1-M12-MS6-FUS2-P22-FUS6-MS8-MS3-AS16-M86-M84-M10-FUS8-FUS7-FUS19-AS41-FUS15-P35

SỐ ID: 623: P16-P82-FUS5-FUS1-M12-MS6-FUS2-P22-FUS6-MS8-MS3-AS16-M86-M84-M10-FUS8-FUS7-FUS19-AS41-FUS15-P35-AS55-AS23-AS47-MS1-AS37-AS15-AS19-AS11-AS3-FR1-AS13-AS8-P87-FUS3-AS43-AS57-AS51-AS7-AS6-AS18

SỐ ID TRÌNH TỰ: 624: AS16-M86-M84-M10-FUS8-FUS7-FUS19-AS41-FUS15-P35-P16-P82-FUS5-FUS1-M12-MS6-FUS2-P22-FUS6-MS8-MS3-AS55-AS23-AS47-MS1-AS37-AS15-AS19-AS11-AS3-FR1-AS13-FUS3-P87-AS7-AS43-AS57-AS51-AS6-AS8-AS18

SỐ ID TRÌNH TỰ: 557: FR1-AS51-AS6-AS18-AS7-AS43-FUS3-P87-AS8-AS13-AS57-AS55-AS37-MS1-AS3-AS23-AS15-AS11-AS19-AS47-P16-FUS1-FUS6-P22-M12-MS8-FUS5-P82-FUS2-MS3-MS6-AS16-P35-M10-AS41-FUS8-M84-FUS19-FUS15-M86-FUS7

SỐ ID TRÌNH TỰ: 558: AS55-AS19-AS3-AS15-AS23-AS11-AS37-MS1-AS47-FR1-AS51-AS6-AS18-AS7-AS43-FUS3-P87-AS8-AS13-AS57-P16-FUS1-FUS6-P22-M12-MS8-FUS5-P82-FUS2-MS3-MS6-AS16-P35-M10-AS41-FUS8-M84-FUS19-FUS15-M86-FUS7

SỐ ID: 559: AS16-P35-M10-AS41-FUS8-M84-FUS19-FUS15-M86-FUS7-AS55-AS19-AS3-AS23-AS15-AS11-AS37-MS1-AS47-P16-FUS1-FUS2-P82-MS8-FUS5-FUS6-P22-M12-MS3-MS6-FR1-AS51-AS6-AS18-AS7-AS43-FUS3-P87-AS8-AS13-AS57

SỐ ID: 625: AS16-P35-M10-AS41-FUS8-M84-FUS19-FUS15-M86-FUS7-FR1-AS51-AS6-AS18-AS7-AS43-FUS3-P87-AS8-AS13-AS57-AS55-AS19-AS3-AS15-AS23-AS11-AS37-MS1-AS47-P16-FUS1-FUS6-P22-M12-MS8-FUS5-P82-FUS2-MS3-MS6

SỐ ID TRÌNH TỰ: 626: AS55-AS11-AS19-AS23-AS3-AS15-AS37-MS1-AS47-FR1-AS51-AS6-AS18-AS7-AS43-FUS3-P87-AS8-AS13-AS57-AS16-P35-M10-AS41-FUS8-M84-FUS19-FUS15-M86-FUS7-P16-FUS1-FUS6-P22-M12-P82-MS8-FUS5-FUS2-MS3-MS6

Phần chèn của vùng tăng cường tế bào T và trình tự TAG

Mảnh peptit nhỏ có chiều dài 28aa từ chuỗi bất biến của cá trạng nguyên (MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAV; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 549)** được đặt ở đầu N của mỗi gen biến đổi mã hóa 41 neoantigen. Dữ liệu tiền lâm sàng thể hiện trình tự này để tăng đáp ứng miễn dịch của vectơ virut. Một đoạn nhỏ gồm 7 axit amin (trình tự TAG; trình tự: SHHHHHH; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 627)** được thêm ở đầu C của gen biến đổi với mục đích theo dõi biểu hiện của gen biến đổi đã mã hóa.

Trình tự axit amin của bố cục được tối ưu hóa cho GAd20 bao gồm trình tự TCE và bỏ qua trình tự nhãn được thể hiện trong **SỐ ID TRÌNH TỰ: 550** và cho MVA có **SỐ ID TRÌNH TỰ: 551**.

Sự chuyển hóa thành trình tự nucleotit và tối ưu hóa để loại bỏ vị trí liên kết miRNA đã dự đoán.

Sự chuyển hóa từ trình tự axit amin thành trình tự nucleotit được thực hiện bằng cách tối ưu hóa côđon theo cách sử dụng côđon ở người, áp dụng thêm các giới hạn để tránh càng nhiều càng tốt các đặc tính sau:

- ô TATA bên trong, vị trí chi và vị trí tiếp nhận ribô thể
- Các đoạn trình tự giàu GC hoặc giàu AT
- Mô-tip bất ổn định ARN
- trình tự lặp lại và cấu trúc bậc hai ARN
- (cryptic) vị trí người cho và người nhận cắt nối ở sinh vật nhân thực cao hơn
- Mô-tip kết thúc TTTTTnT dành cho vectơ MVA

Sau đó, các vị trí giới hạn EcoR1, BamH1 và trình tự KOZAK được thêm vào ở thượng nguồn trình tự nucleotit tối ưu hóa. 2 côđon DỪNG tiếp theo là vị trí giới hạn Asc1 và Not1 được thêm vào ở hạ nguồn trình tự nucleotit đã tối ưu hóa.

Sau đó, trình tự nucleotit đã tối ưu hóa của mỗi gen biến đổi được phân tích thêm bằng phần mềm PITA và miranda để phát hiện các vị trí đích miRNA đã dự đoán có thể làm giảm biểu hiện của gen biến đổi tổng hợp. 9 vị trí liên kết miRNA được phát hiện bằng cả hai phương pháp đã được loại bỏ bằng cách biến đổi trình tự nucleotit của vùng được dự đoán liên kết "mầm" miRNA bằng cách đưa vào các thay đổi đồng nghĩa trong côđon tương ứng. Sự tổng hợp gen biến đổi GAd20 và MVA được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Trình tự polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon mã hóa bố cục neoantigen GAd20 có **SEQ ID NO: 541** được trình bày theo **SEQ ID NO: 542.**

Trình tự polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon mã hóa bố cục neoantigen MVA (neoMVA) có **SEQ ID NO: 543** được trình bày theo **SEQ ID NO: 544**.

Trình tự polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon mã hóa bố cục neoantigen GAd20 bao gồm trình tự TCE và loại trừ trình tự TAG có **SEQ ID NO: 550** được trình bày theo **SEQ ID NO: 551**.

Trình tự polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon mã hóa bố cục neoantigen MVA bao gồm trình tự TCE và loại trừ trình tự TAG có **SEQ ID NO: 552** được trình bày theo **SEQ ID NO: 553**.

Trình tự Kozak: CGCGACTTCGCCGCC; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 545**

Polynucleotit mã hóa TCE: ATGGGCCAGAAAGAGCAGATCCACACACTGCAGAAAAACAGCGAGCGGATGAGCAAGCAGCTGACCAGATCTTCTCAGGCCGTG; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 546**

Polynucleotit mã hóa nhãn serin-histiđin: AGCCATCACCATCACCACCAT; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 547**

Hai côđon dừng (TAGTAA)

Trình tự polypeptit của TCE: MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAV; **SỐ ID TRÌNH TỰ: 549**

Sản xuất vectơ virut

Sản xuất vectơ virut GAd20

Gen biến đổi GAd20 được tạo dòng phụ thành plasmit con thoi giữa vùng khởi động CMV với hai đoạn lặp TetO và polyA BGH thông qua vị trí giới hạn ECOR1-NOT1.

Cassette biểu hiện tạo thành được chuyển vào bộ gen GAd20 bằng tái tổ hợp tương đồng ở các chủng *E. coli* phù hợp, được biến đổi bằng mảnh ADN CMV-gen biến đổi-BGH và bằng cấu trúc mang bộ gen GAd20.

Sự tái tổ hợp bao gồm CMV và BGH là các nhánh tương đồng, đã hiện diện trong cấu trúc GAd20 thay cho đứt đoạn E1 (vị trí chèn của gen biến đổi). Sau đó, vectơ GAd20 tái tổ hợp được cứu hộ bằng cách chuyển nhiễm bổ sung E1, TetR biểu hiện tế bào M9 và được khuếch đại bằng cách tái nhiễm tế bào M9 tươi tiếp theo.

Vùng khởi động CMV với các vị trí TetO: **SỐ ID TRÌNH TỰ: 628**

Ccattgcatacgttgtatccatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaacattaccgccatgttgacattgattatt
gactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaa
tggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaata
gggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaa
gtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttccta
cttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggatagcg
gtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggacttt
ccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcaga
gctctccctatcagtgatagagatctccctatcagtgatagagatcgtcgacgagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcct
ggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggccgggaacggtgc
attggaacgcggattccccgtgccaagagtga

SEQ ID NO của BGH polyA: **629**

ctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtc
ctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggac
agcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcc

Sản xuất vectơ virut MVA

Gen biến đổi MVA được tạo dòng phụ vào plasmit con thoi p94 thông qua vị trí giới hạn BAMH1-ASC1, dưới sự kiểm soát của vùng khởi động sớm/muộn P7.5 vaccinia (**SEQ ID NO:** 630), giữa các trình tự tương đồng với lôcut đứt đoạn III của MVA (vùng FlankIII-1 và FlankIII-2). Cassette biểu hiện bổ sung cho protein eGFP nằm ở hai bên trình tự lặp lại có tên "Z", có trong plasmit con thoi p94 giữa các vùng Flank III.

Vectơ MVA mẹ được dùng để tạo thế hệ của virut vacxin tái tổ hợp mang gen biến đổi protein huỳnh quang HcRed1-1 tại lôcut Đứt đoạn III và được biểu thị là MVA-RED 476 MG.

MVA tái tổ hợp, với phần chèn gen biến đổi tại lôcut Đứt đoạn III, được tạo ra bởi hai biến cố của tái tổ hợp *trong cơ thể sống* trong tế bào nguyên bào sợi phôi gà (CEF). Biến cố tái tổ hợp đầu tiên xảy ra ở tế bào bị nhiễm MVA-RED 476 MG và được chuyển nhiễm bằng plasmit con thoi p94, và dẫn đến sự thay thế gen protein HcRed với cassette gen biến đổi/eGFP. Tế bào bị nhiễm chứa trung gian MVA-Green được phân lập bằng cách phân loại các tế bào xanh lá cây theo phương pháp FACS. MVA tái tổ hợp trung gian do tái tổ hợp đầu tiên mang cả gen biến đổi và cassette eGFP nhưng không ổn định do sự hiện diện của vùng Z lặp lại. Do đó, biến cố tái tổ hợp thứ hai tự phát đã xảy ra liên quan đến vùng Z và loại bỏ cassette eGFP. MVA tái tổ hợp tạo thành là không màu và mang cassette gen biến đổi ở lôcut Đứt đoạn III (vị trí chèn) của MVA-RED 476 MG. Nó được phân lập bằng phương pháp FACS phân loại tế bào bị nhiễm không màu và được khuếch đại bằng cách tái nhiễm các tế bào CEF tươi. Lysat tạo thành được dùng để truyền vào tế bào Age1 nhằm sản xuất lô nghiên cứu.

Vùng khởi động sớm/muộn P7.5 có **SỐ ID TRÌNH TỰ: 630**

GATCACTAATTCCAAACCCACCCGCTTTTTATAGTAAGTTTTTCACCCAT
AAATAATAAATACAATAATTAATTTCTCGTAAAAGTAGAAAATATATTCT
AATTTATTGCACGGTAAGGAAGTAGAATCATAAAGAACAGTGACGGATC

SỐ ID TRÌNH TỰ của neoGAd20 protein: **541 (không TCE, không nhãn HIS)**

QNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGG
ARCVIMRPTWPGTSAFTKRSFAVTERIIDYWAQKEKGSSSFLRPSCDYWAQK
EKISIPRTHLCLVLGVLSGHSGSRLYEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFTE

ISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRP
SQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYP
QWVILITELGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWG
GQPGSAPSSAPPEQSLLDWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDRDGHSYT
SKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACKIQNKNCPD
FKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAV
HYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANF
CISVTFLKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCP
AGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRG
WGEACAQVPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNV
PFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGR
GPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRAVAMMVPDRQVH
YDFGLGVPGDSTRRAVRRMNTFYEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRPNSK
MALNSEALSVVSECGASACDVSLIAMDSAFVQGKDWGVKKFIRRDFYAYK
DFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRALHVL
WNGFQLHCQTEYNQKLQVNQFSESKSLYHREKQLIAMDSAICEERGAAGSL
ISCETMPAILKLQKNCLLSLRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAF
PKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPASC
ATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRC
GPLGGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGQPDSFAALHSSLNELG
EIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKKFIRRDFWGMELAASRRFSWDHH
SAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLRPGAESLPQPQLH
CTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEA
ALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPPPCPPEAFQRAAGEGGPGRGGA
RRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVGYGHLDTSGSSSSSSWPNSKM
ALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP

SEQ ID NO của neoGAd20 polynucleotit: 542 (không TCE, không nhãn HIS)
CAGAACCTGCAGAACGGCGGAGGCTCTAGAAGCTCTGCTACACTTCCTGGC
AGGCGGCGGAGAAGATGGCTGAGAAGAAGGCGGCAGCCTATCTCTGTGGC
TCCTGCTGGACCTCCTAGACGGCCCAACCAGAAGCCTAATCCTCCTGGCGG
AGCCAGATGCGTGATCATGAGGCCTACATGGCCTGGCACCAGCGCCTTCAC

CAAGAGAAGCTTTGCCGTGACCGAGCGGATCATCGACTATTGGGCTCAAAA
AGAGAAGGGCAGCAGCAGCTTCCTGCGGCCTAGCTGTGATTATTGGGCCCA
GAAAGAAAAGATCAGCATCCCCAGAACACACCTGTGCCTGGTGCTGGGAGT
GCTGTCTGGACACTCTGGCAGCAGACTGTATGAGGCCGGCATGACACTCGG
CGGCAAGATCCTGTTCTTCCTGTTCCTGCTGCTCCCTCTGAGCCCCTTCAGCC
TGATCTTCACCGAGATCAGCTGCTGCACCCTGAGCAGCGAGGAAAACGAGT
ACCTGCCTAGACCTGAGTGGCAGCTGCAGGTCCCCTTCAGAGAGCTGAAGA
ACGTTTCCGTGCTGGAAGGCCTGAGACAGGGCAGACTTGGCGGCCCTTGTA
GCTGTCACTGCCCCAGACCTAGTCAGGCCAGACTGACACCTGTGGATGTGG
CCGGACCTTTCCTGTGTCTGGGAGATCCTGGCCTGTTTCCACCTGTGAAGTC
CAGCATCACAGGCGGCAAGTCCACATGTTCTGCCCCTGGACCTCAGAGCCT
GCCTAGCACACCCTTCAGCACATACCCTCAGTGGGTCATCCTGATCACCGA
ACTCGGCATGGAATGCACCCTGGGACAAGTGGGAGCCCCATCTCCTAGAAG
AGAAGAGGATGGCTGGCGCGGAGGCCACTCTAGATTCAAAGCTGATGTGCC
CGCTCCTCAGGGCCCTTGTTGGGGAGGACAACCTGGATCTGCCCCATCTTCT
GCCCCACCTGAACAGTCCCTGCTGGATTGGAAGTTCGAGATGAGCTACACC
GTCGGCGGACCTCCACCTCATGTTCATGCCAGACCTCGGCACTGGAAAACC
GACAGAGATGGCCACAGCTACACCAGCAAAGTGAACTGCCTCCTGCTGCAG
GATGGCTTCCACGGCTGTGTGTCTATTACTGGCGCCGCTGGCAGACGGAAC
CTGAGCATCTTTCTGTTTCTGATGCTGTGCAAGCTCGAGTTCCACGCCTGCA
AGATCCAGAACAAGAACTGCCCCGACTTCAAGAAGTTCGACGGCCCTTGCG
GAGAAAGAGGCGGAGGCAGAACAGCTAGAGCCCTTTGGGCTAGAGGCGAC
AGCGTTCTGACACCAGCTCTGGACCCTCAGACACCTGTTAGGGCCCCTAGC
CTGACAAGAGCTGCCGCCGCTGTGCACTACAAGCTGATCCAGCAGCCAATC
AGCCTGTTCAGCATCACCGACCGGCTGCACAAGACATTCAGCCAGCTGCCA
AGCGTGCACCTGTGCTCCATCACCTTCCAGTGGGGACACCCTCCTATCTTTT
GCTCCACCAACGACATCTGCGTGACCGCCAACTTCTGTATCAGCGTGACCTT
CCTGAAGCCTTGCTTTCTGCTGCACGAGGCCAGCGCCTCTCAGTGCCACTTG
TTTCTGCAGCCCCAAGTGGGCACACCTCCTCCACATACAGCCTCTGCTAGAG
CACCTAGCGGCCCTCCACATCCTCACGAATCTTGTCCTGCCGGAAGAAGGC
CTGCCAGAGCCGCTCAAACATGTGCCAGACGACAGCACGGACTGCCTGGAT
GTGAAGAGGCTGGAACAGCCAGAGTGCCTAGCCTGCACCTCCATCTGCATC

AGGCTGCTCTTGGAGCCGGAAGAGGTAGAGGATGGGGCGAAGCTTGTGCTC
AGGTGCCACCTTCTAGAGGCGTGCTGAGATTCCTGGACCTGAAAGTGCGCT
ACCTGCACAGCCAGTGGCAGCACTATCACAGATCTGGCGAAGCCGCCGGAA
CACCCCTTTGGAGGCCAACAAGAAACGTGCCCTTCCGGGAACTGAAGAACC
AGAGAACAGCTCAGGGCGCTCCTGGAATCCACCATGCTGCTTCTCCAGTGG
CCGCCAACCTGTGTGATCCTGCCAGACATGCCCAGCACACCAGGATTCCTT
GTGGCGCTGGACAAGTGCGCGCTGGAAGAGGACCTGAAGCAGGCGGAGGT
GTTCTGCAACCTCAAAGACCCGCTCCTGAGAAGCCTGGCTGCCCTTGCAGA
AGAGGACAGCCTAGACTGCACACCGTGAAAATGTGGCGAGCCGTGGCCAT
GATGGTGCCCGATAGACAGGTCCACTACGACTTTGGACTGGGCGTGCCAGG
CGATAGCACTCGGAGAGCCGTCAGACGGATGAACACCTTTTACGAAGCCGG
GATGACCCTGGGCGAGAAGTTCAGAGTGGGCAACTGCAAGCACCTGAAGA
TGACCCGGCCTAACAGCAAGATGGCCCTGAATAGCGAGGCCCTGTCTGTGG
TGTCTGAATGTGGCGCCTCTGCCTGTGACGTGTCCCTGATCGCTATGGACTC
CGCCTTTGTGCAGGGCAAAGACTGGGGCGTGAAGAAGTTCATCCGGCGGGA
CTTCTACGCCTACAAGGACTTCCTGTGGTGCTTCCCCTTCTCTCTGGTGTTCC
TGCAAGAGATCCAGATCTGCTGTCATGTGTCCTGCCTGTGCTGCATCTGCTG
TAGCACCAGAATCTGCCTGGGCTGTCTGCTGGAACTGTTCCTGAGCAGAGC
CCTGAGAGCACTGCACGTGCTGTGGAACGGATTCCAGCTGCACTGCCAGAC
CGAGTACAACCAGAAACTGCAAGTGAACCAGTTCAGCGAGAGCAAGAGCC
TGTACCACCGGGAAAAGCAGCTCATTGCCATGGACAGCGCCATCTGCGAAG
AGAGAGGCGCCGCAGGATCTCTGATCTCCTGCGAAACAATGCCCGCCATCC
TGAAGCTGCAGAAGAATTGCCTCCTAAGCCTGCGAACCGCTCTGACACACA
ACCAGGACTTCAGCATCTACAGACTGTGTTGCAAGCGGGGCTCCCTGTGCC
ATGCAAGCCAAGCTAGAAGCCCCGCCTTTCCTAAACCTGTGCGACCTCTGC
CAGCTCCAATCACCAGAATTACCCCTCAGCTCGGCGGCCAGAGCGATTCAT
CTCAACCTCTGCTGACCACCGGCAGACCTCAAGGCTGGCAAGACCAAGCTC
TGAGACACACCCAGCAGGCTAGCCCTGCCTCTTGTGCCACCATCACAATCC
CCATCCACTCTGCCGCTCTGGGCGATCATTCTGGCGATCCTGGACCAGCCTG
GGACACATGTCCTCCACTGCCACTCACAACACTGATCCCTAGGGCTCCTCCA
CCTTACGGCGATTCTACCGCTAGAAGCTGGCCCAGCAGATGTGGACCACTC
GGAGGCAACACAACCCTCCAGCAACTGGGAGAAGCCTCTCAGGCTCCTAGC

GGCTCTCTGATCCCTCTCAGACTGCCTCTCCTGTGGGAAGTTCGGGGCCAGC
CTGATTCTTTTGCCGCACTGCACAGCTCCCTGAACGAGCTGGGAGAGATCG
CTAGAGAGCTGCACCAGTTCGCCTTCGACCTGCTGATCAAGAGCCACTTCG
TGCAAGGCAAGGATTGGGGCCTCAAAAAGTTTATCCGCAGAGACTTCTGGG
GCATGGAACTGGCCGCCAGCAGAAGATTCAGCTGGGATCATCATAGCGCAG
GCGGCCCACCTAGAGTGCCATCTGTTAGAAGCGGAGCTGCCCAGGTGCAGC
CTAAAGATCCTCTGCCACTGAGAACACTGGCCGGCTGCCTTGCTAGAACAG
CCCATCTTAGACCTGGCGCCGAGTCTCTGCCTCAGCCACAACTGCACTGTAC
CCTGTGGTTCCAGTCCAGCGAGCTGTCTCCTACTGGTGCCCCTTGGCCATCT
AGACGCCCTACTTGGAGAGGCACCACCGTGTCACCAAGAACCGCCACAAGC
AGCGCCAGAACCTGTTGTGGCACAAAGTGGCCCTCCAGCCAAGAAGCCGCT
CTCGGACTTGGAAGCGGACTGCTGAGGTTCTCTTGTGGAACCGCCGCCATT
CGGAAGATGCACTTTAGCCTGAAAGAACACCCTCCACCACCTTGTCCTCCA
GAGGCTTTCCAAAGAGCTGCTGGCGAAGGCGGACCTGGTAGAGGTGGTGCT
AGAAGAGGTGCTAGGGTGCTGCAGAGCCCATTCTGTAGAGCAGGCGCAGG
CGAATGGCTGGGCCATCAGAGTCTGAGACATGTCGTCGGCTACGGCCACCT
GGATACAAGCGGAAGCAGCTCTAGCTCCAGCTGGCCTAACTCAAAAATGGC
TCTGAACAGCCTGAACTCCATCGACGACGCCCAGCTGACAAGAATCGCCCC
TCCTAGATCTCACTGCTGCTTTTGGGAAGTGAACGCCCCA

protein neoMVA có **SỐ ID TRÌNH TỰ: 543 (không TCE, không có Nhãn HIS)**
QNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGAR
CVIMRPTWPGTSAFTGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQG
PCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPPP
HVHARPRHWKTDRDYWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLG
GPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEENEYL
PRPEWQLQYEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRLKRSFA
VTERIITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELDGHSYTSKVNCLLLQDG
FHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTR
NVAMMVPDRQVHYDFGLKIQNKNCPDVLRFLDLKVRYLHSVPFRELKNQRTA
QGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQ
RPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRACHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPH

PHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGR
GRGWGEACAQVPPSRGHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGH
PPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQFKKFDGPCGERGGGRTARA
LWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVGVPGDSTRRAVRRMNTFCGAS
ACDVSLIAMDSACEERGAAGSLISCESLYHREKQLIAMDSAIFVQGKDWGVKK
FIRRDFTMPAILKLQKNCLLSLNSKMALNSEALSVVSEYEAGMTLGEKFRVGN
CKHLKMTRPTEYNQKLQVNQFSESKRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQA
RSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASP
ASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSR
CGPLGYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRA
LRALHVLWNGFQLHCQGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGNSKMA
LNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGLKKFIRRDFEAFQRAA
GEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRWGMELAASRRFSWDH
HSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLRPGAESLPQPQLH
CTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHVVGYGHLDTSGSSSSSSWP
QPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSAR
TCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIR

polynucleotit neoMVA có SEQ ID NO: 544
CAGAACCTGCAGAACGGCGGAGGCTCTAGAAGCTCTGCTACACTTCCTGGC
AGGCGGCGGAGAAGATGGCTGAGAAGAAGGCGGCAGCCTATCTCTGTGGC
TCCTGCTGGACCTCCTAGACGGCCCAACCAGAAGCCTAATCCTCCTGGCGG
AGCCAGATGCGTGATCATGAGGCCTACATGGCCTGGCACCAGCGCCTTTAC
CGGCATGGAATGTACACTGGGCCAAGTGGGAGCCCCATCTCCTAGAAGAGA
AGAGGATGGCTGGCGCGGAGGCCACTCTAGATTCAAAGCTGATGTGCCCGC
TCCTCAGGGCCCTTGTTGGGGAGGACAACCTGGATCTGCCCCATCTTCTGCC
CCACCTGAACAGAGCCTGCTGGATGACTATTGGGCTCAAAAAGAGAAGATC
AGCATCCCCAGAACACACCTGTGCTGGAAGTTCGAGATGAGCTACACCGTT
GGCGGCCCTCCACCACATGTTCACGCCAGACCTAGACACTGGAAAACCGAC
AGAGATTATTGGGCCCAGAAAGAAAAGGGCAGCAGCAGCTTCCTGCGGCC
TAGCTGTGTGCCCTTCCGGGAACTGAAGAACGTGTCCGTTCTGGAAGGCCT
GAGGCAGGGCAGACTTGGCGGACCTTGTAGCTGCCACTGTCCTAGACCAAG

CCAGGCCAGACTGACCCCTGTGGATGTGGCTGGCCCATTTCTGTGTCTGGGC
GACCCTGGACTGTTCCCTCCAGTGAAGTCTAGCATCACCGAGATCAGCTGC
TGCACCCTGAGCAGCGAGGAAAACGAGTACCTGCCTAGACCTGAATGGCA
GCTGCAGTACGAGGCCGGCATGACACTCGGAGGCAAGATCCTGTTCTTCCT
GTTCCTGCTGCTCCCTCTGAGCCCCTTCAGCCTGATCTTTCTGGTGCTGGGC
GTGCTGTCTGGCCACTCTGGAAGCAGACTGAAGAGAAGCTTCGCCGTGACC
GAGCGGATCATCACAGGCGGCAAGAGCACATGTTCTGCCCCTGGACCTCAG
TCTCTGCCCAGCACACCCTTCAGCACATACCCTCAGTGGGTCATCCTGATCA
CCGAGCTGGATGGCCACAGCTACACCAGCAAAGTGAACTGCCTCCTGCTGC
AGGATGGCTTCCACGGCTGTGTGTCTATTACTGGCGCCGCTGGCAGACGGA
ACCTGAGCATCTTTCTGTTTCTGATGCTGTGCAAGCTCGAGTTCCACGCCTG
CCAATGGCAGCACTACCACAGATCTGGCGAAGCCGCTGGAACCCCACTTTG
GAGGCCTACCAGAAACGTGGCCATGATGGTGCCCGACAGACAGGTGCACT
ACGACTTCGGCCTGAAGATCCAGAACAAGAACTGCCCCGACGTGCTGCGGT
TCCTGGATCTCAAAGTGCGCTACCTGCACAGCGTGCCCTTCAGAGAGCTGA
AAAACCAGAGAACAGCCCAGGGCGCTCCTGGAATCCATCATGCTGCTTCTC
CAGTGGCCGCCAATCTGTGCGATCCTGCCAGACATGCCCAGCATACCAGGA
TTCCTTGTGGCGCTGGACAAGTGCGCGCTGGAAGAGGACCTGAAGCTGGTG
GCGGAGTTCTGCAGCCTCAAAGACCTGCTCCTGAGAAGCCTGGCTGCCCCT
GTAGAAGAGGACAGCCTAGACTGCACACCGTGAAGATGTGGCGGGCCTGC
CACTTGTTTCTCCAGCCACAAGTGGGCACCCCTCCACCTCATACAGCCTCTG
CTAGAGCACCTAGCGGCCCACCTCATCCTCACGAATCTTGTCCTGCCGGAA
GAAGGCCTGCCAGAGCCGCTCAAACATGTGCCAGACGACAGCACGGACTG
CCCGGATGTGAAGAAGCCGGAACAGCCAGAGTGCCTAGCCTGCACCTTCAT
CTGCATCAGGCCGCTCTTGGAGCCGGAAGAGGTAGAGGATGGGGAGAAGC
TTGTGCCCAGGTGCCACCTTCTAGAGGCCACTACAAGCTGATCCAGCAGCC
AATCAGCCTGTTCTCCATCACCGACCGGCTGCACAAGACATTCAGCCAGCT
GCCTTCCGTGCATCTGTGCAGCATCACCTTCCAGTGGGGACACCCTCCTATC
TTTTGCTCCACCAACGACATCTGCGTGACCGCCAACTTCTGTATCAGCGTGA
CCTTCCTGAAGCCTTGCTTTCTGCTGCACGAGGCCTCCGCCAGCCAGTTTAA
GAAGTTTGACGGCCCCTGCGGCGAGAGAGGCGGAGGAAGAACTGCAAGAG
CCCTTTGGGCCAGAGGCGACTCTGTTCTGACACCAGCTCTGGACCCTCAGA

CACCTGTTAGGGCCCCTAGCCTGACAAGAGCTGCCGCTGCTGTTGGAGTGC
CTGGCGATTCTACTAGAAGGGCCGTGCGGCGGATGAACACCTTTTGTGGCG
CATCTGCCTGCGACGTGTCCCTGATCGCTATGGATAGCGCCTGCGAGGAAA
GAGGCGCAGCCGGATCTCTGATCTCTTGCGAGAGCCTGTACCACCGGGAAA
AGCAGCTCATTGCCATGGACAGCGCCATCTTCGTGCAGGGCAAAGACTGGG
GCGTGAAGAAGTTCATCCGGCGGGACTTTACCATGCCTGCCATTCTGAAGC
TGCAGAAGAATTGTCTTCTAAGCCTGAACAGCAAGATGGCCCTGAATAGCG
AGGCCCTGTCTGTGGTGTCCGAGTATGAGGCTGGAATGACCCTGGGCGAGA
AGTTCAGAGTGGGCAACTGCAAGCACCTGAAGATGACCCGGCCTACCGAGT
ACAACCAGAAACTGCAAGTGAACCAGTTCAGCGAGAGCAAGCGGACCGCT
CTGACCCACAACCAGGACTTCAGCATCTACCGGCTGTGCTGCAAGAGGGGC
TCTCTGTGTCATGCTAGCCAGGCTAGAAGCCCCGCCTTTCCTAAGCCTGTCA
GACCTCTGCCTGCTCCTATCACCAGAATCACCCCTCAGCTCGGCGGCCAGTC
TGATTCATCTCAGCCACTGCTGACCACCGGCAGACCTCAAGGATGGCAAGA
CCAGGCTCTGAGACACACACAGCAGGCTAGCCCAGCCTCTTGCGCCACCAT
CACAATACCAATACATTCTGCCGCTCTGGGCGATCACAGCGGAGATCCTGG
ACCTGCCTGGGATACTTGTCCTCCTCTGCCCCTAACTACACTGATCCCTAGG
GCTCCTCCACCTTACGGCGATAGCACAGCCAGATCCTGGCCTAGCAGATGT
GGCCCTCTGGGCTACGCCTACAAGGACTTCCTGTGGTGCTTCCCCTTCTCTC
TGGTGTTCCTGCAAGAAATCCAGATCTGCTGTCACGTGTCCTGCCTGTGCTG
TATCTGCTGTAGCACCCGGATCTGTCTGGGCTGTCTGCTGGAACTGTTCCTG
AGCAGAGCCCTGAGAGCACTGCACGTGCTGTGGAACGGATTCCAGCTGCAC
TGCCAGGGCAACACCACACTGCAACAGCTGGGAGAAGCCTCTCAGGCCCCA
AGCGGTTCTCTGATCCCTCTCAGACTGCCCCTCCTGTGGGAAGTGCGGGGC
AATTCTAAGATGGCTCTCAACAGCCTGAACTCCATCGACGACGCCCAGCTG
ACAAGAATCGCCCCTCCAAGAAGCCACTGTTGCTTTTGGGAAGTGAACGCC
CCTTTTGTGCAGGGTAAAGATTGGGGCCTCAAAAAGTTTATCAGACGGGAC
TTCGAGGCTTTCCAGAGAGCAGCTGGCGAAGGCGGACCTGGCAGAGGTGGT
GCTAGAAGAGGTGCTAGAGTGCTGCAGAGCCCATTCTGTAGAGCTGGCGCT
GGCGAATGGCTGGGCCACCAATCTCTTAGATGGGGAATGGAACTGGCCGCT
AGCAGGCGGTTTAGCTGGGATCATCATTCTGCCGGCGGACCTCCAAGAGTG
CCAAGCGTTAGAAGCGGAGCAGCCCAGGTCCAGCCTAAAGATCCACTGCCA

CTGAGAACACTGGCCGGCTGCCTTGCCAGAACAGCTCATCTTAGACCTGGC
GCCGAAAGCCTGCCTCAACCTCAGCTGCATTGCACAATCGCCAGAGAACTG
CACCAGTTCGCCTTCGACCTGCTGATCAAGAGCCACAAGATGCACTTCTCA
CTGAAAGAGCACCCGCCACCGCCGTGCCCACCGCACGTTGTCGGCTATGGC
CACCTGGATACAAGCGGCTCCTCTAGCAGTAGCTCCTGGCCTCAGCCTGAC
AGCTTTGCTGCCCTGCATAGCTCCCTGAATGAGCTGGGCGAACTGTGGTTCC
AGTCCAGCGAACTGTCTCCTACTGGCGCTCCATGGCCAAGCAGAAGGCCTA
CTTGGAGAGGCACCACCGTGTCTCCAAGAACCGCTACAAGCAGCGCCAGAA
CCTGTTGCGGCACAAAATGGCCCTCCAGCCAAGAAGCTGCCCTCGGACTTG
GAAGCGGACTGCTGAGATTCAGCTGTGGCACAGCCGCCATCAGA

protein cassette biểu hiện neoGAd20 có SEQ ID NO: 550

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVQNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRW
LRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTKRSFAVTE
RIIDYWAQKEKGSSSFLRPSCDYWAQKEKISIPRTHLCLVLGVLSGHSGSRLY
EAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFTEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQVPFRE
LKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPV
KSSITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELGMECTLGQVGAPSPRRE
EDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDWKFEMSYTV
GGPPPHVHARPRHWKTDRDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNL
SIFLFLMLCKLEFHACKIQNKNCPDFKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSV
LTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLC
SITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGT
PPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARV
PSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQH
YHRSGEAAGTPLWRPTRNVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPA
RHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHT
VKMWRAVAMMVPDRQVHYDFGLGVPGDSTRRAVRRMNTFYEAGMTLGE
KFRVGNCKHLKMTRPNSKMALNSEALSVVSECGASACDVSLIAMDSAFVQG
KDWGVKKFIRRDFYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLG
CLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQTEYNQKLQVNQFSESKSLYHREKQLI

AMDSAICEERGAAGSLISCETMPAILKLQKNCLLSLRTALTHNQDFSIYRLCC
KRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQ
DQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAP
PPYGDSTARSWPSRCGPLGGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGQP
DSFAALHSSLNELGEIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKKFIRRDFWGM
ELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHL
RPGAESLPQPQLHCTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSART
CCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPPPCPPEAFQRA
AGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVGYGHLDTSGS
SSSSSWPNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP

polynucleotit cassette biểu hiện neoGAd20 có SEQ ID NO: 551

Ccattgcatacgttgtatccatatcataatatgtacatttatattggctcatgtccaacattaccgccatgttgacattgattattgac
tagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggccc
gcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttcc
attgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccctat
tgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctac
gtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttc
caagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccg
ccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctctccctatcagtgatagagatctc
cctatcagtgatagagatcgtcgacgagctcgtttagtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctc
catagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggccgggaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtg
agatcttccgtttatctaggtaccagatatcaGAATTCGGATCCCGCGACTTCGCCGCCATGGG
CCAGAAAGAGCAGATCCACACACTGCAGAAAAACAGCGAGCGGATGAGC
AAGCAGCTGACCAGATCTTCTCAGGCCGTGCAGAACCTGCAGAACGGCGG
AGGCTCTAGAAGCTCTGCTACACTTCCTGGCAGGCGGCGGAGAAGATGGC
TGAGAAGAAGGCGGCAGCCTATCTCTGTGGCTCCTGCTGGACCTCCTAGAC
GGCCCAACCAGAAGCCTAATCCTCCTGGCGGAGCCAGATGCGTGATCATG
AGGCCTACATGGCCTGGCACCAGCGCCTTCACCAAGAGAAGCTTTGCCGT
GACCGAGCGGATCATCGACTATTGGGCTCAAAAAGAGAAGGGCAGCAGCA
GCTTCCTGCGGCCTAGCTGTGATTATTGGGCCCAGAAAGAAAAGATCAGC
ATCCCCAGAACACACCTGTGCCTGGTGCTGGGAGTGCTGTCTGGACACTCT

GGCAGCAGACTGTATGAGGCCGGCATGACACTCGGCGGCAAGATCCTGTT
CTTCCTGTTCCTGCTGCTCCCTCTGAGCCCCTTCAGCCTGATCTTCACCGAG
ATCAGCTGCTGCACCCTGAGCAGCGAGGAAAACGAGTACCTGCCTAGACC
TGAGTGGCAGCTGCAGGTCCCCTTCAGAGAGCTGAAGAACGTTTCCGTGCT
GGAAGGCCTGAGACAGGGCAGACTTGGCGGCCCTTGTAGCTGTCACTGCC
CCAGACCTAGTCAGGCCAGACTGACACCTGTGGATGTGGCCGGACCTTTCC
TGTGTCTGGGAGATCCTGGCCTGTTTCCACCTGTGAAGTCCAGCATCACAG
GCGGCAAGTCCACATGTTCTGCCCCTGGACCTCAGAGCCTGCCTAGCACAC
CCTTCAGCACATACCCTCAGTGGGTCATCCTGATCACCGAACTCGGCATGG
AATGCACCCTGGGACAAGTGGGAGCCCCATCTCCTAGAAGAGAAGAGGAT
GGCTGGCGCGGAGGCCACTCTAGATTCAAAGCTGATGTGCCCGCTCCTCAG
GGCCCTTGTTGGGGAGGACAACCTGGATCTGCCCCATCTTCTGCCCCACCT
GAACAGTCCCTGCTGGATTGGAAGTTCGAGATGAGCTACACCGTCGGCGG
ACCTCCACCTCATGTTCATGCCAGACCTCGGCACTGGAAAACCGACAGAG
ATGGCCACAGCTACACCAGCAAAGTGAACTGCCTCCTGCTGCAGGATGGC
TTCCACGGCTGTGTGTCTATTACTGGCGCCGCTGGCAGACGGAACCTGAGC
ATCTTTCTGTTTCTGATGCTGTGCAAGCTCGAGTTCCACGCCTGCAAGATCC
AGAACAAGAACTGCCCCGACTTCAAGAAGTTCGACGGCCCTTGCGGAGAA
AGAGGCGGAGGCAGAACAGCTAGAGCCCTTTGGGCTAGAGGCGACAGCGT
TCTGACACCAGCTCTGGACCCTCAGACACCTGTTAGGGCCCCTAGCCTGAC
AAGAGCTGCCGCCGCTGTGCACTACAAGCTGATCCAGCAGCCAATCAGCC
TGTTCAGCATCACCGACCGGCTGCACAAGACATTCAGCCAGCTGCCAAGC
GTGCACCTGTGCTCCATCACCTTCCAGTGGGGACACCCTCCTATCTTTTGCT
CCACCAACGACATCTGCGTGACCGCCAACTTCTGTATCAGCGTGACCTTCC
TGAAGCCTTGCTTTCTGCTGCACGAGGCCAGCGCCTCTCAGTGCCACTTGT
TTCTGCAGCCCCAAGTGGGCACACCTCCTCCACATACAGCCTCTGCTAGAG
CACCTAGCGGCCCTCCACATCCTCACGAATCTTGTCCTGCCGGAAGAAGGC
CTGCCAGAGCCGCTCAAACATGTGCCAGACGACAGCACGGACTGCCTGGA
TGTGAAGAGGCTGGAACAGCCAGAGTGCCTAGCCTGCACCTCCATCTGCA
TCAGGCTGCTCTTGGAGCCGGAAGAGGTAGAGGATGGGGCGAAGCTTGTG
CTCAGGTGCCACCTTCTAGAGGCGTGCTGAGATTCCTGGACCTGAAAGTGC
GCTACCTGCACAGCCAGTGGCAGCACTATCACAGATCTGGCGAAGCCGCC

GGAACACCCCTTTGGAGGCCAACAAGAAACGTGCCCTTCCGGGAACTGAA
GAACCAGAGAACAGCTCAGGGCGCTCCTGGAATCCACCATGCTGCTTCTCC
AGTGGCCGCCAACCTGTGTGATCCTGCCAGACATGCCCAGCACACCAGGA
TTCCTTGTGGCGCTGGACAAGTGCGCGCTGGAAGAGGACCTGAAGCAGGC
GGAGGTGTTCTGCAACCTCAAAGACCCGCTCCTGAGAAGCCTGGCTGCCCT
TGCAGAAGAGGACAGCCTAGACTGCACACCGTGAAAATGTGGCGAGCCGT
GGCCATGATGGTGCCCGATAGACAGGTCCACTACGACTTTGGACTGGGCG
TGCCAGGCGATAGCACTCGGAGAGCCGTCAGACGGATGAACACCTTTTAC
GAAGCCGGGATGACCCTGGGCGAGAAGTTCAGAGTGGGCAACTGCAAGCA
CCTGAAGATGACCCGGCCTAACAGCAAGATGGCCCTGAATAGCGAGGCCC
TGTCTGTGGTGTCTGAATGTGGCGCCTCTGCCTGTGACGTGTCCCTGATCG
CTATGGACTCCGCCTTTGTGCAGGGCAAAGACTGGGGCGTGAAGAAGTTC
ATCCGGCGGGACTTCTACGCCTACAAGGACTTCCTGTGGTGCTTCCCCTTC
TCTCTGGTGTTCCTGCAAGAGATCCAGATCTGCTGTCATGTGTCCTGCCTGT
GCTGCATCTGCTGTAGCACCAGAATCTGCCTGGGCTGTCTGCTGGAACTGT
TCCTGAGCAGAGCCCTGAGAGCACTGCACGTGCTGTGGAACGGATTCCAG
CTGCACTGCCAGACCGAGTACAACCAGAAACTGCAAGTGAACCAGTTCAG
CGAGAGCAAGAGCCTGTACCACCGGGAAAAGCAGCTCATTGCCATGGACA
GCGCCATCTGCGAAGAGAGAGGCGCCGCAGGATCTCTGATCTCCTGCGAA
ACAATGCCCGCCATCCTGAAGCTGCAGAAGAATTGCCTCCTAAGCCTGCG
AACCGCTCTGACACACAACCAGGACTTCAGCATCTACAGACTGTGTTGCAA
GCGGGGCTCCCTGTGCCATGCAAGCCAAGCTAGAAGCCCCGCCTTTCCTAA
ACCTGTGCGACCTCTGCCAGCTCCAATCACCAGAATTACCCCTCAGCTCGG
CGGCCAGAGCGATTCATCTCAACCTCTGCTGACCACCGGCAGACCTCAAG
GCTGGCAAGACCAAGCTCTGAGACACACCCAGCAGGCTAGCCCTGCCTCT
TGTGCCACCATCACAATCCCCATCCACTCTGCCGCTCTGGGCGATCATTCT
GGCGATCCTGGACCAGCCTGGGACACATGTCCTCCACTGCCACTCACAACA
CTGATCCCTAGGGCTCCTCCACCTTACGGCGATTCTACCGCTAGAAGCTGG
CCCAGCAGATGTGGACCACTCGGAGGCAACACAACCCTCCAGCAACTGGG
AGAAGCCTCTCAGGCTCCTAGCGGCTCTCTGATCCCTCTCAGACTGCCTCT
CCTGTGGGAAGTTCGGGGCCAGCCTGATTCTTTTGCCGCACTGCACAGCTC
CCTGAACGAGCTGGGAGAGATCGCTAGAGAGCTGCACCAGTTCGCCTTCG

ACCTGCTGATCAAGAGCCACTTCGTGCAAGGCAAGGATTGGGGCCTCAAA
AAGTTTATCCGCAGAGACTTCTGGGGCATGGAACTGGCCGCCAGCAGAAG
ATTCAGCTGGGATCATCATAGCGCAGGCGGCCCACCTAGAGTGCCATCTGT
TAGAAGCGGAGCTGCCCAGGTGCAGCCTAAAGATCCTCTGCCACTGAGAA
CACTGGCCGGCTGCCTTGCTAGAACAGCCCATCTTAGACCTGGCGCCGAGT
CTCTGCCTCAGCCACAACTGCACTGTACCCTGTGGTTCCAGTCCAGCGAGC
TGTCTCCTACTGGTGCCCCTTGGCCATCTAGACGCCCTACTTGGAGAGGCA
CCACCGTGTCACCAAGAACCGCCACAAGCAGCGCCAGAACCTGTTGTGGC
ACAAAGTGGCCCTCCAGCCAAGAAGCCGCTCTCGGACTTGGAAGCGGACT
GCTGAGGTTCTCTTGTGGAACCGCCGCCATTCGGAAGATGCACTTTAGCCT
GAAAGAACACCCTCCACCACCTTGTCCTCCAGAGGCTTTCCAAAGAGCTGC
TGGCGAAGGCGGACCTGGTAGAGGTGGTGCTAGAAGAGGTGCTAGGGTGC
TGCAGAGCCCATTCTGTAGAGCAGGCGCAGGCGAATGGCTGGGCCATCAG
AGTCTGAGACATGTCGTCGGCTACGGCCACCTGGATACAAGCGGAAGCAG
CTCTAGCTCCAGCTGGCCTAACTCAAAAATGGCTCTGAACAGCCTGAACTC
CATCGACGACGCCCAGCTGACAAGAATCGCCCCTCCTAGATCTCACTGCTG
CTTTTGGGAAGTGAACGCCCCAAGCCATCACCATCACCACCATTAGTAAAG
GCGCGCCTAGCGGCCGCgatctgctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttc
cttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattcta
ttctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgg
gctctatggcc

protein cassette biểu hiện neoMVA có SEQ ID NO: 552
MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVQNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRW
LRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTGMECTLG
QVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLL
DDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDRDYWAQ
KEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVD
VAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQYEAGMTLGG
KILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRLKRSFAVTERIITGGKSTCSAPGP
QSLPSTPFSTYPQWVILITELDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRN
LSIFLFLMLCKLEFHACQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNVAMMVPDRQVH

YDFGLKIQNKNCPDVLRFLDLKVRYLHSVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASP
VAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPC
RRGQPRLHTVKMWRACHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRR
PARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEAC
AQVPPSRGHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTN
DICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQFKKFDGPCGERGGGRTARALWARG
DSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVGVPGDSTRRAVRRMNTFCGASACDV
SLIAMDSACEERGAAGSLISCESLYHREKQLIAMDSAIFVQGKDWGVKKFIRR
DFTMPAILKLQKNCLLSLNSKMALNSEALSVVSEYEAGMTLGEKFRVGNCK
HLKMTRPTEYNQKLQVNQFSESKRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQAR
SPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASP
ASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPS
RCGPLGYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLS
RALRALHVLWNGFQLHCQGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGNS
KMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGLKKFIRRDFEA
FQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRWGMELAASR
RFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLRPGAES
LPQPQLHCTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHVVGYGHLDTS
GSSSSSSWPQPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTV
SPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIR

polynucleotit cassette biểu hiện neoMVA có **SEQ ID NO: 553**

gatcactaattccaaacccacccgctttttatagtaagtttttcacccataaataataaatacaataattaatttctcgtaaaagtagaa
aatatattctaatttattgcacggtaaggaagtagaatcataaagaacagtgacGGATCCCGCGACTTCGCCG
CCATGGGCCAGAAAGAGCAGATCCACACACTGCAGAAAAACAGCGAGCGG
ATGAGCAAGCAGCTGACCAGATCTTCTCAGGCCGTGCAGAACCTGCAGAAC
GGCGGAGGCTCTAGAAGCTCTGCTACACTTCCTGGCAGGCGGCGGAGAAGA
TGGCTGAGAAGAAGGCGGCAGCCTATCTCTGTGGCTCCTGCTGGACCTCCT
AGACGGCCCAACCAGAAGCCTAATCCTCCTGGCGGAGCCAGATGCGTGATC
ATGAGGCCTACATGGCCTGGCACCAGCGCCTTTACCGGCATGGAATGTACA
CTGGGCCAAGTGGGAGCCCCATCTCCTAGAAGAGAAGAGGATGGCTGGCG
CGGAGGCCACTCTAGATTCAAAGCTGATGTGCCCGCTCCTCAGGGCCCTTG

TTGGGGAGGACAACCTGGATCTGCCCCATCTTCTGCCCCACCTGAACAGAG
CCTGCTGGATGACTATTGGGCTCAAAAAGAGAAGATCAGCATCCCCAGAAC
ACACCTGTGCTGGAAGTTCGAGATGAGCTACACCGTTGGCGGCCCTCCACC
ACATGTTCACGCCAGACCTAGACACTGGAAAACCGACAGAGATTATTGGGC
CCAGAAAGAAAAGGGCAGCAGCAGCTTCCTGCGGCCTAGCTGTGTGCCCTT
CCGGGAACTGAAGAACGTGTCCGTTCTGGAAGGCCTGAGGCAGGGCAGAC
TTGGCGGACCTTGTAGCTGCCACTGTCCTAGACCAAGCCAGGCCAGACTGA
CCCCTGTGGATGTGGCTGGCCCATTTCTGTGTCTGGGCGACCCTGGACTGTT
CCCTCCAGTGAAGTCTAGCATCACCGAGATCAGCTGCTGCACCCTGAGCAG
CGAGGAAAACGAGTACCTGCCTAGACCTGAATGGCAGCTGCAGTACGAGG
CCGGCATGACACTCGGAGGCAAGATCCTGTTCTTCCTGTTCCTGCTGCTCCC
TCTGAGCCCCTTCAGCCTGATCTTTCTGGTGCTGGGCGTGCTGTCTGGCCAC
TCTGGAAGCAGACTGAAGAGAAGCTTCGCCGTGACCGAGCGGATCATCACA
GGCGGCAAGAGCACATGTTCTGCCCCTGGACCTCAGTCTCTGCCCAGCACA
CCCTTCAGCACATACCCTCAGTGGGTCATCCTGATCACCGAGCTGGATGGC
CACAGCTACACCAGCAAAGTGAACTGCCTCCTGCTGCAGGATGGCTTCCAC
GGCTGTGTGTCTATTACTGGCGCCGCTGGCAGACGGAACCTGAGCATCTTTC
TGTTTCTGATGCTGTGCAAGCTCGAGTTCCACGCCTGCCAATGGCAGCACTA
CCACAGATCTGGCGAAGCCGCTGGAACCCCACTTTGGAGGCCTACCAGAAA
CGTGGCCATGATGGTGCCCGACAGACAGGTGCACTACGACTTCGGCCTGAA
GATCCAGAACAAGAACTGCCCCGACGTGCTGCGGTTCCTGGATCTCAAAGT
GCGCTACCTGCACAGCGTGCCCTTCAGAGAGCTGAAAAACCAGAGAACAG
CCCAGGGCGCTCCTGGAATCCATCATGCTGCTTCTCCAGTGGCCGCCAATCT
GTGCGATCCTGCCAGACATGCCCAGCATACCAGGATTCCTTGTGGCGCTGG
ACAAGTGCGCGCTGGAAGAGGACCTGAAGCTGGTGGCGGAGTTCTGCAGC
CTCAAAGACCTGCTCCTGAGAAGCCTGGCTGCCCCTGTAGAAGAGGACAGC
CTAGACTGCACACCGTGAAGATGTGGCGGGCCTGCCACTTGTTTCTCCAGC
CACAAGTGGGCACCCCTCCACCTCATACAGCCTCTGCTAGAGCACCTAGCG
GCCCACCTCATCCTCACGAATCTTGTCCTGCCGGAAGAAGGCCTGCCAGAG
CCGCTCAAACATGTGCCAGACGACAGCACGGACTGCCCGGATGTGAAGAA
GCCGGAACAGCCAGAGTGCCTAGCCTGCACCTTCATCTGCATCAGGCCGCT
CTTGGAGCCGGAAGAGGTAGAGGATGGGGAGAAGCTTGTGCCCAGGTGCC

ACCTTCTAGAGGCCACTACAAGCTGATCCAGCAGCCAATCAGCCTGTTCTC
CATCACCGACCGGCTGCACAAGACATTCAGCCAGCTGCCTTCCGTGCATCT
GTGCAGCATCACCTTCCAGTGGGGACACCCTCCTATCTTTTGCTCCACCAAC
GACATCTGCGTGACCGCCAACTTCTGTATCAGCGTGACCTTCCTGAAGCCTT
GCTTTCTGCTGCACGAGGCCTCCGCCAGCCAGTTTAAGAAGTTTGACGGCC
CCTGCGGCGAGAGAGGCGGAGGAAGAACTGCAAGAGCCCTTTGGGCCAGA
GGCGACTCTGTTCTGACACCAGCTCTGGACCCTCAGACACCTGTTAGGGCC
CCTAGCCTGACAAGAGCTGCCGCTGCTGTTGGAGTGCCTGGCGATTCTACT
AGAAGGGCCGTGCGGCGGATGAACACCTTTTGTGGCGCATCTGCCTGCGAC
GTGTCCCTGATCGCTATGGATAGCGCCTGCGAGGAAAGAGGCGCAGCCGGA
TCTCTGATCTCTTGCGAGAGCCTGTACCACCGGGAAAAGCAGCTCATTGCC
ATGGACAGCGCCATCTTCGTGCAGGGCAAAGACTGGGGCGTGAAGAAGTTC
ATCCGGCGGGACTTTACCATGCCTGCCATTCTGAAGCTGCAGAAGAATTGT
CTTCTAAGCCTGAACAGCAAGATGGCCCTGAATAGCGAGGCCCTGTCTGTG
GTGTCCGAGTATGAGGCTGGAATGACCCTGGGCGAGAAGTTCAGAGTGGGC
AACTGCAAGCACCTGAAGATGACCCGGCCTACCGAGTACAACCAGAAACT
GCAAGTGAACCAGTTCAGCGAGAGCAAGCGGACCGCTCTGACCCACAACC
AGGACTTCAGCATCTACCGGCTGTGCTGCAAGAGGGGCTCTCTGTGTCATG
CTAGCCAGGCTAGAAGCCCCGCCTTTCCTAAGCCTGTCAGACCTCTGCCTGC
TCCTATCACCAGAATCACCCCTCAGCTCGGCGGCCAGTCTGATTCATCTCAG
CCACTGCTGACCACCGGCAGACCTCAAGGATGGCAAGACCAGGCTCTGAGA
CACACACAGCAGGCTAGCCCAGCCTCTTGCGCCACCATCACAATACCAATA
CATTCTGCCGCTCTGGGCGATCACAGCGGAGATCCTGGACCTGCCTGGGAT
ACTTGTCCTCCTCTGCCCCTAACTACACTGATCCCTAGGGCTCCTCCACCTT
ACGGCGATAGCACAGCCAGATCCTGGCCTAGCAGATGTGGCCCTCTGGGCT
ACGCCTACAAGGACTTCCTGTGGTGCTTCCCCTTCTCTCTGGTGTTCCTGCA
AGAAATCCAGATCTGCTGTCACGTGTCCTGCCTGTGCTGTATCTGCTGTAGC
ACCCGGATCTGTCTGGGCTGTCTGCTGGAACTGTTCCTGAGCAGAGCCCTG
AGAGCACTGCACGTGCTGTGGAACGGATTCCAGCTGCACTGCCAGGGCAAC
ACCACACTGCAACAGCTGGGAGAAGCCTCTCAGGCCCCAAGCGGTTCTCTG
ATCCCTCTCAGACTGCCCCTCCTGTGGGAAGTGCGGGGCAATTCTAAGATG
GCTCTCAACAGCCTGAACTCCATCGACGACGCCCAGCTGACAAGAATCGCC

CCTCCAAGAAGCCACTGTTGCTTTTGGGAAGTGAACGCCCCTTTTGTGCAGG
GTAAAGATTGGGGCCTCAAAAAGTTTATCAGACGGGACTTCGAGGCTTTCC
AGAGAGCAGCTGGCGAAGGCGGACCTGGCAGAGGTGGTGCTAGAAGAGGT
GCTAGAGTGCTGCAGAGCCCATTCTGTAGAGCTGGCGCTGGCGAATGGCTG
GGCCACCAATCTCTTAGATGGGGAATGGAACTGGCCGCTAGCAGGCGGTTT
AGCTGGGATCATCATTCTGCCGGCGGACCTCCAAGAGTGCCAAGCGTTAGA
AGCGGAGCAGCCCAGGTCCAGCCTAAAGATCCACTGCCACTGAGAACACTG
GCCGGCTGCCTTGCCAGAACAGCTCATCTTAGACCTGGCGCCGAAAGCCTG
CCTCAACCTCAGCTGCATTGCACAATCGCCAGAGAACTGCACCAGTTCGCC
TTCGACCTGCTGATCAAGAGCCACAAGATGCACTTCTCACTGAAAGAGCAC
CCGCCACCGCCGTGCCCACCGCACGTTGTCGGCTATGGCCACCTGGATACA
AGCGGCTCCTCTAGCAGTAGCTCCTGGCCTCAGCCTGACAGCTTTGCTGCCC
TGCATAGCTCCCTGAATGAGCTGGGCGAACTGTGGTTCCAGTCCAGCGAAC
TGTCTCCTACTGGCGCTCCATGGCCAAGCAGAAGGCCTACTTGGAGAGGCA
CCACCGTGTCTCCAAGAACCGCTACAAGCAGCGCCAGAACCTGTTGCGGCA
CAAAATGGCCCTCCAGCCAAGAAGCTGCCCTCGGACTTGGAAGCGGACTGC
TGAGATTCAGCTGTGGCACAGCCGCCATCAGAAGCCATCACCATCACCACC
ATTAGTAAAGGCGCGCC

Trình tự axit amin của 5 bố cục neoantigen bổ sung dành cho biểu hiện GAd20 được thể hiện trong các SỐ ID TRÌNH TỰ: 554, 555, 556, 623 và 624.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 554
MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVQNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRW
LRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTKRSFAVTE
RIILVLGVLSGHSGSRLYEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFTEISCCTLSSEE
NEYLPRPEWQLQVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVD
VAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELG
MECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAP
PEQSLLDDYWAQKEKGSSSFLRPSCDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVG
GPPPHVHARPRHWKTDRGVPGDSTRRAVRRMNTFYEAGMTLGEKFRVGNC
KHLKMTRPNSKMALNSEALSVVSECGASACDVSLIAMDSAFVQGKDWGVK

KFIRRDFYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFL
SRALRALHVLWNGFQLHCQTEYNQKLQVNQFSESKSLYHREKQLIAMDSAI
CEERGAAGSLISCETMPAILKLQKNCLLSLRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLC
HASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALR
HTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDS
TARSWPSRCGPLGDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFL
MLCKLEFHACKIQNKNCPDFKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPAL
DPQTPVRAPSLTRAAAAVHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQ
WGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGTPPPH
TASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLH
LHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQHYHRS
GEAAGTPLWRPTRNVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQ
HTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMW
RAVAMMVPDRQVHYDFGLGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGQ
PDSFAALHSSLNELGEIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKKFIRRDFWG
MELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTA
HLRPGAESLPQPQLHCTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSA
RTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPPPCPPEAFQ
RAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVGYGHLDTS
GSSSSSSWPNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP

SỐ ID TRÌNH TỰ: 555

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVQNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRW
LRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTKRSFAVTE
RIITEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQYEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFD
YWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQAR
LTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVI
LITELGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGS
APSSAPPEQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCLVLGVLSGHSGSRLWKFEMSYTV
GGPPPHVHARPRHWKTDRDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNL
SIFLFLMLCKLEFHACKIQNKNCPDFKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSV
LTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLC

SITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGT
PPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARV
PSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQH
YHRSGEAAGTPLWRPTRNVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPA
RHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHT
VKMWRAVAMMVPDRQVHYDFGLGVPGDSTRRAVRRMNTFYEAGMTLGE
KFRVGNCKHLKMTRPNSKMALNSEALSVVSECGASACDVSLIAMDSAFVQG
KDWGVKKFIRRDFYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLG
CLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQTEYNQKLQVNQFSESKSLYHREKQLI
AMDSAICEERGAAGSLISCETMPAILKLQKNCLLSLRTALTHNQDFSIYRLCC
KRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQ
DQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAP
PPYGDSTARSWPSRCGPLGGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGQP
DSFAALHSSLNELGEIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKKFIRRDFWGM
ELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHL
RPGAESLPQPQLHCTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSART
CCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPPPCPPEAFQRA
AGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVGYGHLDTSGS
SSSSSWPNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP

SỐ ID TRÌNH TỰ: 556
MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVQNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRW
LRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTKRSFAVTE
RIIDYWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPS
QARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSILVLGVLSGHSGSRLYEAGMTLGG
KILFFLFLLLPLSPFSLIFTEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQTGGKSTCSAPGPQ
SLPSTPFSTYPQWVILITELGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVP
APQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTV
GGPPPHVHARPRHWKTDRDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNL
SIFLFLMLCKLEFHACKIQNKNCPDFKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSV
LTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLC
SITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGT

PPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARV
PSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQH
YHRSGEAAGTPLWRPTRNVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPA
RHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHT
VKMWRAVAMMVPDRQVHYDFGLGVPGDSTRRAVRRMNTFYEAGMTLGE
KFRVGNCKHLKMTRPNSKMALNSEALSVVSECGASACDVSLIAMDSAFVQG
KDWGVKKFIRRDFYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLG
CLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQTEYNQKLQVNQFSESKSLYHREKQLI
AMDSAICEERGAAGSLISCETMPAILKLQKNCLLSLRTALTHNQDFSIYRLCC
KRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQ
DQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAP
PPYGDSTARSWPSRCGPLGGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGQP
DSFAALHSSLNELGEIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKKFIRRDFWGM
ELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHL
RPGAESLPQPQLHCTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATSSART
CCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPPPCPPEAFQRA
AGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVGYGHLDTSGS
SSSSSWPNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAP

SỐ ID TRÌNH TỰ: 623

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVGVPGDSTRRAVRRMNTFYEAGM
TLGEKFRVGNCKHLKMTRPNSKMALNSEALSVVSECGASACDVSLIAMDSA
FVQGKDWGVKKFIRRDFYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCST
RICLGCLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQTEYNQKLQVNQFSESKSLYHR
EKQLIAMDSAICEERGAAGSLISCETMPAILKLQKNCLLSLRTALTHNQDFSIY
RLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRP
QGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTL
IPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLGGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEV
RGQPDSFAALHSSLNELGEIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKKFIRRDF
WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLAR
TAHLRPGAESLPQPQLHCTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVSPRTATS
SARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPPPCPPEA

FQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVGYGHLD
TSGSSSSSSWPNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPDGHSYTS
KVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACKIQNKNCPDFK
KFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVHYK
LIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISV
TFLKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRP
ARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACA
QVPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNVPFRELKN
QRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGG
VLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRAVAMMVPDRQVHYDFGLQNL
QNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVI
MRPTWPGTSAFTKRSFAVTERIILVLGVLSGHSGSRLYEAGMTLGGKILFFLF
LLLPLSPFSLIFTEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQVPFRELKNVSVLEGLRQGR
LGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITGGKSTCSAPGP
QSLPSTPFSTYPQWVILITELGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKAD
VPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDDYWAQKEKGSSSFLRPSCDYWAQ
KEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 624

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLP
LLWEVRGQPDSFAALHSSLNELGEIARELHQFAFDLLIKSHFVQGKDWGLKK
FIRRDFWGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLA
GCLARTAHLRPGAESLPQPQLHCTLWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVS
PRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRKMHFSLKEHPPP
PCPPEAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRHVVG
YGHLDTSGSSSSSSWPNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPGV
PGDSTRRAVRRMNTFYEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRPNSKMALNSEAL
SVVSECGASACDVSLIAMDSAFVQGKDWGVKKFIRRDFYAYKDFLWCFPFS
LVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQ
TEYNQKLQVNQFSESKSLYHREKQLIAMDSAICEERGAAGSLISCETMPAILK
LQKNCLLSLRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPIT
RITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALG

DHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLGDGHSYTSK
VNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACKIQNKNCPDFKK
FDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVHYKL
IQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTF
LKPCFLLHEASASQCHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPA
RAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQ
VPPSRGVLRFLDLKVRYLHSQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNVPFRELKNQ
RTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGV
LQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRAVAMMVPDRQVHYDFGLQNLQ
NGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVI
MRPTWPGTSAFTKRSFAVTERIITEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQYEAGMTL
GGKILFFLFLLLPLSPFSLIFDYWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLR
QGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITGGKSTCS
APGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRF
KADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCLVLG
VLSGHSGSRLWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDR

Trình tự axit amin của 5 bố cục neoantigen bổ sung dành cho biểu hiện MVA được thể hiện trong các SỐ ID TRÌNH TỰ: 557, 558, 559, 625 và 626.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 557

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVQNLQNGGGSRSSATLPGRRRRRW
LRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTGMECTLG
QVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLL
DDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDRDYWAQ
KEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQARLTPVD
VAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQYEAGMTLGG
KILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRLKRSFAVTERIITGGKSTCSAPGP
QSLPSTPFSTYPQWVILITELDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRN
LSIFLFLMLCKLEFHACCHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRR
PARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEAC
AQVPPSRGHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTN

DICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQVAMMVPDRQVHYDFGLKIQNKNCP
DVLRFLDLKVRYLHSVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHA
QHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKM
WRAQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNFKKFDGPCGERGGGRTARALWARG
DSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVGVPGDSTRRAVRRMNTFCGASACDV
SLIAMDSACEERGAAGSLISCESLYHREKQLIAMDSAIFVQGKDWGVKKFIRR
DFTMPAILKLQKNCLLSLNSKMALNSEALSVVSEYEAGMTLGEKFRVGNCK
HLKMTRPTEYNQKLQVNQFSESKRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQAR
SPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASP
ASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPS
RCGPLGYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLS
RALRALHVLWNGFQLHCQGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGNS
KMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGLKKFIRRDFEA
FQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRWGMELAASR
RFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLRPGAES
LPQPQLHCTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHVVGYGHLDTS
GSSSSSSWPQPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTV
SPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 558

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSI
TGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNVAM
MVPDRQVHYDFGLVLRFLDLKVRYLHSKIQNKNCPDVPFRELKNQRTAQGA
PGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRP
APEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRACHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHP
HESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGR
GRGWGEACAQVPPSRGHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWG
HPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQFKKFDGPCGERGGGRTA
RALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVQNLQNGGGSRSSATLPGR
RRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTGM
ECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPP
EQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDRD

YWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQAR
LTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQYEAG
MTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRLKRSFAVTERIITGGKSTC
SAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELGVPGDSTRRAVRRMNTFCGASACDVSLI
AMDSACEERGAAGSLISCESLYHREKQLIAMDSAIFVQGKDWGVKKFIRRDF
TMPAILKLQKNCLLSLNSKMALNSEALSVVSEYEAGMTLGEKFRVGNCKHL
KMTRPTEYNQKLQVNQFSESKRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSP
AFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPA
SCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSR
CGPLGYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSR
ALRALHVLWNGFQLHCQGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWEVRGNSK
MALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGLKKFIRRDFEAF
QRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRWGMELAASRR
FSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLRPGAESL
PQPQLHCTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHVVGYGHLDTSG
SSSSSSWPQPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSRRPTWRGTTVS
PRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 559

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLP
LLWEVRGNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGL
KKFIRRDFEAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLR
WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLAR
TAHLRPGAESLPQPQLHCTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHV
VGYGHLDTSGSSSSSSWPQPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSR
RPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRD
GHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACQWQH
YHRSGEAAGTPLWRPTRNVAMMVPDRQVHYDFGLKIQNKNCPDVLRFLDL
KVRYLHSVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGA
GQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRACHLFL
QPQVGTPPPHTASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEE
AGTARVPSLHLHLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRGHYKLIQQPISLFSI

TDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLH
EASASQFKKFDGPCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRA
AAAVGVPGDSTRRAVRRMNTFCGASACDVSLIAMDSATEYNQKLQVNQFSE
SKYEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRPTMPAILKLQKNCLLSLNSKMALNSE
ALSVVSECEERGAAGSLISCESLYHREKQLIAMDSAIFVQGKDWGVKKFIRRD
FRTALTHNQDFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGG
QSDSSQPLLTTGRPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPG
PAWDTCPPLPLTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLGYAYKDFLWCFPFSLV
FLQEIQICCHVSCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQQN
LQNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARC
VIMRPTWPGTSAFTGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQG
PCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPP
PHVHARPRHWKTDRDYWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGR
LGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEEN
EYLPRPEWQLQYEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRLK
RSFAVTERIITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITEL

SỐ ID TRÌNH TỰ: 625

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLP
LLWEVRGNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGL
KKFIRRDFEAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLR
WGMELAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLAR
TAHLRPGAESLPQPQLHCTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHV
VGYGHLDTSGSSSSSSWPQPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSR
RPTWRGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRQ
NLQNGGGSRSSATLPGRRRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGAR
CVIMRPTWPGTSAFTGMECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQ
GPCWGGQPGSAPSSAPPEQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGP
PPHVHARPRHWKTDRDYWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQG
RLGGPCSCHCPRPSQARLTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEE
NEYLPRPEWQLQYEAGMTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRL
KRSFAVTERIITGGKSTCSAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELDGHSYTSKVNC

LLLQDGFHGCVSITGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACQWQHYHRSGEAAGT
PLWRPTRNVAMMVPDRQVHYDFGLVLRFLDLKVRYLHSKIQNKNCPDVPFR
ELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAANLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPE
AGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRGQPRLHTVKMWRACHLFLQPQVGTPPPHT
ASARAPSGPPHPHESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHL
HLHQAALGAGRGRGWGEACAQVPPSRGHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLP
SVHLCSITFQWGHPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQFKKFDG
PCGERGGGRTARALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVGVPGDST
RRAVRRMNTFCGASACDVSLIAMDSACEERGAAGSLISCESLYHREKQLIAM
DSAIFVQGKDWGVKKFIRRDFTMPAILKLQKNCLLSLNSKMALNSEALSVVS
EYEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRPTEYNQKLQVNQFSESKRTALTHNQDF
SIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLTTG
RPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLPLT
TLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLGYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHVSC
LCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQ

SỐ ID TRÌNH TỰ: 626

MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAVDGHSYTSKVNCLLLQDGFHGCVSI
TGAAGRRNLSIFLFLMLCKLEFHACVPFRELKNQRTAQGAPGIHHAASPVAA
NLCDPARHAQHTRIPCGAGQVRAGRGPEAGGGVLQPQRPAPEKPGCPCRRG
QPRLHTVKMWRAQWQHYHRSGEAAGTPLWRPTRNKIQNKNCPDVAMMVP
DRQVHYDFGLVLRFLDLKVRYLHSCHLFLQPQVGTPPPHTASARAPSGPPHP
HESCPAGRRPARAAQTCARRQHGLPGCEEAGTARVPSLHLHLHQAALGAGR
GRGWGEACAQVPPSRGHYKLIQQPISLFSITDRLHKTFSQLPSVHLCSITFQWG
HPPIFCSTNDICVTANFCISVTFLKPCFLLHEASASQFKKFDGPCGERGGGRTA
RALWARGDSVLTPALDPQTPVRAPSLTRAAAAVQNLQNGGGSRSSATLPGR
RRRRWLRRRRQPISVAPAGPPRRPNQKPNPPGGARCVIMRPTWPGTSAFTGM
ECTLGQVGAPSPRREEDGWRGGHSRFKADVPAPQGPCWGGQPGSAPSSAPP
EQSLLDDYWAQKEKISIPRTHLCWKFEMSYTVGGPPPHVHARPRHWKTDRD
YWAQKEKGSSSFLRPSCVPFRELKNVSVLEGLRQGRLGGPCSCHCPRPSQAR
LTPVDVAGPFLCLGDPGLFPPVKSSITEISCCTLSSEENEYLPRPEWQLQYEAG
MTLGGKILFFLFLLLPLSPFSLIFLVLGVLSGHSGSRLKRSFAVTERIITGGKSTC

SAPGPQSLPSTPFSTYPQWVILITELGNTTLQQLGEASQAPSGSLIPLRLPLLWE
VRGNSKMALNSLNSIDDAQLTRIAPPRSHCCFWEVNAPFVQGKDWGLKKFIR
RDFEAFQRAAGEGGPGRGGARRGARVLQSPFCRAGAGEWLGHQSLRWGME
LAASRRFSWDHHSAGGPPRVPSVRSGAAQVQPKDPLPLRTLAGCLARTAHLR
PGAESLPQPQLHCTIARELHQFAFDLLIKSHKMHFSLKEHPPPPCPPHVVGYG
HLDTSGSSSSSSWPQPDSFAALHSSLNELGELWFQSSELSPTGAPWPSRRPTW
RGTTVSPRTATSSARTCCGTKWPSSQEAALGLGSGLLRFSCGTAAIRGVPGDS
TRRAVRRMNTFCGASACDVSLIAMDSACEERGAAGSLISCESLYHREKQLIA
MDSAIFVQGKDWGVKKFIRRDFYEAGMTLGEKFRVGNCKHLKMTRPTMPAI
LKLQKNCLLSLNSKMALNSEALSVVSETEYNQKLQVNQFSESKRTALTHNQ
DFSIYRLCCKRGSLCHASQARSPAFPKPVRPLPAPITRITPQLGGQSDSSQPLLT
TGRPQGWQDQALRHTQQASPASCATITIPIHSAALGDHSGDPGPAWDTCPPLP
LTTLIPRAPPPYGDSTARSWPSRCGPLGYAYKDFLWCFPFSLVFLQEIQICCHV
SCLCCICCSTRICLGCLLELFLSRALRALHVLWNGFQLHCQ

SỐ ID TRÌNH TỰ: 713. Trình tự polynucleotit của GAd20 đầy đủ kết hợp cassette biểu hiện GAd20

catcatcaataatataccttattttggattgaggccaatatgataatgaggtgggcggggcgaggcggggcgggtgacgtag
gacgcgcgagtagggttgggaggtgtggcggaagtgtggcatttgcaagtgggaggagctgacatgcaatcttccgtcgc
ggaaaatgtgacgtttttgatgagcgccgcctacctccggaagtgccaattttcgcgcgcttttcaccggatatcgtagtaatttt
gggcgggaccatgtaagatttggccattttcgcgcgaaaagtgaaacggggaagtgaaaactgaataatagggcgttagtca
tagcgcgtaatatttaccgagggccgagggactttgaccgattacgtggaggactcgcccaggtgttttttacgtgaatttccg
cgttccgggtcaaagtctccgtttttattgtcgccgtcatctgacgggccgccattgcatacgttgtatccatatcataatatgtac
atttatattggctcatgtccaacattaccgccatgttgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagtt
catagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccatt
gacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaact
gcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggca
ttatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttt
tggcagtacatcaatgggcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttg
ttttggcaccaaaatcaacgggactttccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacg
gtgggaggtctatataagcagagctctccctatcagtgatagagatctccctatcagtgatagagatcgtcgacgagctcgttt

agtgaaccgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccg
cggccgggaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgagatcttccgtttatctaggtaccagatatcagaat
tcggatcccgcgacttcgccgccatgggccagaaagagcagatccacacactgcagaaaaacagcgagcggatgagcaa
gcagctgaccagatcttctcaggccgtgcagaacctgcagaacggcggaggctctagaagctctgctacacttcctggcag
gcggcggagaagatggctgagaagaaggcggcagcctatctctgtggctcctgctggacctcctagacggcccaaccaga
agcctaatcctcctggcggagccagatgcgtgatcatgaggcctacatggcctggcaccagcgccttcaccaagagaagct
ttgccgtgaccgagcggatcatcgactattgggctcaaaaagagaagggcagcagcagcttcctgcggcctagctgtgatta
ttgggcccagaaagaaaagatcagcatccccagaacacacctgtgcctggtgctgggagtgctgtctggacactctggcag
cagactgtatgaggccggcatgacactcggcggcaagatcctgttcttcctgttcctgctgctccctctgagccccttcagcct
gatcttcaccgagatcagctgctgcaccctgagcagcgaggaaaacgagtacctgcctagacctgagtggcagctgcaggt
ccccttcagagagctgaagaacgtttccgtgctggaaggcctgagacagggcagacttggcggcccttgtagctgtcactgc
cccagacctagtcaggccagactgacacctgtggatgtggccggacctttcctgtgtctgggagatcctggcctgtttccacct
gtgaagtccagcatcacaggcggcaagtccacatgttctgcccctggacctcagagcctgcctagcacacccttcagcacat
accctcagtgggtcatcctgatcaccgaactcggcatggaatgcaccctgggacaagtgggagccccatctcctagaagag
aagaggatggctggcgcggaggccactctagattcaaagctgatgtgcccgctcctcagggcccttgttggggaggacaac
ctggatctgccccatcttctgccccacctgaacagtccctgctggattggaagttcgagatgagctacaccgtcggcggacct
ccacctcatgttcatgccagacctcggcactggaaaaccgacagagatggccacagctacaccagcaaagtgaactgcctc
ctgctgcaggatggcttccacggctgtgtgtctattactggcgccgctggcagacggaacctgagcatctttctgtttctgatgc
tgtgcaagctcgagttccacgcctgcaagatccagaacaagaactgccccgacttcaagaagttcgacggcccttgcggag
aaagaggcggaggcagaacagctagagccctttgggctagaggcgacagcgttctgacaccagctctggaccctcagac
acctgttagggcccctagcctgacaagagctgccgccgctgtgcactacaagctgatccagcagccaatcagcctgttcagc
atcaccgaccggctgcacaagacattcagccagctgccaagcgtgcacctgtgctccatcaccttccagtggggacaccctc
ctatcttttgctccaccaacgacatctgcgtgaccgccaacttctgtatcagcgtgaccttcctgaagccttgctttctgctgcac
gaggccagcgcctctcagtgccacttgtttctgcagccccaagtgggcacacctcctccacatacagcctctgctagagcac
ctagcggccctccacatcctcacgaatcttgtcctgccggaagaaggcctgccagagccgctcaaacatgtgccagacgac
agcacggactgcctggatgtgaagaggctggaacagccagagtgcctagcctgcacctccatctgcatcaggctgctcttg
gagccggaagaggtagaggatggggcgaagcttgtgctcaggtgccaccttctagaggcgtgctgagattcctggacctga
aagtgcgctacctgcacagccagtggcagcactatcacagatctggcgaagccgccggaacacccctttggaggccaaca
agaaacgtgcccttccgggaactgaagaaccagagaacagctcagggcgctcctggaatccaccatgctgcttctccagtg
gccgccaacctgtgtgatcctgccagacatgcccagcacaccaggattccttgtggcgctggacaagtgcgcgctggaaga
ggacctgaagcaggcggaggtgttctgcaacctcaaagacccgctcctgagaagcctggctgcccttgcagaagaggaca
gcctagactgcacaccgtgaaaatgtggcgagccgtggccatgatggtgcccgatagacaggtccactacgactttggact

gggcgtgccaggcgatagcactcggagagccgtcagacggatgaacacctttacgaagccgggatgaccctgggcgag
aagttcagagtgggcaactgcaagcacctgaagatgacccggcctaacagcaagatggccctgaatagcgaggccctgtct
gtggtgtctgaatgtggcgcctctgcctgtgacgtgtccctgatcgctatggactccgcctttgtgcagggcaaagactgggg
cgtgaagaagttcatccggcgggacttctacgcctacaaggacttcctgtggtgcttccccttctctctggtgttcctgcaagag
atccagatctgctgtcatgtgtcctgcctgtgctgcatctgctgtagcaccagaatctgcctgggctgtctgctggaactgttcct
gagcagagccctgagagcactgcacgtgctgtggaacggattccagctgcactgccagaccgagtacaaccagaaactgc
aagtgaaccagttcagcgagagcaagagcctgtaccaccgggaaaagcagctcattgccatggacagcgccatctgcgaa
gagagaggcgccgcaggatctctgatctcctgcgaaacaatgcccgccatcctgaagctgcagaagaattgcctcctaagc
ctgcgaaccgctctgacacacaaccaggacttcagcatctacagactgtgttgcaagcggggctccctgtgccatgcaagcc
aagctagaagccccgcctttcctaaacctgtgcgacctctgccagctccaatcaccagaattacccctcagctcggcggcca
gagcgattcatctcaacctctgctgaccaccggcagacctcaaggctggcaagaccaagctctgagacacacccagcagg
ctagccctgcctcttgtgccaccatcacaatccccatccactctgccgctctgggcgatcattctggcgatcctggaccagcct
gggacacatgtcctccactgccactcacaacactgatccctagggctcctccaccttacggcgattctaccgctagaagctgg
cccagcagatgtggaccactcggaggcaacacaaccctccagcaactgggagaagcctctcaggctcctagcggctctct
gatccctctcagactgcctctcctgtgggaagttcggggccagcctgattcttttgccgcactgcacagctccctgaacgagct
gggagagatcgctagagagctgcaccagttcgccttcgacctgctgatcaagagccacttcgtgcaaggcaaggattgggg
cctcaaaaagtttatccgcagagacttctggggcatggaactggccgccagcagaagattcagctgggatcatcatagcgca
ggcggcccacctagagtgccatctgttagaagcggagctgcccaggtgcagcctaaagatcctctgccactgagaacactg
gccggctgccttgctagaacagcccatcttagacctggcgccgagtctctgcctcagccacaactgcactgtaccctgtggtt
ccagtccagcgagctgtctcctactggtgccccttggccatctagacgccctacttggagaggcaccaccgtgtcaccaaga
accgccacaagcagcgccagaacctgttgtggcacaaagtggccctccagccaagaagccgctctcggacttggaagcg
gactgctgaggttctcttgtggaaccgccgccattcggaagatgcactttagcctgaaagaacaccctccaccaccttgtcctc
cagaggctttccaaagagctgctggcgaaggcggacctggtagaggtggtgctagaagaggtgctagggtgctgcagagc
ccattctgtagagcaggcgcaggcgaatggctgggccatcagagtctgagacatgtcgtcggctacggccacctggataca
agcggaagcagctctagctccagctggcctaactcaaaaatggctctgaacagcctgaactccatcgacgacgcccagctg
acaagaatcgcccctcctagatctcactgctgcttttgggaagtgaacgccccaagccatcaccatcaccaccattagtaaag
gcgcgcctagcggccgcgatctgctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctg
gaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggg
tggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggc
cgggccgcgatcgcgcttaggcctgaccatctggtgctggcctgcaccagggccgagtttgggtctagcgatgaggatacc
gattgaggtgggtaaggtgggcgtggctagcagggtgggcgtgtataaattgggggtctaaggggtctctctgtttgtcttgc
aacagccgccgccatgagcgacaccggcaacagctttgatggaagcatctttagtccctatctgacagtgcgcatgcctcact

gggccggagtgcgtcagaatgtgatgggttccaacgtggatggacgtcccgttctgccttcaaattcgtctactatggcctacg
cgaccgtgggaggaactccgctggacgccgcgacctccgccgccgcctccgccgccgccgcgaccgcgcgcagcatg
gctacggacctttacagctctttggtggcgagcagcgcggcctctcgcgcgtctgctcgggatgagaaactgactgctctgct
gcttaaactggaagacttgacccgggagctgggtcaactgacccagcaggtttccagcttgcgtgagagcagccttgcctcc
ccctaatggcccataatataaataaaagccagtctgtttggattaagcaagtgtatgttctttatttaactctccgcgcgcggtaag
cccgggaccagcggtctcggtcgtttagggtgcggtggatttttttccaacacgtggtacaggtggctctggatgtttagataca
tgggcatgagtccatccctggggtggaggtagcaccactgcagagcttcgtgctcgggggtggtgttgtatatgatccagtcg
tagcaggagcgctgggcgtggtgctgaaaaatgtccttaagcaagaggcttatagctaggggggaggcccttggtgtaagtgt
ttacaaatctgcttagctgggaggggtgcatccgggggggatatgatgtgcatcttggactggatttttaggttggctatgttccc
gcccagatcccttctgggattcatgttgtgcaggaccaccagcacggtatatccagtgcacttgggaaatttatcgtggagctt
agacgggaatgcatggaagaacttggagacgcccttgtggcctcccagattttccatacattcgtccatgatgatggcaatgg
gcccgtgggaagctgcctgagcaaaaacgtttctggcatcgctcacatcgtagttatgttccagggtgaggtcatcataggac
atctttacgaatcgggggcgaagggtcccggactgggggatgatggtaccctcgggccccgggggcgtagttcccctcaca
gatctgcatctcccaggctttcatttcagagggagggatcatatccacctgcggggcgatgaaaaagacagtttctggcgcag
gggagattaactgggatgagagcaggtttctgagcagctgtgactttccacagccggtgggcccatatatcacgcctatcacc
ggctgcagctggtagttaagagagctgcagctgccgtcctcccggagcaggggggccacctcgttgagcatatccctgacg
tggatgttctccctgaccagttccgccagaaggcgctcgccgcccagcgaaagcagctcttgcaaggaagcaaaatttttca
gcggtttcaggccatcggccgtgggcatgtttttcagcgtctgggtcagcagctccagcctgtcccagagctcggtgatgtgc
tctacggcatctcgatccagcagatctcctcgtttcgcgggttggggcggctttcgctgtagggcaccagccgatgggcgtcc
agcggggccagagtcatgtccttccatgggcgcagggtcctcgtcagggtggtctgggtcacggtgaaggggtgcgctcc
gggttgggcactggccagggtgcgcttgaggctggttctgctggtgctgaatcgctgccgctcttcgccctgcgcgtcggcc
aggtagcatttgaccatggtctcgtagtcgagaccctcggcggcgtgccccttggcgcggagctttcccttggaggtggcgc
cgcacgaggggcactgcaggctcttcagggcgtagagcttgggagcgagaaacacggactctggggagtaggcgtccgc
gccgcaggccgagcagaccgtctcgcattccaccagccaagtgagttccgggcggtcagggtcaaaaaccaggttgcccc
catgctttttgatgcgtttcttaccttggctctccatgaggcggtgtcccttctcggtgacgaagaggctgtccgtgtccccgtag
accgacttcaggggcctgtcttccagcggagtgcctctgtcctcctcgtagagaaactctgaccactctgagacgaaggccc
gcgtccaggccaggacgaaggaggccacgtgggaggggtagcggtcgttgtccactagcgggtccaccttctccagggt
gtgcaggcacatgtccccctcctccgcgtccagaaaagtgattggcttgtaggtgtaggacacgtgaccgggggttcccaac
ggggggggtataaaaggggtgggtgccctttcatcttcactctcttccgcatcgctgtctgcgagagccagctgctggggtaa
gtattccctctcgaaggcgggcatgacctcagcgctcaggttgtcagtttctaaaaatgaggaggatttgatgttcacctgtccg
gaggtgataccttgagggtacctgggtccatctggtcagaaaacactatttttttgttatcaagcttggtggcgaatgacccgta
gagggcgttggagagcagcttggcgatggagcgcagggtctggtttttgtcgcggtcggctcgctccttggccgcgatgttg

agttgcacgtactcgcgggccacgcacttccactcggggaacacggtggtgcgctcgtctgggatcaggcgcaccctccag
ccgcggttgtgcagggtgaccatgtcgacgctggtggcgacctcaccgcgcagacgctcgttggtccagcagaggcggcc
gcccttgcgcgagcagaaggggggtaggggtccagctggtcctcgtttgggggtccgcgtcgatggtaaagaccccg
gggagcaggcgcgggtcaaagtagtcgatcttgcaagcttgcatgtccagagcccgctgccattcgcgggcggcgagcgc
gcgctcgtaggggttgaggggcgggccccagggcatggggtgggtgagcgcggaggcgtacatgccgcagatgtcata
cacgtacaggggttccctgaggataccgaggtaggtggggtagcagcgccccccgcggatgctggcgcgcacgtagtcat
agagctcgtgggaggggccagcatgttgggcccgaggttggtgcgctgggggcgctcggcgcggaagacgatctgcct
gaagatggcgtgggagttggaggagatggtgggccgctggaagacgttgaagcttgcttcttgcaagcccacggagtccct
gacgaaggaggcgtaggactcgcgcagcttgtgcaccagctcggcggtgacctggacgtcgagcgcacagtagtcgagg
gtctcgcggatgatgtcatacctatcctcccccttcttttccacagctcgcggttgaggacgaactcttcgcggtctttccagta
ctcttggaggggaaacccgtccgtgtccgaacggtaagagcctagcatgtagaactggttgacggcctggtaggggcagc
agcccttctccacgggcagcgcgtaggcctgcgccgccttgcggagggaggtgtgggtgagggcgaaagtgtccctgac
catgactttgaggtattgatgtctgaagtctgtgtcatcgcagccgccctgttcccacagggtgtagtccgtgcgctttttggagc
gcgggttgggcagggagaaggtgaggtcattgaagaggatcttccccgctcgaggcatgaagtttctggtgatgcgaaagg
gccctgggaccgaggagcggttgttgatgacctgggcggccaggacgatctcgtcaaagccgtttatgttgtgtcccacgat
gtagagctccaggaagcggggctggcccttgatggaggggagctttttaagttcctcgtaggtaagctcctcgggcgattcc
aggccgtgctcctccagggcccagtcttgcaagtgagggttggccgccaggaaggatcgccagaggtcgcgggccatga
gggtctgcaggcggtcgcggaaggttctgaactgccgccccacggccatttttttcgggggtgatgcagtagaaggtgaggg
ggtctttctcccaggggtcccatctgagctctcgggcgaggtcgcgcgcggcagcgaccagagcctcgtcgcccccccagtt
tcatgaccagcatgaagggcacgagttgcttgccaaaggctcccatccaagtgtaggtttctacatcgtaggtgacaaagag
gcgctccgtgcgaggatgagagccgattgggaagaactggatctcccgccaccagttggaggattggctgttgatgtggtg
aaagtagaagtcccgtctgcgggccgagcactcgtgctggcttttgtaaaagcgaccgcagtactggcagcgctgcacggg
ttgtatatcttgcacgaggtgaacctggcgacctctgacgaggaagcgcagcgggaatctaagtcccccgcctggggtccc
gtgtggctggtggtcttttactttggttgtctggccgccagcatctgtctcctggagggcgatggtggaacagaccaccacgcc
gcgagagccgcaggtccagatctcggcgctcggcgggcggagtttgatgacgacatcgcgcacattggagctgtccatgg
tctccagctcccgcggcggcaggtcagccgggagttccctggaggttcacctcgcagagacgggtcaaggcgcggacag
tgttgagatggtatctgatttcaaggggcatgttggaggcggagtcgatggcttgcaggaggccgcagccccgggggggcca
cgatggttccccgcggggcgcgaggggaggcggaagctgggggtgtgttcagaagcggtgacgcgggcgggcccccg
gaggtagggggggttccggccccacaggcatgggcggcaggggcacgtcttcgccgcgcgcgggcaggggctggtgc
tggctccgaagagcgcttgcgtgcgcgacgacgcgacggttggtgttcctgtatctggcgcctctgagtgaagaccacgggt
cccgtgaccttgaacctgaaagagagttcgacagaatcaatctcggcatcgttgacagcggcctggcgcaggatctcctgca
cgtcgcccgagttgtcctggtaggcgatttctgccatgaactgctcgatctcttcctcctggagatctcctcgtccggcgcgctc

cacggtggccgccaggtcgttggagatgcgacccatgagctgcgagaaggcgttgagtccgccctcgttccagacccggc
tgtagaccacgccccctcggcgtcgcgggcgcgcatgaccacctgggccaggttgagctccacgtgtcgcgtgaagacg
gcgtagttgcgcaggcgctggaaaaggtagttcagggtggtggcggtgtgctcggcgacgaagaagtacatgacccagcg
ccgcaacgtggattcattgatgtcccccaaggcctccaggcgctccatggcctcgtagaagtccacggcgaagttgaaaaac
tgggagttgcgagcggacacggtcaactcctcctccagaagaacggatgagctcggcgacagtgtcgcgcacctcgcgct
cgaaggccacgggggcgcttcttcctcttccacctcttcttccatgattgcttcttcttcttcctcagccgggacgggaggggg
cggcggcgggggaggggcgcggcggcggcggcggcgcaccgggaggcggtcgatgaagcgctcgatcatctccccc
cgcatgcggcgcatggtctcggtgacggcgcggccgttctcccgggggcgcagctcgaagacgccgcctctcatttcgcc
gcggggcgggcggccgtgaggtagcgagacggcgctgactatgcatcttaacaattgctgtgtaggtacgccgccaaggg
acctgattgagtccagatccaccggatccgaaaaccttggaggaaagcgtctatccagtcgcagtcgcaaggtaggctgag
caccgtggcgggcgggggcgggtcgggagagttcctggcggagatgctgctgatgatgtaattaaagtaggcggtcttga
gaaggcggatggtggacaggagcaccatgtctttgggtccggcctgttggatgcggaggcggtcggccatgccccaggcc
tcgttctgacaccggcgcaggtctttgtagtaatcttgcatgagtctttccaccggcacttcttctccttcctcttcttcatctcgccg
gtggtttctcgcgccgcccatgcgcgtgaccccaaagcccctgagcggctgcagcagggccaggtcggcgaccacgcgc
tcggccaagatggcctgctgtacctgagtgagggtcctctcgaagtcatccatgtccacgaagcggtggtaggcacccgtgt
tgatggtgtaggtgcagttggccatgacggaccagttgacggtctggtgtcccggctgcgagagctccgtgtaccgcaggc
gcgagaaggcgcgggaatcgaacacgtagtcgttgcaagtccgcaccagatactggtagcccaccaggaagtgcggcgg
aggttggcgatagaggggccagcgctgggtggcgggggcgccgggcgccaggtcttccagcatgaggcggtggtatcc
gtagatgtacctggacatccaggtgatgcctgcggcggtggtggtggcgcgcgcgtagtcgcggacccggttccagatgttt
cgcaggggcgagaagtgttccatggtcggcacgctctggccggtgaggcgcgcgcagtcgttgacgctctatacacacac
aaaaacgaaagcgtttacagggctttcgttctgtagcctggaggaaagtaaatgggttgggttgcggtgtgccccggttcgag
accaagctgagctcagccggctgaagccgcagctaacgtggtattggcagtcccgtctcgacccaggccctgtatcctcca
ggatacggtcgagagccctttttgctttcttggccaagcgcccgtggcgcgatctgggatagatggtcgcgatgagaggacaa
aagcggctcgcttccgtagtctggagaaacaatcgccagggttgcgttgcggcgtaccccggttcgagcccctatggcggct
tggatcggccggaaccgcggctaacgtgggctgtggcagccccgtcctcaggaccccgccagccgacttctccagttacg
ggagcgagccccttttgtttttttatttttagatgcatcccgtgctgcggcagatgcgcccctcgccccggcccgatcagcagc
agcaacagcaggcatgcagacccccctctcctctccccgccccggtcaccacggccgcggcggccgtgtccggtgcggg
gggcgcgctggagtcagatgagccaccgcggcggcgacctaggcagtatctggacttggaagagggcgagggactggc
gcggctgggggcgagctctccagagcgccacccgcgggtgcagttgaaaagggacgcgcgtgaggcgtacctgccgcg
gcaaaacctgtttcgcgaccgcgggggcgaggagcccgaggagatgcgggactgcaggttccaagcggggcgcgagct
gcgccgcggcttggacagacagcgcctgctgcgcgaggaggactttgagcccgacacgcagacgggcatcagccccgc
gcgcgcgcacgtggccgcggccgacctggtgaccgcctacgagcagacggtgaaccaggagcgcaacttccaaaaaag

cttcaacaaccacgtgcgcacgctggtggcgcgcgaggaggtgaccctgggtctcatgcatctgtgggacctggtggagg
cgatcgtgcagaaccccagcagcaagcccctgaccgcgcagctgttcctggtggtgcagcacagcagggacaacgaggc
cttcagggaggcgctgctgaacatcaccgagccggaggggcgctggctcctggacctgataaacatcctgcagagcatagt
ggtgcaggagcgcagcctgagcctggccgagaaggtggcggccattaactattctatgctgagcctgggcaagttctacgc
tcgcaagatctacaagacccccctacgtgcccatagacaaggaggtgaagatagacagcttctacatgcgcatggcgctgaa
ggtgctaaccctgagcgacgacctgggagtgtaccgcaacgagcgcatccacaaggccgtgagcgccagccggcggcg
cgagctgagcgaccgcgaactgatgcacagtctgcagcgcgcgctgaccggcgcgggcgagggcgacagggaggtcg
agtcctactttgacatgggggccgacctgcactggcagccgagccgccgcgccctggaagcggcgggggcgtacggcg
gccccctggcggccgatgacgaggaagaggaggactatgagctagaggagggcgagtacctggaggactgacctggct
ggtggtgttttggtatagatgcaagatccgaacgtggcggacccggcggtccgggcggcgctgcagagccagccgtccgg
cattaactcctctgacgactgggccgcggccatgggtcgcatcatggccctgaccgcgcgcaaccccgaggccttcaggca
gcagcctcaggctaaccggctggcggccatcttggaagcggtagtgcccgcgcgctccaaccccacccacgagaaggtg
ctggccatagtcaacgcgctggcggagagcagggccatccgggcagacgaggccggactggtgtacgatgcgctgctgc
agcgggtggcgcggtacaacagcggcaacgtgcagaccaacctggaccgcctggtgacggacgtgcgcgaggccgtg
gcgcagcgcgagcgcttgcatcaggacggcaacctgggctcgctggtggcgctaaacgccttccttagcacccagccggc
caacgtaccgcgggggcaggaggactacaccaacttcttgagcgcgctgcggctgatggtgaccgaggtccctcagagc
gaggtgtaccagtcggggcccgactacttcttccagaccagcagacagggcttgcaaaccgtgaacctgagccaggctttc
aagaacctgcgggggctgtggggagtgaaggcgcccaccggcgaccgggctacggtgtccagcctgctaacccccaact
cgcgcctgctgctgctgctgatcgcgcccttcacggacagcgggagcgtctcgcgggagacctatctgggccacctgctga
cgctgtaccgcgaggccatcgggcaggcgcaggtggacgagcacaccttccaggagatcaccagcgtgagccacgcgc
tggggcaggaggacacgggcagcctgcaggcgaccctgaactacctgctgaccaacaggcggcagaagattcccacgct
gcacagcctgacccaggaggaggagcgcatcttgcgctacgtgcagcagagcgtgagcctgaacctgatgcgcgacggc
gtgacgcccagcgtggcgctggacatgaccgcgcgcaacatggaaccgggcatgtacgcttcccagcggccgttcatcaa
ccgcctgatggactacttgcatcgggcggcggccgtgaaccccgagtacttcaccaatgccattctgaatccccactggatg
ccccctccgggtttctacaacggggacttcgaggtgcctgaggtcaacgatgggttcctctgggatgacatggatgacagtgt
gttctcccccaacccgctgcgcgccgcgtctctgcgattgaaggagggctctgacagggaaggaccaaggagtctggcctc
ctccctggctctgggggcggtgggcgccacgggcgcggcggcgcggggcagcagccccttccccagcctggcggactc
tctgaatagcgggcgggtgagcaggccccgcttgctaggcgaggaggagtatctgaacaactccctgctgcagcccgtga
gggacaaaaacgctcagcggcagcagtttcccaacaatgggatagagagcctggtggacaagatgtccagatggaagac
gtatgcgcaggagtacaaggagtgggaggaccgccagccgcggcccctgccgcccccctagacagcgctggcagcggc
gcgcgtccaaccgccgctggaggcaggggcccgaggacgatgatgactctgcagatgacagcagcgtgttggacctggg
cgggagcgggaaccccttttcgcacctgcgcccacgcctgggcaagatgttttaaaagagaaaaataaaaactcaccaagg

ccatggcgacgagcgttggttttttgttcccttccttagtatgcggcgcgcggcgatgttcgaggaggggcctccccccctctta
cgagagcgcgatgggaatttctcctgcggcgcccctgcagcctccctacgtgcctcctcggtacctgcaacctacaggggg
gagaaatagcatctgttactctgagctgcagcccctgtacgataccaccagactgtacctggtggacaacaagtccgcggac
gtggcctccctgaactaccagaacgaccacagcgatttttgaccacggtgatccaaaacaacgacttcaccccaaccgagg
ccagtacccagaccataaacctggacaacaggtcgaactggggcggcgacctgaagactatcctgcacaccaatatgccc
aacgtgaacgagttcatgttcaccaactcttttaaggcgcgggtgatggtggcgcgcgagcaggggaggcgaagtacga
gtgggtggacttcacgctgcccgagggcaactactcagagaccatgactctcgacctgatgaacaatgcgatcgtggaaca
ctatctgaaagtgggcaggcagaacggggtgaaggagagcgatatcggggtcaagtttgacaccagaaacttccgtctgg
gctgggaccctgtgaccgggctggtcatgccgggggtctacaccaacgaggcctttcatcccgatatagtgctcctgcccgg
ctgtggggtggacttcacccagagccggctgagcaacctgctgggcgttcgcaagcggcaacctttccaggagggtttcaa
gatcacctatgaggatctggaggggggcaacattcccgcgctccttgatctggacgcctacgaggagagcttgaaacccga
ggagagcgctggcgacagcggcgagagtggcgaggagcaagccggcggcggcggcagcgcgtcggtagaaaacga
aagtactcccgcagtggcggcggacgctgcggaggtcgagccggaggccatgcagcaggacgcagaggagggcgcg
caggaggacatgaacaatggggagatcaggggcgacactttcgccacccggggcgaagaaaaagaggcagaggcggc
ggcggcgacggcggaagccgaaaccgaggcagaggcagagcccgagaccgaagttatggaagacatgaatgatggag
aacgtaggggtgacacgtttgccacccggggcgaagagaaggcggcggaggcagaagccgcggctgaggaggcggct
gcggctgcggccaaggctgaggctgcggctgaggctaaggtcgaagccgatgttgcggttgaggctcaggctgaggagg
aggcggcggctgaagcagttaaggaaaaggcccaggcagagcaggaagagaaaaaacctgtcattcaacctctaaaaga
agatagcaaaaagcgcagttacaacgtcattgagggcagcacctttacccaataccgcagctggtacctggcttacaactac
ggcgacccggtcaaggggtgcgctcgtggaccctgctctgcacgccggacgtcacctgcggctccgagcagatgtactg
gtcgctgccaaacatgatgcaagacccggtgaccttccgttccacgcggcaggttagcaactttccggtggtgggcgccga
actgctgccagtacactccaagagtttttacaacgagcaggccgtctactcccagctgatccgccaggccacctctctgaccc
acgtgttcaatcgctttcccgagaaccagattttggcgcgcccgccggcccccaccatcaccaccgtcagtgaaaacgttcct
gccctcacagatcacgggacgctaccgctgcgcaacagcatctcaggagtccagcgagtgaccattactgacgccagacg
ccggacctgcccctacgtttacaaggccttgggcatagtctcgccgcgcgtcctctccagtcgcacttttaaaacacatccac
ccacacgctccaaaatcatgtccgtactcatctcgcccagcaacaacaccggctgggggctgcgcgcacccagcaagatgt
ttggaggggcaaggaagcgctccgaccagcaccccgtgcgcgtgcgcggccactaccgcgcgccctggggtgcgcaca
agcgcgggcgcacagggcgcaccactgtggatgatgtcattgactccgtagtggagcaggcgcgccactacacacccgg
cgcgccgaccgcctccgccgtgtccaccgtggaccaggcgatcgaaagcgtggtacaggggcgcggcactatgccaa
ccttaaaagtcgccgccgccgcgtggcgcgccgccatcgccggagaccccgggctactgccgccgcgcgccttaccaag
gctctgctcaagcgcgccaggcgaactggccaccgggccgccatgagggccgcacggcgggctgccgctgccgcgag
cgccgtggccccgcgggcacgaaggcgcgcggccgctgccgccgccgccgccatttccagcttggcctcgacgcggcg

cggtaacatatactgggtgcgcgactcggtgagcggcacacgtgtgcccgtgcgctttcgcccccccacggaattagcacaa
gacaacatacacactgagtctcctgctgttgtgtatcccagcggcgaccgtcagcagcggcgacatgtccaagcgcaaaatt
aaagaagagatgctccaggtcatcgcgccggagatctatgggcccccgaagaaggaggaggaggattacaagccccgca
agctaaagcgggtcaaaaagaaaaagaaagatgatgacgttgacgaggcggtggagtttgtccgccgcatggcgcccag
gcgccctgtgcagtggaagggtcggcgcgtgcagcgagtcctgcgccccggcaccgcggtggtctttacgcccggcgag
cgttccacgcgcactttcaagcgggtgtacgatgaggtgtacggcgacgaggatctgttggagcaggccaaccatcgatttg
gggagtttgcatatgggaaacggcctcgcgagagtctaaaagaggacctgctggcgctaccgctggacgagggcaatccc
accccgagtctgaagccggtgaccctgcaacaggtgctgcctttgagcgcgcccagcgagcagaagcgagggttaaagc
gcgagggcggggacctggcacccaccgtgcagttgatggtgcccaagcggcagaagctggaggacgtgctggagaaaa
tgaaagtagagcccgggatccagcccgagatcaaggtccgccctatcaagcaggtggcgcccggcgtgggagtccagac
cgtggacgttaggattcccacggaggagatggaaacccaaaccgccactccctcttcggcagcaagcgccaccaccggc
gccgcttcggtagaggtgcagacggacccctggctacccgccgccactatcgccgtcgccgccgccccccgttcgcgcg
gacgcaagagaaattatccagcggccagcgcgcttatgccccagtatgcgctgcatccatccatcgcgcccaccccccggct
accgcgggtactcgtaccgcccgcgcagatcagccggcactcgcggccgccgccgccgtgcgaccacaaccagccgcc
gccgtcgccgccgccgccagccagtgctgacccccgtgtctgtaaggaaggtggctcgctcggggagcacgctggtggt
gcccagagcgcgctaccaccccagcatcgtttaaagccggtctctgtatggttcttgcagatatggccctcacttgtcgccttc
gcttcccggtgccgggataccgaggaagaactcaccgccgcaggggcatggcgggcagcggtctccgcggcggccgtc
gccatcgccggcgcgcaaagagcaggcgcatgcgcggcggtgtgttgcccctgctggtcccgctactcgccgcggcgat
cggcgccgtgcccgggatcgcctccgtggccctgcaggcgtcccagaaacattgactcttgcaaccttgcaagcttgcatttt
tggaggaaaaaataaaaaagtctagactctcacgctcgcttggtcctgtgactattttgtagaaaaaagatggaagacatcaac
tttgcgtcgctggccccgcgtcacggctcgcgcccgttcatgggagactggacagatatcggcaccagcaatatgagcggt
ggcgccttcagctggggcagtctgtggagcggccttaaaaattttggttccaccattaagaactatggcaacaaagcgtggaa
cagcagcacgggtcagatgctgagagacaagttgaaagagcagaacttccaggagaaggtggcgcagggcctggcctct
ggcatcagcggggtggtggacatagctaaccaggccgtgcagaaaaagataaacagtcatctggacccccgccctcaggt
ggaggaaacgcctccagccatggagacggtgtctcccgagggcaaaggcgaaaagcgcccgcggcccgacagggaag
agaccctggtgtcacacaccgaggagccgccctcttacgaggaggcagtcaaggccggcctgcccaccactcgccccata
gctcccatggccaccggtgtggtgggtcacaggcaacacacccccgcaacactagatctgcccccgccgtccgagccgac
tcgccagccaaaggcggtgacggtgtccgctccctccacttccgccgccaacagagtgcctctgcgccgcgctgcgagcg
gcccccgggcctcgcgagtcagcggcaactggcagagcacactgaacagcatcgtgggcctgggagtgaggagtgtga
agcgccgccgttgctactgaatgagcaagctagctaacgtgttgtatgtgtgtatgcgtcctatgtcgccgccagaggagctgt
tgagccgccggcgccgtctgcactccagcgaatttcaagatggcgaccccatcgatgatgcctcagtggtcgtacatgcaca
tctcgggccaggacgcttcggagtacctgagccccgggctggtgcagttcgcccgcgccacagacacctacttcaacatga

gtaacaagttcaggaaccccactgtggcgcccacccacgatgtgaccacggaccggtcgcagcgcctgacgctgcggttc
atccccgtggatcgggaggacaccgcttactcttacaaggcgcggttcacgctggccgtgggcgacaaccgcgtgctgga
catggcctccacttactttgacatccgggggggtgctggacaggggccccacttttaagccctactcgggcactgcctacaacc
ccctggcccccaagggcgcccccaattcttgtgagtgggaacaagaggaaaatcaggtggtcgctgcagatgatgaacttg
aagatgaagaagcgcaagcacaagaggaagcccctgtgaaaaaaattcatgtatatgctcaggcgcctctttctggcgaaaa
gatttccaaggatggtatccaaataggtactgaagtcgtaggagatacatctaaggacacttttgcagataaaacattccaacc
cgaacctcagataggcgagtctcagtggaacgaggctgatgccacagcagcaggaggtagagttttgaaaaagactaccc
ctatgagaccttgctatggatcctatgccaggcctaccaatgccaacgggggtcaaggaattatggttgccaatgaacaagga
gtgttggagtctaaagtagaaatgcaatttttctctaacaccacaacccttaatgcgcgggatggaaccggcaatcccgaacc
aaaggtggtgttgtacagcgaagatgtccacttggaatctcccgatactcatctgtcttacaagcccaaaaaggatgatgttaat
gccaaaatcatgttgggtcagcaagccatgcccaacagacccaacctcattggatttagagataatttcattgggcttatgtttta
caacagcaccggtaacatgggagtgctggcgggtcaggcctctcagttgaatgctgtggtggacttgcaggatagaaacac
agaactgtcatatcagcttctgcttgattcaattggggatagaaccagatacttctccatgtggaaccaggcagtggatagctat
gatccagatgtcagaattattgaaaaccatgggactgaggatgaactgcccaactactgcttccctttgggcggcataggagtt
actgatacttatcaagggataaaaaataccaatggcaatggtcagtggaccaaagatgatcagttcgcggaccgcaacgaaa
taggggtgggaaacaacttcgccatggagatcaacatccaggccaacctttggagaaacttcctctatgcaaacgtggggct
ctacctgccagacaagctcaagtacaaccccaccaacgtggacatctctgacaaccccaacacctatgactacatgaacaag
cgggtggtggcccctggcctggtggactgctttgtcaatgtgggagccaggtggtccctggactacatggacaacgtcaacc
ccttcaaccaccaccgcaatgcgggtctgcgctaccgctccatgatcctgggcaacgggcgctatgtgccctttcacatccag
gtaccccagaagttctttgccatcaagaacctcctgctcctgcccggctcctacacctacgagtggaacttcaggaaggatgt
gaacatggtcctacagagctctctgggcaatgaccttagggtggatggggccagcatcaagtttgacagcatcaccctctatg
ctacatttttccccatggcccacaacaccgcctccacgcttgaggccatgctgagaaacgacaccaacgaccagtcctttaat
gactacctctctggggccaacatgctctacccaatcccagccaaggccaccaacgtgcccatctccatcccctctcgcaactg
ggccgcctttagaggctgggcctttacccgccttaagaccaaggagacccctccctgggctcgggttttgatccctactttgt
ttactcgggatccatcccctacctggatggcaccttctacctcaaccacactttcaagaagatatccatcatgtatgactcctccg
tcagctggccgggcaacgaccgcttgctcacccccaatgagttcgaggtcaagcgcgccgtggacggcgagggctacaa
cgtggcccagtgcaacatgaccaaggactggttcctggtgcagatgctggccaactacaacataggctaccagggcttttac
atcccagagagctacaaggacaggatgtactccttcttcagaaatttccaacccatgagccgacaggtggtggacgagacca
attacaaggactatcaagccattggcatcacccaccagcacaacaactcgggtttcgtgggctacctggcgcccaccatgcg
cgagggtcaggcctaccccgccaacttcccctaccccttgataggcaagaccgcggtcgacagcgtcacccagaaaaagtt
cctctgcgaccgcaccctctggcgcatccccttctctagcaacttcatgtccatgggtgcgctcacggacctgggccaaaacc
tgctttatgccaactctgcccatgcgctggacatgacttttgaggtggaccccatggacgagcccacccttctctatattgtgttt

gaagtgttcgacgtggtcagagtgcaccagccgcaccgcggtgtcatcgagaccgtgtacctgcgtacgcccttctcagcc
ggcaacgccaccacctaaggagacagcgccgccgccgcctgcatgacgggttccaccgagcaagagctcagggccatt
gccagagacctgggatgcggaccctatttttgggcacctatgacaaacgcttcccgggctttatctcccgagacaagctcgc
ctgcgccattgtcaacacggccgcgcgcgagaccgggggcgtgcactggctggcctttggctgggacccgcgctccaaa
acttgctacctctttgacccctttggcttctccgatcagcgcctcaggcagatttatgagtttgagtacgaggggctgctgcgcc
gcagcgcgctcgcctcctcgcccgaccgctgcatcacccttgagaagtccaccgaaaccgtgcaggggccccactcggcc
gcctgcggtctcttctgttgcatgtttttgcacgcctttgtgcactggcctcagagtcccatggattgcaaccccaccatgaactt
gctaaagggagtgcccaacgccatgctccagagcccccaggtccagcccaccctgcgccgcaaccaggaacagctttacc
gcttcctggagcgccactccccctacttccgcagccacagcgcgcgcatccgggggccacctctttttgccacttgcaaga
aaacatgcaagacggaaaatgatgtacagcatgcttttaataaatgtaaagactgtgcactttaattatacacgggctctttctgg
ttatttattcaacaccgccgtcgccatttagaaatcgaaagggttctgccgtgcgtcgccgtgcgccacgggcagagacacgt
tgcgatactggaagcggctcgcccacttgaactcgggcaccaccatgcggggcagtggttcctcggggaagttctcgctcc
acagggtgcgggtcagctgcagcgcgctcaggaggtcgggagccgagatcttgaagtcgcagttggggccggaaccctg
cgcgcgcgagttgcggtacacggggttgcagcactggaacaccagcagggccggattattcacgctggccagcaggctct
cgtcgctgatcatgtcgctgtccagatcctccgcgttgctcagggcgaatggggtcatcttgcagacctgcctgcccaggaaa
ggcgggagcccaggcttgccgttgcagtcgcagcgcaggggcattagcaggtgcccacggcccgactgcgcctgcgggt
acaacgcgcgcatgaaggcttcgatctgcctaaaagccacctgggtcttggctccctccgaaaagaacatcccacaggactt
gctggagaactggttcgcgggacagctggcatcgtgcaggcagcagcgcgcgtcagtgttggcaatctgcaccacgttgc
gaccccaccggtttttcactatcttggccttggaagcctgctcctttagcgcgcgctggccgttctcgctggtcacatccatctct
atcacctgttccttgttgatcatgtttgtcccgtgcagacactttaggtcgccctccgtctgggtgcagcggtgctcccacagcg
cgcaaccggtgggctcccaattcttgtgggtcacccccgcgtaggcctgcaggtaggcctgcaggaagcgccccatcatgg
tcataaaggtcttctggctcgtaaaggtcagctgcaggccgcgatgctcttcgttcagccaggtcttgcagatggcggccagc
gcctcggtctgctcgggcagcatcttaaaatttgtcttcaggtcgttatccacgtggtacttgtccatcatggcacgcgccgcct
ccatgcccttctcccaggcggacaccatgggcaggcttaggggtttatcacttccagcggcgaggacaccgtactttcgatt
tcttcttcctcccccctcttcccggcgcgcgcccccgctgttgcgcgctcttaccgcctgcaccaaggggtcgtcttcaggcaag
cgccgcaccgagcgcttgccgcccttgacctgcttgatcagtaccggcgggttgctgaagcccaccatggtcagcgccgcc
tgctcttcttcgtcttcgctgtctaccactatttctggggaggggcttctccgctctgcggcaaaggcggcggatcgcttctttttt
tcttgggagccgccgcgatggagtccgccacggcgaccgaggtcgagggcgtggggctgggggtgcgcggtaccagg
gcctcgtcgccctcggactcttcctctgactccaggcggcggcggagtcgcttctttgggggcgcgcgcgtcagcggcggc
ggagacggggacggggacggggacgggacgccctccacagggggtggtcttcgcgcagacccgcggccgcgctcgg
gggtcttctcgcgctggtcttggtcccgactggccattgtatcctcctcctcctaggcagagagacataaggagtctatcatgc
aagtcgagaaggaggagagcttaaccacccccctcagagaccgccgatgcgcccgccgtcgccgtcgcccccgctaccgc

cgacgcgcccgccacaccgagcgacacccccacggacccccccgccgacgcacccctgttcgaggaagcggccgtgg
agcaggacccgggctttgtctcggcagaggaggatttgcaagaggaggagaataaggaggagaagccctcagtgccaaa
agatcataaagagcaagacgagcacgacgcagacgcacaccagggtgaagtcgggcgggggggacggagggcatggc
ggcgccgactacctagacgaaggaaacgacgtgctcttgaagcacctgcatcgtcagtgcgccatcgtctgcgacgctctg
caggagcgcagcgaggtgcccctcagcgtggcggaggtcagccgcgcctacgagctcagcctcttttcccccgggtgcc
cccccgccgccgcgaaaacggcacatgcgagcccaacccgcgcctcaacttctaccccgcctttgtggtgcccgaggtcct
ggccacctatcacatcttctttcaaaattgcaagatccccatctcgtgccgcgccaaccgtagccgcgccgataagatgctgg
ccctgcgccagggcgaccacatacctgatatcgccgctttggaagatgtgccaaagatcttcgagggtctggggcgcaacg
agaagcgggcagcaaactctctgcaacaggaaaacagcgaaaatgagagtcacactggagcgctggtggagctggagg
gcgacaacgcccgcctggcggtgctcaagcgcagcatcgaggtcacccactttgcctaccccgcgctcaacctgcccccc
aaagtcatgaacgcggtcatggacgggctgatcatgcgccgcggccggcccctcgctccagatgcaaacttgcatgagga
gaccgaggacggtcagcccgtggtcagcgacgagcagctgacgcgctggctggagagcgcggaccccgccgaactgg
aggagcggcgcaagatgatgatggccgcggtgctggtcaccgtagagctggagtgtctgcagcgcttcttcggtgaccccg
agatgcagagaaaggtcgaggagaccctacactacaccttccgccagggctacgtgcgccaggcttgcaagatctccaac
gtggagctcagcaacctggtgtcctacctgggcatcttgcatgaaaaccgccttgggcagagcgtgctacactccaccctgc
gcggggaggcgcgccgcgactacgtgcgcgactgcgtttacctcttcctctgctacacctggcagacggccatgggggtct
ggcagcagtgcctggaggagcgcaacctcaaggagctggagaagcttctgcagcgcgcgctcaaagacctctggacggg
cttcaacgagcgctcggtggccgccgcgctagccgacctcatcttccccgagcgcctgctcaaaaccctccagcaggggct
gcccgacttcaccagccaaagcatgttgcaaaatttaggaactttatcctggagcgttctggcatcctacccgccacctgctg
cgccctgcccagcgactttgtccccctcgtgtaccgcgagtgcccccgccgctgtggggccactgctacctgttccaactg
gccaactacctgtcctaccacgcggacctcatggaggactccagcggcgaggggctcatggagtgccactgccgctgcaa
cctctgcacgccccaccgctccctggtctgcaacacccaactgctcagcgagagtcagattatcggtaccttcgagctacag
ggtccgtcctcctcagacgagaagtccgcggctccggggctaaaactcactccggggctgtggacttccgcctacctgcgc
aaatttgtacctgaagactaccacgcccacgaaatcaggttttacgaggaccaatcccgcccgcccaaggcggagctgacc
gcctgcgtcatcacccagggcgagatcctaggccaattgcaagccatccaaaaagcccgccaagagtttttgctgaagagg
ggtcgggggggtgtatctggacccccagtcgggtgaggagctcaacccggttcccccgctgccaccgccgcgggaccttgc
ttcccaggataagcatcgccatggctcccagaaagaagcagcagcggccgccgctgccgccgccccacatgctggagga
agaggaggaatactgggacagtcaggcagaggaggtttcggacgaggaggagccggagacggagatggaagagtggg
aggaggacagcttagacgaggaggcttccgaagccgaagaggcaggcgcaacaccgtcaccctcggccgcagcccccct
cgcaggcgcccccgaagtccgctcccagcatcagcagcaacagcagcgctataacctccgctcctccaccgccgcgacc
cacggccgaccgcagacccaaccgtagatgggacaccaccggaaccggggccggtaagtcctccgggagaggcaagc
aagcgcagcgccaaggctaccgctcgtggcgcgctcacaagaacgccatagtcgcttgcttgcaagactgcgggggggaa

catctccttcgcccgccgcttcctgctcttccaccacggtgtggccttcccccgtaacgtcctgcattactaccgtcatctctaca
gcccctactgcggcggcagtgagccagaggcggccagcggcggcggcgcccgtttcggtgcctaggaagacccaggg
caagacttcagccaagaaactcgcggcgaccgcggcgaacgcggtcgcgggggccctgcgcctgacggtgaacgaacc
cctgtcgacccgcgaactgaggaaccgaatcttccccactctctatgccatcttccagcagagcagagggcaggatcagga
actgaaagtaaaaaacaggtctctgcgctccctcacccgcagctgtctgtatcacaagagcgaagaccagcttcggcgcac
gctggaggacgctgaggcactcttcagcaaatactgcgcgctcactcttaaggactagctccgcgcccttctcgaatttaggc
gggaacgcctacgtcatcgcagcgccgccgtcatgagcaaggacattcccacgccatacatgtggagctatcagccgcag
atgggactcgcggcgggcgcctcccaagactactccacccgcatgaactggctcagtgccggcccacacatgatctcaca
ggttaatgacatccgcacccatcgaaaccaaatattggtgaagcaggcggcaattaccaccacgccccgcaataatcccaac
cccagggagtggcccgcgtccctggtgtatcaggaaattcccggccccaccaccgtactacttccgcgtgattcccaggcc
gaagtccaaatgactaactcaggggcacagctcgcgggcggctgtcgtcacagggtgcggcctcctcgccagggtataact
cacctggagatccgaggcagaggtattcagctcaacgacgagtcggtgagctcctcgctcggtctcagacctgacgggacc
ttccagatagccggagccggccgatcttccttcacgccccgccaggcgtacctgactctgcagagctcgtcctcggcgccg
cgctcgggcggcatcgggactctccagttcgtgcaggagtttgtgccctcggtctacttcaacccccttctcgggctctcccggt
cgctacccggaccagtttatcccgaactttgacgccgcgagggactcggtggacggctacgactgaatgtcgggtggaccc
ggtgcagagcaacttcgcctgaagcaccttgaccactgccgccgccctcagtgctttgcccgctgtcagaccggtgagttcc
agtacttttccctgcccgactcgcacccggacggcccggcgcacggggtgcgctttttcatcccgagtcaggtccgctctacc
ctaatcagggagttcaccgcccgtcccctactggcggagttggaaaaggggccttctatcctaaccattgcctgcatttgctct
aaccctggattacaccaagatctttgctgtcatttgtgtgctgagtataataaaggctgagatcagaatctactcggaccttatcc
ctttcaattgatcataactgtaatcaataaaaaatcacttacttgaaatctgatagcaagactctgtccaatttttttcagcaacacttc
cttcccctcctcccaactctggtactctaggcgcctcctagctgcaaacttcctccacagtctgaagggaatgtcagattcctcc
tcctgtcctccgcacccacgatcttcatgttgttacagatgaaacgcgcgagatcgtctgacgagaccttcaaccccgtgtac
ccctacgataccgagatcgctccgacttctgtccctttccttacccctccctttgtatcatccgcaggaatgcaagaaaatccag
ctggggtgctgtccctgcacctgtcagagcccctaccacccacaatggggccctgactctaaaaatgggggggcggcctga
ccctggacaaggaagggaatctcacttcccaaaacatcaccagtgtcgatccccctctcaaaaaaagcaagaacaacatca
gccttcagaccgccgcacccctcgccgtcagctccggggccctaacccttttgccactcccccctagcggtcagtggcga
caaccttactgtgcagtctcaggcccctcttactttggaagactcaaaactaactctggccaccaaaggacccctaactgtgtc
cgaaggcaaacttgtcctagaaacagagcctcccctgcatgcaagtgacagcagtagcctgggccttagcgtcacggcccc
acttagcattaacaatgacagcctaggactagacatgcaagcgcccatcagctctcgagatggaaaactggctctaacagtg
gcggcccccctaactgtggccgagggtatcaatgctttggcagtagccacaggtaatggtattggactaaatgaaaccaaca
cacacctgcaggcaaaactggtcgcgcccctaggctttgataccaacggcaacattaagctaagcgtcgcaggaggcatga
ggctaaacaataacacactgatactagatgtaaactacccatttgaggctcaaggccaactgagcctaagagtgggctcggg

cccactatatgtagattctagtagtcataacctaaccattagatgccttaggggattgtatgtaacatcttctaacaaccaaaaacg
gtctagaggccaacattaaactaacaaaaggccttgtgtatgacggaaatgccatagcagttaatgttggcaaagggctggaa
tacagccctactggcacaacagaaaaacctatacagactaaaataggtctaggcatggagtatgacactgagggagccatg
atgacaaaactaggctctggactaagctttgacaattcaggagccattgtggtgggaaacaaaaatgatgacaggcttactttg
tggaccacaccggacccatcgcccaactgtcagatttactctgaaaaagatgctaaactaaccttggtactgactaaatgtggc
agtcaggttgtaggcacagtatctattgccgctcttaaaggtagccttgtgccaatcactagtgcaatcagtgtggttcagatata
cctaaggtttgatgaaaatggggtgctgatgagtaactcttcacttaatggcgaatactggaattttagaaacggagactcaact
aatggcacaccatatacaaacgcagtgggttttatgcctaatctactggcctatcctaaaggtcaaactacaactgcaaaaagt
aacattgtcagccaggtctacatgaacggggacgatactaaacccatgacatttacaatcaacttcaatggccttagtgaaaca
ggggataccctgtcagtaaatattccatgacattctcatggaggtggccaaatggaagctacatagggcacaattttgtaaca
aactcctttactttctcctacatcgcccaagaataaagaaagcacagagatgcttgtttttgatttcaaaattgtgtgcttttatttattt
tcaagcttacagtatttccagtagtcattagaatagagcttaattaaactgcatgagaacccttccacatagcttaaatactagtgg
agaagtactcgcctacatgggggtagagtcataatcgtgcatcaggatagggcggtggtgctgcagcagcgcgcgaataaa
ctgctgccgccgccgctccgtcctgcaggaatacaacatggcagtggtctcctcagcgatgattcgcaccgcccgcagcata
aggcgccttgtcctccgggcacagcagcgcaccctgatctcacttaaatcagcacagtaactgcagcacagcaccacaatat
tgttcaaaatcccacagtgcaaggcgctgtatccaaagctcatggcggggaccacagaacccacgtggccatcataccaca
agcgcaggtagattaagtggcgacccctcataaacacgctggacataaacattacctcttttggcatgttgtaattcaccacctc
ccggtaccatataaacctctgattaaacatggcgccatccaccaccatcctaaaccagctggccaaaacctgcccgccggct
atacactgcagggaaccgggactggaacaatgacagtggagagcccaggactcgtaaccatggatcatcatgctcgtcatg
atatcaatgttggcacaacacaggcacacgtgcatacacttcctcaggattacaagctcctcccgcgttagaaccatatcccag
ggaacaacccattcctgaatcagcgtaaatcccacactgcagggaagacctcgcacgtaactcacgttgtgcattgtcaaagt
gttacattcgggcagcagcggatgatcctccagtatggtagcgcgggtttctgtctcaaaaggaggtagacgatccctactgt
acggagtgcgccgagacaaccgagatcgtgttggtcgtagtgtcatgccaaatggaacgccggacgtagtcatatttcctga
agtcttcactctcacagcaccagcactaatcagagtgtgaagagggccaagtgccgaacgagtatatataggaattaaaaatg
acgtaaatgtgtaaaggtcaaaaaacgcccagaaaaatacacagaccaacgcccgaaacgaaaacccgcgaaaaaatacc
cagaagttcctcaacaaccgccacttccgctttcccacgatacgtcacttcctcaaaaatagcaaactacatttcccacatgtac
aaaaccaaaaccccctcccctttgtcaccgcccacaacttacataatcacaaacgtcaaagcctacgtcacccgccccgcctcg
ccccgcccacctcattatcatattggcctcaatccaaaataaggtatattattgatgatg

Ví dụ 11: Neoantigen được hợp nhất vào NeoGAd20 và NeoMVA là chất sinh miễn dịch *trong ống nghiệm*

Các peptit 15-mer chồng lấp được thiết kế để mở rộng từng neoantigen được hợp nhất vào NeoGAd20 và NeoMVA để đánh giá khả năng hoạt hóa tế bào T của chúng bằng xét nghiệm tái kích thích người cho bình thường tự thân ngoại sinh được mô tả trong **Ví dụ 1** dưới dạng tập hợp sử dụng TNFα and IFNγ được sản xuất bởi tế bào T $CD8^+$ và $CD4^+$ làm kết quả đọc. **Bảng 25** trình bày tần suất tối đa của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD4^+$ và số lần thay đổi tối đa đối với đối chứng âm cho tập hợp peptit được phân tích, biểu thị tần suất cao nhất của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD4^+$, dẫn đến số lần thay đổi trên người cho bình thường được đánh giá cho peptit. **Bảng 26** thể hiện trình tự peptit được sử dụng. **HÌNH 7** minh họa số lượng bệnh nhân có đáp ứng CD8+ dương đối với mỗi tập hợp peptit được thử nghiệm cho neoantigen chọn lọc. **HÌNH 8** minh họa số lượng bệnh nhân có đáp ứng CD4+ dương đối với mỗi tập hợp peptit được thử nghiệm cho neoantigen chọn lọc.

Bảng 25.

ID neoantigen (Tên khác)	Số lần thay đổi tối đa đối với tế bào CD8+ nền	Tần suất tối đa của tế bào T CD8+ dương tính kép TNFα/IFNγ	Số lần thay đổi tối đa đối với tế bào CD4+ nền	Tần suất tối đa của tế bào T CD4+ dương tính kép TNFα/IFNγ
AS18 (C2-NO1)	9,17	0,110	7,51	0,053
P87 (C2-NO4)	9,20	0,460	7,86	0,110
AS55 (C2-NO5)	1354,17	32,500	19,38	0,310
AS57 (C2-NO6)	4,67	0,056	11,00	0,110
AS15 (C2-NO11)	4,36	0,061	9,17	0,110
AS7 (C2-NO13)	52,60	2,630	2,50	0,045
AS43 (C2-NO15)	28,75	0,460	5,67	0,040
AS51 (C2-NO17)	33,13	0,530	8,75	0,140
AS16 (C2-NO19)	24,17	0,290	7,78	0,140
AS41 (C2-NO20)	190,60	9,530	2,20	0,022
AS6 (C2-NO22)	6,50	0,078	31,67	0,380
AS3 (C2-NO23)	7,92	0,095	3,86	0,054
AS11	5,11	0,07	2,98	0,03
AS13	1,67	0,10	1,96	0,05
AS47 (C2-NO30)	4,80	0,240	2,58	0,031
AS8 (C2-NO33)	54,55	0,600	4,08	0,049
AS19	5,87	0,63	2,59	0,1
AS37	19,47	0,74	7,51	0,04
AS23	3,24	0,07	5,08	0,01
MS1	5,56	0,1	50,19	0,39

MS3	36,15	0,47	13,61	0,09
MS6	4,17	0,08	111,97	0,87
MS8	4,44	0,14	15,60	0,40
P82	2,92	0,09	4,44	0,17
P16 (C2-NO8)	2,44	0,039	2,44	0,039
FUS1 (C2-NO9)	1,94	0,031	8,33	0,100
P22 (C2-NO10)	1,56	0,025	18,16	0,075
FUS2 (C2-NO14)	3,13	0,05	2,14	0,03
FUS3 (C2-NO21)	3,94	0,063	2,75	0,033
FUS6 (C2-NO28)	3,50	0,056	2,27	0,016
FUS5 (C2-NO32)	32,50	0,390	3,43	0,048
FUS8	1,89	0,08	7,15	0,04
FUS15 (C2-NO35)	1,75	0,028	2,79	0,039
P35	14,44	0,26	3,47	0,03
FUS19(C2-NO37)	1,88	0,030	3,15	0,013
FUS7	8,89	0,16	36,13	0,04
M84	1,39	0,03	35,84	0,31
M86	4,22	0,08	6,18	0,05
M10	1,89	0,09	14,14	0,1
M12	6,67	0,12	8,94	0,05
FR1	7,92	0,38	4,89	0,04

Bảng 26.

ID neoantigen (tên khác)	Trình tự peptit chồng lấp* (SỐ ID TRÌNH TỰ:)
AS18 (C2-NO1)	WKFEMSYTVGGPPPH (560) VGGPPPHVHARPRHW (561) PPHVHARPRHWKTD (562)
P87 (C2-NO4)	YEAGMTLGGKILFFL (563) GKILFFLFLLLPLSP (564) FFLFLLLPLSPFSLIF (565)
AS55 (C2-NO5)	DGHSYTSKVNCLLLQ (566) VNCLLLQDGFHGCVS (567) GFHGCVSITGAAGRR (568) TGAAGRRNLSIFLFL (569) LSIFLFLMLCKLEFH (570) LFLMLCKLEFHAC (571)
AS57 (C2-NO6)	TGGKSTCSAPGPQSL (572) APGPQSLPSTPFSTY (573) STPFSTYPQWVILIT (574)
AS15 (C2-NO11)	VLRFLDLKVRYLHS (269)
AS7 (C2-NO13)	DYWAQKEKGSSSFLR (576) QKEKGSSSFLRPSC (577)
AS43 (C2-NO15)	VPFRELKNVSVLEGL (578)

	VSVLEGLRQGRLGGP (579) QGRLGGPCSCHCPRP (580) SCHCPRPSQARLTPV (581) QARLTPVDVAGPFLC (582) VAGPFLCLGDPGLFP (583) GDPGLFPPVKSSI (584)
AS51 (C2-NO17)	GMECTLGQVGAPSPR (585) VGAPSPRREEDGWRG (586) EEDGWRGGHSRFKAD (587) HSRFKADVPAPQGPC (588) PAPQGPCWGGQPGSA (589) GGQPGSAPSSAPPEQ (590) GSAPSSAPPEQSLLD (591)
AS16 (C2-NO19)	GNTTLQQLGEASQAP (592) GEASQAPSGSLIPLR (593) GSLIPLRLPLLWEVRG (594)
AS41 (C2-NO20)	EAFQRAAGEGGPGRG (595) EGGPGRGGARRGARV (596) ARRGARVLQSPFCRA (597) QSPFCRAGAGEWLGH (598) CRAGAGEWLGHQSLR (599)
AS6 (C2-NO22)	DYWAQKEKISIPRTH (600) QKEKISIPRTHLC (601)
AS3 (C2-NO23)	VAMMVPDRQVHYDFG (602) VPDRQVHYDFGLR (603)
AS11	VPFRELKNQRTAQGA (631) QRTAQGAPGIHHAAS (632) GIHHAASPVAANLCD (633) VAANLCDPARHAQHT (634) ARHAQHTRIPCGAGQ (635) IPCGAGQVRAGRGPE (636) RAGRGPEAGGGVLQP (637) GGGVLQPQRPAPEKP (638) RPAPEKPGCPCRRGQ (639) CPCRRGQPRLHTVKM (640) RGQPRLHTVKMWRA (641)
AS13	KRSFAVTERII (265)
AS47 (C2-NO30)	FKKFDGPCGERGGGR (604) GERGGGRTARALWAR (605) ARALWARGDSVLTPA (606) DSVLTPALDPQTPVR (607) DPQTPVRAPSLTRAA (608) PVRAPSLTRAAAAV (609)
AS8 (C2-NO33)	LVLGVLSGHSGSRL (255)
AS19	QWQHYHRSGEAAGTP (710) GEAAGTPLWRPTRN (711)
AS37	CHLFLQPQVGTPPPH (642)

	VGTPPPHTASARAPS (643) ASARAPSGPPHPHES (644) PPHPHESCPAGRRPA (645) PAGRRPARAAQTCAR (646) AAQTCARRQHGLPGC (647) QHGLPGCEEAGTARV (648) EAGTARVPSLHLHLH (649) SLHLHLHQAALGAGR (650) AALGAGRGRGWGEAC (651) RGWGEACAQVPPSRG (652)
AS23	KIQNKNCPD (285)
MS1	HYKLIQQPISLFSIT (653) ISLFSITDRLHKTFS (654) RLHKTFSQLPSVHLC (655) LPSVHLCSITFQWGH (656) ITFQWGHPPIFCSTN (657) PIFCSTNDICVTANF (658) ICVTANFCISVTFLK (659) ISVTFLKPCFLLHEA (660) CFLLHEASASQ (661)
MS3	RTALTHNQDFSIYRL (662) DFSIYRLCCKRGSLC (663) CKRGSLCHASQARSP (664) ASQARSPAFPKPVRP (665) FPKPVRPLPAPITRI (666) PAPITRITPQLGGQS (667) PQLGGQSDSSQPLLT (668) SSQPLLTTGRPQGWQ (669) GRPQGWQDQALRHTQ (670) QALRHTQQASPASCA (671) ASPASCATITIPIHS (672) ITIPIHSAALGDHSG (673) ALGDHSGDPGPAWDT (674) PGPAWDTCPPLPLTT (675) PPLPLTTLIPRAPPP (676) IPRAPPPYGDSTARS (677) GDSTARSWPSRCGPLG (678)
MS6	YAYKDFLWCFPFSLV (679) CFPFSLVFLQEIQIC (680) LQEIQICCHVSCLCC (681) HVSCLCCICCSTRIC (682) CCSTRICLGCLLELF (683) GCLLELFLSRALRAL (684) SRALRALHVLWNGFQ (685) VLWNGFQLHCQ (686)
MS8	TMPAILKLQKNCLLSL (444)
P82	YEAGMTLGEKFRVGN (687)

	EKFRVGNCKHLKMTRP (688)
P16 (C2-NO8)	GVPGDSTRRAVRRMN (611) DSTRRAVRRMNTF (612)
FUS1 (C2-NO9)	CGASACDVSLIAMDSA (211)
P22 (C2-NO10)	SLYHREKQLIAMDSAI (349)
FUS2	TEYNQKLQVNQFSESK (712)
FUS3 (C2-NO21)	TEISCCTLSSEENEY (615) SSEENEYLPRPEWQLQ (616)
FUS6 (C2-NO28)	CEERGAAGSLISCE (221)
FUS5 (C2-NO32)	NSKMALNSEALSVVSE (219)
FUS8	WGMELAASRRFSWDH (689) RRFSWDHHSAGGPPR (690) SAGGPPRVPSVRSGA (691) PSVRSGAAQVQPKDP (692) QVQPKDPLPLRTLAG (693) PLRTLAGCLARTAHL (694) LARTAHLRPGAESLP (695) PGAESLPQPQLHCT (696)
FUS15 (C2-NO35)	HVVGYGHLDTSGSSS (619) YGHLDTSGSSSSSSWP (620)
P35	NSKMALNSLNSIDDA (697) LNSIDDAQLTRIAPP (698) LTRIAPPRSHCCFWE (699) APPRSHCCFWEVNAP (700)
FUS19 (C2-NO37)	KMHFSLKEHPPPPCPP (235)
FUS7	LWFQSSELSPTGAPW (701) SPTGAPWPSRRPTWR (702) SRRPTWRGTTVSPRT (703) TTVSPRTATSSARTC (704) TSSARTCCGTKWPSS (705) GTKWPSSQEAALGLG (706) EAALGLGSGLLRFSC(707) GLLRFSCGTAAIR (708)
M84	IARELHQFAFDLLIKSH (167)
M86	QPDSFAALHSSLNELGE (171)
M10	FVQGKDWGLKKFIRRDF (19)
M12	FVQGKDWGVKKFIRRDF (23)
FR1	QNLQNGGGSRSSATL (709) SRSSATLPGRRRRRW (575) GRRRRRWLRRRRQPI (610) RRRRQPISVAPAGPP (613) VAPAGPPRRPNQKPN (614) RPNQKPNPPGGARCV (617) PGGARCVIMRPTWPG (618) MRPTWPGTSAFT (621)

Ví dụ 12: Neoantigen được hợp nhất vào NeoGAd20 và NeoMVA là chất sinh miễn dịch khi được biểu hiện nội sinh *trong ống nghiệm*

Đối với ba trong số các neoantigen, vectơ Ad5 được thiết kế để chuyển nạp Tế bào tua bình thường với neoantigen. Xét nghiệm này đánh giá khả năng của neoantigen được biểu hiện và trình diện nội sinh để hoạt hóa tế bào T tự thân sau khi tái kích thích tập hợp peptit 15-mer chồng lấp bằng xét nghiệm tái kích thích người cho bình thường tự thân nội sinh được mô tả trong **Ví dụ 1**, sử dụng TNFα và IFNγ được sản xuất bởi tế bào T $CD8^+$ và $CD4^+$ làm kết quả đọc. **Bảng 27** trình bày tần suất tối đa của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD4^+$ và số lần thay đổi tối đa đối với đối chứng âm cho tập hợp peptit được phân tích, biểu thị tần suất cao nhất của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD4^+$, dẫn đến số lần thay đổi trên người cho bình thường được đánh giá cho peptit. 16 người cho đã được sử dụng để đánh giá tính sinh miễn dịch nội sinh.

Bảng 27.

ID neoantigen	Trình tự peptit chồng lấp* (SỐ ID TRÌNH TỰ:	Số lần thay đổi tối đa đối với tế bào CD8+ nền	Tần suất tối đa của tế bào T CD8+ dương tính kép TNFα/IFNγ	Số lần thay đổi tối đa đối với tế bào CD4+ nền	Tần suất tối đa của tế bào T CD4+ dương tính kép TNFα/IFNγ
AS18 (C2-NO1)	WKFEMSYTVGGPPPH (560)	4,09	0,36	1,90	0,046
	VGGPPPHVHARPRHW (561)				
	PPHVHARPRHWKTD (562)				
P87 (C2-NO4)	YEAGMTLGGKILFFL (563)	2,47	0,39	2,41	0,079
	GKILFFLFLLLPLSP (564)				
	FFLFLLLPLSPFSLIF (565)				
AS55 (C2-NO5)	DGHSYTSKVNCLLLQ (566)	213,88	2,05	3,50	0,063
	VNCLLLQDGFHGCVS (567)				
	GFHGCVSITGAAGRR (568)				
	TGAAGRRNLSIFLFL (569)				
	LSIFLFLMLCKLEFH (570)				
	LFLMLCKLEFHAC (571)				
* Tất cả peptit đã tạo đều có nhóm NH2 ở đầu N và nhóm -OH ở đầu C					

Ví dụ 13: Neoantigen là chất sinh miễn dịch trong ống nghiệm

Tính sinh miễn dịch của các neoantigen xác định bổ sung khác nhau đã được đánh giá. Các peptit 15-mer chồng lấp được thiết kế để mở rộng từng neoantigen tương tự như những gì đã được thực hiện trong Ví dụ 11 để đánh giá khả năng hoạt hóa tế bào T của chúng bằng xét nghiệm tái kích thích người cho bình thường tự thân ngoại sinh được mô tả trong **Ví dụ 1** dưới dạng tập hợp, sử dụng TNFα and IFNγ được sản xuất bởi tế bào T $CD8^+$ và $CD4^+$ làm kết quả đọc. **Bảng 28** trình bày tần suất tối đa của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD4^+$ và số lần thay đổi tối đa đối với đối chứng âm cho tập hợp peptit được phân tích, biểu thị tần suất cao nhất của tế bào T $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD8^+$ và $TNF\alpha^+IFN\gamma^+CD4^+$, dẫn đến số lần thay đổi trên người cho bình thường được đánh giá cho peptit. **Bảng 29** trình bày trình tự axit amin của peptit được sử dụng trong các xét nghiệm cho mỗi neoantigen.

Bảng 28.

ID neoantigen (Tên khác)	Số lần thay đổi tối đa đối với DP dương tính kép TNFαINFγ CD8+ nền	Tần suất tối đa của CD8+ TNFαINFγ DP	Số lần thay đổi tối đa đối với DP dương tính kép TNFαINFγ CD4+ nền	Tần suất tối đa của CD4+ TNFαINFγ DP
AS1 (Loại khác 1-NO12)	8,15	0,11	3,57	0,02
AS2 (Loại khác 1-NO13)	5,06	0,09	110,68	0,86
AS4 (Loại khác 1-NO14)	5,4	0,17	37,38	1,43
AS5 (Loại khác 1-NO15)	2,13	0,16	8,71	0,1
AS9 (Loại khác 1-NO16)	3,81	0,12	4,18	0,16
AS10 (Loại khác 1-NO17)	4,33	0,08	3,97	0,23
AS12 (Loại khác 1-NO18)	6,03	0,19	7,32	0,28
AS14 (Loại khác 1-NO19)	3,81	0,12	1,49	0,06
AS17 (Loại khác 1-NO20)	2,38	0,07	3,18	0,01
AS20 (Loại khác 1-NO21)	3,81	0,12	1,36	0,05
AS21 (Loại khác 1-NO22)	3,81	0,12	1,7	0,07
AS22 (Loại khác 1-NO23)	2,61	0,1	7,86	0,11

AS32 (Loại khác 1-NO24)	3,81	0,12	2,04	0,08
AS34 (Loại khác 1-NO26)	16,25	0,26	9,48	0,01
AS35 (Loại khác 1-NO27)	11,32	0,43	60,93	0,23
AS36 (Loại khác 2-NO1)	1544,74	58,7	129,8	0,49
AS40 (Loại khác 2-NO3)	178,52	2,41	15,34	0,89
AS42 (Loại khác 2-NO4)	4,65	0,69	24,58	0,59
AS44 (Loại khác 2-NO5)	4,72	0,09	293,94	1,48
AS45 (Loại khác 2-NO6)	4,96	0,07	78,51	0,61
AS46 (Loại khác 2-NO7)	11,6	0,87	157,98	0,29
AS48 (Loại khác 2-NO8)	9,21	0,29	13,45	0,13
AS49 (Loại khác 2-NO9)	8,67	0,65	184,87	0,14
AS50 (Loại khác 2-NO10)	1,6	0,12	17,22	0,07
AS52 (Loại khác 2-NO11)	6,85	0,1	184,87	0,63
AS53 (Loại khác 2-NO12)	4,02	0,35	113,91	0,43
AS54	88,15	8,33	17,87	0,18
AS55.1 (Loại khác 2-NO14)	25,26	1,47	20,66	0,08
AS56	6,35	0,6	128,76	0,18
AS58 (Loại khác 2-NO16)	4,54	0,6	6,27	0,24
AS59 (Loại khác 2-NO17)	4,22	0,08	59,58	0,3
FUS9 (Loại khác 1-NO2)	1,82	0,07	203,97	0,77
FUS10 (Loại khác 1-NO3)	2,42	0,09	10,86	0,04
FUS11 (Loại khác 1-NO4)	2,63	0,1	28,57	0,16
FUS18	42,33	0,91	31,76	0,04
FUS23 (Loại khác 1-NO6)	11,05	0,62	12,77	0,12
FUS24 (Loại khác 1-NO7)	8,53	0,64	4,4	0,05
MS2 (Loại trừ-NO6)	36,92	0,48	15,12	0,1
MS4 (Loại trừ-NO8)	24,13	0,76	367,35	2,43
MS5 (Loại trừ-NO9)	32,89	1,95	126,05	0,2
MS7 (Loại trừ-NO11)	6,67	0,12	10,52	0,09
MS9 (Loại trừ-NO13)	1,38	0,1	455,63	1,72
MS10 (Loại trừ-NO14)	3,42	0,13	74,17	0,28
MS11 (Loại trừ-NO15)	3,81	0,12	3,4	0,13
P97 (Loại khác 1-NO11)	7,47	1,11	3,14	0,12

P19 (Loại khác 1-NO8)	4,76	0,15	6,67	0,16
P27 (Loại khác 1-NO9)	7,87	0,59	45,38	0,05
P37 (Loại khác 1-NO10)	2,05	0,13	22,78	0,09
P76, P77 (Loại khác 2-NO18)	4,56	0,08	53,18	0,36

Bảng 29.

ID neoantigen (Tên khác)	Chuỗi peptit
AS1 (Loại khác 1-NO12)	LTFLDFIQVTLRVMS (SEQ ID NO: 377) VTLRVMSGSQMENGS (SEQ ID NO: 378) SQMENGSSYFFKPFS (SEQ ID NO: 415) YFFKPFSWGLGVGLS (SEQ ID NO: 417)
AS2 (Loại khác 1-NO13)	FMIGELVGELCCQLT (SEQ ID NO: 418) ELCCQLTFRLPFLES (SEQ ID NO: 419) RLPFLESLCQAVVTQ (SEQ ID NO: 420) CQAVVTQALRFNPSF (SEQ ID NO: 502) LRFNPSFQEVCIYQD (SEQ ID NO: 518) EVCIYQDTDLM (SEQ ID NO: 526)
AS4 (Loại khác 1-NO14)	WCPLDLRLGSTGCLT (SEQ ID NO: 527) GSTGCLTCRHHQTSHE (SEQ ID NO: 714)
AS5 (Loại khác 1-NO15)	VVGRRHETAPQPLLV (SEQ ID NO: 715) APQPLLVPDRAGGEG (SEQ ID NO: 716) DRAGGEGGA (SEQ ID NO: 717)
AS9 (Loại khác 1-NO16)	PVPTATPGVRSVTSP (SEQ ID NO: 718) VRSVTSPQGLGLFLK (SEQ ID NO: 719) GLGLFLKFI (SEQ ID NO: 720)
AS10 (Loại khác 1-NO17)	KENDVREVCDVYLQM (SEQ ID NO: 721) CDVYLQMQIFFHFKF (SEQ ID NO: 722) IFFHFKFRSYFH (SEQ ID NO: 723)
AS12 (Loại khác 1-NO18)	FARKMLEKVHRQHLQ (SEQ ID NO: 724) VHRQHLQLSHNSQE (SEQ ID NO: 725)
AS14 (Loại khác 1-NO19)	MFLRKEQQVGPHSFS (SEQ ID NO: 726) VGPHSFSML (SEQ ID NO: 727)
AS17 (Loại khác 1-NO20)	GLNLNTDRPGGYSYS (SEQ ID NO: 728) PGGYSYSIWWKNNAK (SEQ ID NO: 729) WWKNNAKNR (SEQ ID NO: 730)
AS20 (Loại khác 1-NO21)	KVLNEIDAVVTVPPS (SEQ ID NO: 731) VVTVPPSLSTSQIPQ (SEQ ID NO: 732) STSQIPQGCCIIL (SEQ ID NO: 733)
AS21 (Loại khác 1-NO22)	ANLKGTLQVRSGQAV (SEQ ID NO: 734) VRSGQAVSPR (SEQ ID NO: 735)
AS22 (Loại khác 1-NO23)	LQAAASGQGKQGVPC (SEQ ID NO: 736) GKQGVPCPWGCCAYA (SEQ ID NO: 737) WGCCAYAESPRALIS (SEQ ID NO: 738) SPRALISGDAPSQVE (SEQ ID NO: 739)

	DAPSQVEREVPGPCL (SEQ ID NO: 740) EVPGPCLNTHSLSHR (SEQ ID NO: 741) THSLSHRSPQLPGLP (SEQ ID NO: 742) PQLPGLPHPKQPSV (SEQ ID NO: 743)
AS32 (Loại khác 1-NO24)	GEVELSEGGEGQRHL (SEQ ID NO: 744) GEGQRHLAFPWACSG (SEQ ID NO: 745) FPWACSGPGWRGVCC (SEQ ID NO: 746) GWRGVCCAAVEPA (SEQ ID NO: 980)
AS34 (Loại khác 1-NO26)	KMRAIQAEGGHGQAC (SEQ ID NO: 747) GGHGQACCGGAWGWA (SEQ ID NO: 748) GGAWGWAPGDGGPQG (SEQ ID NO: 749) GDGGPQGMLTHTLPT (SEQ ID NO: 750) LTHTLPTLGFQSAWT (SEQ ID NO: 751) GFQSAWTWRREDADR (SEQ ID NO: 752) RREDADRAWRTPKAC (SEQ ID NO: 753) WRTPKACASRRWSI (SEQ ID NO: 754)
AS35 (Loại khác 1-NO27)	LLEPFRRGEPGPRGL (SEQ ID NO: 755) EPGPRGLLSGSSRGG (SEQ ID NO: 756) SGSSRGGEGPGRSIE (SEQ ID NO: 757) GPGRSIEAAPATPLP (SEQ ID NO: 758) APATPLPCCRKNPCR (SEQ ID NO: 759) CRKNPCRPQPSRFLP (SEQ ID NO: 760) QPSRFLPPRVLLVII (SEQ ID NO: 761) RVLLVIILPKLDCPK (SEQ ID NO: 762) PKLDCPKLGF (SEQ ID NO: 763)
AS36 (Loại khác 2-NO1)	PSGRRTKRLVTLRSG (SEQ ID NO: 764) LVTLRSGCAIQCWHP (SEQ ID NO: 765) AIQCWHPRAGPVPSA (SEQ ID NO: 766) AGPVPSALPHTERPP (SEQ ID NO: 767) PHTERPPRLVRGAAD (SEQ ID NO: 768) LVRGAADPRTVTLGR (SEQ ID NO: 769) RTVTLGRSPAVMPRA (SEQ ID NO: 770) PAVMPRAPA (SEQ ID NO: 771)
AS40 (Loại khác 2-NO3)	DCMLSEEGGQARRGG (SEQ ID NO: 772) GQARRGGSLCSLAAH (SEQ ID NO: 773) LCSLAAHTIASAARG (SEQ ID NO: 774) IASAARGRFLSRLSN (SEQ ID NO: 775) FLSRLSNFCAVVKAS (SEQ ID NO: 776) CAVVKASRGAPSCTWE (SEQ ID NO: 777)
AS42 (Loại khác 2-NO4)	PEPRRLSPGEPRGRP (SEQ ID NO: 778) GEPRGRPRKGWGIWG (SEQ ID NO: 779) KGWGIWGLCGARVGP (SEQ ID NO: 780) CGARVGPKAWR (SEQ ID NO: 781)
AS44 (Loại khác 2-NO5)	FVSLTAIQMASSATP (SEQ ID NO: 782) MASSATPWGRWPVAT (SEQ ID NO: 783) GRWPVATPTAACPRR (SEQ ID NO: 784)

	TAACPRRRPSSLPTG (SEQ ID NO: 785) PSSLPTGGDSASKKP (SEQ ID NO: 786) DSASKKPISRRAPWQ (SEQ ID NO: 787) SRRAPWQPWACPGRS (SEQ ID NO: 788) WACPGRSVNSAAPRA (SEQ ID NO: 789) NSAAPRAWCPPATTP (SEQ ID NO: 790) CPPATTPRTQSPSRD (SEQ ID NO: 791) TQSPSRDLRPRCLSS (SEQ ID NO: 792) RPRCLSSWSS (SEQ ID NO: 793)
AS45 (Loại khác 2-NO6)	PVAIKPGTGPPNNSS (SEQ ID NO: 794) GPPNNSSIHGGSKRS (SEQ ID NO: 795) HGGSKRSENSYCRDL (SEQ ID NO: 796) NSYCRDLRGQLRAIC (SEQ ID NO: 797) GQLRAICCSSYSHDR (SEQ ID NO: 798) SSYSHDRHTTEERGS (SEQ ID NO: 799) TTEERGSRGRHVWRI (SEQ ID NO: 800) GRHVWRIRRLHTSGL (SEQ ID NO: 801) RLHTSGLPCCCHSGP (SEQ ID NO: 802) CCCHSGPHPRRLPDI (SEQ ID NO: 803) PRRLPDILRLVTSTK (SEQ ID NO: 804) RLVTSTKTDHTNTTE (SEQ ID NO: 805) DHTNTTEGTLDYL (SEQ ID NO: 806)
AS46 (Loại khác 2-NO7)	KWNKNWTATLGALTI (SEQ ID NO: 807) TLGALTIRGHKLLCH (SEQ ID NO: 808) GHKLLCHLPHLLSSV (SEQ ID NO: 809) PHLLSSVQQTCRSSSR (SEQ ID NO: 810)
AS48 (Loại khác 2-NO8)	ENASLVFTGSNSPIP (SEQ ID NO: 811) GSNSPIPACELSSHP (SEQ ID NO: 812) CELSSHPAHGISPWI (SEQ ID NO: 813) HGISPWIPSPGNEHF (SEQ ID NO: 814) SPGNEHFHGIKKQVK (SEQ ID NO: 815) GIKKQVKAIKVE (SEQ ID NO: 816)
AS49 (Loại khác 2-NO9)	RLTQRLVQGWTPMEN (SEQ ID NO: 817) GWTPMENRWCGRRAG (SEQ ID NO: 818) WCGRRAGGQPASSST (SEQ ID NO: 819) QPASSSTRWTTCRAA (SEQ ID NO: 820) WTTCRAACLLTKWTA (SEQ ID NO: 821) LLTKWTAGRSQTSIG (SEQ ID NO: 822)
AS50 (Loại khác 2-NO10)	ENSGNASRWLHVPSS (SEQ ID NO: 823) WLHVPSSSDDWLGWK (SEQ ID NO: 824) DDWLGWKKSSAITSNS (SEQ ID NO: 825)
AS52 (Loại khác 2-NO11)	KGSVERRSVSLGHPA (SEQ ID NO: 826) VSLGHPAEGWAWAER (SEQ ID NO: 827) GWAWAERSLQPGMTT (SEQ ID NO: 828) LQPGMTTANTGCLSF (SEQ ID NO: 829) NTGCLSFHHRGCLLP (SEQ ID NO: 830) HRGCLLPVLPKLHCG (SEQ ID NO: 831)

	LPKLHCGLGGLPLVR (SEQ ID NO: 832) GGLPLVRAKEIKRVQ (SEQ ID NO: 833) KEIKRVQRAGESSLP (SEQ ID NO: 834) AGESSLPVKGLLTVA (SEQ ID NO: 835) KGLLTVASAVIAVLW (SEQ ID NO: 836) AVIAVLWGRPSEVTG (SEQ ID NO: 837) RPSEVTGENEAQHD (SEQ ID NO: 838)
AS53 (Loại khác 2-NO12)	FGLTTLAGRSSHGTS (SEQ ID NO: 839) RSSHGTSGLRAATHT (SEQ ID NO: 840) LRAATHTKSGDGGQG (SEQ ID NO: 841) SGDGGQGAARQCEKL (SEQ ID NO: 842) ARQCEKLLELARATR (SEQ ID NO: 843) ELARATRPWGRSTSA (SEQ ID NO: 844) WGRSTSASSRWTHRG (SEQ ID NO: 845) SRWTHRGYMCPPRCA (SEQ ID NO: 846) MCPPRCAVACW (SEQ ID NO: 847)
AS54	IIDSDKIMAVCMGCL (SEQ ID NO: 848) DKIMAVCMGCLLTRH (SEQ ID NO: 849) AVCMGCLLTRHVQCQ (SEQ ID NO: 850) GCLLTRHVQCQAMEM (SEQ ID NO: 851) TRHVQCQAMEMQQ (SEQ ID NO: 852)
AS55.1 (Loại khác 2-NO14)	DGHSYTSKVNCLLLQ (SEQ ID NO: 566) VNCLLLQDGFHGCVS (SEQ ID NO: 567) GFHGCVSITGAAGRR (SEQ ID NO: 568) TGAAGRRNLSIFLFL (SEQ ID NO: 569) LSIFLFLMLCKLEFHA (SEQ ID NO: 853)
AS56	LLNAEDYRCAIHSKE (SEQ ID NO: 854) CAIHSKEIYLLSPSP (SEQ ID NO: 855) YLLSPSPHQAMDKFS (SEQ ID NO: 856) QAMDKFSLCCINCNL (SEQ ID NO: 857) CCINCNLCLHVFLLL (SEQ ID NO: 858) LHVFLLLLFFQNKDV (SEQ ID NO: 859) FFQNKDVWLISNIIL (SEQ ID NO: 860) LISNIILLWIYGGI (SEQ ID NO: 861)
AS58 (Loại khác 2-NO16)	VETLENANSFSSGIQ (SEQ ID NO: 862) SFSSGIQPLLCSLIG (SEQ ID NO: 863) LLCSLIGLENPT (SEQ ID NO: 864)
AS59 (Loại khác 2-NO17)	AGAGTISEGSVLHGQ (SEQ ID NO: 865) GSVLHGQRLECDARR (SEQ ID NO: 866) LECDARRFFGCGTTI (SEQ ID NO: 867) FGCGTTILAEWEHH (SEQ ID NO: 868)
FUS9 (Loại khác 1-NO2)	KEQILAVASLVSSQS (SEQ ID NO: 869) SLVSSQSIHPSWGQS (SEQ ID NO: 870) HPSWGQSPLSRI (SEQ ID NO: 871)
FUS10 (Loại khác 1-NO3)	LELELSEGVCFRLR (SEQ ID NO: 229)
FUS11 (Loại khác 1-NO4)	QQLRIFCAAMASNED (SEQ ID NO: 872)

	AMASNEDFS (SEQ ID NO: 873)
FUS18	DGFSGSLFAVVTRRC (SEQ ID NO: 874) AVVTRRCYFLKWRTI (SEQ ID NO: 875) FLKWRTIFPQSLMWL (SEQ ID NO: 876)
FUS23 (Loại khác 1-NO6)	DLRRVATYCAPLPSS (SEQ ID NO: 877) CAPLPSSWRPGTGTT (SEQ ID NO: 878) RPGTGTTIPPRMRSC (SEQ ID NO: 879)
FUS24 (Loại khác 1-NO7)	LQERMELLACGAERG (SEQ ID NO: 880) ACGAERGAGGWGGGG (SEQ ID NO: 881) GGWGGGGGGGGGDRR (SEQ ID NO: 882) GGGGDRRGGGGSAPA (SEQ ID NO: 883) GGGSAPALADFAGGRG (SEQ ID NO: 884)
MS2 (Loại trừ-NO6)	WTDIVKQSVSTNCIS (SEQ ID NO: 885) VSTNCISIKKGSYTK (SEQ ID NO: 886) KKGSYTKLFSLVFLI (SEQ ID NO: 887) FSLVFLIFCWPLIIQL (SEQ ID NO: 888)
MS4 (Loại trừ-NO8)	LRYGALCNVSRISYF (SEQ ID NO: 889) VSRISYFSLTNIFNF (SEQ ID NO: 890) LTNIFNFVIKSLTAI (SEQ ID NO: 891) IKSLTAIFTVKF (SEQ ID NO: 548)
MS5 (Loại trừ-NO9)	RKERNIRKSESTLRL (SEQ ID NO: 892) SESTLRLSPFPTPAP (SEQ ID NO: 893) PFPTPAPSGAPAAAQ (SEQ ID NO: 894) GAPAAAQGKVVRVPG (SEQ ID NO: 895) KVVRVPGPAGGLVPR (SEQ ID NO: 896) AGGLVPRDAGARLLP (SEQ ID NO: 897) AGARLLPPAGGPGGG (SEQ ID NO: 898) AGGPGGGAAAGEGRA (SEQ ID NO: 899) AAGEGRAGRGRFPSI (SEQ ID NO: 900) RGRFPSITEPRPRDL (SEQ ID NO: 901) EPRPRDLPPRVATGR (SEQ ID NO: 902) PRVATGRRAGGRRKG (SEQ ID NO: 903) AGGRRKGAGQGVRTR (SEQ ID NO: 904) GQGVRTRPLPASWPG (SEQ ID NO: 905) LPASWPGGRGPFRKG (SEQ ID NO: 906) RGPFRKGPRRLPLGS (SEQ ID NO: 907) RRLPLGSGPPAAGVQ (SEQ ID NO: 908) PPAAGVQRLRCSHLS (SEQ ID NO: 909) LRCSHLSRGPRRRRG (SEQ ID NO: 910) GPRRRRGRVCGRACV (SEQ ID NO: 911) VCGRACVSPPLPPRP (SEQ ID NO: 912) PPLPPRPPPVGLSAE (SEQ ID NO: 913) PVGLSAENLSWLSSG (SEQ ID NO: 914) LSWLSSGLPRACSWR (SEQ ID NO: 915) PRACSWREFSPETCA (SEQ ID NO: 916) FSPETCAFRLSGLDS (SEQ ID NO: 917) RLSGLDSKLSARVER (SEQ ID NO: 918)

	LSARVERDLGALRAP (SEQ ID NO: 919) LGALRAPGSRAAQGG (SEQ ID NO: 920) SRAAQGGGRVRGSRS (SEQ ID NO: 921) RVRGSRSEWKTRPWR (SEQ ID NO: 922) WKTRPWRPPPAWPLT (SEQ ID NO: 923) PPAWPLTRAGGPLPK (SEQ ID NO: 924) AGGPLPKNPFLESCS (SEQ ID NO: 925) PFLESCSETAQRRRV (SEQ ID NO: 926) TAQRRRVFSFSTPLS (SEQ ID NO: 927)
MS7 (Loại trừ-NO11)	SINKATITGKKDLEL (SEQ ID NO: 928) GKKDLELILHVSRKK (SEQ ID NO: 929) LHVSRKKPFLPRVNI (SEQ ID NO: 930) FLPRVNITPTPISCC (SEQ ID NO: 931) PTPISCCNLKMLKKF (SEQ ID NO: 932) LKMLKKFFLLYIIIS (SEQ ID NO: 933) LLYIIISIIDLTNCL (SEQ ID NO: 934) IDLTNCLSCYLEHFY (SEQ ID NO: 935) CYLEHFYRFTFFTDV (SEQ ID NO: 936) FTFFTDVHYF (SEQ ID NO: 937)
MS9 (Loại trừ-NO13)	PYYSALSGNSWVPST (SEQ ID NO: 938) NSWVPSTLESDPFGY (SEQ ID NO: 939) ESDPFGYVFSPLATR (SEQ ID NO: 940) FSPLATRPALNDQES (SEQ ID NO: 941) ALNDQESILWPTLTS (SEQ ID NO: 942) LWPTLTSVVSCALSC (SEQ ID NO: 943) VSCALSCPSLNLPEN (SEQ ID NO: 944) SLNLPENWLTLITGG (SEQ ID NO: 945) LTLITGGMKGGKKMK (SEQ ID NO: 946) KGGKKMKFTFRH (SEQ ID NO: 947)
MS10 (Loại trừ-NO14)	GLRNLGNTVRAILLS (SEQ ID NO: 948) VRAILLSFLSKRNVK (SEQ ID NO: 949) LSKRNVKWCWGWGKP (SEQ ID NO: 950) CWGWGKPTSLGKACG (SEQ ID NO: 951) SLGKACGRRALKLF (SEQ ID NO: 952)
MS11 (Loại trừ-NO15)	MEAENAGSLHFHEVL (SEQ ID NO: 953) LHFHEVLKMGHVKF (SEQ ID NO: 954)
P97 (Loại khác 1-NO11)	GYLRMQGLMAQRLLLR (SEQ ID NO: 383)
P19 (Loại khác 1-NO8)	WTPIPVLTRWPLPHP (SEQ ID NO: 955) RWPLPHPPPWRRATS (SEQ ID NO: 956) PWRRATSCRMARSSP (SEQ ID NO: 957) RMARSSPSATSGSSV (SEQ ID NO: 958) ATSGSSVRRRCSSLP (SEQ ID NO: 959) RRCSSLPSWVWNLAA (SEQ ID NO: 960) WVWNLAASTRPRSTPS (SEQ ID NO: 961)
P27 (Loại khác 1-NO9)	LHPQRETFTPRWSGA (SEQ ID NO: 962) TPRWSGANYWKLAFP (SEQ ID NO: 963) YWKLAFPVGAEGTFP (SEQ ID NO: 964)

	GAEGTFPAAATQRGV (SEQ ID NO: 965) AATQRGVVRPA (SEQ ID NO: 966)
P37 (Loại khác 1-NO10)	MAGGVLRRLLCREPD (SEQ ID NO: 967) LLCREPDRDGDKGAS (SEQ ID NO: 968) DGDKGASREETVVPL (SEQ ID NO: 969) EETVVPLHIGDPVVL (SEQ ID NO: 970) IGDPVVLPGIGQCYS (SEQ ID NO: 971) GIGQCYSALF (SEQ ID NO: 972)
P76, P77 (Loại khác 2-NO18)	VFFKRAAEGFFRMNK (SEQ ID NO: 973) GFFRMNKLKESSDTN (SEQ ID NO: 974) KESSDTNPKPYCMAA (SEQ ID NO: 975) KPYCMAAPMGLTENN (SEQ ID NO: 976) MGLTENNRNRKKSYR (SEQ ID NO: 977) NRKKSYRETNLKAVS (SEQ ID NO: 978) TNLKAVSWPLNHT (SEQ ID NO: 979)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại này được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 541, 543, 550, 554, 555, 556, 623, 624, 552, 557, 558, 559, 625 hoặc 626.

2. Vacxin theo điểm 1, trong đó vacxin này có khả năng tạo đáp ứng miễn dịch tế bào ở đối tượng được cho sử dụng vacxin.

3. Vacxin theo điểm 2, trong đó đáp ứng miễn dịch tế bào là sự hoạt hóa tế bào T $CD8^+$, tế bào T $CD4^+$ hoặc tế bào T $CD8^+$ và tế bào T $CD4^+$ đặc hiệu với vacxin, trong đó sự hoạt hóa được đánh giá bằng cách tăng sản xuất TNFα, IFNγ, hoặc TNFα và IFNγ bằng tế bào T $CD8^+$, tế bào T $CD4^+$, hoặc tế bào T $CD8^+$ và tế bào T $CD4^+$.

4. Vacxin theo điểm 1, trong đó polynucleotit khác loại bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, vị trí polyadenyl hóa, trình tự Kozak, côđon dừng, vùng tăng cường tế bào T (TCE) hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

5. Vacxin theo điểm 4, trong đó vùng khởi động bao gồm vùng khởi động CMV hoặc vùng khởi động P7.5 vaccinia.

6. Vacxin theo điểm 5, trong đó TCE được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 546, vùng khởi động CMV bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 628, vùng khởi động P7.5 vaccinia bao gồm polynucleotit có SEQ ID NO: 630 và vị trí polyadenyl hóa bao gồm vị trí polyadenyl hóa hoóc-môn tăng trưởng ở bò có SEQ ID NO: 629.

7. Vacxin theo điểm 1, trong đó polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 551, hoặc SEQ ID NO: 553.

8. Vacxin theo điểm 1, trong đó polynucleotit khác loại là ADN hoặc ARN.

9. Vacxin theo điểm 8, trong đó ARN là mRNA hoặc ARN tự sao chép.

10. Vacxin theo điểm 7, trong đó polynucleotit khác loại là ADN hoặc ARN.

11. Vacxin theo điểm 10, trong đó ARN là mARN hoặc ARN tự sao chép.

12. Vacxin theo điểm 11, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp.

13. Vacxin theo điểm 12, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ virut adeno (Ad), virut đậu mùa (poxvirus), virut kết hợp adeno (AAV) hoặc virut retro (retrovirus).

14. Vacxin theo điểm 13, trong đó virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2, PanAd3, virut vaccinia Copenhagen (W), Virut vaccinia giảm độc lực New York (New York Attenuatated Vaccinia Virus - NYVAC), ALVAC, TROVAC hoặc vaccinia biến đổi ankara (modified vaccinia ankara - MVA).

15. Vacxin theo điểm 14, trong đó virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

16. Vacxin theo điểm 14, trong đó virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

17. Vacxin theo điểm 14, trong đó virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ hAd26.

18. Vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại , trong đó polypeptit khác loại bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 541, 550, 554, 555, 556, 623 hoặc 624.

19. Vacxin theo điểm 18, trong đó polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 542 hoặc 551.

20. Vacxin theo điểm 18, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

21. Vacxin bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 543, 552, 557, 558, 559, 625, hoặc 626.

22. Vacxin theo điểm 21, trong đó polynucleotit khác loại bao gồm trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 544 hoặc 553.

23. Vacxin theo điểm 21, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

24. Vacxin theo điểm 18, trong đó polypeptit khác loại bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 541.

25. Vacxin theo điểm 24, trong đó vacxin là ARN tự sao chép hoặc virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20, MVA, hoặc hAd26.

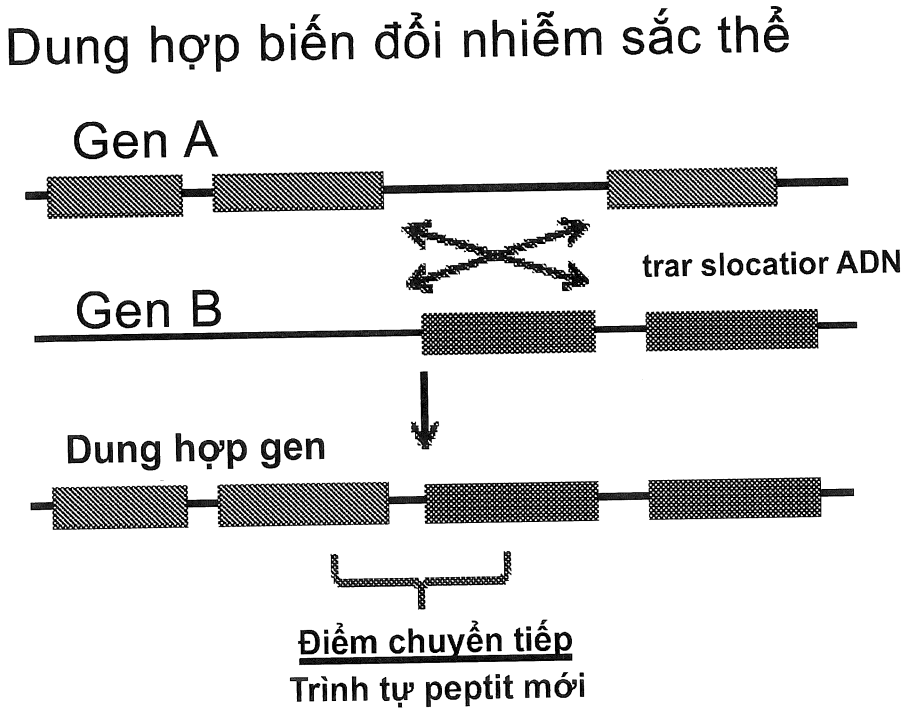
26. Vacxin theo điểm 25, trong đó vacxin is virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20.

27. Vacxin theo điểm 21, trong đó polypeptit khác loại bao gồm trình tự axit amin có SEQ ID NO: 543.

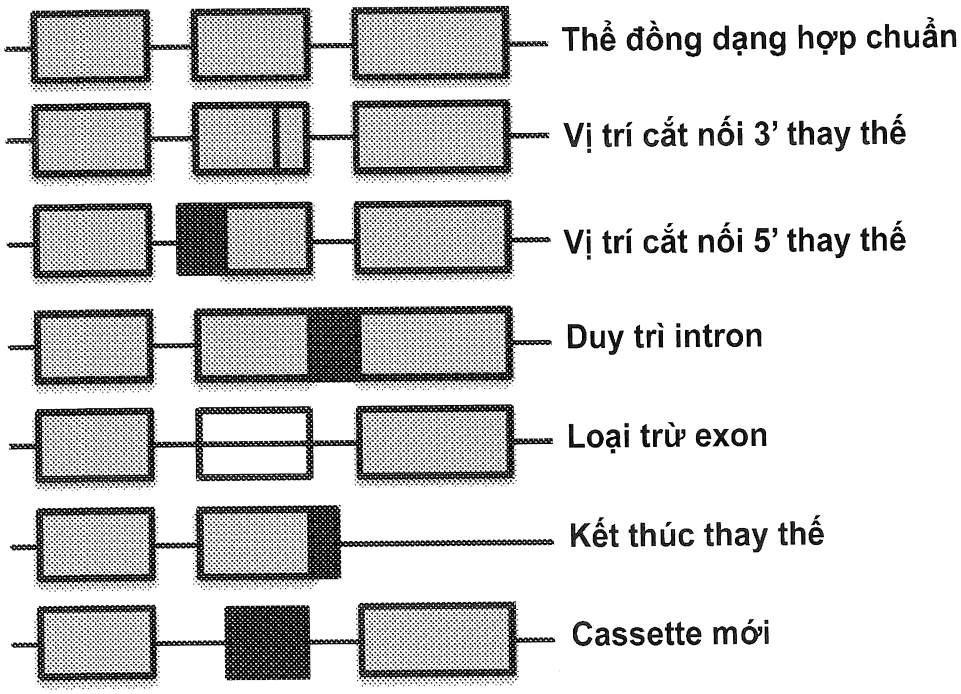
28. Vacxin theo điểm 27, trong đó vacxin là ARN tự sao chép hoặc virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ GAd20, MVA, hoặc hAd26.

29. Vacxin theo điểm 28, trong đó vacxin là virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ MVA.

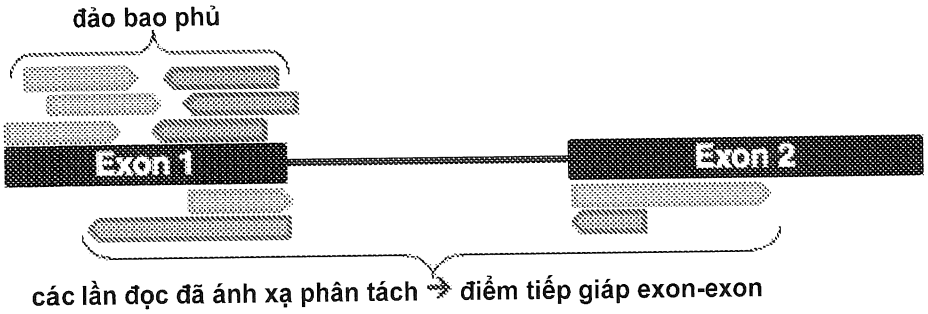
HÌNH 2


Dung hợp biến đổi nhiễm sắc thể
Gen A
trar slocatior ADN
Gen B
Dung hợp gen
Điểm chuyển tiếp
Trình tự peptit mới

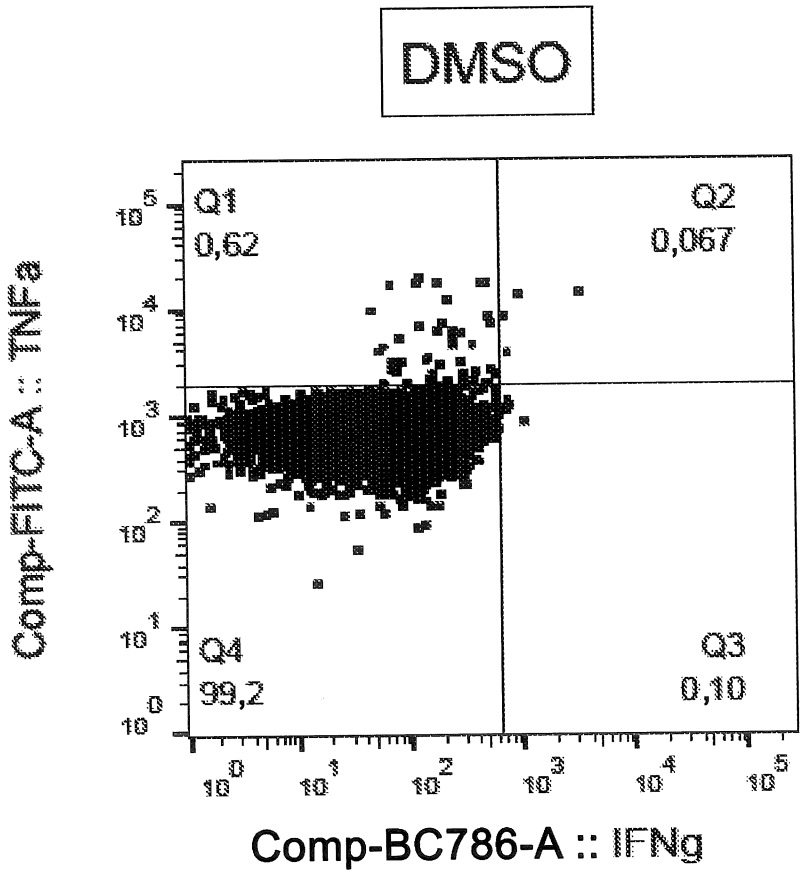
HÌNH 3


Thể đồng dạng hợp chuẩn
Vị trí cắt nối 3' thay thế
Vị trí cắt nối 5' thay thế
Duy trì intron
Loại trừ exon
Kết thúc thay thế
Cassette mới

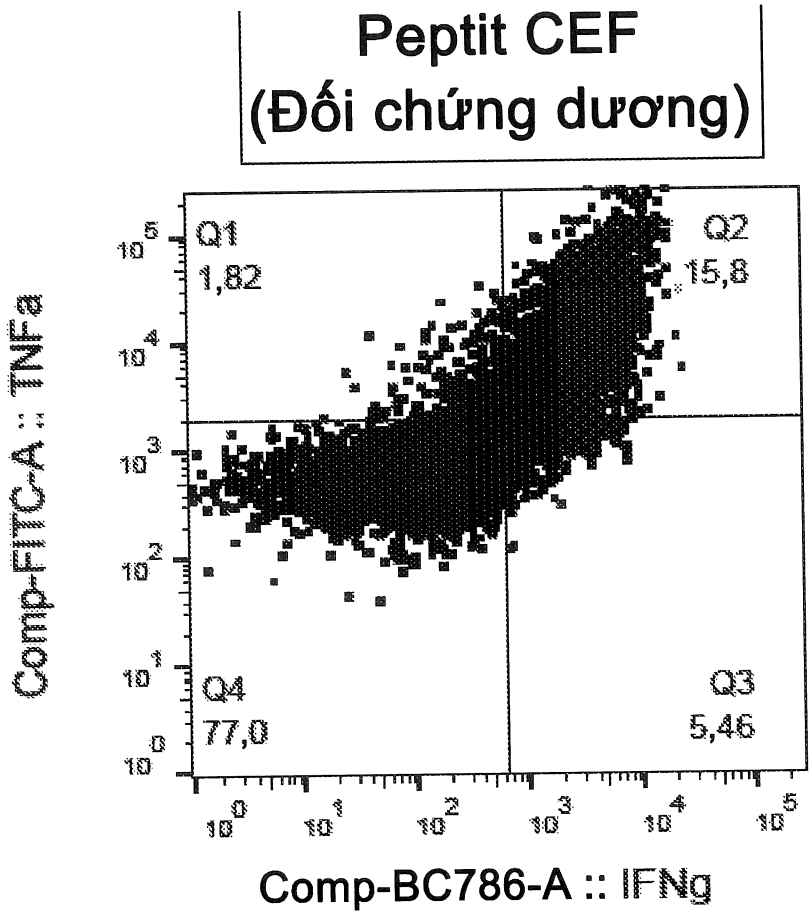
HÌNH 4


đảo bao phủ
Exon 1
Exon 2
các lần đọc đã ánh xạ phân tách → điểm tiếp giáp exon-exon

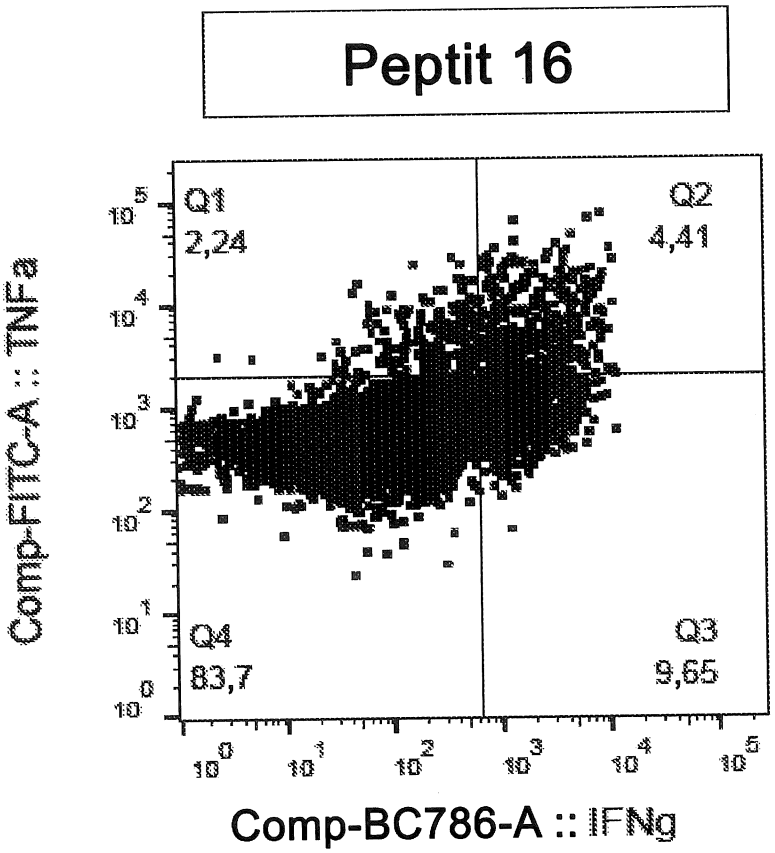
HÌNH 5A


DMSO
Q1
0,62
Q2
0,067
Q4
99,2
Q3
0,10
Comp-FITC-A :: TNFa
Comp-BC786-A :: IFNg

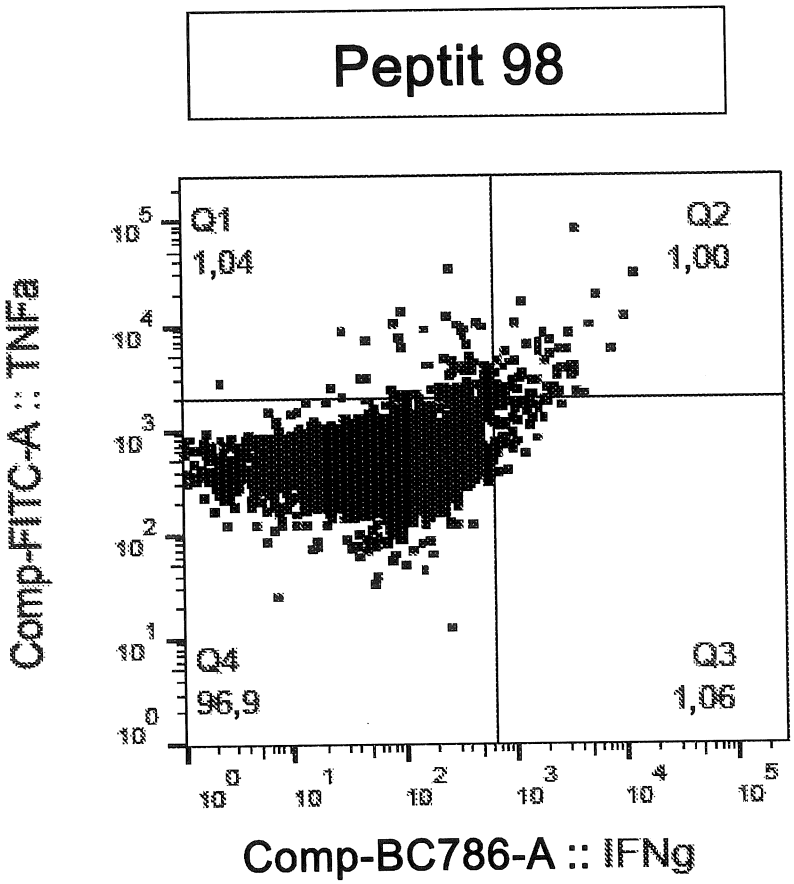
HÌNH 5B


Peptit CEF
(Đối chứng dương)
Q1
1,82
Q2
15,8
Q4
77,0
Q3
5,46
Comp-FITC-A :: TNFa
Comp-BC786-A :: IFNg

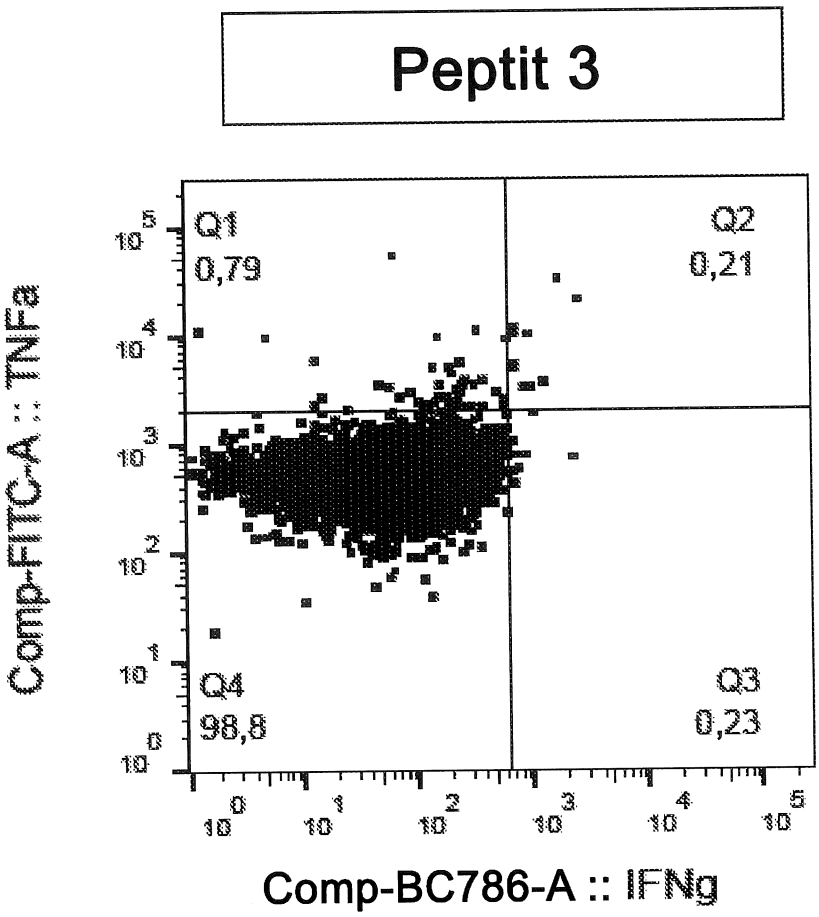
HÌNH 5C


Peptit 16
Q1
2,24
Q2
4,41
Q4
83,7
Q3
9,65
Comp-FITC-A :: TNFa
Comp-BC786-A :: IFNg

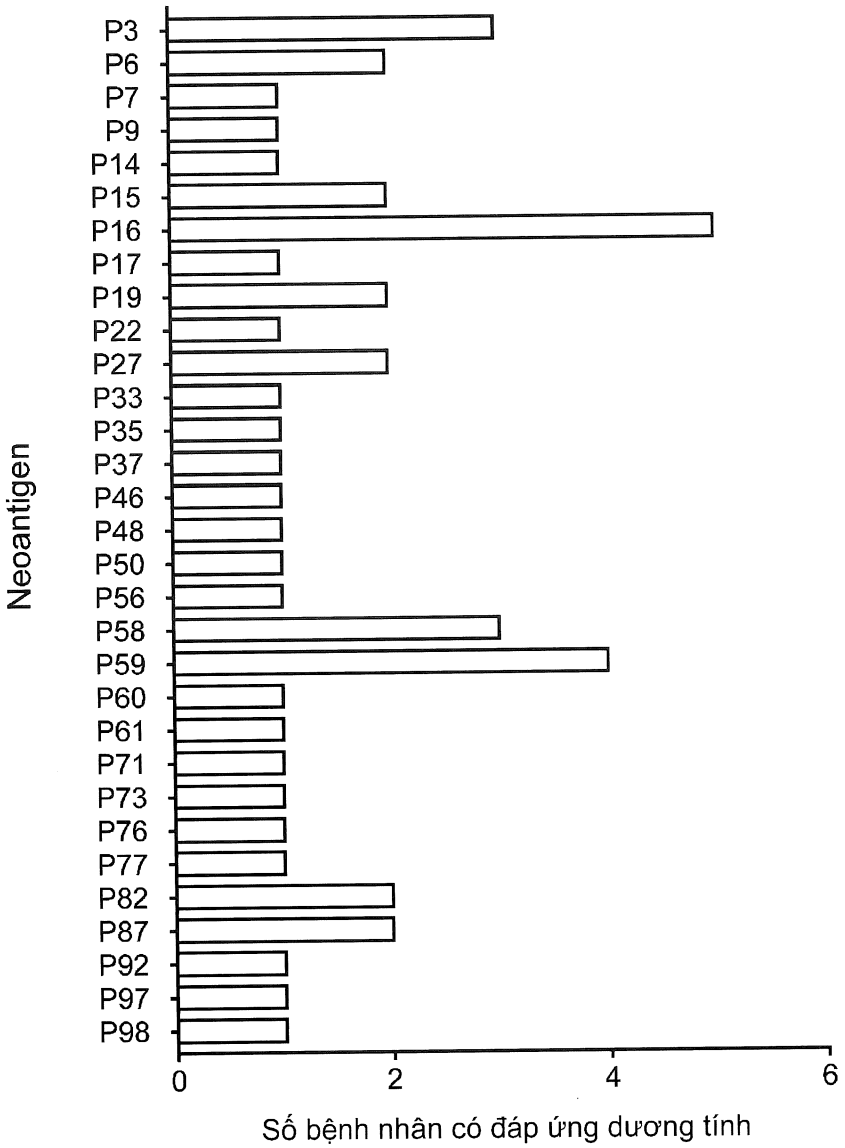
HÌNH 5D


Peptit 98
Q1
1,04
Q2
1,00
Q4
96,9
Q3
1,06
Comp-FITC-A :: TNFa
Comp-BC786-A :: IFNg

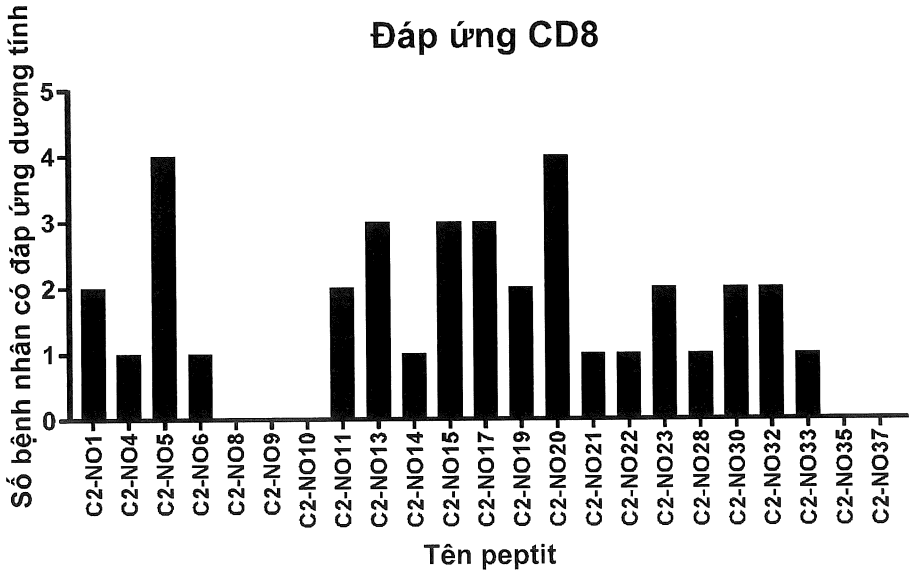
HÌNH 5E


Peptit 3
Q1
0,79
Q2
0,21
Q4
98,8
Q3
0,23
Comp-FITC-A :: TNFa
Comp-BC786-A :: IFNg

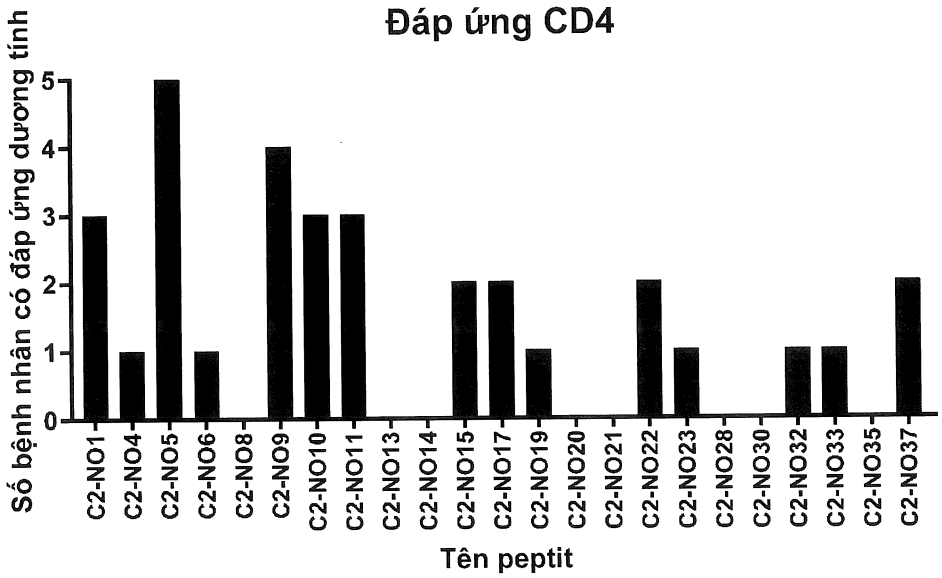
HÌNH 6


Neoantigen
P3
P6
P7
P9
P14
P15
P16
P17
P19
P22
P27
P33
P35
P37
P46
P48
P50
P56
P58
P59
P60
P61
P71
P73
P76
P77
P82
P87
P92
P97
P98
0
2
4
6
Số bệnh nhân có đáp ứng dương tính

HÌNH 7


Đáp ứng CD8
Số bệnh nhân có đáp ứng dương tính
0
1
2
3
4
5
C2-NO1
C2-NO4
C2-NO5
C2-NO6
C2-NO8
C2-NO9
C2-NO10
C2-NO11
C2-NO13
C2-NO14
C2-NO15
C2-NO17
C2-NO19
C2-NO20
C2-NO21
C2-NO22
C2-NO23
C2-NO28
C2-NO30
C2-NO32
C2-NO33
C2-NO35
C2-NO37
Tên peptit

HÌNH 8


Đáp ứng CD4
Số bệnh nhân có đáp ứng dương tính
0
1
2
3
4
5
C2-NO1
C2-NO4
C2-NO5
C2-NO6
C2-NO8
C2-NO9
C2-NO10
C2-NO11
C2-NO13
C2-NO14
C2-NO15
C2-NO17
C2-NO19
C2-NO20
C2-NO21
C2-NO22
C2-NO23
C2-NO28
C2-NO30
C2-NO32
C2-NO33
C2-NO35
C2-NO37
Tên peptit

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Biotech, Inc.
Bachman, Kurtis
Bhargava, Vipul
Davis, Darryl
Krishna, Vinod
Leoni, Guido
Pocalyko, David
Safabakhsh, Pegah
Sepulveda, Manuel
Siegel, Derick

<120> Vacxin

<130> JBI6160WOPCT2

<140> Được phân
<141> 2020-01-09

<150> 62/913,969
<151> 2019-10-11

<150> 62/883,786
<151> 2019-08-07

<150> 62/851,273
<151> 2019-05-22

<150> 62/790,673
<151> 2019-01-10

<160> 980

<170> Phiên bản sáng chế 3.5

<210> 1
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 1

Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Gln Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile
1 5 10 15

Thr

<210> 2
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 2

agttcctgca tgggcggcat gaaccagagg cccatcctca ccatcatcac a
51

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 3

Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile
1 5 10 15

Thr

<210> 4
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 4
agttcctgca tgggcggcat gaattggagg cccatcctca ccatcatcac a
51

<210> 5
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 5

Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Cys Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 6
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 6
ctgggacgga acagctttga ggtgtgtgtt tgtgcctgtc ctgggagaga c
51

<210> 7
<211> 17
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 7

Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Leu Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 8
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 8
ctgggacgga acagctttga ggtgcttgtt tgtgcctgtc ctgggagaga c
51

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 9

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

Thr

<210> 10
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 10
atgtgtaaca gttcctgcat gggcagcatg aaccggaggc ccatcctcac c
51

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 11

Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser
1 5 10 15

Asp

<210> 12
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 12
tttcgacata gtgtggtggt gccctgtgag ccgcctgagg ttggctctga c
51

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 13

Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Trp Arg Thr Glu Glu Glu Asn Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 14
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 14
gtttgtgcct gtcctgggag agattggcgc acagaggaag agaatctccg c
51

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 15

Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Cys Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 16
<211> 51

<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 16
tttgtgcaag gcaaagactg gggatgcaag aaattcatcc gtagagattt t
51

<210> 17
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 17

Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Ile Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 18
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 18
tttgtgcaag gcaaagactg gggaatcaag aaattcatcc gtagagattt t
51

<210> 19
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 19

Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 20
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 20
tttgtgcaag gcaaagactg gggattaaag aaattcatcc gtagagattt t
51

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 21

Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Ser Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 22
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 22
tttgtgcaag gcaaagactg gggatccaag aaattcatcc gtagagattt t
51

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 23

Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 24
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 24
tttgtgcaag gcaaagactg gggagtcaag aaattcatcc gtagagattt t
51

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 25

Tyr Arg Phe Val Gln Gly Lys Asp Cys Gly Phe Lys Lys Phe Ile Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 26
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 26
tataggtttg tgcaaggcaa agactgtgga ttcaagaaat tcatccgtag a
51

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 27

Tyr Arg Phe Val Gln Gly Lys Asp Gly Gly Phe Lys Lys Phe Ile Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 28
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 28
tataggtttg tgcaaggcaa agacggggga ttcaagaaat tcatccgtag a
51

<210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 29

Tyr Arg Phe Val Gln Gly Lys Asp Leu Gly Phe Lys Lys Phe Ile Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 30
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 30
tataggtttg tgcaaggcaa agactgggga ttcaagaaat tcatccgtag a
51

<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 31

Tyr Arg Phe Val Gln Gly Lys Asp Arg Gly Phe Lys Lys Phe Ile Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 32
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 32
tataggtttg tgcaaggcaa agaccgggga ttcaagaaat tcatccgtag a
51

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 33

Tyr Arg Phe Val Gln Gly Lys Asp Ser Gly Phe Lys Lys Phe Ile Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 34
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 34
tataggtttg tgcaaggcaa agactcggga ttcaagaaat tcatccgtag a
51

<210> 35
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 35

Tyr Pro Val Gly Tyr Glu Ala Thr His Ile Tyr Trp Ser Leu Arg Thr
1 5 10 15

Asn

<210> 36
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 36
tatcccgtgg gctacgaggc cacgcacatc tattggagcc tccgcaccaa c
51

<210> 37
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 37

Met Phe Glu Asn Gly Cys Tyr Leu Cys Arg Gln Lys Arg Phe Lys Cys
1 5 10 15

Glu

<210> 38
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 38
atgttcgaga acggctgcta cttgtgccgc cagaagcgct tcaagtgcga g
51

<210> 39
<211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 39

Gly Lys Gly Ser Tyr Trp Thr Leu Gln Pro Asp Ser Gly Asn Met Phe
1 5 10 15

Glu

<210> 40
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 40
ggcaagggct cctactggac gctgcagccg gactccggca acatgttcga g
51

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 41

Gly Lys Gly Ser Tyr Trp Thr Leu Leu Pro Asp Ser Gly Asn Met Phe
1 5 10 15

Glu

<210> 42
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 42
ggcaagggct cctactggac gctgctcccg gactccggca acatgttcga g
51

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 43

Gly Lys Gly Ser Tyr Trp Thr Leu Asn Pro Asp Ser Gly Asn Met Phe
1 5 10 15

Glu

<210> 44
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 44
ggcaagggct cctactggac gctgaacccg gactccggca acatgttcga g
51

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 45

Gly Lys Gly Ser Tyr Trp Thr Leu Tyr Pro Asp Ser Gly Asn Met Phe
1 5 10 15

Glu

<210> 46
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 46
ggcaagggct cctactggac gctgtacccg gactccggca acatgttcga g
51

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 47

Cys Tyr Leu Arg Arg Gln Lys Arg Cys Lys Cys Glu Lys Gln Pro Gly
1 5 10 15

Ala

<210> 48

<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 48
tgctacttgc gccgccagaa gcgctgcaag tgcgagaagc agccgggggc c
51

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 49

Cys Tyr Leu Arg Arg Gln Lys Arg Ser Lys Cys Glu Lys Gln Pro Gly
1 5 10 15

Ala

<210> 50
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 50
tgctacttgc gccgccagaa gcgctccaag tgcgagaagc agccgggggc c
51

<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 51

Ile Arg His Ser Leu Ser Phe Asn Gly Cys Phe Val Lys Val Ala Arg
1 5 10 15

Ser

<210> 52
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 52
atccgccact cgctgtcctt caatggctgc ttcgtcaagg tggcacgctc c
51

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 53

Ile Arg His Ser Leu Ser Phe Asn Asn Cys Phe Val Lys Val Ala Arg
1 5 10 15

Ser

<210> 54
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 54
atccgccact cgctgtcctt caataactgc ttcgtcaagg tggcacgctc c
51

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 55

Gln Gln Arg Trp Gln Asn Ser Ile Cys His Ser Leu Ser Phe Asn Asp
1 5 10 15

Cys

<210> 56
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 56
cagcagcgct ggcagaactc catctgccac tcgctgtcct tcaatgactg c
51

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 57

Gln Gln Arg Trp Gln Asn Ser Ile Ser His Ser Leu Ser Phe Asn Asp
1 5 10 15

Cys

<210> 58
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 58
cagcagcgct ggcagaactc catcagccac tcgctgtcct tcaatgactg c
51

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 59

Thr Leu His Pro Asp Ser Gly Asn Lys Phe Glu Asn Gly Cys Tyr Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 60
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 60
acgctgcacc cggactccgg caacaagttc gagaacggct gctacttgcg c
51

<210> 61
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 61

Thr Leu His Pro Asp Ser Gly Asn Arg Phe Glu Asn Gly Cys Tyr Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 62
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 62
acgctgcacc cggactccgg caacaggttc gagaacggct gctacttgcg c
51

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 63

Cys His Lys Lys Asn Phe Leu His Trp Asp Ile Lys Cys Ser Asn Ile
1 5 10 15

Leu

<210> 64
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 64
tgtcacaaaa agaatttcct gcattgggat attaagtgtt ctaacatttt g
51

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 65

Ile His Cys Lys Ala Gly Lys Gly Gln Thr Gly Val Met Ile Cys Ala
1 5 10 15

Tyr

<210> 66
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 66
attcactgta aagctggaaa gggacaaact ggtgtaatga tatgtgcata t
51

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 67

Trp Leu Ser Glu Asp Asp Asn His Phe Ala Ala Ile His Cys Lys Ala
1 5 10 15

Gly

<210> 68
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 68
tggctaagtg aagatgacaa tcattttgca gcaattcact gtaaagctgg a
51

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 69

Gly Leu Gly Asp Arg His Val Gln Ser Ile Leu Ile Asn Glu Gln Ser
1 5 10 15

Ala

<210> 70
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 70
ggacttggtg atagacatgt acagagtatc ttgataaatg agcagtcagc a
51

<210> 71

<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 71

Gly Leu Gly Asp Arg His Val Gln Lys Ile Leu Ile Asn Glu Gln Ser
1 5 10 15

Ala

<210> 72
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 72
ggacttggtg atagacatgt acagaaaatc ttgataaatg agcagtcagc a
51

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 73

Asn Ile Asn Ile Gly Pro Gly Asp Ser Glu Trp Phe Val Val Pro Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 74
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 74
aacataaata ttggcccagg tgactctgaa tggtttgttg ttcctgaagg t
51

<210> 75
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 75

Asn Ile Asn Ile Gly Pro Gly Asp Tyr Glu Trp Phe Val Val Pro Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 76
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 76
aacataaata ttggcccagg tgactatgaa tggtttgttg ttcctgaagg t
51

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 77

Phe Met Lys Gln Met Asn Asp Ala Arg His Gly Gly Trp Thr Thr Lys
1 5 10 15

Met

<210> 78
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 78
ttcatgaaac aaatgaatga tgcacgtcat ggtggctgga caacaaaaat g
51

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 79

Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr Lys Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ser

<210> 80
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 80
cgagatcctc tctctgaaat cactaagcag gagaaagatt ttctatggag t
51

<210> 81
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 81

Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr Gly Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ser

<210> 82
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 82
cgagatcctc tctctgaaat cactgggcag gagaaagatt ttctatggag t
51

<210> 83
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 83

Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr Ala Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ser

<210> 84
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 84

cgagatcctc tctctgaaat cactgcgcag gagaaagatt ttctatggag t
51

<210> 85
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 85

Ser Gly Ile His Ser Gly Ala Thr Ala Thr Ala Pro Ser Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys

<210> 86
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 86
tctggaatcc attctggtgc cactgccaca gctccttctc tgagtggtaa a
51

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 87

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

Thr

<210> 88
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 88
cactggcagc aacagtctta cctggcctct ggaatccatt ctggtgccac t
51

<210> 89
<211> 17
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 89

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

Thr

<210> 90
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 90
cactggcagc aacagtctta cctgcactct ggaatccatt ctggtgccac t
51

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 91

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

Thr

<210> 92
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 92
cactggcagc aacagtctta cctggtctct ggaatccatt ctggtgccac t
51

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 93

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

Thr

<210> 94
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 94
cactggcagc aacagtctta cctgtactct ggaatccatt ctggtgccac t
51

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 95

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro
1 5 10 15

Ser

<210> 96
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 96
tcttacctgg actctggaat ccatgctggt gccactacca cagctccttc t
51

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 97

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Cys Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro
1 5 10 15

Ser

<210> 98
<211> 51

<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 98
tcttacctgg actctggaat ccattgtggt gccactacca cagctccttc t
51

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 99

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Phe Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro
1 5 10 15

Ser

<210> 100
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 100
tcttacctgg actctggaat ccattttggt gccactacca cagctccttc t
51

<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 101

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Tyr Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro
1 5 10 15

Ser

<210> 102
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 102
tcttacctgg actctggaat ccattatggt gccactacca cagctccttc t
51

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 103

Ser Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro Cys Leu Ser Gly Lys Gly Asn Pro
1 5 10 15

Glu

<210> 104
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 104
tctggtgcca ctaccacagc tccttgtctg agtggtaaag gcaatcctga g
51

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 105

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

Glu

<210> 106
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 106
tctggtgcca ctaccacagc tccttttctg agtggtaaag gcaatcctga g
51

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 107

Ser Gly Ala Thr Thr Thr Ala Pro Pro Leu Ser Gly Lys Gly Asn Pro
1 5 10 15

Glu

<210> 108
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 108
tctggtgcca ctaccacagc tcctcctctg agtggtaaag gcaatcctga g
51

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 109

Tyr Val Pro Ser Glu Asp Tyr Tyr Lys Pro Ser Pro Tyr Asp Asp Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 110
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 110
tacgtgccca gtgaggacta ctacaagccc tcaccgtatg atgacctcac c
51

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 111

Ile Arg Lys Arg Leu Lys Leu Cys Thr Asp Phe Lys Arg Thr Gly Met
1 5 10 15

Asp

<210> 112
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 112
atccggaaga ggctaaagct ctgcactgac ttcaaacgca cagggatgga t
51

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 113

Val Asp Gly Ala Val Phe Ala Val Phe Lys Ala Val Phe Val Leu Gly
1 5 10 15

Asp

<210> 114
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 114
gtggatggag ccgtgtttgc tgttttcaag gctgtgtttg tacttgggga t
51

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 115

Ile Val Asp Gly Ala Val Phe Ala Gly Leu Lys Ala Val Phe Val Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 116
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 116
atcgtggatg gagccgtgtt tgctggtctc aaggctgtgt ttgtacttgg g
51

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 117

Ile Val Asp Gly Ala Val Phe Ala Leu Leu Lys Ala Val Phe Val Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 118
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 118
atcgtggatg gagccgtgtt tgctcttctc aaggctgtgt ttgtacttgg g
51

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 119

Thr His Thr Ala Asn Glu Arg Arg Trp Arg Gly Glu Met Arg Asp Leu
1 5 10 15

Phe

<210> 120
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 120
acacacactg ccaatgagcg gcggtggcgt ggtgaaatga gggatctctt t
51

<210> 121
<211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 121

Gly Arg Phe Ser Lys Val Ser Ser Arg Ala Pro Met Glu Gly Gly Glu
1 5 10 15

Glu

<210> 122
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 122
gggaggttca gcaaggtgtc tagtcgagct cccatggagg gtggggaaga a
51

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 123

Gly Lys Thr Glu Asp Leu Gly Cys Arg Tyr Lys Leu Phe Ser Arg Val
1 5 10 15

Pro

<210> 124
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 124
ggaaagacag aagaccttgg ttgcaggtac aagttattta gtcgtgtgcc a
51

<210> 125
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 125

Met Asn His His Gln Gln Gln Gln Gln Gln Lys Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 36
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 126
atgaaccacc accagcagca gcagcagcag aaagcg
36

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 127

His Gly Leu Val Asp Glu Gln Gln Glu Val Arg Thr Ile Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 128
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 128
catggtcttg tggatgagca gcaggaagtt cggaccatca gtgctttggc c
51

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 129

Val Cys Arg His Gly Asp Arg Cys Phe Arg Leu His Asn Lys Pro Thr
1 5 10 15

Phe

<210> 130
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 130
gcatgtcgtc atggagacag gtgctttcgg ttgcacaata aaccgacgtt t
51

<210> 131
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 131

Ser Cys Thr Thr Pro Gln Cys Lys Cys Leu Leu Ala Lys Cys Cys Val
1 5 10 15

Asp

<210> 132
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 132
agttgtacta caccgcaatg caaatgcctg cttgcaaaat gttgtgttga t
51

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 133

Ser Ile Leu Ser Lys Gln Val Gln His Lys Pro Lys Thr Gly Arg Ser
1 5 10 15

Leu

<210> 134
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 134
tccatattat ctaaacaggt tcaacataaa ccaaaaactg gtcgaagttt a
51

<210> 135
<211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 135

Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Ala Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp
1 5 10 15

His

<210> 136
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 136
caaagaattg gatctggatc atttgcaaca gtctacaagg gaaagtggca t
51

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 137

Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Glu Ser Arg Trp Ser Gly Ser His
1 5 10 15

Gln

<210> 138
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 138
ggtgattttg gtctagctac agtggaatct cgatggagtg ggtcccatca g
51

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 139

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

Ala

<210> 140
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 140
caagccaacc ttcgacatct ctgctgcatc tgtgggaatt cttttagagc t
51

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 141

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

Ala

<210> 142
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 142
caagccaacc ttcgacatct ctgccacatc tgtgggaatt cttttagagc t
51

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 143

Asp Arg Cys Leu Lys Lys Val Ser Lys Gly Val Glu Gln Phe Glu Asp
1 5 10 15

Ile

<210> 144

<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 144
gatcgctgcc tcaagaaggt gtccaagggc gtggagcagt ttgaagatat t
51

<210> 145
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 145

Ile Lys Thr Trp Val Ala Ser Asn Lys Ile Lys Asp Lys Arg Gln Leu
1 5 10 15

Ile

<210> 146
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 146
atcaagacat gggtagcgtc caacaagatc aaggacaaga ggcagcttat a
51

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 147

Gln Lys Phe Asp Glu Ala Leu Arg Lys Ser Trp Thr Thr Lys Val Asn
1 5 10 15

Trp

<210> 148
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 148
caaaaatttg atgaggcgct caggaaaagc tggactacta aagtgaactg g
51

<210> 149
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 149

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly Cys His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

Arg

<210> 150
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 150
tgggtaaaac ctatcatcat aggttgtcat gcttatgggg atcaatacag a
51

<210> 151
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 151

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly Gly His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

Arg

<210> 152
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 152
tgggtaaaac ctatcatcat aggtggtcat gcttatgggg atcaatacag a
51

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 153

Trp Val Lys Pro Ile Ile Ile Gly His His Ala Tyr Gly Asp Gln Tyr
1 5 10 15

Arg

<210> 154
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 154
tgggtaaaac ctatcatcat aggtcatcat gcttatgggg atcaatacag a
51

<210> 155
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 155

Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 156
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 156
tataagctgg tggtggtggg cgccgacggt gtgggcaaga gtgcgctgac c
51

<210> 157
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 157

Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Arg Gly Val Gly Lys Ser Ala Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 158
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 158
tataagctgg tggtggtggg cgcccgcggt gtgggcaaga gtgcgctgac c
51

<210> 159
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 159

Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Lys Glu Glu Tyr Ser Ala Met Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 160
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 160
ttggacatcc tggataccgc cggaaaggag gagtacagcg ccatgcggga c
51

<210> 161
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 161

Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Leu Glu Glu Tyr Ser Ala Met Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 162
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 162
ttggacatcc tggataccgc cggcctggag gagtacagcg ccatgcggga c
51

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 163

Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Arg Glu Glu Tyr Ser Ala Met Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 164
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 164
ttggacatcc tggataccgc cggccgggag gagtacagcg ccatgcggga c
51

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 165

Glu Gly Trp Leu His Lys Arg Gly Lys Tyr Ile Lys Thr Trp Arg Pro
1 5 10 15

Arg

<210> 166
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 166
gagggttggc tgcacaaacg agggaagtac atcaagacct ggcggccacg c
51

<210> 167

<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 167

Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser
1 5 10 15

His

<210> 168
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 168
attgcgagag agctgcatca gttcgctttt gacctgctaa tcaagtcaca c
51

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 169

Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Gly Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser
1 5 10 15

His

<210> 170
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 170
attgcgagag agctgcatca gttcggtttt gacctgctaa tcaagtcaca c
51

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 171

Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly

1 5 10 15

Glu

<210> 172
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 172
cagcccgact cctttgcagc cttgcactct agcctcaatg aactgggaga g
51

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 173

Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser Leu Met Gly Leu Met Val Phe Ala
1 5 10 15

Met

<210> 174
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 174
cagatggctg tcattcagta ctccttgatg gggctcatgg tgtttgccat g
51

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 175

Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser Phe Met Gly Leu Met Val Phe Ala
1 5 10 15

Met

<210> 176
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 176
cagatggctg tcattcagta ctcctttatg gggctcatgg tgtttgccat g
51

<210> 177
<211> 68
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 177

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser
20 25 30

Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro
35 40 45

Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr
50 55 60

Ser Ala Phe Thr
65

<210> 178
<211> 204
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 178
cagaacctgc agaatggagg ggggagcagg tcttcagcca cactgccggg gcggcggcgg
60

cggcggtggc tgcggcggcg gcggcagcca atatcagtag ctcctgcggg gccccctcgc
120

cgaccaaacc aaaaaccaaa cccacctggc ggtgcgaggt gtgtgattat gagaccaacg
180

tggccaggaa cctccgcatt caca
204

<210> 179

<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 179

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Gly Ala Gly Leu Gln Pro His Cys
1 5 10 15

Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Tyr
20 25 30

Gln

<210> 180
<211> 102
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 180
cagaacctgc agaatggagg gggggggagca ggtcttcagc cacactgccg gggcggcggc
60

ggcggcggtg gctgcggcgg cggcggcagc caatatcagt ag
102

<210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 181

Asn Gln Glu Lys Glu Ala Glu Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 182
<211> 33
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 182
aaccaagaga aagaggcaga aaaaaactat tga
33

<210> 183
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 183

Asp Ala Ala Val Ser Pro Arg Gly Leu Gln His Arg Gln Gly Arg Gly
1 5 10 15

Asn Leu Gly Trp Trp Gln Ser Pro Leu Arg Lys Val Arg Val Pro Lys
20 25 30

Arg Arg Met Val Tyr His Pro Ser
35 40

<210> 184
<211> 123
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 184
gatgctgctg tcagtcccag ggggctgcag cacaggcagg ggagagggaa tctggggtgg
60

tggcagtctc ccctgagaaa agtgagagtc cccaaaagga ggatggttta tcatcccagt
120

tga
123

<210> 185
<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 185

Phe Val Val Ser Val Val Lys Lys Asn Arg Thr Cys Pro Phe Arg Leu
1 5 10 15

Phe Val Arg Arg Met Leu Gln Phe Thr Gly Asn Lys Val Leu Asp Arg
20 25 30

Pro

<210> 186
<211> 102
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 186
tttgtcgttt ctgttgtgaa aaaaaacagg acttgcccct ttcgtctatt tgtcagacga
60

atgttacaat ttactggcaa taaagttttg gatagacctt aa
102

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 187

Arg Ser Arg Arg Ser Ala Ile Lys Arg
1 5

<210> 188
<211> 32
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 188
agaagcagaa gatcggctat aaaaagataa tg
32

<210> 189
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 189

Ser Ile Ile Val Gln Glu Arg Glu Arg Ala Glu Arg Arg Val Arg Arg
1 5 10 15

Gly Gln Val Met Glu Ile Val Asp
20

<210> 190
<211> 75
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 190
agtataattg tacaagagag agagagagca gagagaaggg tcagaagagg ccaagtgatg
60

gaaatagtgg attaa
75

<210> 191
<211> 34
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 191

Asn Asn Leu Val Thr Glu Lys Lys His Arg Asn Val Gln Cys His Asp
1 5 10 15

Ala Val Glu Glu Asn Gly Gln Ser Ser Phe Ile Thr Ser Pro Ile Leu
20 25 30

His Ser

<210> 192
<211> 107
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 192
aataacttgg tcacagaaaa aaaacacaga aatgtgcaat gtcatgatgc agttgaggaa
60

aatggccaat catcctttat tacatcgcca atattacaca gctgaaa
107

<210> 193
<211> 48
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 193

His Pro Gln Arg Lys Arg Arg Gly Val Pro Pro Ser Pro Pro Leu Ala
1 5 10 15

Leu Gly Pro Arg Met Gln Leu Cys Thr Gln Leu Ala Arg Phe Phe Pro
20 25 30

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

<210> 194
<211> 149
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 194
cacccacaga ggaaaaggcg gggggtccct ccgagcccac ccctggctct cggccccagg
60

atgcaactgt gcacccagct tgccagattt ttccccatta cacccccagt gtggcatatc
120

cttggtcccc agaggcacac cccttgatc
149

<210> 195
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 195

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

Pro Pro Val Pro Thr Cys Ser Pro Arg Thr Leu Arg Cys Leu Pro
20 25 30

<210> 196
<211> 98
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 196
gccagccggc accatctgtg gggggcaaca gcgggcaccc ccgcaccacc ccccgtgccc
60

acctgttcac ccaggaccct gcgatgcctc ccctgacc
98

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 197

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Gly Pro Ser Pro Gln Gly Gly
1 5 10

<210> 198
<211> 44
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 198
gggcctgggg aggctggggg cccctcaccc caaggcgggt gagc
44

<210> 199

<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 199

Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ser Gly Glu Ala Pro Thr Ser Pro Ser Ala
1 5 10 15

Leu Arg Thr

<210> 200
<211> 62
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 200
ggcgggggggc ccagcggctc aggggaggct cccacttctc cttcagccct gaggacatga
60

aa
62

<210> 201
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 201

Gly Asn Pro Asp Val Pro Pro Pro Val Leu Phe Lys Ala Asp Gln Ser
1 5 10 15

Glu Ser Ser Leu Ser Ser Gly
20

<210> 202
<211> 72
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 202
ggaaatccag atgtcccacc ccccgtcctc ttcaaggcag atcagagcga gagttctttg
60

tcaagtgggt ag
72

<210> 203
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 203

Ala Phe Cys Tyr Cys Gly Glu Lys Val Pro
1 5 10

<210> 204
<211> 35
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 204
gctttttgtt actgtgggga aaaagttcct tagga
35

<210> 205
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 205

Thr Leu His Pro Asp Ser Gly Asn Gly Cys Tyr Leu Arg Arg Gln Lys
1 5 10 15

<210> 206
<211> 50
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 206
acgctgcacc cggactccgg caacggctgc tacttgcgcc gccagaagcg
50

<210> 207
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 207

Leu His Pro Asp Ser Gly Asn Met Tyr Gly Cys Tyr Leu Arg Arg Gln
1 5 10 15

<210> 208
<211> 53
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 208

acgctgcacc cggactccgg caacatgtac ggctgctact tgcgccgcca gaa
53

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 209

Leu His Pro Asp Ser Gly Asn Met Cys Cys Tyr Leu Arg Arg Gln Lys
1 5 10 15

Arg

<210> 210
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 210
ctgcacccgg actccggcaa catgtgctgc tacttgcgcc gccagaagcg c
51

<210> 211
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 211

Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala
1 5 10 15

<210> 212
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 212
tgcggggcct ctgcctgtga tgtctccctc attgctatgg acagtgct
48

<210> 213
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 213

Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys
1 5 10 15

<210> 214
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 214
accgaataca accagaaatt acaagtgaat caatttagtg aatccaaa
48

<210> 215
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 215

Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu
1 5 10 15

Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln
20

<210> 216
<211> 72
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 216
acagaaattt catgttgcac cctgagcagt gaggagaatg aataccttcc aagaccagag
60

tggcagctcc ag
72

<210> 217
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 217

Gly Leu Val Ser Phe Gly Glu His Phe Cys Leu Pro Cys Ala Leu Cys
1 5 10 15

<210> 218
<211> 50
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 218
gggctggtgt ccttcgggga gcacttttgt ctgccctgcg ccctctgcca
50

<210> 219
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 219

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu
1 5 10 15

<210> 220
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 220
aacagcaaga tggctttgaa ctcagaagcc ttatcagttg tgagtgag
48

<210> 221
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 221

Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu
1 5 10

<210> 222
<211> 42
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 222
tgtgaggagc gcggcgcggc aggaagcctt atcagttgtg ag
42

<210> 223
<211> 69
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 223

Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro
1 5 10 15

Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala
20 25 30

Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln
35 40 45

Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly
50 55 60

Thr Ala Ala Ile Arg
65

<210> 224
<211> 207
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 224
ctgtggttcc agagcagtga gctgtccccg acgggagcgc catggcccag ccgccgcccg
60

acgtggaggg ggacgactgt ctccccgcgt accgccacct cttctgcccg gacctgctgc
120

gggacaaagt ggccttcatc acaggaggcg gctctgggat tgggttccgg attgctgaga
180

ttttcatgcg gcacggctgc catacgg
207

<210> 225
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 225

Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg Arg Phe Ser Trp Asp His His
1 5 10 15

Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala
20 25 30

Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys
35 40 45

Leu Ala Arg Thr Ala His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln

50 55 60

Pro Gln Leu His Cys Thr
65 70

<210> 226
<211> 210
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 226
tgggggatgg agttggcagc gtctcggagg ttctcctggg accaccactc cgccgggggg
60

ccgcccagag tgccaagcgt ccgatccggc gccgcccaag tgcagcccaa ggacccgctc
120

ccgctccgca ccctggcagg ctgcctagcc aggactgcgc acctgcgccc tggggcggag
180

tccttacccc aaccccagct tcactgcaca
210

<210> 227
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 227

Lys Glu Gln Ile Leu Ala Val Ala Ser Leu Val Ser Ser Gln Ser Ile
1 5 10 15

His Pro Ser Trp Gly Gln Ser Pro Leu Ser Arg Ile
20 25

<210> 228
<211> 84
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 228
aaggaacaga ttttagctgt ggccagtctc gtttcctctc agtccatcca cccttcatgg
60

ggccagagcc ctctctccag aatc
84

<210> 229
<211> 14
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 229

Leu Glu Leu Glu Leu Ser Glu Gly Val Cys Phe Arg Leu Arg
1 5 10

<210> 230
<211> 42
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 230
ctggagctgg agctgtcgga aggagtctgc ttcagattaa ga
42

<210> 231
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 231

Gln Gln Leu Arg Ile Phe Cys Ala Ala Met Ala Ser Asn Glu Asp Phe
1 5 10 15

Ser

<210> 232
<211> 52
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 232
cagcagctaa ggatattttg tgcagccatg gcctccaacg aagatttctc ca
52

<210> 233
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 233

Asp Gly Phe Ser Gly Ser Leu Phe Ala Val Val Thr Arg Arg Cys Tyr
1 5 10 15

Phe Leu Lys Trp Arg Thr Ile Phe Pro Gln Ser Leu Met Trp Leu
20 25 30

<210> 234
<211> 93
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 234
gacgggttta gcggcagcct cttcgcagtt gtcaccagac gctgttactt cctaaaatgg
60

cggacaatct tcccacagag tttgatgtgg tta
93

<210> 235
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 235

Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro
1 5 10 15

<210> 236
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 236
aaaatgcact tctccctcaa ggagcaccca ccgccccctt gcccgcct
48

<210> 237
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 237

Asp Leu Arg Arg Val Ala Thr Tyr Cys Ala Pro Leu Pro Ser Ser Trp
1 5 10 15

Arg Pro Gly Thr Gly Thr Thr Ile Pro Pro Arg Met Arg Ser Cys
20 25 30

<210> 238
<211> 93
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 238

gatctgcgcc gggtcgccac atactgcgct cctttaccct catcgtggag gcctgggact
60

gggacaacga taccaccccg aatgaggagc tgc
93

<210> 239
<211> 48
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 239

Leu Gln Glu Arg Met Glu Leu Leu Ala Cys Gly Ala Glu Arg Gly Ala
1 5 10 15

Gly Gly Trp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Arg Arg Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Leu Ala Asp Phe Ala Gly Gly Arg Gly
35 40 45

<210> 240
<211> 144
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 240
ttgcaggagc ggatggagtt gcttgcctgc ggagccgagc gcggggccgg cggctggggg
60

ggaggcggtg gcggcggcgg cggcgaccga agaggaggag gaggaagcgc gccagctctt
120

gcagactttg caggcggccg aggg
144

<210> 241
<211> 47
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 241

Leu Thr Phe Leu Asp Phe Ile Gln Val Thr Leu Arg Val Met Ser Gly
1 5 10 15

Ser Gln Met Glu Asn Gly Ser Ser Tyr Phe Phe Lys Pro Phe Ser Trp
20 25 30

Gly Leu Gly Val Gly Leu Ser Ala Trp Leu Cys Val Met Leu Thr
35 40 45

<210> 242
<211> 141
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 242
ctgacgtttt tagatttcat ccaggtaacg ttgagagtaa tgtcaggatc tcaaatggaa
60

aacggaagtt cctatttttt caagcccttt tcatggggtc tgggggtggg actctcggcc
120

tggctgtgtg taatgttaac t
141

<210> 243
<211> 51
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 243

Phe Met Ile Gly Glu Leu Val Gly Glu Leu Cys Cys Gln Leu Thr Phe
1 5 10 15

Arg Leu Pro Phe Leu Glu Ser Leu Cys Gln Ala Val Val Thr Gln Ala
20 25 30

Leu Arg Phe Asn Pro Ser Phe Gln Glu Val Cys Ile Tyr Gln Asp Thr
35 40 45

Asp Leu Met
50

<210> 244
<211> 153
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 244
ttcatgattg gagaacttgt aggtgagttg tgttgccaac tcactttccg tttacctttc
60

ctcgagagtc tttgtcaagc tgtagttaca caggctttga ggtttaaccc atcttttcag
120

gaagtttgta tttatcaaga cactgatctc atg
153

<210> 245
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 245

Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu
1 5 10 15

<210> 246
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 246
gttgctatga tggttcctga tagacaggtt cattatgact ttggattg
48

<210> 247
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 247

Trp Cys Pro Leu Asp Leu Arg Leu Gly Ser Thr Gly Cys Leu Thr Cys
1 5 10 15

Arg His His Gln Thr Ser His Glu
20

<210> 248
<211> 72
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 248
tggtgtccgc tggatcttag actcggttcc actggatgtc tcacatgcag acatcatcaa
60

acgtcacatg ag
72

<210> 249
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 249

Val Val Gly Arg Arg His Glu Thr Ala Pro Gln Pro Leu Leu Val Pro
1 5 10 15

Asp Arg Ala Gly Gly Glu Gly Gly Ala
20 25

<210> 250
<211> 75
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 250
gtcgtgggaa ggcgtcatga aacagctcct caacccctgc tggtgcccga ccgagctggt
60

ggtgaagggg gagca
75

<210> 251
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 251

Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu
1 5 10 15

Cys

<210> 252
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 252
gactactggg ctcaaaagga gaagatcagc atccccagaa cacacctgtg t
51

<210> 253
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 253

Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro
1 5 10 15

Ser Cys

<210> 254
<211> 54
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 254
gactactggg ctcaaaagga gaagggatca tcttcattcc tgcgaccatc ctgt
54

<210> 255
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 255

Leu Val Leu Gly Val Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu
1 5 10

<210> 256
<211> 42
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 256
cttgtacttg gtgtattgag cgggcacagt ggctcacgcc ta
42

<210> 257
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 257

Pro Val Pro Thr Ala Thr Pro Gly Val Arg Ser Val Thr Ser Pro Gln
1 5 10 15

Gly Leu Gly Leu Phe Leu Lys Phe Ile
20 25

<210> 258
<211> 75
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 258

cctgtcccaa ctgctacacc tggggtaaga tcagtgacta gtccccaggg gctgggcctt
60

ttccttaagt ttatt
75

<210> 259
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 259

Lys Glu Asn Asp Val Arg Glu Val Cys Asp Val Tyr Leu Gln Met Gln
1 5 10 15

Ile Phe Phe His Phe Lys Phe Arg Ser Tyr Phe His
20 25

<210> 260
<211> 84
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 260
aaggaaaatg atgtccgtga ggtctgtgat gtgtatttac aaatgcagat cttcttccat
60

tttaagttca gaagttactt tcat
84

<210> 261
<211> 90
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 261

Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro
1 5 10 15

Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro
20 25 30

Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val
35 40 45

Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln
50 55 60

Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro
65 70 75 80

Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala
85 90

<210> 262
<211> 270
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 262
gtgcccttcc gggagctcaa gaaccagaga acagcacaag gggctcctgg gatccaccac
60

gcggcttccc ccgttgctgc caacctctgc gacccggcga gacacgcaca gcacacacgc
120

atcccctgcg gcgctggcca agtgcgtgct ggccgaggtc ccgaagcagg tggtggagta
180

ctacagccac agaggcctgc ccccgagaag cctgggtgtc cctgccggag aggccagccc
240

aggctgcaca ccgtgaagat gtggagggcg
270

<210> 263
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 263

Phe Ala Arg Lys Met Leu Glu Lys Val His Arg Gln His Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser His Asn Ser Gln Glu
20

<210> 264
<211> 66
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 264
tttgctagaa aaatgctgga gaaggtacac agacaacacc tacagctttc ccacaatagc
60

caggaa
66

<210> 265
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 265

Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile
1 5 10

<210> 266
<211> 33
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 266
aagagaagtt ttgctgtcac ggagaggatc atc
33

<210> 267
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 267

Met Phe Leu Arg Lys Glu Gln Gln Val Gly Pro His Ser Phe Ser Met
1 5 10 15

Leu

<210> 268
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 268
atgttcctta gaaaggagca gcaggtgggt ccccacagct tttctatgct t
51

<210> 269
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 269

Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser
1 5 10

<210> 270
<211> 42
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 270
gtgctgcgct ttctggactt aaaggtgaga tacctgcact ct
42

<210> 271
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 271

Gly Asn Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser
1 5 10 15

Gly Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
20 25 30

<210> 272
<211> 96
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 272
ggcaacacca ccctccagca gctgggtgag gcctcccagg cgccctcagg ctccctcatc
60

cctctgaggc tgcctctgct ctgggaagtg aggggc
96

<210> 273
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 273

Gly Leu Asn Leu Asn Thr Asp Arg Pro Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ile
1 5 10 15

Trp Trp Lys Asn Asn Ala Lys Asn Arg
20 25

<210> 274
<211> 75

<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 274
ggactgaact taaatactga tagaccaggt ggttacagct attcaatttg gtggaaaaac
60

aatgccaaga acaga
75

<210> 275
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 275

Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val
1 5 10 15

His Ala Arg Pro Arg His Trp Lys Thr Asp Arg
20 25

<210> 276
<211> 81
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 276
tggaaattcg agatgagcta cacggtgggt ggcccgcctc cccatgttca tgctagaccc
60

aggcattgga aaactgatag a
81

<210> 277
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 277

Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu
1 5 10 15

Trp Arg Pro Thr Arg Asn
20

<210> 278
<211> 66
<212> ADN

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 278
cagtggcagc actaccaccg gtcaggtgag gccgcaggga ctccccctctg gagacccaca
60

agaaac
66

<210> 279
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 279

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

Ser Thr Ser Gln Ile Pro Gln Gly Cys Cys Ile Ile Leu
20 25

<210> 280
<211> 87
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 280
aaggtcctca acgagatcga tgcggtagtt accgtccctc cctccctgtc tacctcccag
60

ataccgcagg gctgctgcat catattg
87

<210> 281
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 281

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

Pro Arg

<210> 282
<211> 54
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 282
gccaatctga aaggcaccct gcaggtgagg agtgggcagg cagtgagtcc acgc
54

<210> 283
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 283

Leu Gln Ala Ala Ala Ser Gly Gln Gly Lys Gln Gly Val Pro Cys Pro
1 5 10 15

Trp Gly Cys Cys Ala Tyr Ala Glu Ser Pro Arg Ala Leu Ile Ser Gly
20 25 30

Asp Ala Pro Ser Gln Val Glu Arg Glu Val Pro Gly Pro Cys Leu Asn
35 40 45

Thr His Ser Leu Ser His Arg Ser Pro Gln Leu Pro Gly Leu Pro His
50 55 60

Pro Lys Gln Pro Ser Val
65 70

<210> 284
<211> 210
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 284
ctccaggcgg ctgcctcggg ccaaggcaag cagggcgtcc cttgtccctg gggttgctgt
60

gcctacgctg agagtccccg ggccctgatt tcgggagatg ctccatcaca ggtggagcgg
120

gaggtgccgg gcccctgcct caacacgcat tctctctccc acagatcccc acagctccca
180

ggccttccac accccaagca gccttctgtt
210

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 285

Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp
1 5

<210> 286
<211> 27
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 286
aaaattcaga ataaaaattg tccagac
27

<210> 287
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 287

Gly Glu Val Glu Leu Ser Glu Gly Gly Glu Gly Gln Arg His Leu Ala
1 5 10 15

Phe Pro Trp Ala Cys Ser Gly Pro Gly Trp Arg Gly Val Cys Cys Ala
20 25 30

Ala Val Glu Pro Ala
35

<210> 288
<211> 111
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 288
ggcgaggtgg agctctcaga gggcggtgag ggccagcggc accttgcatt tccctgggcc
60

tgctctgggc cgggctggag aggggtgtgc tgtgctgctg tggagcctgc t
111

<210> 289
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 289

Ile Glu Met Lys Lys Leu Leu Lys Ser
1 5

<210> 290
<211> 27
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 290
attgaaatga aaaaactgtt aaaaagt
27

<210> 291
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 291

Lys Met Arg Ala Ile Gln Ala Glu Gly Gly His Gly Gln Ala Cys Cys
1 5 10 15

Gly Gly Ala Trp Gly Trp Ala Pro Gly Asp Gly Gly Pro Gln Gly Met
20 25 30

Leu Thr His Thr Leu Pro Thr Leu Gly Phe Gln Ser Ala Trp Thr Trp
35 40 45

Arg Arg Glu Asp Ala Asp Arg Ala Trp Arg Thr Pro Lys Ala Cys Ala
50 55 60

Ser Arg Arg Trp Ser Ile
65 70

<210> 292
<211> 210
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 292
aagatgcggg ccatccaggc cgagggtggg cacgggcagg cctgctgtgg aggggcctgg
60

ggatgggcac cgggggacgg gggcccccag gggatgctca cgcatactct gcccaccctg
120

ggcttccaga gcgcctggac atggagaaga gaagatgcag acagagcctg gaggactccg
180

aaagcctgcg catcaaggag gtggagcata
210

<210> 293
<211> 74
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 293

Leu Leu Glu Pro Phe Arg Arg Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Arg Gly Gly Glu Gly Pro Gly Arg Ser Ile Glu Ala
20 25 30

Ala Pro Ala Thr Pro Leu Pro Cys Cys Arg Lys Asn Pro Cys Arg Pro
35 40 45

Gln Pro Ser Arg Phe Leu Pro Pro Arg Val Leu Leu Val Ile Ile Leu
50 55 60

Pro Lys Leu Asp Cys Pro Lys Leu Gly Phe
65 70

<210> 294
<211> 222
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 294
ctgctggagc ccttccgccg cggtgagccc gggccccgcg ggctgctctc gggaagttcc
60

cgcggagggg aggggcctgg ccgttcgatc gaggctgcac ccgccacacc tttgccctgt
120

tgccgcaaga acccttgtcg gccccagcct tccagatttt tgcctcctag ggtattgtta
180

gtgatcattc ttcccaaact ggattgtcca aaacttgggt tc
222

<210> 295
<211> 65
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 295

Pro Ser Gly Arg Arg Thr Lys Arg Leu Val Thr Leu Arg Ser Gly Cys
1 5 10 15

Ala Ile Gln Cys Trp His Pro Arg Ala Gly Pro Val Pro Ser Ala Leu
20 25 30

Pro His Thr Glu Arg Pro Pro Arg Leu Val Arg Gly Ala Ala Asp Pro
35 40 45

Arg Thr Val Thr Leu Gly Arg Ser Pro Ala Val Met Pro Arg Ala Pro
50 55 60

Ala
65

<210> 296
<211> 195
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 296
ccctcggggc ggagaaccaa acggttagtt accctgcgtt ctggctgcgc catacaatgc
60

tggcatcctc gtgccggccc agttccctca gcgcttcctc acacagagag gcccccaagg
120

cttgtcaggg gagcagcaga tcccaggaca gtgaccctgg gacggagccc tgcagtcatg
180

cctcgggccc ctgcg
195

<210> 297
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 297

Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr
1 5 10 15

Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys
20 25 30

Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg
35 40 45

Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro
50 55 60

Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly
65 70 75 80

Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly
85 90 95

<210> 298
<211> 285
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 298
tgccacctct tcctgcagcc ccaggttggc acccccccc cccacactgc cagtgctcga
60

gcccccagtg gtccacccca ccctcatgaa agttgccctg cagggcgaag acctgcgaga
120

gctgcgcaga catgtgcacg ccgacagcac ggacttcctg gctgtgaaga ggctggtaca
180

gcgcgtgttc ccagcctgca cctgcacctg caccaggccg ccctcggagc aggaaggggc
240

cgtgggtggg gagaggcctg tgcccaagta ccccccctcaa gaggc
285

<210> 299
<211> 45
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 299

Lys Glu Leu Lys Leu Glu Gln Gln Val Gly Gly Gln Gly Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gly Gln Gly Val Arg Gly Gly Phe Val Thr Leu Thr Thr His Thr
20 25 30

Pro Phe Pro Ser Gln Glu Ala Ala Glu Arg Glu Ser Lys
35 40 45

<210> 300
<211> 135
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 300

aaggagctca agctggagca gcaggtgggt gggcagggct tgagaggggt gggccaaggg
60

gtgcgtggcg gcttcgtgac cctcactacc catacccccgt tcccctccca ggaagctgca
120

gagcgggagt ctaaa
135

<210> 301
<211> 175
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 301

Gly Glu Ile Ser Gln Glu Glu Val Pro Pro Ser Arg His Leu Gly Val
1 5 10 15

Ser Trp Gly Ala Gly Val Trp Ala Gly Leu Thr Leu Gly Ala Ser Ala
20 25 30

Pro Pro Asn Ser Ser Phe Pro Ser Gly Ala Glu Leu Gln Pro Val Val
35 40 45

Cys Cys Ile Arg Ser Asp Thr Arg Gln Pro Arg Pro Pro Asp Phe Pro
50 55 60

Gln His Arg Gly Asp Pro Arg Leu Pro Gln Leu Ser Leu Gly Ala Glu
65 70 75 80

Asn Gln Thr Val Ser Tyr Pro Ala Phe Trp Leu Arg His Thr Met Leu
85 90 95

Ala Ser Ser Cys Arg Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ser His Arg Glu
100 105 110

Ala Pro Lys Ala Cys Gln Gly Ser Ser Arg Ser Gln Asp Ser Asp Pro
115 120 125

Gly Thr Glu Pro Cys Ser His Ala Ser Gly Pro Cys Val Thr Ser Thr
130 135 140

Val Ser Ser Pro Gly Leu Leu Pro Gln Arg Leu Leu Pro Leu Ala Leu
145 150 155 160

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

<210> 302
<211> 525
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 302
ggagaaatca gccaggaaga ggtgcctccc tcccgccacc tgggcgtctc atggggtgct
60

ggggtgtggg cgggcctcac cctcggggcc tctgcacccc ctaactctag cttcccctca
120

ggtgctgagc tacagccagt tgtgtgctgc attaggagtg acacaagaca gccccgaccc
180

cccgactttc ctcagcacag gggagatcca cgccttcctc agctctccct cggggcggag
240

aaccaaacgg ttagttaccc tgcgttctgg ctgcgccata caatgctggc atcctcgtgc
300

cggcccagtt ccctcagcgc ttcctcacac agagaggccc ccaaggcttg tcaggggagc
360

agcagatccc aggacagtga ccctgggacg gagccctgca gtcatgcctc gggcccctgc
420

gtaacctcca ctgtctccag cccaggtctc cttcctcaga ggctattgcc tctcgctctg
480

actgggctcc ctgtggagga agatggtttc gagcacgcgg gagcc
525

<210> 303
<211> 56
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 303

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

Leu Cys Ser Leu Ala Ala His Thr Ile Ala Ser Ala Ala Arg Gly Arg
20 25 30

Phe Leu Ser Arg Leu Ser Asn Phe Cys Ala Val Val Lys Ala Ser Arg
35 40 45

Gly Ala Pro Ser Cys Thr Trp Glu
50 55

<210> 304
<211> 168
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 304
gactgcatgc tcagcgagga aggtgggcag gcgcggcggg gtggatccct ctgctcctta
60

gctgcccaca ccattgcctc ggcagcccga ggtcgcttcc tctccaggct ctccaatttc
120

tgtgccgtag ttaaagcgag caggggcgcc ccttcctgca cctgggag
168

<210> 305
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 305

Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly
1 5 10 15

Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly
20 25 30

Ala Gly Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg
35 40

<210> 306
<211> 129
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 306
gaggccttcc agagggccgc tggtgagggc ggcccgggcc gcggtggggc acggcgcggt
60

gccagggtgt tgcagagccc cttttgcagg gcaggagctg gggagtggtt aggacatcag
120

tccctcagg
129

<210> 307
<211> 35

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 307

Pro Glu Pro Arg Arg Leu Ser Pro Gly Glu Pro Arg Gly Arg Pro Arg
1 5 10 15

Lys Gly Trp Gly Ile Trp Gly Leu Cys Gly Ala Arg Val Gly Pro Lys
20 25 30

Ala Trp Arg
35

<210> 308
<211> 105
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 308
cctgagccca ggagactgag cccaggtgag cccaggggggc gaccccggaa gggctggggg
60

atctggggtt tgtgtggagc gcgggtgggg cccaaggctt ggcgg
105

<210> 309
<211> 61
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 309

Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg
1 5 10 15

Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser
20 25 30

Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu
35 40 45

Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile
50 55 60

<210> 310
<211> 183
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 310
gtgcccttcc gggagctcaa gaacgtgagt gtcctggagg ggctccgtca aggccggctt
60

gggggtccct gttcatgtca ctgcccaaga ccttcccagg ccaggctcac gccagtggat
120

gtggcaggtc ccttcttgtg tctgggggat cctgggctgt tccccccagt caagagcagt
180

atc
183

<210> 311
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 311

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

Gly Arg Trp Pro Val Ala Thr Pro Thr Ala Ala Cys Pro Arg Arg Arg
20 25 30

Pro Ser Ser Leu Pro Thr Gly Gly Asp Ser Ala Ser Lys Lys Pro Ile
35 40 45

Ser Arg Arg Ala Pro Trp Gln Pro Trp Ala Cys Pro Gly Arg Ser Val
50 55 60

Asn Ser Ala Ala Pro Arg Ala Trp Cys Pro Pro Ala Thr Thr Pro Arg
65 70 75 80

Thr Gln Ser Pro Ser Arg Asp Leu Arg Pro Arg Cys Leu Ser Ser Trp
85 90 95

Ser Ser

<210> 312
<211> 294
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 312

tttgtgagcc tgactgccat ccagatggca tcgtcggcca ctccctgggg gaggtggcct
60

gtggctacgc cgacggctgc ctgtcccagg aggaggccgt cctcgctgcc tactggaggg
120

gacagtgcat caaagaagcc catctcccgc cgggcgccat ggcagccgtg ggcttgtcct
180

gggaggagtg taaacagcgc tgccccccgg gcgtggtgcc cgcctgccac aactccaagg
240

acacagtcac catctcggga cctcaggccc cggtgtttga gttcgtggag cagc
294

<210> 313
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 313

Pro Val Ala Ile Lys Pro Gly Thr Gly Pro Pro Asn Asn Ser Ser Ile
1 5 10 15

His Gly Gly Ser Lys Arg Ser Glu Asn Ser Tyr Cys Arg Asp Leu Arg
20 25 30

Gly Gln Leu Arg Ala Ile Cys Cys Ser Ser Tyr Ser His Asp Arg His
35 40 45

Thr Thr Glu Glu Arg Gly Ser Arg Gly Arg His Val Trp Arg Ile Arg
50 55 60

Arg Leu His Thr Ser Gly Leu Pro Cys Cys Cys His Ser Gly Pro His
65 70 75 80

Pro Arg Arg Leu Pro Asp Ile Leu Arg Leu Val Thr Ser Thr Lys Thr
85 90 95

Asp His Thr Asn Thr Thr Glu Gly Thr Leu Asp Tyr Leu
100 105

<210> 314
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 314

ccagttgcca ttaaacctgg tacagggccg cccaataact ccagtataca cggtggctcc
60

aaacgttcag agaattccta ctgccgggat ctacggggcc agttacgtgc catttgctgc
120

tccagctaca gccacgatcg ccacactaca gaagaacgcg gcagccgcgg ccgccatgta
180

tggaggatac gcaggctaca tacctcaggc cttccctgct gctgccattc aggtccccat
240

ccccgacgtc taccagacat actgaggctg gtgaccagca cgaagacaga ccacacaaac
300

accactgaag gaacgcttga ctattta
327

<210> 315
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 315

Lys Trp Asn Lys Asn Trp Thr Ala Thr Leu Gly Ala Leu Thr Ile Arg
1 5 10 15

Gly His Lys Leu Leu Cys His Leu Pro His Leu Leu Ser Ser Val Gln
20 25 30

Gln Thr Cys Arg Ser Ser Ser Arg
35 40

<210> 316
<211> 120
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 316
aagtggaaca agaactggac agccacactc ggggctctta caatcagggg tcataagctg
60

ctatgtcacc tacctcacct tctcagctct gtccagcaaa cctgcagaag tagttctaga
120

<210> 317
<211> 50
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 317

Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr
1 5 10 15

Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu
20 25 30

Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala
35 40 45

Ala Val
50

<210> 318
<211> 150
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 318
ttcaagaagt tcgacggccc ttgtggtgag cgcggcggcg ggcgcacggc tcgagctctg
60

tgggcgcgcg gcgacagcgt cctgactcct gccctcgacc cccagacccc tgtcagggcg
120

ccctccctga cccgagccgc agctgccgtg
150

<210> 319
<211> 52
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 319

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

Cys Glu Leu Ser Ser His Pro Ala His Gly Ile Ser Pro Trp Ile Pro
20 25 30

Ser Pro Gly Asn Glu His Phe His Gly Ile Lys Lys Gln Val Lys Ala
35 40 45

Ile Lys Val Glu
50

<210> 320

<211> 156
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 320
gaaaatgcca gcctagtgtt tacaggatcc aacagcccca taccagcctg cgaactgagt
60

agtcacccag ctcatggtat cagtccttgg ataccctcac ctggaaatga acatttccat
120

ggcataaaga agcaagtaaa ggcaataaaa gtagaa
156

<210> 321
<211> 55
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 321

Arg Leu Thr Gln Arg Leu Val Gln Gly Trp Thr Pro Met Glu Asn Arg
1 5 10 15

Trp Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Gln Pro Ala Ser Ser Ser Thr Arg
20 25 30

Trp Thr Thr Cys Arg Ala Ala Cys Leu Leu Thr Lys Trp Thr Ala Gly
35 40 45

Arg Ser Gln Thr Ser Ile Gly
50 55

<210> 322
<211> 165
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 322
cggctgacgc aacggctggt ccagggctgg accccaatgg agaacaggtg gtgtggcagg
60

cgagcgggtg ggcagcccgc atcatccagc acgagatgga ccacctgcag ggctgcctgt
120

ttattgacaa aatggacagc aggacgttca caaacgtcta ttgga
165

<210> 323
<211> 32
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 323

Glu Asn Ser Gly Asn Ala Ser Arg Trp Leu His Val Pro Ser Ser Ser
1 5 10 15

Asp Asp Trp Leu Gly Trp Lys Lys Ser Ser Ala Ile Thr Ser Asn Ser
20 25 30

<210> 324
<211> 96
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 324
gaaaattcag gcaacgcctc gcgttggctg catgtaccaa gtagttcaga cgattggctc
60

ggatggaaaa aatcttctgc aattacttcc aattcc
96

<210> 325
<211> 59
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 325

Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg
1 5 10 15

Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val
20 25 30

Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro
35 40 45

Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp
50 55

<210> 326
<211> 177
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 326
ggcatggagt gcaccctggg gcaggtgggt gccccgtccc ctcggaggga ggaggacggt
60

tggcgtgggg gccacagccg attcaaggct gatgtaccag caccgcaggg accctgctgg
120

ggtggccaac ctggctctgc ccctcctca gctcctcctg aacagtcatt attagat
177

<210> 327
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 327

Lys Gly Ser Val Glu Arg Arg Ser Val Ser Leu Gly His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Gly Trp Ala Trp Ala Glu Arg Ser Leu Gln Pro Gly Met Thr Thr Ala
20 25 30

Asn Thr Gly Cys Leu Ser Phe His His Arg Gly Cys Leu Leu Pro Val
35 40 45

Leu Pro Lys Leu His Cys Gly Leu Gly Gly Leu Pro Leu Val Arg Ala
50 55 60

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

Lys Gly Leu Leu Thr Val Ala Ser Ala Val Ile Ala Val Leu Trp Gly
85 90 95

Arg Pro Ser Glu Val Thr Gly Glu Asn Glu Ala Gln His Asp
100 105 110

<210> 328
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 328
aaagggagtg tggagaggcg ctcggtgagc ctggggcatc ctgctgaggg ttgggcatgg
60

gcagagagga gcctccagcc aggcatgacc acagccaaca caggctgcct ctcattccac
120

cacagagggt gcctcctccc tgttttgccc aaattacact gtgggctagg tggactacct
180

cttgtcagag ctaaagaaat caagcgagtg cagagggcag gggagagttc gctgcctgtg
240

aagggccttc tcaccgtcgc ttcggctgtc atcgcagtcc tgtggggtag gccaagcgag
300

gtcacaggag aaaatgaggc tcagcatgat
330

<210> 329
<211> 75
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 329

Phe Gly Leu Thr Thr Leu Ala Gly Arg Ser Ser His Gly Thr Ser Gly
1 5 10 15

Leu Arg Ala Ala Thr His Thr Lys Ser Gly Asp Gly Gly Gln Gly Ala
20 25 30

Ala Arg Gln Cys Glu Lys Leu Leu Glu Leu Ala Arg Ala Thr Arg Pro
35 40 45

Trp Gly Arg Ser Thr Ser Ala Ser Ser Arg Trp Thr His Arg Gly Tyr
50 55 60

Met Cys Pro Pro Arg Cys Ala Val Ala Cys Trp
65 70 75

<210> 330
<211> 225
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 330
tttggcctca ccacacttgc aggtagaagc tcccacggga cctcaggact gagggcagcc
60

acacacacca agtctgggga cggtggccag ggggctgcca ggcagtgtga gaagctcctg
120

gagctggccc gggctaccag accctggggg aggagtacgt cagcatcatc caggtggacc
180

catcgcggat acatgtgccc tcctcgctgc gccgtggcgt gctgg
225

<210> 331

<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 331

Ile Ile Asp Ser Asp Lys Ile Met Ala Val Cys Met Gly Cys Leu Leu
1 5 10 15

Thr Arg His Val Gln Cys Gln Ala Met Glu Met Gln Gln
20 25

<210> 332
<211> 87
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 332
attattgaca gcgacaagat aatggcagtg tgcatggggt gcctgctcac acgtcatgtg
60

caatgccagg ccatggagat gcaacag
87

<210> 333
<211> 49
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 333

Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp
1 5 10 15

Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn
20 25 30

Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala
35 40 45

Cys

<210> 334
<211> 147
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 334

gatggccact cctacacatc caaggtgaat tgtttactcc ttcaagatgg gttccatggc
60

tgtgtgagca tcaccggggc agctggaaga agaaacctga gcatcttcct gttcttgatg
120

ctgtgcaaat tggagttcca tgcttgt
147

<210> 335
<211> 70
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 335

Leu Leu Asn Ala Glu Asp Tyr Arg Cys Ala Ile His Ser Lys Glu Ile
1 5 10 15

Tyr Leu Leu Ser Pro Ser Pro His Gln Ala Met Asp Lys Phe Ser Leu
20 25 30

Cys Cys Ile Asn Cys Asn Leu Cys Leu His Val Phe Leu Leu Leu Leu
35 40 45

Phe Phe Gln Asn Lys Asp Val Trp Leu Ile Ser Asn Ile Ile Leu Leu
50 55 60

Trp Ile Tyr Gly Gly Ile
65 70

<210> 336
<211> 210
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 336
ctactaaatg cagaagatta ccggtgtgcc attcattcaa aagagattta tcttctttcc
60

ccctcccccc accaggcaat ggacaagttt tctctctgct gcatcaactg caatctatgt
120

ttacatgtat tccttttact actatttttt caaaacaaag atgtatggct tatttcaaac
180

atcattttac tttggatata tggcggtatt
210

<210> 337

<211> 33
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 337

Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro
1 5 10 15

Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu
20 25 30

Leu

<210> 338
<211> 99
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 338
acaggggca aaagcacctg ctcggctcct ggccctcagt ctctcccctc cactccattc
60

tccacctacc cacagtgggt cattctgatc accgaactg
99

<210> 339
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 339

Val Glu Thr Leu Glu Asn Ala Asn Ser Phe Ser Ser Gly Ile Gln Pro
1 5 10 15

Leu Leu Cys Ser Leu Ile Gly Leu Glu Asn Pro Thr
20 25

<210> 340
<211> 84
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 340
gtggagaccc tggagaatgc caacagcttc tccagcggga tccagccact cctctgttcc
60

ctgattggcc tggagaatcc cacc
84

<210> 341
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 341

Ala Gly Ala Gly Thr Ile Ser Glu Gly Ser Val Leu His Gly Gln Arg
1 5 10 15

Leu Glu Cys Asp Ala Arg Arg Phe Phe Gly Cys Gly Thr Thr Ile Leu
20 25 30

Ala Glu Trp Glu His His
35

<210> 342
<211> 114
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 342
gctggggctg gaacaatttc cgaaggtagt gttctccatg gtcagaggct ggagtgtgat
60

gccagacgtt tttttgggtg tgggactaca atactggcag agtgggagca ccat
114

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 343

Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr
1 5 10 15

Phe

<210> 344
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 344
ggagttccag gagattcaac caggagagca gtgaggagaa tgaatacctt c
51

<210> 345
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 345

His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser
1 5 10 15

Ser Ser Trp Pro
20

<210> 346
<211> 60
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 346
cacgtggtgg gctatggcca ccttgatact tccgggtcat cctcctcctc ctcctggccc
60

<210> 347
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 347

Trp Thr Pro Ile Pro Val Leu Thr Arg Trp Pro Leu Pro His Pro Pro
1 5 10 15

Pro Trp Arg Arg Ala Thr Ser Cys Arg Met Ala Arg Ser Ser Pro Ser
20 25 30

Ala Thr Ser Gly Ser Ser Val Arg Arg Arg Cys Ser Ser Leu Pro Ser
35 40 45

Trp Val Trp Asn Leu Ala Ala Ser Thr Arg Pro Arg Ser Thr Pro Ser
50 55 60

<210> 348
<211> 196
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 348

tggacgccca tcccggtgct cacgagatgg ccactaccac atcctcctcc ctggagaaga
60

gctacaagct gccggatggc caggtcatca ccatcagcaa caagcggttc cagtgtccgg
120

aggcgctgtt ccagccttcc ttcctgggta tggaatcttg cggcatccac gagaccacgt
180

tcaactccat catgaa
196

<210> 349
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 349

Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile
1 5 10 15

<210> 350
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 350
tccctctacc accgggagaa gcagctcatt gctatggaca gtgctatc
48

<210> 351
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 351

Leu His Pro Gln Arg Glu Thr Phe Thr Pro Arg Trp Ser Gly Ala Asn
1 5 10 15

Tyr Trp Lys Leu Ala Phe Pro Val Gly Ala Glu Gly Thr Phe Pro Ala
20 25 30

Ala Ala Thr Gln Arg Gly Val Val Arg Pro Ala
35 40

<210> 352
<211> 131
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 352
cttcatcctc agagggaaac attcactccc cggtggtcgg gcgcgaatta ctggaaattg
60

gcttttcccg ttggggccga aggtaccttc cctgcggcgg cgactcagcg gggtgtcgtt
120

cggccggcgt g
131

<210> 353
<211> 35
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 353

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln
1 5 10 15

Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu Val
20 25 30

Asn Ala Pro
35

<210> 354
<211> 105
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 354
aacagcaaga tggctttgaa ctcattaaac tccattgatg atgcacagtt gacaagaatt
60

gcccctccaa gatctcattg ctgtttctgg gaagtaaacg ctcct
105

<210> 355
<211> 50
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 355

Met Ala Gly Gly Val Leu Arg Arg Leu Leu Cys Arg Glu Pro Asp Arg
1 5 10 15

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

Ile Gly Asp Pro Val Val Leu Pro Gly Ile Gly Gln Cys Tyr Ser Ala
35 40 45

Leu Phe
50

<210> 356
<211> 151
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 356
atggctggag gagtccttcg gcggctgttg tgtcgggagc ctgatcgcga tggggacaaa
60

ggcgcaagtc gagaggaaac tgttgtgcct cttcatattg gcgatcctgt tgtgctccct
120

ggcattgggc agtgttacag tgcactcttc t
151

<210> 357
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 357

Asp Asp Arg Asn Thr Phe Asp Ile Val Trp Trp Cys Pro Met Ser Arg
1 5 10 15

Leu Arg Leu Ala Leu Thr Val Pro Pro Ser Thr Thr Thr Cys Val
20 25 30

Thr Val Pro Ala Trp Ala Ala
35

<210> 358
<211> 120
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 358
gatgacagaa acactttcga catagtgtgg tggtgcccta tgagccgcct gaggttggct
60

ctgactgtac caccatccac tacaactaca tgtgtaacag ttcctgcatg ggcggcatga
120

<210> 359
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 359

Val Gln Pro Ile Ala Arg Glu Leu Tyr Gln Phe Thr Phe Asp Leu Leu
1 5 10 15

Ile

<210> 360
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 360
gtgcagccta ttgcgagaga gctgcatcag ttcacttttg acctgctaat c
51

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 361

Gln Met Ala Val Ile Gln Tyr Ser Cys Met Gly Leu Met Val Phe Ala
1 5 10 15

Met

<210> 362
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 362
cagatggctg tcattcagta ctcctgcatg gggctcatgg tgtttgccat g
51

<210> 363
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 363

Pro Lys Ser Glu Val Arg Ala Lys Cys Lys Phe Ser Ile Leu Asn Ala
1 5 10 15

Lys

<210> 364
<211> 50
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 364
caaagagtga agttcgggca aaattcaaat gctccatcct gaatgccaag
50

<210> 365
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 365

Met Met Ala Glu Ile Ile Ser Val His Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly
1 5 10 15

Lys

<210> 366
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 366
atgatggcag agatcatctc tgtgcacgtg cccaagatcc tttctgggaa a
51

<210> 367
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 367

Leu His Pro Asp Ser Gly Asn Met Val Glu Asn Gly Cys Tyr Leu Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 368
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 368
ctgcacccgg actccggcaa catggtcgag aacggctgct acttgcgccg c
51

<210> 369
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 369

Cys Tyr Leu Arg Arg Gln Lys Arg Leu Lys Cys Glu Lys Gln Pro Gly
1 5 10 15

Ala

<210> 370
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 370
tgctacttgc gccgccagaa gcgcttgaag tgcgagaagc agccgggggc c
51

<210> 371
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 371

Met Phe Glu Asn Gly Cys Tyr Leu Gly Arg Gln Lys Arg Phe Lys Cys
1 5 10 15

Glu

<210> 372
<211> 51
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 372
atgttcgaga acggctgcta cttgggccgc cagaagcgct tcaagtgcga g
51

<210> 373
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 373

Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Glu Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg Val
1 5 10 15

<210> 374
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 374
gactccagtg gtaatctact ggaacggaac agctttgagg tgcgtgtt
48

<210> 375
<211> 61
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 375

Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Phe Phe Arg Met Asn Lys Leu
1 5 10 15

Lys Glu Ser Ser Asp Thr Asn Pro Lys Pro Tyr Cys Met Ala Ala Pro
20 25 30

Met Gly Leu Thr Glu Asn Asn Arg Asn Arg Lys Lys Ser Tyr Arg Glu
35 40 45

Thr Asn Leu Lys Ala Val Ser Trp Pro Leu Asn His Thr
50 55 60

<210> 376
<211> 183
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 376
gtcttcttca aaagagccgc tgaaggattt ttcagaatga acaaattaaa agaatcatca
60

gacactaacc ccaagccata ctgcatggca gcaccaatgg gactgacaga aaacaacaga
120

aataggaaga aatcctacag agaaacaaac ttgaaagctg tctcatggcc tttgaatcat
180

act
183

<210> 377
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 377

Leu Thr Phe Leu Asp Phe Ile Gln Val Thr Leu Arg Val Met Ser
1 5 10 15

<210> 378
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 378

Val Thr Leu Arg Val Met Ser Gly Ser Gln Met Glu Asn Gly Ser
1 5 10 15

<210> 379
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 379

Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys
1 5 10 15

Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
20

<210> 380
<211> 72
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 380
tatgaagcag ggatgactct gggagaaaaa ttccgggttg gcaattgcaa gcatctcaaa
60

atgaccagac cc
72

<210> 381
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 381

Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe
20 25

<210> 382
<211> 84
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 382
tatgaagcag ggatgactct gggaggtaag atacttttct ttctcttcct cctccttcct
60

ctctcccccct tctccctcat tttc
84

<210> 383
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 383

Gly Tyr Leu Arg Met Gln Gly Leu Met Ala Gln Arg Leu Leu Leu Arg
1 5 10 15

<210> 384
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 384
gggtacctga ggatgcaggg actcatggct cagcgacttc ttctgagg
48

<210> 385
<211> 48
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 385

Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp
1 5 10 15

Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn
20 25 30

Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala
35 40 45

<210> 386
<211> 144
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 386
gatggccact cctacacatc caaggtgaat tgtttactcc ttcaagatgg gttccatggc
60

tgtgtgagca tcaccggggc agctggaaga agaaacctga gcatcttcct gttcttgatg
120

ctgtgcaaat tggagttcca tgct
144

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 387

Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met
1 5

<210> 388
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 388

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe
1 5

<210> 389
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 389

Ile Pro Val Leu Thr Arg Trp Pro Leu
1 5

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 390

Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile
1 5

<210> 391
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 391

Phe Pro Val Gly Ala Glu Gly Thr Phe
1 5

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 392

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu
1 5

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 393

Gly Val Leu Arg Arg Leu Leu Cys Arg
1 5

<210> 394
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 394

Cys Pro Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 395

Tyr Gln Phe Thr Phe Asp Leu Leu Ile
1 5

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 396

Ile Gln Tyr Ser Cys Met Gly Leu Met
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 397

Arg Ala Lys Cys Lys Phe Ser Ile Leu
1 5

<210> 398
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 398

His Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 399

Asn Met Val Glu Asn Gly Cys Tyr Leu

1 5

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 400

Tyr Leu Arg Arg Gln Lys Arg Leu Lys
1 5

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 401

Cys Tyr Leu Gly Arg Gln Lys Arg Phe
1 5

<210> 402
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 402

Leu Leu Glu Arg Asn Ser Phe Glu Val
1 5

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 403

Tyr Cys Met Ala Ala Pro Met Gly Leu
1 5

<210> 404
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 404

Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Phe
1 5

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 405

Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys
1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 406

Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 407

Leu Met Ala Gln Arg Leu Leu Leu Arg
1 5

<210> 408
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 408

Ile Val Trp Trp Cys Pro Met Ser Arg
1 5

<210> 409
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 409

Cys Thr Glu Leu Lys Leu Ser Asp Tyr
1 5

<210> 410

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 410

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 411

Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
1 5

<210> 412
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 412

Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 413

Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 414

Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile
1 5

<210> 415
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 415

Ser Gln Met Glu Asn Gly Ser Ser Tyr Phe Phe Lys Pro Phe Ser
1 5 10 15

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 416

Ile Val Thr Asp Phe Ser Val Ile Lys
1 5

<210> 417
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 417

Tyr Phe Phe Lys Pro Phe Ser Trp Gly Leu Gly Val Gly Leu Ser
1 5 10 15

<210> 418
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 418

Phe Met Ile Gly Glu Leu Val Gly Glu Leu Cys Cys Gln Leu Thr
1 5 10 15

<210> 419
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 419

Glu Leu Cys Cys Gln Leu Thr Phe Arg Leu Pro Phe Leu Glu Ser
1 5 10 15

<210> 420
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 420

Arg Leu Pro Phe Leu Glu Ser Leu Cys Gln Ala Val Val Thr Gln
1 5 10 15

<210> 421
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 421

Lys Leu Ser Arg Ala Leu Arg Tyr Tyr
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 422

Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 423

Ile Leu Phe Gln Asn Ile Asp Gly Lys
1 5

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 424

Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 425

Phe Leu Leu Glu Leu Leu Ser Asp Ser
1 5

<210> 426
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 426

Val Thr Phe Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 427
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 427

Thr Asp Ile Val Lys Gln Ser Val
1 5

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 428

Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro
1 5 10

<210> 429
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 429

Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Asn Ile Phe Asn Phe Val
1 5 10

<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 430

Glu Phe Ser Pro Glu Thr Cys Ala Phe Arg Leu Ser
1 5 10

<210> 431
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 431

Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu
1 5

<210> 432
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 432

Lys Lys Asp Leu Glu Leu Ile Leu
1 5

<210> 433
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 433

Lys Leu Gln Lys Asn Cys Leu Leu
1 5

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 434

Ser Ala Leu Ser Gly Asn Ser Trp Val
1 5

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 435

Thr Val Arg Ala Ile Leu Leu
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 436

Gly Ser Leu His Phe His Glu Val Leu Lys
1 5 10

<210> 437
<211> 75
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 437

His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp
1 5 10 15

Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser
20 25 30

Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp
35 40 45

Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro
50 55 60

Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln
65 70 75

<210> 438
<211> 40
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 438

Trp Thr Asp Ile Val Lys Gln Ser Val Ser Thr Asn Cys Ile Ser Ile
1 5 10 15

Lys Lys Gly Ser Tyr Thr Lys Leu Phe Ser Leu Val Phe Leu Ile Phe
20 25 30

Cys Trp Pro Leu Ile Ile Gln Leu
35 40

<210> 439
<211> 144
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 439

Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys
1 5 10 15

Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala
20 25 30

Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr
35 40 45

Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr
50 55 60

Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln
65 70 75 80

Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala
85 90 95

Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys
100 105 110

Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr
115 120 125

Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly
130 135 140

<210> 440
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 440

Leu Arg Tyr Gly Ala Leu Cys Asn Val Ser Arg Ile Ser Tyr Phe Ser
1 5 10 15

Leu Thr Asn Ile Phe Asn Phe Val Ile Lys Ser Leu Thr Ala Ile Phe
20 25 30

Thr Val Lys Phe
35

<210> 441
<211> 295
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 441

Arg Lys Glu Arg Asn Ile Arg Lys Ser Glu Ser Thr Leu Arg Leu Ser
1 5 10 15

Pro Phe Pro Thr Pro Ala Pro Ser Gly Ala Pro Ala Ala Ala Gln Gly
20 25 30

Lys Val Val Arg Val Pro Gly Pro Ala Gly Gly Leu Val Pro Arg Asp
35 40 45

Ala Gly Ala Arg Leu Leu Pro Pro Ala Gly Gly Pro Gly Gly Gly Ala
50 55 60

Ala Ala Gly Glu Gly Arg Ala Gly Arg Gly Arg Phe Pro Ser Ile Thr
65 70 75 80

Glu Pro Arg Pro Arg Asp Leu Pro Pro Arg Val Ala Thr Gly Arg Arg
85 90 95

Ala Gly Gly Arg Arg Lys Gly Ala Gly Gln Gly Val Arg Thr Arg Pro
100 105 110

Leu Pro Ala Ser Trp Pro Gly Gly Arg Gly Pro Phe Arg Lys Gly Pro
115 120 125

Arg Arg Leu Pro Leu Gly Ser Gly Pro Pro Ala Ala Gly Val Gln Arg
130 135 140

Leu Arg Cys Ser His Leu Ser Arg Gly Pro Arg Arg Arg Arg Gly Arg
145 150 155 160

Val Cys Gly Arg Ala Cys Val Ser Pro Pro Leu Pro Pro Arg Pro Pro
165 170 175

Pro Val Gly Leu Ser Ala Glu Asn Leu Ser Trp Leu Ser Ser Gly Leu

180 185 190

Pro Arg Ala Cys Ser Trp Arg Glu Phe Ser Pro Glu Thr Cys Ala Phe
195 200 205

Arg Leu Ser Gly Leu Asp Ser Lys Leu Ser Ala Arg Val Glu Arg Asp
210 215 220

Leu Gly Ala Leu Arg Ala Pro Gly Ser Arg Ala Ala Gln Gly Gly Gly
225 230 235 240

Arg Val Arg Gly Ser Arg Ser Glu Trp Lys Thr Arg Pro Trp Arg Pro
245 250 255

Pro Pro Ala Trp Pro Leu Thr Arg Ala Gly Gly Pro Leu Pro Lys Asn
260 265 270

Pro Phe Leu Glu Ser Cys Ser Glu Thr Ala Gln Arg Arg Arg Val Phe
275 280 285

Ser Phe Ser Thr Pro Leu Ser
290 295

<210> 442
<211> 67
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 442

Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe
1 5 10 15

Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile
20 25 30

Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu
35 40 45

Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu
50 55 60

His Cys Gln
65

<210> 443
<211> 82
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 443

Ser Ile Asn Lys Ala Thr Ile Thr Gly Lys Lys Asp Leu Glu Leu Ile
1 5 10 15

Leu His Val Ser Arg Lys Lys Pro Phe Leu Pro Arg Val Asn Ile Thr
20 25 30

Pro Thr Pro Ile Ser Cys Cys Asn Leu Lys Met Leu Lys Lys Phe Phe
35 40 45

Leu Leu Tyr Ile Ile Ile Ser Ile Ile Asp Leu Thr Asn Cys Leu Ser
50 55 60

Cys Tyr Leu Glu His Phe Tyr Arg Phe Thr Phe Phe Thr Asp Val His
65 70 75 80

Tyr Phe

<210> 444
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 444

Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15

<210> 445
<211> 84
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 445

Pro Tyr Tyr Ser Ala Leu Ser Gly Asn Ser Trp Val Pro Ser Thr Leu
1 5 10 15

Glu Ser Asp Pro Phe Gly Tyr Val Phe Ser Pro Leu Ala Thr Arg Pro
20 25 30

Ala Leu Asn Asp Gln Glu Ser Ile Leu Trp Pro Thr Leu Thr Ser Val
35 40 45

Val Ser Cys Ala Leu Ser Cys Pro Ser Leu Asn Leu Pro Glu Asn Trp
50 55 60

Leu Thr Leu Ile Thr Gly Gly Met Lys Gly Gly Lys Lys Met Lys Phe
65 70 75 80

Thr Phe Arg His

<210> 446
<211> 46
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 446

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

Leu Ser Lys Arg Asn Val Lys Trp Cys Trp Gly Trp Gly Lys Pro Thr
20 25 30

Ser Leu Gly Lys Ala Cys Gly Arg Arg Ala Leu Lys Leu Phe
35 40 45

<210> 447
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 447

Met Glu Ala Glu Asn Ala Gly Ser Leu His Phe His Glu Val Leu Lys
1 5 10 15

Met Gly His Val Lys Phe
20

<210> 448
<211> 225
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 448

cactacaaat taattcaaca acccatatcc ctcttctcca tcactgatag gctccataag
60

acgttcagtc agctgccctc ggtccatctc tgctcaatca ccttccagtg gggacacccg
120

cccattttct gctcaacaaa tgatatctgt gtcacggcca acttctgcat ctcggtcaca
180

ttccttaaac cgtgcttcct cctacatgag gcatctgcct cacag
225

<210> 449
<211> 120
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 449
tggactgata tagttaagca gtctgtaagt acaaactgca tttctatcaa gaaaggtagc
60

tatacaaaac tgttttcctt agtctttctt attttctgtt ggccattaat tattcagttg
120

<210> 450
<211> 432
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 450
aggaccgccc tgacacacaa tcaggacttc tctatctaca ggctctgttg caagaggggg
60

tccctctgcc acgcttccca ggccagatcc ccggctttcc cgaagccggt cagacctctt
120

cctgccccca tcaccagaat caccccccaa ctgggggggac aatctgactc gagtcaaccc
180

cttctcacta cgggaagacc tcaggggtgg caagatcaag ctcttagaca cacccagcaa
240

gccagtcctg cctcttgtgc caccatcacc attcccatcc actcagctgc ccttggtgac
300

cactccggag accctggtcc agcctgggac acctgcccgc cgctgccgct cactaccctc
360

atcccccgag ctcccccgcc gtatggagac agcactgcca ggtcctggcc ctcccgctgt
420

gggcccctcg gc
432

<210> 451
<211> 108
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 451
cttcgctatg gtgccttatg caatgtaagt agaataagtt atttcagtct aacaaatata
60

tttaattttg taattaaatc actaactgct atttttactg tgaaattt
108

<210> 452
<211> 885
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 452
cgaaaagaga gaaacatccg aaaaagtgag tccacgctgc gcctgtcccc gttccccacc
60

cccgccccgt cgggggcgcc cgcggccgcg caggggaaag ttgtccgggt ccccgggccg
120

gcgggcgggc tggtcccccg ggacgctggc gctcggctcc tgcccccggc gggcggcccg
180

gggggagggg cggcggcggg ggaggggcgc gcgggccgcg gccggttccc tagcatcacg
240

gagcctcgac cccgcgacct cccgccccgg gtcgccaccg gccggcgggc gggaggccgg
300

cggaaaggcg ccgggcaggg cgtgcgcacc cgtcccttgc ccgcgagctg gcccgggggt
360

cgcggccctt tccggaaggg gccccggcgt ctgccgctgg gctccggccc gcccgctgcg
420

ggagtgcagc ggctgcgttg ctcccacctg agccgcgggc cgaggaggcg gaggggccga
480

gtgtgcggga gggcgtgtgt ctcgcctccc cttcctcccc ggcccccgcc tgtcggcctt
540

tctgctgaga acctaagctg gttgtcaagt ggtttgcctc gggcgtgttc ctggcgcgag
600

ttcagccccg agacctgtgc gtttcggctc tcgggtttgg attcgaaact ttccgctcgg
660

gttgagcgtg acttgggtgc gctgcgggcg ccggggtcgc gggctgcgca gggcggtggg
720

cgtgtgcgcg ggagccggtc ggagtggaaa acgcgcccgt ggcggccacc tccagcctgg
780

ccgctcaccc gagcaggggg gccgctgccc aagaaccctt tcctggagag ctgctccgag
840

accgcacagc gccgccgcgt cttctccttt tccactcctc tctcc
885

<210> 453
<211> 201
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 453
tatgcttaca aggactttct ctggtgtttt ccttttttctt tagtttttct ccaagagatt
60

caaatctgct gccatgttag ctgtctttgc tgtatctgct gtagtacacg aatatgcctt
120

ggctgtttgc ttgagctttt tctatcccgt gctcttcgtg ctcttcatgt tctttggaat
180

ggctttcaac ttcattgtca a
201

<210> 454
<211> 246
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 454
tccatcaaca aagccaccat aacaggtaag aaagatctgg agcttattct tcatgtgtct
60

aggaagaaac catttctgcc aagagtcaat ataacaccaa caccaatttc atgctgcaat
120

ttgaaaatgt taaagaaatt ctttcttctc tacattatca tttctatcat tgatctcaca
180

aattgtctaa gctgttattt ggaacatttt taccgattta cgtttttttac tgatgtacat
240

tatttt
246

<210> 455
<211> 48
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 455
accatgcctg ctattttaaa gttacagaag aattgtcttc tctcctta
48

<210> 456
<211> 252
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 456
ccatactaca gcgcactgtc aggtaacagc tgggttccca gcaccctgga aagtgacccg
60

tttggctatg tttttagccc cttagcaaca cggccagctc tcaatgacca agagtccatc
120

ttgtggccga ccctgacttc tgtggtttcc tgtgctctat cctgcccatc tcttaactta
180

cctgagaatt ggctcactct catcacaggt ggaatgaaag ggggaaaaaa aatgaaattc
240

acattcagac ac
252

<210> 457
<211> 138
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 457
ggccttcgaa acctgggaaa cacggtgaga gctattctcc tatctttcct ctctaaaagg
60

aatgtgaaat ggtgctgggg gtggggaaaa cccacgagct tggggaaggc atgtggaagg
120

agagctctga agctcttc
138

<210> 458
<211> 66
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 458
atggaagcgg agaacgcggg cagtttgcat tttcatgaag tgctcaaaat gggacatgtg
60

aaattc
66

<210> 459
<211> 81
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 459
tggaagttcg agatgagcta caccgtcggc ggacctccac ctcatgttca tgccagacct
60

cggcactgga aaaccgacag a
81

<210> 460
<211> 84
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 460
tatgaggccg gcatgacact cggcggcaag atcctgttct tcctgttcct gctgctccct
60

ctgagcccct tcagcctgat cttc
84

<210> 461
<211> 147
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 461
gatggccaca gctacaccag caaagtgaac tgcctcctgc tgcaggatgg cttccacggc
60

tgtgtgtcta ttactggcgc cgctggcaga cggaacctga gcatctttct gtttctgatg
120

ctgtgcaagc tcgagttcca cgcctgc
147

<210> 462
<211> 99
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 462

acaggcggca agtccacatg ttctgcccct ggacctcaga gcctgcctag cacacccttc
60

agcacatacc ctcagtgggt catcctgatc accgaactc
99

<210> 463
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 463
gtgctgagat tcctggacct gaaagtgcgc tacctgcaca gc
42

<210> 464
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 464
gactattggg ctcaaaaaga gaagggcagc agcagcttcc tgcggcctag ctgt
54

<210> 465
<211> 183
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 465
gtccccttca gagagctgaa gaacgtttcc gtgctggaag gcctgagaca gggcagactt
60

ggcggccctt gtagctgtca ctgccccaga cctagtcagg ccagactgac acctgtggat
120

gtggccggac ctttcctgtg tctgggagat cctggcctgt ttccacctgt gaagtccagc
180

atc
183

<210> 466
<211> 177

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 466
ggcatggaat gcaccctggg acaagtggga gccccatctc ctagaagaga agaggatggc
60

tggcgcggag gccactctag attcaaagct gatgtgcccg ctcctcaggg cccttgttgg
120

ggaggacaac ctggatctgc cccatcttct gccccacctg aacagtccct gctggat
177

<210> 467
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 467
ggcaacacaa ccctccagca actgggagaa gcctctcagg ctcctagcgg ctctctgatc
60

cctctcagac tgcctctcct gtgggaagtt cggggc
96

<210> 468
<211> 129
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 468
gaggctttcc aaagagctgc tggcgaaggc ggacctggta gaggtggtgc tagaagaggt
60

gctagggtgc tgcagagccc attctgtaga gcaggcgcag gcgaatggct gggccatcag
120

agtctgaga
129

<210> 469
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 469
gattattggg cccagaaaga aaagatcagc atccccagaa cacacctgtg c
51

<210> 470
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 470
gtggccatga tggtgcccga tagacaggtc cactacgact ttggactg
48

<210> 471
<211> 270
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 471
gtgcccttcc gggaactgaa gaaccagaga acagctcagg gcgctcctgg aatccaccat
60

gctgcttctc cagtggccgc caacctgtgt gatcctgcca gacatgccca gcacaccagg
120

attccttgtg gcgctggaca agtgcgcgct ggaagaggac ctgaagcagg cggaggtgtt
180

ctgcaacctc aaagacccgc tcctgagaag cctggctgcc cttgcagaag aggacagcct
240

agactgcaca ccgtgaaaat gtggcgagcc
270

<210> 472
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 472
aagagaagct ttgccgtgac cgagcggatc atc
33

<210> 473
<211> 150
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 473
ttcaagaagt tcgacggccc ttgcggagaa agaggcggag gcagaacagc tagagcccttt
60

tgggctagag gcgacagcgt tctgacacca gctctggacc ctcagacacc tgttagggcc
120

cctagcctga caagagctgc cgccgctgtg
150

<210> 474
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 474
ctggtgctgg gagtgctgtc tggacactct ggcagcagac tg
42

<210> 475
<211> 66
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 475
cagtggcagc actatcacag atctggcgaa gccgccggaa caccccttttg gaggccaaca
60

agaaac
66

<210> 476
<211> 285
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 476
tgccacttgt ttctgcagcc ccaagtgggc acacctcctc cacatacagc ctctgctaga
60

gcacctagcg gccctccaca tcctcacgaa tcttgtcctg ccggaagaag gcctgccaga
120

gccgctcaaa catgtgccag acgacagcac ggactgcctg gatgtgaaga ggctggaaca
180

gccagagtgc ctagcctgca cctccatctg catcaggctg ctcttggagc cggaagaggt
240

agaggatggg gcgaagcttg tgctcaggtg ccaccttcta gaggc
285

<210> 477
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 477
aagatccaga acaagaactg ccccgac
27

<210> 478
<211> 225
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 478
cactacaagc tgatccagca gccaatcagc ctgttcagca tcaccgaccg gctgcacaag
60

acattcagcc agctgccaag cgtgcacctg tgctccatca ccttccagtg gggacaccct
120

cctatctttt gctccaccaa cgacatctgc gtgaccgcca acttctgtat cagcgtgacc
180

ttcctgaagc cttgctttct gctgcacgag gccagcgcct ctcag
225

<210> 479
<211> 432
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 479
cgaaccgctc tgacacacaa ccaggacttc agcatctaca gactgtgttg caagcggggc
60

tccctgtgcc atgcaagcca agctagaagc cccgcctttc ctaaacctgt gcgacctctg
120

ccagctccaa tcaccagaat tacccctcag ctcggcggcc agagcgattc atctcaacct
180

ctgctgacca ccggcagacc tcaaggctgg caagaccaag ctctgagaca cacccagcag
240

gctagccctg cctcttgtgc caccatcaca atccccatcc actctgccgc tctgggcgat
300

cattctggcg atcctggacc agcctgggac acatgtcctc cactgccact cacaacactg
360

atccctaggg ctcctccacc ttacggcgat tctaccgcta gaagctggcc cagcagatgt
420

ggaccactcg ga
432

<210> 480
<211> 201
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 480
tacgcctaca aggacttcct gtggtgcttc cccttctctc tggtgttcct gcaagagatc
60

cagatctgct gtcatgtgtc ctgcctgtgc tgcatctgct gtagcaccag aatctgcctg
120

ggctgtctgc tggaactgtt cctgagcaga gccctgagag cactgcacgt gctgtggaac
180

ggattccagc tgcactgcca g
201

<210> 481
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 481
acaatgcccg ccatcctgaa gctgcagaag aattgcctcc taagcctg
48

<210> 482
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 482
tacgaagccg ggatgaccct gggcgagaag ttcagagtgg gcaactgcaa gcacctgaag
60

atgacccggc ct
72

<210> 483
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 483
ggcgtgccag gcgatagcac tcggagagcc gtcagacgga tgaacacctt t
51

<210> 484
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 484
tgtggcgcct ctgcctgtga cgtgtccctg atcgctatgg actccgcc
48

<210> 485
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 485
agcctgtacc accgggaaaa gcagctcatt gccatggaca gcgccatc
48

<210> 486
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 486
accgagtaca accagaaact gcaagtgaac cagttcagcg agagcaag
48

<210> 487
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 487
accgagatca gctgctgcac cctgagcagc gaggaaaacg agtacctgcc tagacctgag
60

tggcagctgc ag
72

<210> 488
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 488
tgcgaagaga gaggcgccgc aggatctctg atctcctgcg aa
42

<210> 489
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 489

aacagcaaga tggccctgaa tagcgaggcc ctgtctgtgg tgtctgaa
48

<210> 490
<211> 210
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 490
tggggcatgg aactggccgc cagcagaaga ttcagctggg atcatcatag cgcaggcggc
60

ccacctagag tgccatctgt tagaagcgga gctgcccagg tgcagcctaa agatcctctg
120

ccactgagaa cactggccgg ctgccttgct agaacagccc atcttagacc tggcgccgag
180

tctctgcctc agccacaact gcactgtacc
210

<210> 491
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 491
catgtcgtcg gctacggcca cctggataca agcggaagca gctctagctc cagctggcct
60

<210> 492
<211> 105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 492
aactcaaaaa tggctctgaa cagcctgaac tccatcgacg acgcccagct gacaagaatc
60

gcccctccta gatctcactg ctgcttttgg gaagtgaacg cccca
105

<210> 493
<211> 48

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 493
aagatgcact ttagcctgaa agaacaccct ccaccacctt gtcctcca
48

<210> 494
<211> 207
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 494
ctgtggttcc agtccagcga gctgtctcct actggtgccc cttggccatc tagacgccct
60

acttggagag gcaccaccgt gtcaccaaga accgccacaa gcagcgccag aacctgttgt
120

ggcacaaagt ggccctccag ccaagaagcc gctctcggac ttggaagcgg actgctgagg
180

ttctcttgtg gaaccgccgc cattcgg
207

<210> 495
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 495
atcgctagag agctgcacca gttcgccttc gacctgctga tcaagagcca c
51

<210> 496
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 496
cagcctgatt cttttgccgc actgcacagc tccctgaacg agctgggaga g
51

<210> 497
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 497
ttcgtgcaag gcaaggattg gggcctcaaa aagtttatcc gcagagactt c
51

<210> 498
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 498
tttgtgcagg gcaaagactg gggcgtgaag aagttcatcc ggcgggactt c
51

<210> 499
<211> 204
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 499
cagaacctgc agaacggcgg aggctctaga agctctgcta cacttcctgg caggcggcgg
60

agaagatggc tgagaagaag gcggcagcct atctctgtgg ctcctgctgg acctcctaga
120

cggcccaacc agaagcctaa tcctcctggc ggagccagat gcgtgatcat gaggcctaca
180

tggcctggca ccagcgcctt cacc
204

<210> 500
<211> 81
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 500
tggaagttcg agatgagcta caccgttggc ggccctccac cacatgttca cgccagacct
60

agacactgga aaaccgacag a
81

<210> 501
<211> 84
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 501
tacgaggccg gcatgacact cggaggcaag atcctgttct tcctgttcct gctgctccct
60

ctgagcccct tcagcctgat cttt
84

<210> 502
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 502

Cys Gln Ala Val Val Thr Gln Ala Leu Arg Phe Asn Pro Ser Phe
1 5 10 15

<210> 503
<211> 99
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 503
acaggcggca agagcacatg ttctgcccct ggacctcagt ctctgcccag cacacccttc
60

agcacatacc ctcagtgggt catcctgatc accgagctg
99

<210> 504
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 504
gtgctgcggt tcctggatct caaagtgcgc tacctgcaca gc
42

<210> 505
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 505
gattattggg cccagaaaga aaagggcagc agcagcttcc tgcggcctag ctgt
54

<210> 506
<211> 183
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 506
gtgcccttcc gggaactgaa gaacgtgtcc gttctggaag gcctgaggca gggcagactt
60

ggcggacctt gtagctgcca ctgtcctaga ccaagccagg ccagactgac ccctgtggat
120

gtggctggcc catttctgtg tctgggcgac cctggactgt tccctccagt gaagtctagc
180

atc
183

<210> 507
<211> 177
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 507
ggcatggaat gtacactggg ccaagtggga gccccatctc ctagaagaga agaggatggc
60

tggcgcggag gccactctag attcaaagct gatgtgcccg ctcctcaggg cccttgttgg
120

ggaggacaac ctggatctgc cccatcttct gccccacctg aacagagcct gctggat
177

<210> 508
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 508
ggcaacacca cactgcaaca gctgggagaa gcctctcagg ccccaagcgg ttctctgatc
60

cctctcagac tgcccctcct gtgggaagtg cggggc
96

<210> 509
<211> 129
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 509
gaggctttcc agagagcagc tggcgaaggc ggacctggca gaggtggtgc tagaagaggt
60

gctagagtgc tgcagagccc attctgtaga gctggcgctg gcgaatggct gggccaccaa
120

tctcttaga
129

<210> 510
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 510
gactattggg ctcaaaaaga gaagatcagc atccccagaa cacacctgtg c
51

<210> 511
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 511
gtggccatga tggtgcccga cagacaggtg cactacgact tcggcctg
48

<210> 512
<211> 270
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 512
gtgcccttca gagagctgaa aaaccagaga acagcccagg gcgctcctgg aatccatcat
60

gctgcttctc cagtggccgc caatctgtgc gatcctgcca gacatgccca gcataccagg
120

attccttgtg gcgctggaca agtgcgcgct ggaagaggac ctgaagctgg tggcggagtt
180

ctgcagcctc aaagacctgc tcctgagaag cctggctgcc cctgtagaag aggacagcct
240

agactgcaca ccgtgaagat gtggcgggcc
270

<210> 513
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 513
aagagaagct tcgccgtgac cgagcggatc atc
33

<210> 514
<211> 150
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 514

tttaagaagt ttgacggccc ctgcggcgag agaggcggag gaagaactgc aagagccctt
60

tgggccagag gcgactctgt tctgacacca gctctggacc ctcagacacc tgttagggcc
120

cctagcctga caagagctgc cgctgctgtt
150

<210> 515
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 515
ctggtgctgg gcgtgctgtc tggccactct ggaagcagac tg
42

<210> 516
<211> 66
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 516
caatggcagc actaccacag atctggcgaa gccgctggaa ccccactttg gaggcctacc
60

agaaac
66

<210> 517
<211> 285
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 517
tgccacttgt ttctccagcc acaagtgggc acccctccac ctcatacagc ctctgctaga
60

gcacctagcg gcccacctca tcctcacgaa tcttgtcctg ccggaagaag gcctgccaga
120

gccgctcaaa catgtgccag acgacagcac ggactgcccg gatgtgaaga agccggaaca
180

gccagagtgc ctagcctgca ccttcatctg catcaggccg ctcttggagc cggaagaggt
240

agaggatggg gagaagcttg tgcccaggtg ccaccttcta gaggc
285

<210> 518
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 518

Leu Arg Phe Asn Pro Ser Phe Gln Glu Val Cys Ile Tyr Gln Asp
1 5 10 15

<210> 519
<211> 225
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 519
cactacaagc tgatccagca gccaatcagc ctgttctcca tcaccgaccg gctgcacaag
60

acattcagcc agctgccttc cgtgcatctg tgcagcatca ccttccagtg gggacaccct
120

cctatctttt gctccaccaa cgacatctgc gtgaccgcca acttctgtat cagcgtgacc
180

ttcctgaagc cttgctttct gctgcacgag gcctccgcca gccag
225

<210> 520
<211> 432
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 520
cggaccgctc tgacccacaa ccaggacttc agcatctacc ggctgtgctg caagaggggc
60

tctctgtgtc atgctagcca ggctagaagc cccgcctttc ctaagcctgt cagacctctg
120

cctgctccta tcaccagaat caccctcag ctcggcggcc agtctgattc atctcagcca
180

ctgctgacca ccggcagacc tcaaggatgg caagaccagg ctctgagaca cacacagcag
240

gctagcccag cctcttgcgc caccatcaca ataccaatac attctgccgc tctgggcgat
300

cacagcggag atcctggacc tgcctgggat acttgtcctc ctctgcccct aactacactg
360

atccctaggg ctcctccacc ttacggcgat agcacagcca gatcctggcc tagcagatgt
420

ggccctctgg gc
432

<210> 521
<211> 201
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 521
tacgcctaca aggacttcct gtggtgcttc cccttctctc tggtgttcct gcaagaaatc
60

cagatctgct gtcacgtgtc ctgcctgtgc tgtatctgct gtagcacccg gatctgtctg
120

ggctgtctgc tggaactgtt cctgagcaga gccctgagag cactgcacgt gctgtggaac
180

ggattccagc tgcactgcca g
201

<210> 522
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 522
accatgcctg ccattctgaa gctgcagaag aattgtcttc taagcctg
48

<210> 523
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 523
tatgaggctg gaatgaccct gggcgagaag ttcagagtgg gcaactgcaa gcacctgaag
60

atgacccggc ct
72

<210> 524
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 524
ggagtgcctg gcgattctac tagaagggcc gtgcggcgga tgaacacctt t
51

<210> 525
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 525
tgtggcgcat ctgcctgcga cgtgtccctg atcgctatgg atagcgcc
48

<210> 526
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 526

Glu Val Cys Ile Tyr Gln Asp Thr Asp Leu Met
1 5 10

<210> 527
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 527

Trp Cys Pro Leu Asp Leu Arg Leu Gly Ser Thr Gly Cys Leu Thr
1 5 10 15

<210> 528
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 528
accgagatca gctgctgcac cctgagcagc gaggaaaacg agtacctgcc tagacctgaa
60

tggcagctgc ag
72

<210> 529
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 529
tgcgaggaaa gaggcgcagc cggatctctg atctcttgcg ag
42

<210> 530
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 530
aacagcaaga tggccctgaa tagcgaggcc ctgtctgtgg tgtccgag
48

<210> 531
<211> 210
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 531
tggggaatgg aactggccgc tagcaggcgg tttagctggg atcatcattc tgccggcgga
60

cctccaagag tgccaagcgt tagaagcgga gcagcccagg tccagcctaa agatccactg
120

ccactgagaa cactggccgg ctgccttgcc agaacagctc atcttagacc tggcgccgaa
180

agcctgcctc aacctcagct gcattgcaca
210

<210> 532
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 532
cacgttgtcg gctatggcca cctggataca agcggctcct ctagcagtag ctcctggcct
60

<210> 533
<211> 105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 533
aattctaaga tggctctcaa cagcctgaac tccatcgacg acgcccagct gacaagaatc
60

gcccctccaa gaagccactg ttgcttttgg gaagtgaacg ccccct
105

<210> 534
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 534
aagatgcact tctcactgaa agagcacccg ccaccgccgt gcccaccg
48

<210> 535
<211> 207
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 535
ctgtggttcc agtccagcga actgtctcct actggcgctc catggccaag cagaaggcct
60

acttggagag gcaccaccgt gtctccaaga accgctacaa gcagcgccag aacctgttgc
120

ggcacaaaat ggccctccag ccaagaagct gccctcggac ttggaagcgg actgctgaga
180

ttcagctgtg gcacagccgc catcaga
207

<210> 536
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 536
atcgccagag aactgcacca gttcgccttc gacctgctga tcaagagcca c
51

<210> 537
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 537
cagcctgaca gctttgctgc cctgcatagc tccctgaatg agctgggcga a
51

<210> 538
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 538
tttgtgcagg gtaaagattg gggcctcaaa aagtttatca gacgggactt c
51

<210> 539

<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 539
ttcgtgcagg gcaaagactg gggcgtgaag aagttcatcc ggcgggactt t
51

<210> 540
<211> 204
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polynucleotit được tối ưu hóa bằng côđon

<400> 540
cagaacctgc agaacggcgg aggctctaga agctctgcta cacttcctgg caggcggcgg
60

agaagatggc tgagaagaag gcggcagcct atctctgtgg ctcctgctgg acctcctaga
120

cggcccaacc agaagcctaa tcctcctggc ggagccagat gcgtgatcat gaggcctaca
180

tggcctggca ccagcgcctt tacc
204

<210> 541
<211> 1479
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous protein

<400> 541

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser
20 25 30

Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro
35 40 45

Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr

50 55 60

Ser Ala Phe Thr Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Asp
65 70 75 80

Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser
85 90 95

Cys Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His
100 105 110

Leu Cys Leu Val Leu Gly Val Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu
115 120 125

Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe
130 135 140

Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Thr Glu Ile Ser
145 150 155 160

Cys Cys Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu
165 170 175

Trp Gln Leu Gln Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu
180 185 190

Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys
195 200 205

Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro
210 215 220

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

Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr
260 265 270

Glu Leu Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro
275 280 285

Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala
290 295 300

Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser
305 310 315 320

Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Trp Lys Phe
325 330 335

Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg
340 345 350

Pro Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys
355 360 365

Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile
370 375 380

Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met
385 390 395 400

Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys
405 410 415

Pro Asp Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly
420 425 430

Arg Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro
435 440 445

Ala Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala
450 455 460

Ala Ala Ala Val His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe
465 470 475 480

Ser Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val
485 490 495

His Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys
500 505 510

Ser Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr
515 520 525

Phe Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys
530 535 540

His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala
545 550 555 560

Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro
565 570 575

Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln
580 585 590

His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser
595 600 605

Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg
610 615 620

Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu
625 630 635 640

Arg Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His
645 650 655

Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr
660 665 670

Arg Asn Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly
675 680 685

Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys
690 695 700

Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly
705 710 715 720

Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln
725 730 735

Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly
740 745 750

Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Val Ala Met Met
755 760 765

Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Gly Val Pro Gly
770 775 780

Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala
785 790 795 800

Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu
805 810 815

Lys Met Thr Arg Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu
820 825 830

Ser Val Val Ser Glu Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile
835 840 845

Ala Met Asp Ser Ala Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys
850 855 860

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe
865 870 875 880

Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val
885 890 895

Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys
900 905 910

Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu
915 920 925

Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu
930 935 940

Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys
945 950 955 960

Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala

965 970 975

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln
980 985 990

Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp
995 1000 1005

Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His
1010 1015 1020

Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro
1025 1030 1035

Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln
1040 1045 1050

Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly
1055 1060 1065

Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala
1070 1075 1080

Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly
1085 1090 1095

Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro
1100 1105 1110

Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly
1115 1120 1125

Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly
1130 1135 1140

Gly Asn Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro
1145 1150 1155

Ser Gly Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val
1160 1165 1170

Arg Gly Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn
1175 1180 1185

Glu Leu Gly Glu Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp
1190 1195 1200

Leu Leu Ile Lys Ser His Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu
1205 1210 1215

Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala
1220 1225 1230

Ser Arg Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro
1235 1240 1245

Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys
1250 1255 1260

Asp Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr
1265 1270 1275

Ala His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu
1280 1285 1290

His Cys Thr Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly
1295 1300 1305

Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val
1310 1315 1320

Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr
1325 1330 1335

Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly
1340 1345 1350

Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His
1355 1360 1365

Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala
1370 1375 1380

Phe Gln Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala
1385 1390 1395

Arg Arg Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly
1400 1405 1410

Ala Gly Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg His Val Val Gly
1415 1420 1425

Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp
1430 1435 1440

Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp
1445 1450 1455

Ala Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe
1460 1465 1470

Trp Glu Val Asn Ala Pro
1475

<210> 542
<211> 4437
<212> ADN
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Polynucleotit khác loại

<400> 542
cagaacctgc agaacggcgg aggctctaga agctctgcta cacttcctgg caggcggcgg
60

agaagatggc tgagaagaag gcggcagcct atctctgtgg ctcctgctgg acctcctaga
120

cggcccaacc agaagcctaa tcctcctggc ggagccagat gcgtgatcat gaggcctaca
180

tggcctggca ccagcgcctt caccaagaga agctttgccg tgaccgagcg gatcatcgac
240

tattgggctc aaaaagagaa gggcagcagc agcttcctgc ggcctagctg tgattattgg
300

gcccagaaag aaaagatcag catccccaga acacacctgt gcctggtgct gggagtgctg
360

tctggacact ctggcagcag actgtatgag gccggcatga cactcggcgg caagatcctg
420

ttcttcctgt tcctgctgct ccctctgagc cccttcagcc tgatcttcac cgagatcagc
480

tgctgcaccc tgagcagcga ggaaaacgag tacctgccta gacctgagtg gcagctgcag
540

gtcccttca gagagctgaa gaacgtttcc gtgctggaag gcctgagaca gggcagactt
600

ggcggccctt gtagctgtca ctgccccaga cctagtcagg ccagactgac acctgtggat
660

gtggccggac ctttcctgtg tctgggagat cctggcctgt ttccacctgt gaagtccagc
720

atcacaggcg gcaagtccac atgttctgcc cctggacctc agagcctgcc tagcacaccc
780

ttcagcacat accctcagtg ggtcatcctg atcaccgaac tcggcatgga atgcaccctg
840

ggacaagtgg gagccccatc tcctagaaga gaagaggatg gctggcgcgg aggccactct
900

agattcaaag ctgatgtgcc cgctcctcag ggcccttgtt ggggaggaca acctggatct
960

gccccatctt ctgccccacc tgaacagtcc ctgctggatt ggaagttcga gatgagctac
1020

accgtcggcg gacctccacc tcatgttcat gccagacctc ggcactggaa aaccgacaga
1080

gatggccaca gctacaccag caaagtgaac tgcctcctgc tgcaggatgg cttccacggc
1140

tgtgtgtcta ttactggcgc cgctggcaga cggaacctga gcatctttct gtttctgatg
1200

ctgtgcaagc tcgagttcca cgcctgcaag atccagaaca agaactgccc cgacttcaag
1260

aagttcgacg gcccttgcgg agaaagaggc ggaggcagaa cagctagagc cctttgggct
1320

agaggcgaca gcgttctgac accagctctg gaccctcaga cacctgttag ggcccctagc
1380

ctgacaagag ctgccgccgc tgtgcactac aagctgatcc agcagccaat cagcctgttc
1440

agcatcaccg accggctgca caagacattc agccagctgc caagcgtgca cctgtgctcc
1500

atcaccttcc agtggggaca ccctcctatc ttttgctcca ccaacgacat ctgcgtgacc
1560

gccaacttct gtatcagcgt gaccttcctg aagccttgct ttctgctgca cgaggccagc
1620

gcctctcagt gccacttgtt tctgcagccc caagtgggca cacctcctcc acatacagcc
1680

tctgctagag cacctagcgg ccctccacat cctcacgaat cttgtcctgc cggaagaagg
1740

cctgccagag ccgctcaaac atgtgccaga cgacagcacg gactgcctgg atgtgaagag
1800

gctggaacag ccagagtgcc tagcctgcac ctccatctgc atcaggctgc tcttggagcc
1860

ggaagaggta gaggatgggg cgaagcttgt gctcaggtgc caccttctag aggcgtgctg
1920

agattcctgg acctgaaagt gcgctacctg cacagccagt ggcagcacta tcacagatct
1980

ggcgaagccg ccggaacacc cctttggagg ccaacaagaa acgtgccctt ccgggaactg
2040

aagaaccaga gaacagctca gggcgctcct ggaatccacc atgctgcttc tccagtggcc
2100

gccaacctgt gtgatcctgc cagacatgcc cagcacacca ggattccttg tggcgctgga
2160

caagtgcgcg ctggaagagg acctgaagca ggcggaggtg ttctgcaacc tcaaagaccc
2220

gctcctgaga agcctggctg cccttgcaga agaggacagc ctagactgca caccgtgaaa
2280

atgtggcgag ccgtggccat gatggtgccc gatagacagg tccactacga ctttggactg
2340

ggcgtgccag gcgatagcac tcggagagcc gtcagacgga tgaacacctt ttacgaagcc
2400

gggatgaccc tgggcgagaa gttcagagtg ggcaactgca agcacctgaa gatgacccgg
2460

cctaacagca agatggccct gaatagcgag gccctgtctg tggtgtctga atgtggcgcc
2520

tctgcctgtg acgtgtccct gatcgctatg gactccgcct ttgtgcaggg caaagactgg
2580

ggcgtgaaga agttcatccg gcgggacttc tacgcctaca aggacttcct gtggtgcttc
2640

cccttctctc tggtgttcct gcaagagatc cagatctgct gtcatgtgtc ctgcctgtgc
2700

tgcatctgct gtagcaccag aatctgcctg ggctgtctgc tggaactgtt cctgagcaga
2760

gccctgagag cactgcacgt gctgtggaac ggattccagc tgcactgcca gaccgagtac
2820

aaccagaaac tgcaagtgaa ccagttcagc gagagcaaga gcctgtacca ccgggaaaag
2880

cagctcattg ccatggacag cgccatctgc gaagagagag gcgccgcagg atctctgatc
2940

tcctgcgaaa caatgcccgc catcctgaag ctgcagaaga attgcctcct aagcctgcga
3000

accgctctga cacacaacca ggacttcagc atctacagac tgtgttgcaa gcggggctcc
3060

ctgtgccatg caagccaagc tagaagcccc gcctttccta aacctgtgcg acctctgcca
3120

gctccaatca ccagaattac ccctcagctc ggcggccaga gcgattcatc tcaacctctg
3180

ctgaccaccg gcagacctca aggctggcaa gaccaagctc tgagacacac ccagcaggct
3240

agccctgcct cttgtgccac catcacaatc cccatccact ctgccgctct gggcgatcat
3300

tctggcgatc ctggaccagc ctgggacaca tgtcctccac tgccactcac aacactgatc
3360

cctagggctc ctccacctta cggcgattct accgctagaa gctggcccag cagatgtgga
3420

ccactcggag gcaacacaac cctccagcaa ctgggagaag cctctcaggc tcctagcggc
3480

tctctgatcc ctctcagact gcctctcctg tgggaagttc ggggccagcc tgattctttt
3540

gccgcactgc acagctccct gaacgagctg ggagagatcg ctagagagct gcaccagttc
3600

gccttcgacc tgctgatcaa gagccacttc gtgcaaggca aggattgggg cctcaaaaag
3660

tttatccgca gagacttctg gggcatggaa ctggccgcca gcagaagatt cagctgggat
3720

catcatagcg caggcggccc acctagagtg ccatctgtta gaagcggagc tgcccaggtg
3780

cagcctaaag atcctctgcc actgagaaca ctggccggct gccttgctag aacagcccat
3840

cttagacctg gcgccgagtc tctgcctcag ccacaactgc actgtaccct gtggttccag
3900

tccagcgagc tgtctcctac tggtgcccct tggccatcta gacgccctac ttggagaggc
3960

accaccgtgt caccaagaac cgccacaagc agcgccagaa cctgttgtgg cacaaagtgg
4020

ccctccagcc aagaagccgc tctcggactt ggaagcggac tgctgaggtt ctcttgtgga
4080

accgccgcca ttcggaagat gcactttagc ctgaaagaac accctccacc accttgtcct
4140

ccagaggctt tccaaagagc tgctggcgaa ggcggacctg gtagaggtgg tgctagaaga
4200

ggtgctaggg tgctgcagag cccattctgt agagcaggcg caggcgaatg gctgggccat
4260

cagagtctga gacatgtcgt cggctacggc cacctggata caagcggaag cagctctagc
4320

tccagctggc ctaactcaaa aatggctctg aacagcctga actccatcga cgacgcccag
4380

ctgacaagaa tcgcccctcc tagatctcac tgctgctttt gggaagtgaa cgcccca
4437

<210> 543
<211> 1479
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Protein khác loại

<400> 543

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser
20 25 30

Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro
35 40 45

Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr
50 55 60

Ser Ala Phe Thr Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro
65 70 75 80

Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe
85 90 95

Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro
100 105 110

Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp
115 120 125

Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys
130 135 140

Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val
145 150 155 160

His Ala Arg Pro Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln
165 170 175

Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe
180 185 190

Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg
195 200 205

Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg
210 215 220

Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro
225 230 235 240

Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys
245 250 255

Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln
260 265 270

Leu Gln Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe
275 280 285

Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val
290 295 300

Leu Gly Val Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe
305 310 315 320

Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala
325 330 335

Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln
340 345 350

Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys
355 360 365

Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile
370 375 380

Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met
385 390 395 400

Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Gln Trp Gln His Tyr His Arg
405 410 415

Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val
420 425 430

Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Lys
435 440 445

Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys
450 455 460

Val Arg Tyr Leu His Ser Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg
465 470 475 480

Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala
485 490 495

Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro
500 505 510

Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly
515 520 525

Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro
530 535 540

Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala
545 550 555 560

Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr
565 570 575

Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys
580 585 590

Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg
595 600 605

Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro
610 615 620

Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly
625 630 635 640

Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly His
645 650 655

Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp Arg
660 665 670

Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser Ile
675 680 685

Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp Ile
690 695 700

Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro Cys
705 710 715 720

Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Phe Lys Lys Phe Asp Gly
725 730 735

Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala
740 745 750

Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val

755 760 765

Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val Gly Val Pro Gly
770 775 780

Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Cys Gly Ala
785 790 795 800

Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Cys Glu Glu
805 810 815

Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg
820 825 830

Glu Lys Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys
835 840 845

Asp Trp Gly Val Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Thr Met Pro Ala
850 855 860

Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Asn Ser Lys Met
865 870 875 880

Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Tyr Glu Ala Gly
885 890 895

Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys
900 905 910

Met Thr Arg Pro Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe
915 920 925

Ser Glu Ser Lys Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile
930 935 940

Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala
945 950 955 960

Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile
965 970 975

Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro
980 985 990

Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg
995 1000 1005

His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile
1010 1015 1020

Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly
1025 1030 1035

Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile
1040 1045 1050

Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp
1055 1060 1065

Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu
1070 1075 1080

Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile
1085 1090 1095

Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg
1100 1105 1110

Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu
1115 1120 1125

Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln
1130 1135 1140

Gly Asn Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro
1145 1150 1155

Ser Gly Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val
1160 1165 1170

Arg Gly Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp
1175 1180 1185

Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys
1190 1195 1200

Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly
1205 1210 1215

Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Glu Ala Phe Gln Arg Ala
1220 1225 1230

Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala
1235 1240 1245

Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp
1250 1255 1260

Leu Gly His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser
1265 1270 1275

Arg Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg
1280 1285 1290

Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp
1295 1300 1305

Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala
1310 1315 1320

His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His
1325 1330 1335

Cys Thr Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu
1340 1345 1350

Ile Lys Ser His Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro
1355 1360 1365

Pro Pro Cys Pro Pro His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr
1370 1375 1380

Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe
1385 1390 1395

Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe
1400 1405 1410

Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg
1415 1420 1425

Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr
1430 1435 1440

Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln
1445 1450 1455

Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys
1460 1465 1470

Gly Thr Ala Ala Ile Arg
1475 1480

<210> 544
<211> 4437
<212> ADN
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Polynucleotit khác loại

<400> 544
cagaacctgc agaacggcgg aggctctaga agctctgcta cacttcctgg caggcggcgg
60

agaagatggc tgagaagaag gcggcagcct atctctgtgg ctcctgctgg acctcctaga
120

cggcccaacc agaagcctaa tcctcctggc ggagccagat gcgtgatcat gaggcctaca
180

tggcctggca ccagcgcctt taccggcatg gaatgtacac tgggccaagt gggagcccca
240

tctcctagaa gagaagagga tggctggcgc ggaggccact ctagattcaa agctgatgtg
300

cccgctcctc agggcccttg ttggggagga caacctggat ctgccccatc ttctgcccca
360

cctgaacaga gcctgctgga tgactattgg gctcaaaaag agaagatcag catccccaga
420

acacacctgt gctggaagtt cgagatgagc tacaccgttg gcggccctcc accacatgtt
480

cacgccagac ctagacactg gaaaaccgac agagattatt gggcccagaa agaaaagggc
540

agcagcagct tcctgcggcc tagctgtgtg cccttccggg aactgaagaa cgtgtccgtt
600

ctggaaggcc tgaggcaggg cagacttggc ggaccttgta gctgccactg tcctagacca
660

agccaggcca gactgacccc tgtggatgtg gctggcccat ttctgtgtct gggcgaccct
720

ggactgttcc ctccagtgaa gtctagcatc accgagatca gctgctgcac cctgagcagc
780

gaggaaaacg agtacctgcc tagacctgaa tggcagctgc agtacgaggc cggcatgaca
840

ctcggaggca agatcctgtt cttcctgttc ctgctgctcc ctctgagccc cttcagcctg
900

atctttctgg tgctgggcgt gctgtctggc cactctggaa gcagactgaa gagaagcttc
960

gccgtgaccg agcggatcat cacaggcggc aagagcacat gttctgcccc tggacctcag
1020

tctctgccca gcacaccctt cagcacatac cctcagtggg tcatcctgat caccgagctg
1080

gatggccaca gctacaccag caaagtgaac tgcctcctgc tgcaggatgg cttccacggc
1140

tgtgtgtcta ttactggcgc cgctggcaga cggaacctga gcatctttct gtttctgatg
1200

ctgtgcaagc tcgagttcca cgcctgccaa tggcagcact accacagatc tggcgaagcc
1260

gctggaaccc cactttggag gcctaccaga aacgtggcca tgatggtgcc cgacagacag
1320

gtgcactacg acttcggcct gaagatccag aacaagaact gccccgacgt gctgcggttc
1380

ctggatctca aagtgcgcta cctgcacagc gtgcccttca gagagctgaa aaaccagaga
1440

acagcccagg gcgctcctgg aatccatcat gctgcttctc cagtggccgc caatctgtgc
1500

gatcctgcca gacatgccca gcataccagg attccttgtg gcgctggaca agtgcgcgct
1560

ggaagaggac ctgaagctgg tggcggagtt ctgcagcctc aaagacctgc tcctgagaag
1620

cctggctgcc cctgtagaag aggacagcct agactgcaca ccgtgaagat gtggcgggcc
1680

tgccacttgt ttctccagcc acaagtgggc acccctccac ctcatacagc ctctgctaga
1740

gcacctagcg gcccacctca tcctcacgaa tcttgtcctg ccggaagaag gcctgccaga
1800

gccgctcaaa catgtgccag acgacagcac ggactgcccg gatgtgaaga agccggaaca
1860

gccagagtgc ctagcctgca ccttcatctg catcaggccg ctcttggagc cggaagaggt
1920

agaggatggg gagaagcttg tgcccaggtg ccaccttcta gaggccacta caagctgatc
1980

cagcagccaa tcagcctgtt ctccatcacc gaccggctgc acaagacatt cagccagctg
2040

ccttccgtgc atctgtgcag catcaccttc cagtggggac accctcctat cttttgctcc
2100

accaacgaca tctgcgtgac cgccaacttc tgtatcagcg tgaccttcct gaagccttgc
2160

tttctgctgc acgaggcctc cgccagccag tttaagaagt ttgacggccc ctgcggcgag
2220

agaggcggag gaagaactgc aagagcccct tgggccagag gcgactctgt tctgacacca
2280

gctctggacc ctcagacacc tgttagggcc cctagcctga caagagctgc cgctgctgtt
2340

ggagtgcctg gcgattctac tagaagggcc gtgcggcgga tgaacacctt ttgtggcgca
2400

tctgcctgcg acgtgtccct gatcgctatg gatagcgcct gcgaggaaag aggcgcagcc
2460

ggatctctga tctcttgcga gagcctgtac caccgggaaa agcagctcat tgccatggac
2520

agcgccatct tcgtgcaggg caaagactgg ggcgtgaaga agttcatccg gcgggacttt
2580

accatgcctg ccattctgaa gctgcagaag aattgtcttc taagcctgaa cagcaagatg
2640

gccctgaata gcgaggccct gtctgtggtg tccgagtatg aggctggaat gaccctgggc
2700

gagaagttca gagtgggcaa ctgcaagcac ctgaagatga cccggcctac cgagtacaac
2760

cagaaactgc aagtgaacca gttcagcgag agcaagcgga ccgctctgac ccacaaccag
2820

gacttcagca tctaccggct gtgctgcaag aggggctctc tgtgtcatgc tagccaggct
2880

agaagccccg cctttcctaa gcctgtcaga cctctgcctg ctcctatcac cagaatcacc
2940

cctcagctcg gcggccagtc tgattcatct cagccactgc tgaccaccgg cagacctcaa
3000

ggatggcaag accaggctct gagacacaca cagcaggcta gcccagcctc ttgcgccacc
3060

atcacaatac caatacattc tgccgctctg ggcgatcaca gcggagatcc tggacctgcc
3120

tgggatactt gtcctcctct gcccctaact acactgatcc ctagggctcc tccaccttac
3180

ggcgatagca cagccagatc ctggcctagc agatgtggcc ctctgggcta cgcctacaag
3240

gacttcctgt ggtgcttccc cttctctctg gtgttcctgc aagaaatcca gatctgctgt
3300

cacgtgtcct gcctgtgctg tatctgctgt agcacccgga tctgtctggg ctgtctgctg
3360

gaactgttcc tgagcagagc cctgagagca ctgcacgtgc tgtggaacgg attccagctg
3420

cactgccagg gcaacaccac actgcaacag ctgggagaag cctctcaggc cccaagcggt
3480

tctctgatcc ctctcagact gcccctcctg tgggaagtgc ggggcaattc taagatggct
3540

ctcaacagcc tgaactccat cgacgacgcc cagctgacaa gaatcgcccc tccaagaagc
3600

cactgttgct tttgggaagt gaacgccccc tttgtgcagg gtaaagattg gggcctcaaa
3660

aagtttatca gacgggactt cgaggctttc cagagagcag ctggcgaagg cggacctggc
3720

agaggtggtg ctagaagagg tgctagagtg ctgcagagcc cattctgtag agctggcgct
3780

ggcgaatggc tgggccacca atctcttaga tggggaatgg aactggccgc tagcaggcgg
3840

tttagctggg atcatcattc tgccggcgga cctccaagag tgccaagcgt tagaagcgga
3900

gcagcccagg tccagcctaa agatccactg ccactgagaa cactggccgg ctgccttgcc
3960

agaacagctc atcttagacc tggcgccgaa agcctgcctc aacctcagct gcattgcaca
4020

atcgccagag aactgcacca gttcgccttc gacctgctga tcaagagcca caagatgcac
4080

ttctcactga aagagcaccc gccaccgccg tgcccaccgc acgttgtcgg ctatggccac
4140

ctggatacaa gcggctcctc tagcagtagc tcctggcctc agcctgacag ctttgctgcc
4200

ctgcatagct ccctgaatga gctgggcgaa ctgtggttcc agtccagcga actgtctcct
4260

actggcgctc catggccaag cagaaggcct acttggagag gcaccaccgt gtctccaaga
4320

accgctacaa gcagcgccag aacctgttgc ggcacaaaat ggccctccag ccaagaagct
4380

gccctcggac ttggaagcgg actgctgaga ttcagctgtg gcacagccgc catcaga
4437

<210> 545
<211> 15
<212> ADN
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 545
cgcgacttcg ccgcc
15

<210> 546
<211> 84
<212> ADN
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Vùng tăng cường tế bào T

<400> 546
atgggccaga aagagcagat ccacacactg cagaaaaaca gcgagcggat gagcaagcag
60

ctgaccagat cttctcaggc cgtg
84

<210> 547
<211> 21
<212> ADN
<213> Artificial seqeunce

<220>

<223> Trình tự nhãn

<400> 547
agccatcacc atcaccacca t
21

<210> 548
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 548

Ile Lys Ser Leu Thr Ala Ile Phe Thr Val Lys Phe
1 5 10

<210> 549
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng tăng cường tế bào T

<400> 549

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val
20 25

<210> 550
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 550

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gln Asn Leu Gln
20 25 30

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
50 55 60

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
65 70 75 80

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
85 90 95

Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Asp Tyr Trp Ala Gln
100 105 110

Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Asp Tyr Trp
115 120 125

Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Leu Val
130 135 140

Leu Gly Val Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Tyr Glu Ala Gly
145 150 155 160

Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro
165 170 175

Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu
180 185 190

Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln
195 200 205

Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg
210 215 220

Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser
225 230 235 240

Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu
245 250 255

Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Gly Gly
260 265 270

Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro
275 280 285

Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly Met
290 295 300

Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu Glu
305 310 315 320

Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro Ala
325 330 335

Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser Ser
340 345 350

Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr
355 360 365

Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
370 375 380

Lys Thr Asp Arg Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu
385 390 395 400

Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala
405 410 415

Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu
420 425 430

Glu Phe His Ala Cys Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Phe Lys
435 440 445

Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg
450 455 460

Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
465 470 475 480

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val
485 490 495

His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp

500 505 510

Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser
515 520 525

Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp
530 535 540

Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro
545 550 555 560

Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys His Leu Phe Leu
565 570 575

Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala
580 585 590

Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg
595 600 605

Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro
610 615 620

Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His
625 630 635 640

Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu
645 650 655

Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu Arg Phe Leu Asp
660 665 670

Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser
675 680 685

Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val Pro
690 695 700

Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile
705 710 715 720

His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg
725 730 735

His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala
740 745 750

Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro
755 760 765

Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu
770 775 780

His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg
785 790 795 800

Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg
805 810 815

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu
820 825 830

Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg
835 840 845

Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser
850 855 860

Glu Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser
865 870 875 880

Ala Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys Phe Ile Arg Arg
885 890 895

Asp Phe Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu
900 905 910

Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys
915 920 925

Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu
930 935 940

Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe
945 950 955 960

Gln Leu His Cys Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln
965 970 975

Phe Ser Glu Ser Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala
980 985 990

Met Asp Ser Ala Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile
995 1000 1005

Ser Cys Glu Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys
1010 1015 1020

Leu Leu Ser Leu Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser
1025 1030 1035

Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser
1040 1045 1050

Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro
1055 1060 1065

Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp
1070 1075 1080

Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln
1085 1090 1095

Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys
1100 1105 1110

Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His
1115 1120 1125

Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro
1130 1135 1140

Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser
1145 1150 1155

Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu
1205 1210 1215

Gly Glu Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu
1220 1225 1230

Ile Lys Ser His Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys
1235 1240 1245

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg
1250 1255 1260

Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val
1265 1270 1275

Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro
1280 1285 1290

Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His
1295 1300 1305

Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys
1310 1315 1320

Thr Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro
1325 1330 1335

Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro
1340 1345 1350

Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp
1355 1360 1365

Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu
1370 1375 1380

Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His Phe Ser

1385 1390 1395

Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala Phe Gln
1400 1405 1410

Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg
1415 1420 1425

Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly
1430 1435 1440

Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg His Val Val Gly Tyr Gly
1445 1450 1455

His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Asn
1460 1465 1470

Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln
1475 1480 1485

Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu
1490 1495 1500

Val Asn Ala Pro
1505

<210> 551
<211> 5703
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 551

Cys Cys Ala Thr Thr Gly Cys Ala Thr Ala Cys Gly Thr Thr Gly Thr
1 5 10 15

Ala Thr Cys Cys Ala Thr Ala Thr Cys Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr
20 25 30

Gly Thr Ala Cys Ala Thr Thr Thr Ala Thr Ala Thr Thr Gly Gly Cys
35 40 45

Thr Cys Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Thr Ala Cys
50 55 60

Cys Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Ala Thr Thr Gly
65 70 75 80

Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Ala Cys Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr
85 90 95

Thr Ala Ala Thr Ala Gly Thr Ala Ala Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala
100 105 110

Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Ala Gly Thr Thr Cys Ala
115 120 125

Thr Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Ala Thr Ala Thr Gly Gly Ala Gly
130 135 140

Thr Thr Cys Cys Gly Cys Gly Thr Thr Ala Cys Ala Thr Ala Ala Cys
145 150 155 160

Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys
165 170 175

Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys
180 185 190

Ala Ala Cys Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Thr
195 200 205

Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys
210 215 220

Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Thr Ala Gly Thr Ala
225 230 235 240

Ala Cys Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr
245 250 255

Thr Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala Thr Gly
260 265 270

Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Ala Thr Thr Thr Ala Cys Gly Gly

275 280 285

Thr Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Thr Thr Gly Gly
290 295 300

Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Ala
305 310 315 320

Thr Cys Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly
325 330 335

Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Thr Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala
340 345 350

Ala Thr Gly Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys
355 360 365

Cys Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Thr Ala Thr Gly Cys Cys
370 375 380

Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Thr Thr Ala Thr
385 390 395 400

Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Ala Cys Thr Thr Gly
405 410 415

Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Ala
420 425 430

Thr Thr Ala Gly Thr Cys Ala Thr Cys Gly Cys Thr Ala Thr Thr Ala
435 440 445

Cys Cys Ala Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr
450 455 460

Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Ala Ala Thr
465 470 475 480

Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr
485 490 495

Thr Thr Gly Ala Cys Thr Cys Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Thr Thr
500 505 510

Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys
515 520 525

Ala Thr Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala
530 535 540

Gly Thr Thr Thr Gly Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala
545 550 555 560

Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr
565 570 575

Cys Cys Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Cys Gly Thr Ala Ala Cys Ala
580 585 590

Ala Cys Thr Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Cys
595 600 605

Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Ala Gly Gly
610 615 620

Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly
625 630 635 640

Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Cys
645 650 655

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Ala Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Thr
660 665 670

Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Ala Thr Cys Ala
675 680 685

Gly Thr Gly Ala Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys Gly Thr Cys Gly
690 695 700

Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Thr Thr Thr Ala Gly Thr Gly
705 710 715 720

Ala Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Cys Cys Thr
725 730 735

Gly Gly Ala Gly Ala Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Cys Gly
740 745 750

Cys Thr Gly Thr Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr
755 760 765

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Cys
770 775 780

Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Gly Cys Gly Gly
785 790 795 800

Cys Cys Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Thr
805 810 815

Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Cys Cys Cys Cys
820 825 830

Gly Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Gly Ala Thr
835 840 845

Cys Thr Thr Cys Cys Gly Thr Thr Thr Ala Thr Cys Thr Ala Gly Gly
850 855 860

Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Thr
865 870 875 880

Thr Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Cys Gly Cys Gly Ala Cys Thr Thr
885 890 895

Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly
900 905 910

Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys Ala
915 920 925

Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly
930 935 940

Cys Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Gly
945 950 955 960

Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Thr
965 970 975

Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala
980 985 990

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala
995 1000 1005

Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Thr
1010 1015 1020

Gly Cys Thr Ala Cys Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys
1025 1030 1035

Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala
1040 1045 1050

Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly
1055 1060 1065

Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Thr Cys Thr Cys Thr
1070 1075 1080

Gly Thr Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala
1085 1090 1095

Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Gly Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys
1100 1105 1110

Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Ala Ala Thr
1115 1120 1125

Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys
1130 1135 1140

Ala Gly Ala Thr Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Gly
1145 1150 1155

Ala Gly Gly Cys Cys Thr Ala Cys Ala Thr Gly Gly Cys Cys Thr
1160 1165 1170

Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys

1175 1180 1185

Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr Thr Thr
1190 1195 1200

Gly Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Cys Gly Gly
1205 1210 1215

Ala Thr Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly
1220 1225 1230

Gly Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly
1235 1240 1245

Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys
1250 1255 1260

Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Ala Gly Cys Thr Gly Thr
1265 1270 1275

Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly
1280 1285 1290

Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys
1295 1300 1305

Ala Thr Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Ala Cys
1310 1315 1320

Cys Thr Gly Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly
1325 1330 1335

Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala
1340 1345 1350

Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala
1355 1360 1365

Cys Thr Gly Thr Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys
1370 1375 1380

Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys
1385 1390 1395

Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Thr Thr Cys
1400 1405 1410

Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys
1415 1420 1425

Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys
1430 1435 1440

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys
1445 1450 1455

Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys
1460 1465 1470

Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly
1475 1480 1485

Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Cys Thr Gly
1490 1495 1500

Cys Cys Thr Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Gly Gly
1505 1510 1515

Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Cys
1520 1525 1530

Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly
1535 1540 1545

Ala Ala Cys Gly Thr Thr Thr Cys Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly
1550 1555 1560

Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly
1565 1570 1575

Gly Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys
1580 1585 1590

Cys Cys Thr Thr Gly Thr Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Ala Cys
1595 1600 1605

Thr Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Gly Thr
1610 1615 1620

Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Ala Cys Ala
1625 1630 1635

Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Cys
1640 1645 1650

Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Thr
1655 1660 1665

Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys
1670 1675 1680

Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly
1685 1690 1695

Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys Ala Cys Ala
1700 1705 1710

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala
1715 1720 1725

Thr Gly Thr Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala
1730 1735 1740

Cys Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr
1745 1750 1755

Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys
1760 1765 1770

Ala Cys Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly
1775 1780 1785

Gly Thr Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys
1790 1795 1800

Gly Ala Ala Cys Thr Cys Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Ala Ala
1805 1810 1815

Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala
1820 1825 1830

Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr
1835 1840 1845

Cys Cys Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly
1850 1855 1860

Gly Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Ala
1865 1870 1875

Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Ala Gly Ala Thr Thr Cys
1880 1885 1890

Ala Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Cys Cys
1895 1900 1905

Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr
1910 1915 1920

Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Ala
1925 1930 1935

Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Ala
1940 1945 1950

Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr
1955 1960 1965

Gly Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly
1970 1975 1980

Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly
1985 1990 1995

Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Ala Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys
2000 2005 2010

Gly Gly Cys Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr
2015 2020 2025

Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala

2030 2035 2040

Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala
2045 2050 2055

Ala Cys Cys Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys
2060 2065 2070

Cys Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys
2075 2080 2085

Ala Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Cys
2090 2095 2100

Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Cys
2105 2110 2115

Thr Thr Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Gly
2120 2125 2130

Thr Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys
2135 2140 2145

Gly Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly Ala Cys Gly Gly Ala Ala Cys
2150 2155 2160

Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Thr Cys Thr Thr Thr Cys Thr Gly
2165 2170 2175

Thr Thr Thr Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Thr Gly Cys
2180 2185 2190

Ala Ala Gly Cys Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys
2195 2200 2205

Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly
2210 2215 2220

Ala Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys
2225 2230 2235

Gly Ala Cys Thr Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys
2240 2245 2250

Gly Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr Gly Cys Gly Gly Ala
2255 2260 2265

Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys
2270 2275 2280

Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Ala Gly Ala Gly Cys Cys
2285 2290 2295

Cys Thr Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr Ala Gly Ala Gly Gly Cys
2300 2305 2310

Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala
2315 2320 2325

Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr
2330 2335 2340

Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Ala Gly Gly
2345 2350 2355

Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala
2360 2365 2370

Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Thr
2375 2380 2385

Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly
2390 2395 2400

Ala Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Thr Cys
2405 2410 2415

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys
2420 2425 2430

Ala Cys Cys Gly Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys
2435 2440 2445

Ala Ala Gly Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
2450 2455 2460

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys
2465 2470 2475

Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys
2480 2485 2490

Thr Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys
2495 2500 2505

Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Thr Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys
2510 2515 2520

Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys
2525 2530 2535

Thr Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Ala Cys
2540 2545 2550

Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly
2555 2560 2565

Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr
2570 2575 2580

Thr Gly Cys Thr Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys
2585 2590 2595

Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Thr Cys Thr
2600 2605 2610

Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Thr Gly Thr Thr Thr
2615 2620 2625

Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly
2630 2635 2640

Gly Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala
2645 2650 2655

Cys Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Thr
2660 2665 2670

Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys
2675 2680 2685

Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys
2690 2695 2700

Gly Ala Ala Thr Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys
2705 2710 2715

Gly Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Cys Cys
2720 2725 2730

Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala Ala Ala Cys Ala
2735 2740 2745

Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys Gly Ala Cys Ala Gly
2750 2755 2760

Cys Ala Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala
2765 2770 2775

Thr Gly Thr Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala
2780 2785 2790

Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr
2795 2800 2805

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr
2810 2815 2820

Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Thr
2825 2830 2835

Cys Thr Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys Gly Gly Ala Ala Gly Ala
2840 2845 2850

Gly Gly Thr Ala Gly Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Gly Cys
2855 2860 2865

Gly Ala Ala Gly Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Thr Cys Ala Gly
2870 2875 2880

Gly Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Gly Ala

2885 2890 2895

Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Cys
2900 2905 2910

Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly
2915 2920 2925

Cys Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys
2930 2935 2940

Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Thr Ala Thr
2945 2950 2955

Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Ala Ala
2960 2965 2970

Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys
2975 2980 2985

Cys Thr Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala
2990 2995 3000

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys
3005 3010 3015

Cys Gly Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys
3020 3025 3030

Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Cys Ala Gly
3035 3040 3045

Gly Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys
3050 3055 3060

Cys Ala Cys Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr
3065 3070 3075

Cys Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Ala Cys
3080 3085 3090

Cys Thr Gly Thr Gly Thr Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys
3095 3100 3105

Ala Gly Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys
3110 3115 3120

Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr
3125 3130 3135

Gly Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly
3140 3145 3150

Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala
3155 3160 3165

Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala
3170 3175 3180

Gly Gly Thr Gly Thr Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Cys Thr
3185 3190 3195

Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Cys Thr
3200 3205 3210

Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys
3215 3220 3225

Cys Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala
3230 3235 3240

Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Cys
3245 3250 3255

Ala Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Gly Gly
3260 3265 3270

Cys Gly Ala Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Ala Thr Gly
3275 3280 3285

Ala Thr Gly Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala Thr Ala Gly Ala
3290 3295 3300

Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala Cys
3305 3310 3315

Thr Thr Thr Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly
3320 3325 3330

Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Thr Ala Gly Cys Ala Cys Thr
3335 3340 3345

Cys Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Ala
3350 3355 3360

Cys Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr
3365 3370 3375

Thr Ala Cys Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr Gly
3380 3385 3390

Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly
3395 3400 3405

Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Cys
3410 3415 3420

Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
3425 3430 3435

Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Ala Ala Cys
3440 3445 3450

Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
3455 3460 3465

Ala Ala Thr Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly
3470 3475 3480

Thr Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Ala Ala
3485 3490 3495

Thr Gly Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys
3500 3505 3510

Thr Gly Thr Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Thr Gly
3515 3520 3525

Ala Thr Cys Gly Cys Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Cys Cys
3530 3535 3540

Gly Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys
3545 3550 3555

Ala Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly
3560 3565 3570

Ala Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Cys Cys Gly Gly
3575 3580 3585

Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys
3590 3595 3600

Thr Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly
3605 3610 3615

Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys
3620 3625 3630

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly
3635 3640 3645

Cys Ala Ala Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys
3650 3655 3660

Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly Thr Cys Cys
3665 3670 3675

Thr Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys
3680 3685 3690

Thr Gly Cys Thr Gly Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Ala
3695 3700 3705

Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Thr
3710 3715 3720

Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Thr Thr Cys
3725 3730 3735

Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly

3740 3745 3750

Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Cys Gly Thr Gly
3755 3760 3765

Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly Ala Thr Thr Cys
3770 3775 3780

Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly
3785 3790 3795

Ala Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly
3800 3805 3810

Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys
3815 3820 3825

Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Cys
3830 3835 3840

Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Cys
3845 3850 3855

Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys
3860 3865 3870

Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys
3875 3880 3885

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Gly Ala Gly
3890 3895 3900

Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Gly Ala
3905 3910 3915

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys
3920 3925 3930

Gly Ala Ala Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys
3935 3940 3945

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly
3950 3955 3960

Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala
3965 3970 3975

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Cys Cys Gly Cys Thr
3980 3985 3990

Cys Thr Gly Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly
3995 4000 4005

Gly Ala Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys
4010 4015 4020

Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Cys Ala Ala Gly
4025 4030 4035

Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys
4040 4045 4050

Cys Ala Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr
4055 4060 4065

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys Cys Thr Thr Thr
4070 4075 4080

Cys Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly Ala
4085 4090 4095

Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala
4100 4105 4110

Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Cys Cys
4115 4120 4125

Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys
4130 4135 4140

Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr
4145 4150 4155

Cys Ala Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys
4160 4165 4170

Ala Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Cys Ala Ala
4175 4180 4185

Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala
4190 4195 4200

Gly Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Cys Cys
4205 4210 4215

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Cys Thr Ala Gly Cys Cys Cys Thr
4220 4225 4230

Gly Cys Cys Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys
4235 4240 4245

Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Thr Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys
4250 4255 4260

Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Thr Cys Thr Gly
4265 4270 4275

Gly Gly Cys Gly Ala Thr Cys Ala Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys
4280 4285 4290

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys
4295 4300 4305

Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Gly Thr Cys Cys Thr
4310 4315 4320

Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala
4325 4330 4335

Ala Cys Ala Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Cys Thr Ala Gly Gly
4340 4345 4350

Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Ala Cys
4355 4360 4365

Gly Gly Cys Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Thr
4370 4375 4380

Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys
4385 4390 4395

Ala Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Cys Thr Cys
4400 4405 4410

Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys
4415 4420 4425

Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala
4430 4435 4440

Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr
4445 4450 4455

Cys Cys Thr Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Cys Thr Gly
4460 4465 4470

Ala Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly
4475 4480 4485

Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala
4490 4495 4500

Gly Thr Thr Cys Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr
4505 4510 4515

Gly Ala Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Gly Cys Cys Gly Cys Ala
4520 4525 4530

Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly
4535 4540 4545

Ala Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly
4550 4555 4560

Ala Thr Cys Gly Cys Thr Ala Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly
4565 4570 4575

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys
4580 4585 4590

Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly

4595 4600 4605

Ala Gly Cys Cys Ala Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Ala
4610 4615 4620

Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys
4625 4630 4635

Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Ala Thr Cys
4640 4645 4650

Cys Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly
4655 4660 4665

Gly Gly Cys Ala Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys
4670 4675 4680

Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Cys
4685 4690 4695

Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr
4700 4705 4710

Ala Gly Cys Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala
4715 4720 4725

Cys Cys Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr
4730 4735 4740

Gly Thr Thr Ala Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Thr
4745 4750 4755

Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
4760 4765 4770

Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala
4775 4780 4785

Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys
4790 4795 4800

Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Cys Thr Ala Gly Ala
4805 4810 4815

Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Thr Thr Ala Gly Ala
4820 4825 4830

Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Thr
4835 4840 4845

Cys Thr Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Ala
4850 4855 4860

Cys Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly
4865 4870 4875

Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys
4880 4885 4890

Gly Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Ala Cys Thr
4895 4900 4905

Gly Gly Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala
4910 4915 4920

Thr Cys Thr Ala Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Thr Ala Cys Thr
4925 4930 4935

Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys
4940 4945 4950

Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys
4955 4960 4965

Gly Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys
4970 4975 4980

Ala Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys
4985 4990 4995

Ala Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys
5000 5005 5010

Ala Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr
5015 5020 5025

Cys Thr Cys Gly Gly Ala Cys Thr Thr Gly Gly Ala Ala Gly Cys
5030 5035 5040

Gly Gly Ala Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys
5045 5050 5055

Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Cys Cys
5060 5065 5070

Gly Cys Cys Ala Thr Thr Cys Gly Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly
5075 5080 5085

Cys Ala Cys Thr Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Ala
5090 5095 5100

Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala
5105 5110 5115

Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly
5120 5125 5130

Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr
5135 5140 5145

Gly Cys Thr Gly Gly Cys Gly Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala
5150 5155 5160

Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr
5165 5170 5175

Gly Cys Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Thr
5180 5185 5190

Ala Gly Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Cys
5195 5200 5205

Cys Cys Ala Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Ala Gly Cys Ala
5210 5215 5220

Gly Gly Cys Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Ala Thr Gly Gly
5225 5230 5235

Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Thr
5240 5245 5250

Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Thr Gly Thr Cys Gly Thr Cys
5255 5260 5265

Gly Gly Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly
5270 5275 5280

Gly Ala Thr Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Ala Ala Gly Cys
5285 5290 5295

Ala Gly Cys Thr Cys Thr Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys
5300 5305 5310

Thr Gly Gly Cys Cys Thr Ala Ala Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala
5315 5320 5325

Ala Thr Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys
5330 5335 5340

Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys
5345 5350 5355

Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Ala
5360 5365 5370

Ala Gly Ala Ala Thr Cys Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Thr
5375 5380 5385

Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Ala Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys
5390 5395 5400

Thr Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys
5405 5410 5415

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys
5420 5425 5430

Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Thr Thr Ala Gly
5435 5440 5445

Thr Ala Ala Ala Gly Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys Thr Ala Gly

5450 5455 5460

Cys Gly Gly Cys Cys Gly Cys Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Thr
5465 5470 5475

Gly Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Gly Thr Thr Gly Cys
5480 5485 5490

Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Thr Gly Thr Thr
5495 5500 5505

Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly
5510 5515 5520

Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly
5525 5530 5535

Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Cys
5540 5545 5550

Ala Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Ala Ala
5555 5560 5565

Thr Ala Ala Ala Ala Thr Gly Ala Gly Gly Ala Ala Ala Thr Thr
5570 5575 5580

Gly Cys Ala Thr Cys Gly Cys Ala Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly
5585 5590 5595

Ala Gly Thr Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Thr Thr Cys Thr
5600 5605 5610

Ala Thr Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly
5615 5620 5625

Gly Thr Gly Gly Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys
5630 5635 5640

Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gly Gly
5645 5650 5655

Gly Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Ala Gly Cys Ala Gly Gly
5660 5665 5670

Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Thr Gly Cys Gly
5675 5680 5685

Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys
5690 5695 5700

<210> 552
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 552

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gln Asn Leu Gln
20 25 30

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
50 55 60

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
65 70 75 80

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
85 90 95

Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg
100 105 110

Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val
115 120 125

Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln

145 150 155 160

Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys Phe Glu
165 170 175

Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro
180 185 190

Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly
195 200 205

Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys
210 215 220

Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val
245 250 255

Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser
275 280 285

Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Tyr Glu
290 295 300

Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu
305 310 315 320

Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Gly Val Leu
325 330 335

Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu
340 345 350

Arg Ile Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln
355 360 365

Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu
370 375 380

Ile Thr Glu Leu Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu
385 390 395 400

Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala
405 410 415

Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu
420 425 430

Glu Phe His Ala Cys Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala
435 440 445

Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val Ala Met Met Val
450 455 460

Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Lys Ile Gln Asn Lys
465 470 475 480

Asn Cys Pro Asp Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu
485 490 495

His Ser Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly
500 505 510

Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys
515 520 525

Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly
530 535 540

Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln
545 550 555 560

Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly
565 570 575

Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Cys His Leu Phe
580 585 590

Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg
595 600 605

Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg
610 615 620

Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu
625 630 635 640

Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu
645 650 655

His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly
660 665 670

Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly His Tyr Lys Leu Ile
675 680 685

Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr
690 695 700

Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp
705 710 715 720

Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala
725 730 735

Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His
740 745 750

Glu Ala Ser Ala Ser Gln Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu
755 760 765

Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser
770 775 780

Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser
785 790 795 800

Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg
805 810 815

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp
820 825 830

Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala
835 840 845

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu
850 855 860

Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val
865 870 875 880

Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu
885 890 895

Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser
900 905 910

Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly
915 920 925

Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
930 935 940

Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys
945 950 955 960

Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys
965 970 975

Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala
980 985 990

Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr
995 1000 1005

Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr
1010 1015 1020

Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr
1025 1030 1035

Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile
1040 1045 1050

His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala

1055 1060 1065

Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg
1070 1075 1080

Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser
1085 1090 1095

Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys
1100 1105 1110

Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys
1115 1120 1125

His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys
1130 1135 1140

Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala
1145 1150 1155

Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala
1205 1210 1215

Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp
1220 1225 1230

Glu Val Asn Ala Pro Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys
1235 1240 1245

Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly
1250 1255 1260

Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val
1265 1270 1275

Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp Leu Gly
1280 1285 1290

His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg Arg
1295 1300 1305

Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro
1310 1315 1320

Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu
1325 1330 1335

Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His Leu
1340 1345 1350

Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys Thr
1355 1360 1365

Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys
1370 1375 1380

Ser His Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro
1385 1390 1395

Cys Pro Pro His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly
1400 1405 1410

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala
1415 1420 1425

Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe Gln Ser
1430 1435 1440

Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro
1445 1450 1455

Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser
1460 1465 1470

Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala
1475 1480 1485

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr
1490 1495 1500

Ala Ala Ile Arg
1505

<210> 553
<211> 4722
<212> ADN
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Polynucleotit khác loại

<400> 553
gatcactaat tccaaaccca cccgcttttt atagtaagtt tttcacccat aaataataaa 60

tacaataatt aatttctcgt aaaagtagaa aatatattct aatttattgc acggtaagga 120

agtagaatca taaagaacag tgacggatcc cgcgacttcg ccgccatggg ccagaaagag 180

cagatccaca cactgcagaa aaacagcgag cggatgagca agcagctgac cagatcttct 240

caggccgtgc agaacctgca gaacggcgga ggctctagaa gctctgctac acttcctggc 300

aggcggcgga gaagatggct gagaagaagg cggcagccta tctctgtggc tcctgctgga 360

cctcctagac ggcccaacca gaagcctaat cctcctggcg gagccagatg cgtgatcatg 420

aggcctacat ggcctggcac cagcgccttt accggcatgg aatgtacact gggccaagtg 480

ggagccccat ctcctagaag agaagaggat ggctggcgcg gaggccactc tagattcaaa 540

gctgatgtgc ccgctcctca gggcccttgt tggggaggac aacctggatc tgccccatct 600

tctgccccac ctgaacagag cctgctggat gactattggg ctcaaaaaga gaagatcagc 660

atccccagaa cacacctgtg ctggaagttc gagatgagct acaccgttgg cggccctcca 720

ccacatgttc acgccagacc tagacactgg aaaaccgaca gagattattg ggcccagaaa 780

gaaaagggca gcagcagctt cctgcggcct agctgtgtgc ccttccggga actgaagaac
840

gtgtccgttc tggaaggcct gaggcagggc agacttggcg gaccttgtag ctgccactgt
900

cctagaccaa gccaggccag actgacccct gtggatgtgg ctggcccatt tctgtgtctg
960

ggcgaccctg gactgttccc tccagtgaag tctagcatca ccgagatcag ctgctgcacc
1020

ctgagcagcg aggaaaacga gtacctgcct agacctgaat ggcagctgca gtacgaggcc
1080

ggcatgacac tcggaggcaa gatcctgttc ttcctgttcc tgctgctccc tctgagcccc
1140

ttcagcctga tctttctggt gctgggcgtg ctgtctggcc actctggaag cagactgaag
1200

agaagcttcg ccgtgaccga gcggatcatc acaggcggca agagcacatg ttctgccccct
1260

ggacctcagt ctctgcccag cacacccttc agcacatacc ctcagtgggt catcctgatc
1320

accgagctgg atggccacag ctacaccagc aaagtgaact gcctcctgct gcaggatggc
1380

ttccacggct gtgtgtctat tactggcgcc gctggcagac ggaacctgag catctttctg
1440

tttctgatgc tgtgcaagct cgagttccac gcctgccaat ggcagcacta ccacagatct
1500

ggcgaagccg ctggaacccc actttggagg cctaccagaa acgtggccat gatggtgccc
1560

gacagacagg tgcactacga cttcggcctg aagatccaga acaagaactg ccccgacgtg
1620

ctgcggttcc tggatctcaa agtgcgctac ctgcacagcg tgcccttcag agagctgaaa
1680

aaccagagaa cagcccaggg cgctcctgga atccatcatg ctgcttctcc agtggccgcc
1740

aatctgtgcg atcctgccag acatgcccag cataccagga ttccttgtgg cgctggacaa
1800

gtgcgcgctg gaagaggacc tgaagctggt ggcggagttc tgcagcctca aagacctgct
1860

cctgagaagc ctggctgccc ctgtagaaga ggacagccta gactgcacac cgtgaagatg
1920

tggcgggcct gccacttgtt tctccagcca caagtgggca cccctccacc tcatacagcc
1980

tctgctagag cacctagcgg cccacctcat cctcacgaat cttgtcctgc cggaagaagg
2040

cctgccagag ccgctcaaac atgtgccaga cgacagcacg gactgcccgg atgtgaagaa
2100

gccggaacag ccagagtgcc tagcctgcac cttcatctgc atcaggccgc tcttggagcc
2160

ggaagaggta gaggatgggg agaagcttgt gcccaggtgc caccttctag aggccactac
2220

aagctgatcc agcagccaat cagcctgttc tccatcaccg accggctgca caagacattc
2280

agccagctgc cttccgtgca tctgtgcagc atcaccttcc agtggggaca ccctcctatc
2340

ttttgctcca ccaacgacat ctgcgtgacc gccaacttct gtatcagcgt gaccttcctg
2400

aagccttgct ttctgctgca cgaggcctcc gccagccagt ttaagaagtt tgacggcccc
2460

tgcggcgaga gaggcggagg aagaactgca agagcccttt gggccagagg cgactctgtt
2520

ctgacaccag ctctggaccc tcagacacct gttagggccc ctagcctgac aagagctgcc
2580

gctgctgttg gagtgcctgg cgattctact agaagggccg tgcggcggat gaacaccttt
2640

tgtggcgcat ctgcctgcga cgtgtccctg atcgctatgg atagcgcctg cgaggaaaga
2700

ggcgcagccg gatctctgat ctcttgcgag agcctgtacc accgggaaaa gcagctcatt
2760

gccatggaca gcgccatctt cgtgcagggc aaagactggg gcgtgaagaa gttcatccgg
2820

cgggacttta ccatgcctgc cattctgaag ctgcagaaga attgtcttct aagcctgaac
2880

agcaagatgg ccctgaatag cgaggccctg tctgtggtgt ccgagtatga ggctggaatg
2940

accctgggcg agaagttcag agtgggcaac tgcaagcacc tgaagatgac ccggcctacc
3000

gagtacaacc agaaactgca agtgaaccag ttcagcgaga gcaagcggac cgctctgacc
3060

cacaaccagg acttcagcat ctaccggctg tgctgcaaga ggggctctct gtgtcatgct
3120

agccaggcta gaagccccgc ctttcctaag cctgtcagac ctctgcctgc tcctatcacc
3180

agaatcaccc ctcagctcgg cggccagtct gattcatctc agccactgct gaccaccggc
3240

agacctcaag gatggcaaga ccaggctctg agacacacac agcaggctag cccagcctct
3300

tgcgccacca tcacaatacc aatacattct gccgctctgg gcgatcacag cggagatcct
3360

ggacctgcct gggatacttg tcctcctctg cccctaacta cactgatccc tagggctcct
3420

ccaccttacg gcgatagcac agccagatcc tggcctagca gatgtggccc tctgggctac
3480

gcctacaagg acttcctgtg gtgcttcccc ttctctctgg tgttcctgca agaaatccag
3540

atctgctgtc acgtgtcctg cctgtgctgt atctgctgta gcacccggat ctgtctgggc
3600

tgtctgctgg aactgttcct gagcagagcc ctgagagcac tgcacgtgct gtggaacgga
3660

ttccagctgc actgccaggg caacaccaca ctgcaacagc tgggagaagc ctctcaggcc
3720

ccaagcggtt ctctgatccc tctcagactg cccctcctgt gggaagtgcg gggcaattct
3780

aagatggctc tcaacagcct gaactccatc gacgacgccc agctgacaag aatcgccccct
3840

ccaagaagcc actgttgctt ttgggaagtg aacgcccctt ttgtgcaggg taaagattgg
3900

ggcctcaaaa agtttatcag acgggacttc gaggctttcc agagagcagc tggcgaaggc
3960

ggacctggca gaggtggtgc tagaagaggt gctagagtgc tgcagagccc attctgtaga
4020

gctggcgctg gcgaatggct gggccaccaa tctcttagat ggggaatgga actggccgct
4080

agcaggcggt ttagctggga tcatcattct gccggcggac ctccaagagt gccaagcgtt
4140

agaagcggag cagcccaggt ccagcctaaa gatccactgc cactgagaac actggccggc
4200

tgccttgcca gaacagctca tcttagacct ggcgccgaaa gcctgcctca acctcagctg
4260

cattgcacaa tcgccagaga actgcaccag ttcgccttcg acctgctgat caagagccac
4320

aagatgcact tctcactgaa agagcacccg ccaccgccgt gcccaccgca cgttgtcggc
4380

tatggccacc tggatacaag cggctcctct agcagtagct cctggcctca gcctgacagc
4440

tttgctgccc tgcatagctc cctgaatgag ctgggcgaac tgtggttcca gtccagcgaa
4500

ctgtctccta ctggcgctcc atggccaagc agaaggccta cttggagagg caccaccgtg
4560

tctccaagaa ccgctacaag cagcgccaga acctgttgcg gcacaaaatg gccctccagc
4620

caagaagctg ccctcggact tggaagcgga ctgctgagat tcagctgtgg cacagccgcc
4680

atcagaagcc atcaccatca ccaccattag taaaggcgcg cc
4722

<210> 554
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 554

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gln Asn Leu Gln
20 25 30

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
50 55 60

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
65 70 75 80

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
85 90 95

Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Leu Val Leu Gly Val
100 105 110

Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu
115 120 125

Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro
130 135 140

Phe Ser Leu Ile Phe Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser Glu
145 150 155 160

Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Val Pro Phe
165 170 175

Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg
180 185 190

Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg
195 200 205

Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro
210 215 220

Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr
225 230 235 240

Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr
245 250 255

Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly Met Glu Cys Thr
260 265 270

Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp
275 280 285

Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly
290 295 300

Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro
305 310 315 320

Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser
325 330 335

Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys
340 345 350

Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr
355 360 365

Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
370 375 380

Lys Thr Asp Arg Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg
385 390 395 400

Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe
405 410 415

Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro Asn Ser Lys
420 425 430

Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Cys Gly Ala
435 440 445

Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Phe Val Gln
450 455 460

Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Tyr Ala
465 470 475 480

Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln
485 490 495

Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys
500 505 510

Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg
515 520 525

Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys

530 535 540

Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser
545 550 555 560

Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala
565 570 575

Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Thr
580 585 590

Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Arg
595 600 605

Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys Cys
610 615 620

Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe
625 630 635 640

Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro
645 650 655

Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly
660 665 670

Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala
675 680 685

Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala
690 695 700

Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro
705 710 715 720

Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly
725 730 735

Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Asp
740 745 750

Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly
755 760 765

Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu
770 775 780

Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys
785 790 795 800

Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro
805 810 815

Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg
820 825 830

Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg
835 840 845

Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val His Tyr Lys Leu Ile
850 855 860

Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr
865 870 875 880

Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp
885 890 895

Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala
900 905 910

Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His
915 920 925

Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly
930 935 940

Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro
945 950 955 960

His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala
965 970 975

Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala
980 985 990

Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala
995 1000 1005

Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln
1010 1015 1020

Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys Val
1025 1030 1035

Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly Glu
1040 1045 1050

Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val Pro Phe
1055 1060 1065

Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile
1070 1075 1080

His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala
1085 1090 1095

Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val
1100 1105 1110

Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro
1115 1120 1125

Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly
1130 1135 1140

Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Val Ala Met
1145 1150 1155

Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu
1205 1210 1215

Gly Glu Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu
1220 1225 1230

Ile Lys Ser His Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys
1235 1240 1245

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg
1250 1255 1260

Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val
1265 1270 1275

Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro
1280 1285 1290

Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His
1295 1300 1305

Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys
1310 1315 1320

Thr Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro
1325 1330 1335

Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro
1340 1345 1350

Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp
1355 1360 1365

Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu
1370 1375 1380

Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His Phe Ser
1385 1390 1395

Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala Phe Gln
1400 1405 1410

Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg

1415 1420 1425

Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly
1430 1435 1440

Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg His Val Val Gly Tyr Gly
1445 1450 1455

His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Asn
1460 1465 1470

Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln
1475 1480 1485

Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu
1490 1495 1500

Val Asn Ala Pro
1505

<210> 555
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 555

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gln Asn Leu Gln
20 25 30

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
50 55 60

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
65 70 75 80

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
85 90 95

Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Thr Glu Ile Ser Cys
100 105 110

Cys Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp
115 120 125

Gln Leu Gln Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe
130 135 140

Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Asp
145 150 155 160

Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser
165 170 175

Cys Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu
180 185 190

Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro
195 200 205

Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys
210 215 220

Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Gly
225 230 235 240

Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr
245 250 255

Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly
260 265 270

Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu
275 280 285

Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro
290 295 300

Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser

305 310 315 320

Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln Lys
325 330 335

Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Leu Val Leu Gly Val
340 345 350

Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr
355 360 365

Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
370 375 380

Lys Thr Asp Arg Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu
385 390 395 400

Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala
405 410 415

Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu
420 425 430

Glu Phe His Ala Cys Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Phe Lys
435 440 445

Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg
450 455 460

Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
465 470 475 480

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val
485 490 495

His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp
500 505 510

Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser
515 520 525

Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp
530 535 540

Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro
545 550 555 560

Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys His Leu Phe Leu
565 570 575

Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala
580 585 590

Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg
595 600 605

Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro
610 615 620

Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His
625 630 635 640

Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu
645 650 655

Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu Arg Phe Leu Asp
660 665 670

Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser
675 680 685

Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val Pro
690 695 700

Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile
705 710 715 720

His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg
725 730 735

His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala
740 745 750

Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro
755 760 765

Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu
770 775 780

His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg
785 790 795 800

Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg
805 810 815

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu
820 825 830

Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg
835 840 845

Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser
850 855 860

Glu Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser
865 870 875 880

Ala Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys Phe Ile Arg Arg
885 890 895

Asp Phe Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu
900 905 910

Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys
915 920 925

Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu
930 935 940

Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe
945 950 955 960

Gln Leu His Cys Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln
965 970 975

Phe Ser Glu Ser Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala
980 985 990

Met Asp Ser Ala Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile
995 1000 1005

Ser Cys Glu Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys
1010 1015 1020

Leu Leu Ser Leu Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser
1025 1030 1035

Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser
1040 1045 1050

Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro
1055 1060 1065

Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp
1070 1075 1080

Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln
1085 1090 1095

Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys
1100 1105 1110

Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His
1115 1120 1125

Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro
1130 1135 1140

Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser
1145 1150 1155

Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu

1205 1210 1215

Gly Glu Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu
1220 1225 1230

Ile Lys Ser His Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys
1235 1240 1245

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg
1250 1255 1260

Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val
1265 1270 1275

Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro
1280 1285 1290

Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His
1295 1300 1305

Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys
1310 1315 1320

Thr Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro
1325 1330 1335

Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro
1340 1345 1350

Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp
1355 1360 1365

Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu
1370 1375 1380

Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His Phe Ser
1385 1390 1395

Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala Phe Gln
1400 1405 1410

Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg
1415 1420 1425

Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly
1430 1435 1440

Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg His Val Val Gly Tyr Gly
1445 1450 1455

His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Asn
1460 1465 1470

Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln
1475 1480 1485

Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu
1490 1495 1500

Val Asn Ala Pro
1505

<210> 556
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 556

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gln Asn Leu Gln
20 25 30

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
50 55 60

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
65 70 75 80

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr

85 90 95

Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Asp Tyr Trp Ala Gln
100 105 110

Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe
115 120 125

Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg
130 135 140

Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg
145 150 155 160

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

Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Leu Val Leu Gly Val Leu
180 185 190

Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly
195 200 205

Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe
210 215 220

Ser Leu Ile Phe Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser Glu Glu
225 230 235 240

Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Thr Gly Gly Lys
245 250 255

Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe
260 265 270

Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly Met Glu
275 280 285

Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp
290 295 300

Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro
305 310 315 320

Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala
325 330 335

Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys
340 345 350

Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr
355 360 365

Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
370 375 380

Lys Thr Asp Arg Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu
385 390 395 400

Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala
405 410 415

Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu
420 425 430

Glu Phe His Ala Cys Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Phe Lys
435 440 445

Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg
450 455 460

Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
465 470 475 480

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val
485 490 495

His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp
500 505 510

Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser
515 520 525

Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp
530 535 540

Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro
545 550 555 560

Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys His Leu Phe Leu
565 570 575

Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala
580 585 590

Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg
595 600 605

Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro
610 615 620

Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His
625 630 635 640

Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu
645 650 655

Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu Arg Phe Leu Asp
660 665 670

Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser
675 680 685

Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val Pro
690 695 700

Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile
705 710 715 720

His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg
725 730 735

His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala
740 745 750

Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro
755 760 765

Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu
770 775 780

His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg
785 790 795 800

Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg
805 810 815

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu
820 825 830

Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg
835 840 845

Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser
850 855 860

Glu Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser
865 870 875 880

Ala Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys Phe Ile Arg Arg
885 890 895

Asp Phe Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu
900 905 910

Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys
915 920 925

Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu
930 935 940

Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe
945 950 955 960

Gln Leu His Cys Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln
965 970 975

Phe Ser Glu Ser Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala
980 985 990

Met Asp Ser Ala Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile

995 1000 1005

Ser Cys Glu Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys
1010 1015 1020

Leu Leu Ser Leu Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser
1025 1030 1035

Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser
1040 1045 1050

Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro
1055 1060 1065

Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp
1070 1075 1080

Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln
1085 1090 1095

Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys
1100 1105 1110

Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His
1115 1120 1125

Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro
1130 1135 1140

Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser
1145 1150 1155

Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu
1205 1210 1215

Gly Glu Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu
1220 1225 1230

Ile Lys Ser His Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys
1235 1240 1245

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg
1250 1255 1260

Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val
1265 1270 1275

Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro
1280 1285 1290

Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His
1295 1300 1305

Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys
1310 1315 1320

Thr Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro
1325 1330 1335

Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro
1340 1345 1350

Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp
1355 1360 1365

Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu
1370 1375 1380

Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His Phe Ser
1385 1390 1395

Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala Phe Gln
1400 1405 1410

Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg
1415 1420 1425

Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly
1430 1435 1440

Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg His Val Val Gly Tyr Gly
1445 1450 1455

His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Asn
1460 1465 1470

Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln
1475 1480 1485

Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu
1490 1495 1500

Val Asn Ala Pro
1505

<210> 557
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 557

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gln Asn Leu Gln
20 25 30

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
50 55 60

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
65 70 75 80

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
85 90 95

Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg
100 105 110

Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val
115 120 125

Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro
130 135 140

Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln
145 150 155 160

Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys Phe Glu
165 170 175

Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro
180 185 190

Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly
195 200 205

Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys
210 215 220

Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val
245 250 255

Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser
275 280 285

Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Tyr Glu
290 295 300

Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu
305 310 315 320

Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Gly Val Leu
325 330 335

Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu
340 345 350

Arg Ile Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln
355 360 365

Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu
370 375 380

Ile Thr Glu Leu Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu
385 390 395 400

Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala
405 410 415

Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu
420 425 430

Glu Phe His Ala Cys Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr
435 440 445

Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His
450 455 460

Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln
465 470 475 480

Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly
485 490 495

Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu
500 505 510

Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro
515 520 525

Pro Ser Arg Gly His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe
530 535 540

Ser Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val
545 550 555 560

His Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys
565 570 575

Ser Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr
580 585 590

Phe Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Val
595 600 605

Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Lys
610 615 620

Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys
625 630 635 640

Val Arg Tyr Leu His Ser Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg
645 650 655

Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala
660 665 670

Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro
675 680 685

Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly
690 695 700

Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro
705 710 715 720

Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala
725 730 735

Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu
740 745 750

Trp Arg Pro Thr Arg Asn Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu
755 760 765

Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser

770 775 780

Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser
785 790 795 800

Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg
805 810 815

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp
820 825 830

Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala
835 840 845

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu
850 855 860

Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val
865 870 875 880

Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu
885 890 895

Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser
900 905 910

Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly
915 920 925

Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
930 935 940

Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys
945 950 955 960

Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys
965 970 975

Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala
980 985 990

Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr
995 1000 1005

Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr
1010 1015 1020

Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr
1025 1030 1035

Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile
1040 1045 1050

His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala
1055 1060 1065

Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg
1070 1075 1080

Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser
1085 1090 1095

Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys
1100 1105 1110

Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys
1115 1120 1125

His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys
1130 1135 1140

Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala
1145 1150 1155

Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala
1205 1210 1215

Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp
1220 1225 1230

Glu Val Asn Ala Pro Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys
1235 1240 1245

Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly
1250 1255 1260

Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val
1265 1270 1275

Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp Leu Gly
1280 1285 1290

His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg Arg
1295 1300 1305

Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro
1310 1315 1320

Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu
1325 1330 1335

Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His Leu
1340 1345 1350

Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys Thr
1355 1360 1365

Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys
1370 1375 1380

Ser His Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro
1385 1390 1395

Cys Pro Pro His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly
1400 1405 1410

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala
1415 1420 1425

Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe Gln Ser
1430 1435 1440

Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro
1445 1450 1455

Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser
1460 1465 1470

Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala
1475 1480 1485

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr
1490 1495 1500

Ala Ala Ile Arg
1505

<210> 558
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 558

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Asp Gly His Ser
20 25 30

Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly
35 40 45

Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe
50 55 60

Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Gln Trp Gln
65 70 75 80

His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro
85 90 95

Thr Arg Asn Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp
100 105 110

Phe Gly Leu Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His
115 120 125

Ser Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Val Pro Phe Arg Glu Leu
130 135 140

Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala
145 150 155 160

Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His
165 170 175

Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro
180 185 190

Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys
195 200 205

Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys
210 215 220

Met Trp Arg Ala Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro
225 230 235 240

Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro
245 250 255

His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr
260 265 270

Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr
275 280 285

Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly
290 295 300

Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro
305 310 315 320

Ser Arg Gly His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser
325 330 335

Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His
340 345 350

Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser
355 360 365

Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe
370 375 380

Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Phe Lys
385 390 395 400

Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg
405 410 415

Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
420 425 430

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val
435 440 445

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro
450 455 460

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser
465 470 475 480

Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro
485 490 495

Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr
500 505 510

Ser Ala Phe Thr Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro
515 520 525

Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe
530 535 540

Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro

545 550 555 560

Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp
565 570 575

Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys
580 585 590

Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val
595 600 605

His Ala Arg Pro Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln
610 615 620

Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe
625 630 635 640

Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg
645 650 655

Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg
660 665 670

Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro
675 680 685

Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys
690 695 700

Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln
705 710 715 720

Leu Gln Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe
725 730 735

Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val
740 745 750

Leu Gly Val Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe
755 760 765

Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala
770 775 780

Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln
785 790 795 800

Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg
805 810 815

Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp
820 825 830

Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala
835 840 845

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu
850 855 860

Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val
865 870 875 880

Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu
885 890 895

Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser
900 905 910

Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly
915 920 925

Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
930 935 940

Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys
945 950 955 960

Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys
965 970 975

Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala
980 985 990

Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr
995 1000 1005

Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr
1010 1015 1020

Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr
1025 1030 1035

Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile
1040 1045 1050

His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala
1055 1060 1065

Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg
1070 1075 1080

Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser
1085 1090 1095

Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys
1100 1105 1110

Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys
1115 1120 1125

His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys
1130 1135 1140

Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala
1145 1150 1155

Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln Gly Asn
1160 1165 1170

Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly
1175 1180 1185

Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly
1190 1195 1200

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala
1205 1210 1215

Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp
1220 1225 1230

Glu Val Asn Ala Pro Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys
1235 1240 1245

Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly
1250 1255 1260

Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val
1265 1270 1275

Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp Leu Gly
1280 1285 1290

His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg Arg
1295 1300 1305

Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro
1310 1315 1320

Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu
1325 1330 1335

Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His Leu
1340 1345 1350

Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys Thr
1355 1360 1365

Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys
1370 1375 1380

Ser His Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro
1385 1390 1395

Cys Pro Pro His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly
1400 1405 1410

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala
1415 1420 1425

Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe Gln Ser

1430 1435 1440

Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro
1445 1450 1455

Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser
1460 1465 1470

Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala
1475 1480 1485

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr
1490 1495 1500

Ala Ala Ile Arg
1505

<210> 559
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 559

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gly Asn Thr Thr
20 25 30

Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ile
35 40 45

Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly Asn Ser Lys Met
50 55 60

Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile
65 70 75 80

Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro Phe
85 90 95

Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe
100 105 110

Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly
115 120 125

Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly
130 135 140

Ala Gly Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu
145 150 155 160

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

Pro Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys
180 185 190

Asp Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala
195 200 205

His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys
210 215 220

Thr Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys
225 230 235 240

Ser His Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Pro His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser
260 265 270

Ser Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser
275 280 285

Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser
290 295 300

Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr
305 310 315 320

Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly

325 330 335

Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly
340 345 350

Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Asp Gly His Ser
355 360 365

Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly
370 375 380

Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe
385 390 395 400

Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Gln Trp Gln
405 410 415

His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro
420 425 430

Thr Arg Asn Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp
435 440 445

Phe Gly Leu Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro Asp Val Leu Arg Phe
450 455 460

Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Val Pro Phe Arg Glu Leu
465 470 475 480

Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala
485 490 495

Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His
500 505 510

Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro
515 520 525

Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys
530 535 540

Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys
545 550 555 560

Met Trp Arg Ala Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro
565 570 575

Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro
580 585 590

His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr
595 600 605

Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr
610 615 620

Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly
625 630 635 640

Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro
645 650 655

Ser Arg Gly His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser
660 665 670

Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His
675 680 685

Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser
690 695 700

Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe
705 710 715 720

Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Phe Lys
725 730 735

Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg
740 745 750

Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
755 760 765

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val
770 775 780

Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr
785 790 795 800

Phe Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala Met Asp Ser
805 810 815

Ala Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser
820 825 830

Lys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn
835 840 845

Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys
850 855 860

Leu Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn
865 870 875 880

Ser Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala
885 890 895

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu
900 905 910

Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val
915 920 925

Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln
930 935 940

Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His
945 950 955 960

Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu
965 970 975

Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp
980 985 990

Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp
995 1000 1005

Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala
1010 1015 1020

Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser
1025 1030 1035

Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu
1040 1045 1050

Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr
1055 1060 1065

Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr
1070 1075 1080

Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln
1085 1090 1095

Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys
1100 1105 1110

Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu
1115 1120 1125

Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln
1130 1135 1140

Leu His Cys Gln Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser
1145 1150 1155

Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg
1160 1165 1170

Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg
1175 1180 1185

Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile
1190 1195 1200

Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr Gly Met Glu
1205 1210 1215

Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu Glu

1220 1225 1230

Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro
1235 1240 1245

Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro
1250 1255 1260

Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala
1265 1270 1275

Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys
1280 1285 1290

Phe Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His
1295 1300 1305

Ala Arg Pro Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln
1310 1315 1320

Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro
1325 1330 1335

Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln
1340 1345 1350

Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser
1355 1360 1365

Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys
1370 1375 1380

Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr
1385 1390 1395

Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu
1400 1405 1410

Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu
1415 1420 1425

Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser
1430 1435 1440

Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Gly Val Leu Ser Gly His
1445 1450 1455

Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile
1460 1465 1470

Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser
1475 1480 1485

Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu
1490 1495 1500

Ile Thr Glu Leu
1505

<210> 560
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 560

Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His
1 5 10 15

<210> 561
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 561

Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
1 5 10 15

<210> 562
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 562

Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp Lys Thr Asp
1 5 10

<210> 563
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 563

Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu
1 5 10 15

<210> 564
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 564

Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro
1 5 10 15

<210> 565
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 565

Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 566
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 566

Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln
1 5 10 15

<210> 567
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 567

Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser
1 5 10 15

<210> 568
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 568

Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg
1 5 10 15

<210> 569
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 569

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

<210> 570
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 570

Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His
1 5 10 15

<210> 571
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 571

Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys
1 5 10

<210> 572
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 572

Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu
1 5 10 15

<210> 573
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 573

Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 574
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 574

Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile Thr
1 5 10 15

<210> 575
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 575

Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp
1 5 10 15

<210> 576
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 576

Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg
1 5 10 15

<210> 577
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 577

Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys
1 5 10

<210> 578
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 578

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

1 5 10 15

<210> 579
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 579

Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro
1 5 10 15

<210> 580
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 580

Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro
1 5 10 15

<210> 581
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 581

Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val
1 5 10 15

<210> 582
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 582

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

<210> 583
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 583

Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro
1 5 10 15

<210> 584
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 584

Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile
1 5 10

<210> 585
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 585

Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg
1 5 10 15

<210> 586
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 586

Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly
1 5 10 15

<210> 587
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 587

Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp
1 5 10 15

<210> 588
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 588

His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys
1 5 10 15

<210> 589

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 589

Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

<210> 590
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 590

Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln
1 5 10 15

<210> 591
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 591

Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 592

Gly Asn Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro
1 5 10 15

<210> 593
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 593

Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ile Pro Leu Arg
1 5 10 15

<210> 594
<211> 16
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 594

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

<210> 595
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 595

Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly
1 5 10 15

<210> 596
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 596

Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val
1 5 10 15

<210> 597
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 597

Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala
1 5 10 15

<210> 598
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 598

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

<210> 599
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 599

Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg
1 5 10 15

<210> 600
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 600

Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His
1 5 10 15

<210> 601
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 601

Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys
1 5 10

<210> 602
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 602

Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly
1 5 10 15

<210> 603
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 603

Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Arg
1 5 10

<210> 604
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 604

Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg
1 5 10 15

<210> 605
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 605

Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg
1 5 10 15

<210> 606
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 606

Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala
1 5 10 15

<210> 607
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 607

Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg
1 5 10 15

<210> 608
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 608

Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala
1 5 10 15

<210> 609
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 609

Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val
1 5 10

<210> 610
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 610

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile
1 5 10 15

<210> 611
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 611

Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn
1 5 10 15

<210> 612
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 612

Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe
1 5 10

<210> 613
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 613

Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro
1 5 10 15

<210> 614
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 614

Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn
1 5 10 15

<210> 615
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 615

Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 616
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 616

Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln
1 5 10 15

<210> 617
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 617

Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val
1 5 10 15

<210> 618
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 618

Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly
1 5 10 15

<210> 619
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 619

His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser
1 5 10 15

<210> 620
<211> 16

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 620

Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro
1 5 10 15

<210> 621
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 621

Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
1 5 10

<210> 622
<211> 32363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> GAd20

<400> 622
catcatcaat aatatacctt attttggatt gaggccaata tgataatgag gtgggcgggg
60

cgaggcgggg cgggtgacgt aggacgcgcg agtagggttg ggaggtgtgg cggaagtgtg
120

gcatttgcaa gtgggaggag ctgacatgca atcttccgtc gcggaaaatg tgacgttttt
180

gatgagcgcc gcctacctcc ggaagtgcca attttcgcgc gcttttcacc ggatatcgta
240

gtaattttgg gcgggaccat gtaagatttg gccattttcg cgcgaaaagt gaaacgggga
300

agtgaaaact gaataatagg gcgttagtca tagcgcgtaa tatttaccga gggccgaggg
360

actttgaccg attacgtgga ggactcgccc aggtgttttt tacgtgaatt tccgcgttcc
420

gggtcaaagt ctccgttttt attgtcgccg tcatctgacg cggagggtat ttaaacccgc
480

tgcgctccta aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc tccgctccgt
540

ttcggcgatc gaaaaatgag acatttagcc tgcactccgg gtcttttgtc cggccgggcg
600

gcgtccgagc ttttggacgc tttgctcaat gaggttctga gcgatgattt tccgtctact
660

acccacttta gcccacctac tcttcacgaa ctgtacgatc tggatgtact ggtggatgtg
720

aacgatccca acgaggaggc ggtttctacg ttttttcccg agtctgcgct tttggctgcc
780

caggagggat ttgacctaca cactccgccg ctgcctattt tagagtctcc gctgccggag
840

cccagtggta taccttatat gcctgaactg cttcccgaag tggtagacct gacctgccac
900

gagccgggct ttccgcccag cgacgatgag ggtgagcctt ttgctttaga ctatgctgag
960

atacctgggc tcggttgcag gtcttgtgca tatcatcaga gggttaccgg agaccccgag
1020

gttaagtgtt cgctgtgcta tatgaggctg acctcttcct ttatctacag taagtttttt
1080

tgtgtaggtg ggctttttgg gtaggtgggt tttgtggcag gacaggtgta aatgttgctt
1140

gtgttttttg tacctgcagg tccggtgtcc gagccagacc cggagcccga ccgcgatccc
1200

gagccggatc ccgagcctcc tcgcaggcca aggaaattac cttccatttt gtgcaagcct
1260

aagacacctg tgaggaccag cgaggcggac agcactgact ctggcacttc tacctctcct
1320

cctgaaattc acccagtggt tcctctgggt atacatagac ctgttgctgt tagagtttgc
1380

gggcgacgcc ctgcagtaga gtgcattgag gacttgctta acgatcccga gggacctttg
1440

gacttgagca ttaaacgccc taggcaataa accccaccta agtaataaac cccacctaag
1500

taataaactt taccgccctt ggttattgag atgacgccca atgtttgctt ttgaatgact
1560

tcatgtgtat aataaaagtg agtgtggtca taggtctctt gtttgtctgg gcggggttta
1620

agggtatata agtttctcgg ggctaaactt ggttacactt gaccccaatg gaggcgtggg
1680

ggtgcttgga ggagtttgcg gacgtgcgcc gtttgctgga cgagagctct agcaatacct
1740

atagtatttg gaggtatctg tggggctcta ctcaggccaa gttggtcttc agaattaagc
1800

aggattacaa gtgcgatttt gaagagcttt ttagttcctg tggtgagctt ttgcaatcct
1860

tgaatctggg ccaccaggct atcttccagg aaaaggttct ctcgactttg gatttttcca
1920

ctcccgggcg caccgccgct tgtgtggctt ttgtgtcttt tgtgcaagat aaatggagcg
1980

gggagaccca cctgagtcac ggctacgtgc tggatttcat ggcgatggct ctttggaggg
2040

cttacaacaa atggaagatt cagaaggaac tgtacggttc cgccctacgt cgtccacttc
2100

tgcagcggca ggggctgatg tttcccgacc atcgccagca tcagaatctg gaagacgagc
2160

gagcggagaa gatcagcttg agagccggcc tggaccctcc tcaggaggaa tgaatctccc
2220

gcaggtggtt gagctgtttc ccgaactgag acgggtcctg actatcaggg aggatggtca
2280

gtttgtgaag aagctgaaga gggatcgggg tgagggagat gatgaggcgg ctagcaattt
2340

agcttttagt ctgataactc gccaccgacc ggaatgtatt acctatcagc agattaagga
2400

gagttgtgcc aacgagctgg atcttttggg tcagaagtat agcatagaac agcttaccac
2460

ttactggctt cagcccgggg atgattggga agaggcgatt agggtgtatg caaaggtggc
2520

cctgcggccc gattgcaagt ataagattac taagttggtt aatattagaa actgctgcta
2580

tatttctgga aacggggccg aagtggagat agatactgag gacagggtgg ctattaggtg
2640

ttgcatgata aacatgtggc ccgggatact ggggatggat ggggtgatat ttatgaatgt
2700

gaggttcacg ggccccaact ttaatggtac ggtgttcatg ggcaacacca acttgctcct
2760

gcatggtgcg agtttctatg ggtttaacaa cacctgtata gaggcctgga ccgatgtaaa
2820

ggttcgaggt tgttcctttt atagctgttg gaaggcggtg gtgtgtcgcc ctaaaagcag
2880

gggttctgtg aagaaatgct tgtttgaaag gtgcacccta ggtatccttt ctgagggcaa
2940

ctccagggtg cgccataatg tggcttcgaa ctgcggttgc ttcatgcaag tgaaggggt
3000

gagcgttatc aagcataact cggtctgtgg aaactgcgag gatcgcgcct ctcagatgct
3060

gacctgcttt gatggcaact gtcacctgtt gaagaccatt catataagca gtcaccccag
3120

aaaggcctgg cccgtgtttg agcataacat tctgacccgc tgttccttgc atctgggggt
3180

caggaggggt atgttcctgc cttaccagtg taactttagc cacactaaaa tcctgctgga
3240

acccgagtgc atgactaagg tcagcctgaa tggtgtgttt gatgtgagtc tgaagatttg
3300

gaaggtgctg aggtatgatg agaccaggac caggtgccga ccctgcgagt gcggcggcaa
3360

gcacatgaga aatcagcctg tgatgttgga tgtgaccgag gagcttaggc ctgaccatct
3420

ggtgctggcc tgcaccaggg ccgagtttgg gtctagcgat gaggataccg attgaggtgg
3480

gtaaggtggg cgtggctagc agggtgggcg tgtataaatt gggggtctaa ggggtctctc
3540

tgtttgtctt gcaacagccg ccgccatgag cgacaccggc aacagctttg atggaagcat
3600

ctttagtccc tatctgacag tgcgcatgcc tcactgggcc ggagtgcgtc agaatgtgat
3660

gggttccaac gtggatggac gtcccgttct gccttcaaat tcgtctacta tggcctacgc
3720

gaccgtggga ggaactccgc tggacgccgc gacctccgcc gccgcctccg ccgccgccgc
3780

gaccgcgcgc agcatggcta cggaccttta cagctctttg gtggcgagca gcgcggcctc
3840

tcgcgcgtct gctcgggatg agaaactgac tgctctgctg cttaaactgg aagacttgac
3900

ccgggagctg ggtcaactga cccagcaggt ttccagcttg cgtgagagca gccttgcctc
3960

cccctaatgg cccataatat aaataaaagc cagtctgttt ggattaagca agtgtatgtt
4020

ctttatttaa ctctccgcgc gcggtaagcc cgggaccagc ggtctcggtc gtttagggtg
4080

cggtggattt tttccaacac gtggtacagg tggctctgga tgtttagata catgggcatg
4140

agtccatccc tggggtggag gtagcaccac tgcagagctt cgtgctcggg ggtggtgttg
4200

tatatgatcc agtcgtagca ggagcgctgg gcgtggtgct gaaaaatgtc cttaagcaag
4260

aggcttatag ctaggggggag gcccttggtg taagtgttta caaatctgct tagctgggag
4320

gggtgcatcc ggggggatat gatgtgcatc ttggactgga tttttaggtt ggctatgttc
4380

ccgcccagat cccttctggg attcatgttg tgcaggacca ccagcacggt atatccagtg
4440

cacttgggaa atttatcgtg gagcttagac gggaatgcat ggaagaactt ggagacgccc
4500

ttgtggcctc ccagattttc catacattcg tccatgatga tggcaatggg cccgtgggaa
4560

gctgcctgag caaaaacgtt tctggcatcg ctcacatcgt agttatgttc cagggtgagg
4620

tcatcatagg acatctttac gaatcggggg cgaagggtcc cggactgggg gatgatggta
4680

ccctcgggcc ccggggcgta gttcccctca cagatctgca tctcccaggc tttcatttca
4740

gagggaggga tcatatccac ctgcggggcg atgaaaaaga cagtttctgg cgcaggggag
4800

attaactggg atgagagcag gtttctgagc agctgtgact ttccacagcc ggtgggccca
4860

tatatcacgc ctatcaccgg ctgcagctgg tagttaagag agctgcagct gccgtcctcc
4920

cggagcaggg gggccacctc gttgagcata tccctgacgt ggatgttctc cctgaccagt
4980

tccgccagaa ggcgctcgcc gcccagcgaa agcagctctt gcaaggaagc aaaatttttc
5040

agcggtttca ggccatcggc cgtgggcatg tttttcagcg tctgggtcag cagctccagc
5100

ctgtcccaga gctcggtgat gtgctctacg gcatctcgat ccagcagatc tcctcgtttc
5160

gcgggttggg gcggctttcg ctgtagggca ccagccgatg ggcgtccagc ggggccagag
5220

tcatgtcctt ccatgggcgc agggtcctcg tcagggtggt ctgggtcacg gtgaaggggt
5280

gcgctccggg ttgggcactg gccagggtgc gcttgaggct ggttctgctg gtgctgaatc
5340

gctgccgctc ttcgccctgc gcgtcggcca ggtagcattt gaccatggtc tcgtagtcga
5400

gaccctcggc ggcgtgcccc ttggcgcgga gctttccctt ggaggtggcg ccgcacgagg
5460

ggcactgcag gctcttcagg gcgtagagct tgggagcgag aaacacggac tctggggagt
5520

aggcgtccgc gccgcaggcc gagcagaccg tctcgcattc caccagccaa gtgagttccg
5580

ggcggtcagg gtcaaaaacc aggttgcccc catgcttttt gatgcgtttc ttaccttggc
5640

tctccatgag gcggtgtccc ttctcggtga cgaagaggct gtccgtgtcc ccgtagaccg
5700

acttcagggg cctgtcttcc agcggagtgc ctctgtcctc ctcgtagaga aactctgacc
5760

actctgagac gaaggcccgc gtccaggcca ggacgaagga ggccacgtgg gaggggtagc
5820

ggtcgttgtc cactagcggg tccaccttct ccagggtgtg caggcacatg tccccctcct
5880

ccgcgtccag aaaagtgatt ggcttgtagg tgtaggacac gtgaccgggg gttcccaacg
5940

gggggggtata aaaggggggtg ggtgcccttt catcttcact ctcttccgca tcgctgtctg
6000

cgagagccag ctgctggggt aagtattccc tctcgaaggc gggcatgacc tcagcgctca
6060

ggttgtcagt ttctaaaaat gaggaggatt tgatgttcac ctgtccggag gtgatacctt
6120

tgagggtacc tgggtccatc tggtcagaaa acactatttt tttgttatca agcttggtgg
6180

cgaatgaccc gtagagggcg ttggagagca gcttggcgat ggagcgcagg gtctggtttt
6240

tgtcgcggtc ggctcgctcc ttggccgcga tgttgagttg cacgtactcg cgggccacgc
6300

acttccactc ggggaacacg gtggtgcgct cgtctgggat caggcgcacc ctccagccgc
6360

ggttgtgcag ggtgaccatg tcgacgctgg tggcgacctc accgcgcaga cgctcgttgg
6420

tccagcagag gcggccgccc ttgcgcgagc agaaggggag taggggtcc agctggtcct
6480

cgtttggggg gtccgcgtcg atggtaaaga ccccggggag caggcgcggg tcaaagtagt
6540

cgatcttgca agcttgcatg tccagagccc gctgccattc gcgggcggcg agcgcgcgct
6600

cgtaggggtt gaggggcggg ccccagggca tggggtgggt gagcgcggag gcgtacatgc
6660

cgcagatgtc atacacgtac aggggttccc tgaggatacc gaggtaggtg gggtagcagc
6720

gccccccgcg gatgctggcg cgcacgtagt catagagctc gtgggagggg gccagcatgt
6780

tgggcccgag gttggtgcgc tgggggcgct cggcgcggaa gacgatctgc ctgaagatgg
6840

cgtgggagtt ggaggagatg gtgggccgct ggaagacgtt gaagcttgct tcttgcaagc
6900

ccacggagtc cctgacgaag gaggcgtagg actcgcgcag cttgtgcacc agctcggcgg
6960

tgacctggac gtcgagcgca cagtagtcga gggtctcgcg gatgatgtca tacctatcct
7020

ccccttctt tttccacagc tcgcggttga ggacgaactc ttcgcggtct ttccagtact
7080

cttggagggg aaacccgtcc gtgtccgaac ggtaagagcc tagcatgtag aactggttga
7140

cggcctggta ggggcagcag cccttctcca cgggcagcgc gtaggcctgc gccgccttgc
7200

ggagggaggt gtgggtgagg gcgaaagtgt ccctgaccat gactttgagg tattgatgtc
7260

tgaagtctgt gtcatcgcag ccgccctgtt cccacagggt gtagtccgtg cgcttttgg
7320

agcgcgggtt gggcagggag aaggtgaggt cattgaagag gatcttcccc gctcgaggca
7380

tgaagtttct ggtgatgcga aagggccctg ggaccgagga gcggttgttg atgacctggg
7440

cggccaggac gatctcgtca aagccgttta tgttgtgtcc cacgatgtag agctccagga
7500

agcggggctg gcccttgatg gaggggagct ttttaagttc ctcgtaggta agctcctcgg
7560

gcgattccag gccgtgctcc tccagggccc agtcttgcaa gtgagggttg gccgccagga
7620

aggatcgcca gaggtcgcgg gccatgaggg tctgcaggcg gtcgcggaag gttctgaact
7680

gccgccccac ggccattttt tcgggggtga tgcagtagaa ggtgaggggg tctttctccc
7740

aggggtccca tctgagctct cgggcgaggt cgcgcgcggc agcgaccaga gcctcgtcgc
7800

cccccagttt catgaccagc atgaagggca cgagttgctt gccaaaggct cccatccaag
7860

tgtaggtttc tacatcgtag gtgacaaaga ggcgctccgt gcgaggatga gagccgattg
7920

ggaagaactg gatctcccgc caccagttgg aggattggct gttgatgtgg tgaaagtaga
7980

agtcccgtct gcgggccgag cactcgtgct ggcttttgta aaagcgaccg cagtactggc
8040

agcgctgcac gggttgtata tcttgcacga ggtgaacctg gcgacctctg acgaggaagc
8100

gcagcgggaa tctaagtccc ccgcctgggg tcccgtgtgg ctggtggtct tttactttgg
8160

ttgtctggcc gccagcatct gtctcctgga gggcgatggt ggaacagacc accacgccgc
8220

gagagccgca ggtccagatc tcggcgctcg gcgggcggag tttgatgacg acatcgcgca
8280

cattggagct gtccatggtc tccagctccc gcggcggcag gtcagccggg agttcctgga
8340

ggttcacctc gcagagacgg gtcaaggcgc ggacagtgtt gagatggtat ctgatttcaa
8400

ggggcatgtt ggaggcggag tcgatggctt gcaggaggcc gcagccccgg ggggccacga
8460

tggttccccg cggggcgcga ggggaggcgg aagctggggg tgtgttcaga agcggtgacg
8520

cgggcgggcc cccggaggta ggggggggttc cggccccaca ggcatgggcg gcaggggcac
8580

gtcttcgccg cgcgcgggca ggggctggtg ctggctccga agagcgcttg cgtgcgcgac
8640

gacgcgacgg ttggtgtcct gtatctggcg cctctgagtg aagaccacgg gtcccgtgac
8700

cttgaacctg aaagagagtt cgacagaatc aatctcggca tcgttgacag cggcctggcg
8760

caggatctcc tgcacgtcgc ccgagttgtc ctggtaggcg atttctgcca tgaactgctc
8820

gatctcttcc tcctggagat ctcctcgtcc ggcgcgctcc acggtggccg ccaggtcgtt
8880

ggagatgcga cccatgagct gcgagaaggc gttgagtccg ccctcgttcc agacccggct
8940

gtagaccacg ccccccctcgg cgtcgcgggc gcgcatgacc acctgggcca ggttgagctc
9000

cacgtgtcgc gtgaagacgg cgtagttgcg caggcgctgg aaaaggtagt tcagggtggt
9060

ggcggtgtgc tcggcgacga agaagtacat gacccagcgc cgcaacgtgg attcattgat
9120

gtcccccaag gcctccaggc gctccatggc ctcgtagaag tccacggcga agttgaaaaa
9180

ctgggagttg cgagcggaca cggtcaactc ctcctccaga agacggatga gctcggcgac
9240

agtgtcgcgc acctcgcgct cgaaggccac ggggggcgct tcttcctctt ccacctcttc
9300

ttccatgatt gcttcttctt cttcctcagc cgggacggga gggggcggcg gcgggggagg
9360

ggcgcggcgg cggcggcggc gcaccgggag gcggtcgatg aagcgctcga tcatctcccc
9420

ccgcatgcgg cgcatggtct cggtgacggc gcggccgttc tcccgggggc gcagctcgaa
9480

gacgccgcct ctcatttcgc cgcggggcgg gcggccgtga ggtagcgaga cggcgctgac
9540

tatgcatctt aacaattgct gtgtaggtac gccgccaagg gacctgattg agtccagatc
9600

caccggatcc gaaaaccttt ggaggaaagc gtctatccag tcgcagtcgc aaggtaggct
9660

gagcaccgtg gcgggcgggg gcgggtcggg agagttcctg gcggagatgc tgctgatgat
9720

gtaattaaag taggcggtct tgagaaggcg gatggtggac aggagcacca tgtctttggg
9780

tccggcctgt tggatgcgga ggcggtcggc catgccccag gcctcgttct gacaccggcg
9840

caggtctttg tagtaatctt gcatgagtct ttccaccggc acttcttctc cttcctcttc
9900

ttcatctcgc cggtggtttc tcgcgccgcc catgcgcgtg accccaaagc ccctgagcgg
9960

ctgcagcagg gccaggtcgg cgaccacgcg ctcggccaag atggcctgct gtacctgagt
10020

gagggtcctc tcgaagtcat ccatgtccac gaagcggtgg taggcacccg tgttgatggt
10080

gtaggtgcag ttggccatga cggaccagtt gacggtctgg tgtcccggct gcgagagctc
10140

cgtgtaccgc aggcgcgaga aggcgcggga atcgaacacg tagtcgttgc aagtccgcac
10200

cagatactgg tagcccacca ggaagtgcgg cggaggttgg cgatagaggg gccagcgctg
10260

ggtggcgggg gcgccgggcg ccaggtcttc cagcatgagg cggtggtatc cgtagatgta
10320

cctggacatc caggtgatgc ctgcggcggt ggtggtggcg cgcgcgtagt cgcggacccg
10380

gttccagatg tttcgcaggg gcgagaagtg ttccatggtc ggcacgctct ggccggtgag
10440

gcgcgcgcag tcgttgacgc tctatacaca cacaaaaacg aaagcgttta cagggctttc
10500

gttctgtagc ctggaggaaa gtaaatgggt tgggttgcgg tgtgccccgg ttcgagacca
10560

agctgagctc agccggctga agccgcagct aacgtggtat tggcagtccc gtctcgaccc
10620

aggccctgta tcctccagga tacggtcgag agccctttg ctttcttggc caagcgcccg
10680

tggcgcgatc tgggatagat ggtcgcgatg agaggacaaa agcggctcgc ttccgtagtc
10740

tggagaaaca atcgccaggg ttgcgttgcg gcgtaccccg gttcgagccc ctatggcggc
10800

ttggatcggc cggaaccgcg gctaacgtgg gctgtggcag ccccgtcctc aggaccccgc
10860

cagccgactt ctccagttac gggagcgagc ccctttgtt tttttatttt ttagatgcat
10920

cccgtgctgc ggcagatgcg cccctcgccc cggcccgatc agcagcagca acagcaggca
10980

tgcagacccc cctctcctct ccccgccccg gtcaccacgg ccgcggcggc cgtgtccggt
11040

gcgggggggcg cgctggagtc agatgagcca ccgcggcggc gacctaggca gtatctggac
11100

ttggaagagg gcgagggact ggcgcggctg ggggcgagct ctccagagcg ccacccgcgg
11160

gtgcagttga aaagggacgc gcgtgaggcg tacctgccgc ggcaaaacct gtttcgcgac
11220

cgcgggggcg aggagcccga ggagatgcgg gactgcaggt tccaagcggg gcgcgagctg
11280

cgccgcggct tggacagaca gcgcctgctg cgcgaggagg actttgagcc cgacacgcag
11340

acgggcatca gccccgcgcg cgcgcacgtg gccgcggccg acctggtgac cgcctacgag
11400

cagacggtga accaggagcg caacttccaa aaaagcttca acaaccacgt gcgcacgctg
11460

gtggcgcgcg aggaggtgac cctgggtctc atgcatctgt gggacctggt ggaggcgatc
11520

gtgcagaacc ccagcagcaa gcccctgacc gcgcagctgt tcctggtggt gcagcacagc
11580

agggacaacg aggccttcag ggaggcgctg ctgaacatca ccgagccgga ggggcgctgg
11640

ctcctggacc tgataaacat cctgcagagc atagtggtgc aggagcgcag cctgagcctg
11700

gccgagaagg tggcggccat taactattct atgctgagcc tgggcaagtt ctacgctcgc
11760

aagatctaca agacccccta cgtgcccata gacaaggagg tgaagataga cagcttctac
11820

atgcgcatgg cgctgaaggt gctaaccctg agcgacgacc tgggagtgta ccgcaacgag
11880

cgcatccaca aggccgtgag cgccagccgg cggcgcgagc tgagcgaccg cgaactgatg
11940

cacagtctgc agcgcgcgct gaccggcgcg ggcgagggcg acagggaggt cgagtcctac
12000

tttgacatgg gggccgacct gcactggcag ccgagccgcc gcgccctgga agcggcgggg
12060

gcgtacggcg gccccctggc ggccgatgac gaggaagagg aggactatga gctagaggag
12120

ggcgagtacc tggaggactg acctggctgg tggtgttttg gtatagatgc aagatccgaa
12180

cgtggcggac ccggcggtcc gggcggcgct gcagagccag ccgtccggca ttaactcctc
12240

tgacgactgg gccgcggcca tgggtcgcat catggccctg accgcgcgca accccgaggc
12300

cttcaggcag cagcctcagg ctaaccggct ggcggccatc ttggaagcgg tagtgcccgc
12360

gcgctccaac cccacccacg agaaggtgct ggccatagtc aacgcgctgg cggagagcag
12420

ggccatccgg gcagacgagg ccggactggt gtacgatgcg ctgctgcagc gggtggcgcg
12480

gtacaacagc ggcaacgtgc agaccaacct ggaccgcctg gtgacggacg tgcgcgaggc
12540

cgtggcgcag cgcgagcgct tgcatcagga cggcaacctg ggctcgctgg tggcgctaaa
12600

cgccttcctt agcacccagc cggccaacgt accgcggggg caggaggact acaccaactt
12660

cttgagcgcg ctgcggctga tggtgaccga ggtccctcag agcgaggtgt accagtcggg
12720

gcccgactac ttcttccaga ccagcagaca gggcttgcaa accgtgaacc tgagccaggc
12780

tttcaagaac ctgcgggggc tgtggggagt gaaggcgccc accggcgacc gggctacggt
12840

gtccagcctg ctaaccccca actcgcgcct gctgctgctg ctgatcgcgc ccttcacgga
12900

cagcgggagc gtctcgcggg agacctatct gggccacctg ctgacgctgt accgcgaggc
12960

catcgggcag gcgcaggtgg acgagcacac cttccaggag atcaccagcg tgagccacgc
13020

gctggggcag gaggacacgg gcagcctgca ggcgaccctg aactacctgc tgaccaacag
13080

gcggcagaag attcccacgc tgcacagcct gacccaggag gaggagcgca tcttgcgcta
13140

cgtgcagcag agcgtgagcc tgaacctgat gcgcgacggc gtgacgccca gcgtggcgct
13200

ggacatgacc gcgcgcaaca tggaaccggg catgtacgct tcccagcggc cgttcatcaa
13260

ccgcctgatg gactacttgc atcgggcggc ggccgtgaac cccgagtact tcaccaatgc
13320

cattctgaat ccccactgga tgcccccctcc gggtttctac aacggggact tcgaggtgcc
13380

tgaggtcaac gatgggttcc tctgggatga catggatgac agtgtgttct cccccaaccc
13440

gctgcgcgcc gcgtctctgc gattgaagga gggctctgac agggaaggac caaggagtct
13500

ggcctcctcc ctggctctgg gggcggtggg cgccacgggc gcggcggcgc ggggcagcag
13560

ccccttcccc agcctggcgg actctctgaa tagcgggcgg gtgagcaggc cccgcttgct
13620

aggcgaggag gagtatctga acaactccct gctgcagccc gtgagggaca aaaacgctca
13680

gcggcagcag tttcccaaca atgggataga gagcctggtg gacaagatgt ccagatggaa
13740

gacgtatgcg caggagtaca aggagtggga ggaccgccag ccgcggcccc tgccgccccc
13800

tagacagcgc tggcagcggc gcgcgtccaa ccgccgctgg aggcaggggc ccgaggacga
13860

tgatgactct gcagatgaca gcagcgtgtt ggacctgggc gggagcggga acccctttc
13920

gcacctgcgc ccacgcctgg gcaagatgtt ttaaaagaga aaaataaaaa ctcaccaagg
13980

ccatggcgac gagcgttggt tttttgttcc cttccttagt atgcggcgcg cggcgatgtt
14040

cgaggagggg cctccccccct cttacgagag cgcgatggga atttctcctg cggcgccccct
14100

gcagcctccc tacgtgcctc ctcggtacct gcaacctaca ggggggagaa atagcatctg
14160

ttactctgag ctgcagcccc tgtacgatac caccagactg tacctggtgg acaacaagtc
14220

cgcggacgtg gcctccctga actaccagaa cgaccacagc gatttttga ccacggtgat
14280

ccaaaacaac gacttcaccc caaccgaggc cagtacccag accataaacc tggacaacag
14340

gtcgaactgg ggcggcgacc tgaagactat cctgcacacc aatatgccca acgtgaacga
14400

gttcatgttc accaactctt ttaaggcgcg ggtgatggtg gcgcgcgagc agggggaggc
14460

gaagtacgag tgggtggact tcacgctgcc cgagggcaac tactcagaga ccatgactct
14520

cgacctgatg aacaatgcga tcgtggaaca ctatctgaaa gtgggcaggc agaacggggt
14580

gaaggagagc gatatcgggg tcaagtttga caccagaaac ttccgtctgg gctgggaccc
14640

tgtgaccggg ctggtcatgc cgggggtcta caccaacgag gcctttcatc ccgatatagt
14700

gctcctgccc ggctgtgggg tggacttcac ccagagccgg ctgagcaacc tgctgggcgt
14760

tcgcaagcgg caacctttcc aggagggttt caagatcacc tatgaggatc tggaggggg
14820

caacattccc gcgctccttg atctggacgc ctacgaggag agcttgaaac ccgaggagag
14880

cgctggcgac agcggcgaga gtggcgagga gcaagccggc ggcggcggca gcgcgtcggt
14940

agaaaacgaa agtactcccg cagtggcggc ggacgctgcg gaggtcgagc cggaggccat
15000

gcagcaggac gcagaggagg gcgcgcagga ggacatgaac aatggggaga tcaggggcga
15060

cactttcgcc acccggggcg aagaaaaaga ggcagaggcg gcggcggcga cggcggaagc
15120

cgaaaccgag gcagaggcag agcccgagac cgaagttatg gaagacatga atgatggaga
15180

acgtaggggt gacacgtttg ccacccgggg cgaagagaag gcggcggagg cagaagccgc
15240

ggctgaggag gcggctgcgg ctgcggccaa ggctgaggct gcggctgagg ctaaggtcga
15300

agccgatgtt gcggttgagg ctcaggctga ggaggaggcg gcggctgaag cagttaagga
15360

aaaggcccag gcagagcagg aagagaaaaa acctgtcatt caacctctaa aagaagatag
15420

caaaaagcgc agttacaacg tcattgaggg cagcaccttt acccaatacc gcagctggta
15480

cctggcttac aactacggcg acccggtcaa gggggtgcgc tcgtggaccc tgctctgcac
15540

gccggacgtc acctgcggct ccgagcagat gtactggtcg ctgccaaaca tgatgcaaga
15600

cccggtgacc ttccgttcca cgcggcaggt tagcaacttt ccggtggtgg gcgccgaact
15660

gctgccagta cactccaaga gtttttacaa cgagcaggcc gtctactccc agctgatccg
15720

ccaggccacc tctctgaccc acgtgttcaa tcgctttccc gagaaccaga ttttggcgcg
15780

cccgccggcc cccaccatca ccaccgtcag tgaaaacgtt cctgccctca cagatcacgg
15840

gacgctaccg ctgcgcaaca gcatctcagg agtccagcga gtgaccatta ctgacgccag
15900

acgccggacc tgcccctacg tttacaaggc cttgggcata gtctcgccgc gcgtcctctc
15960

cagtcgcact ttttaaaaca catccaccca cacgctccaa aatcatgtcc gtactcatct
16020

cgcccagcaa caacaccggc tgggggctgc gcgcacccag caagatgttt ggaggggcaa
16080

ggaagcgctc cgaccagcac cccgtgcgcg tgcgcggcca ctaccgcgcg ccctggggtg
16140

cgcacaagcg cgggcgcaca gggcgcacca ctgtggatga tgtcattgac tccgtagtgg
16200

agcaggcgcg ccactacaca cccggcgcgc cgaccgcctc cgccgtgtcc accgtggacc
16260

aggcgatcga aagcgtggta caggggcgc ggcactatgc caaccttaaa agtcgccgcc
16320

gccgcgtggc gcgccgccat cgccggagac cccgggctac tgccgccgcg cgccttacca
16380

aggctctgct caagcgcgcc aggcgaactg gccaccgggc cgccatgagg gccgcacggc
16440

gggctgccgc tgccgcgagc gccgtggccc cgcgggcacg aaggcgcgcg gccgctgccg
16500

ccgccgccgc catttccagc ttggcctcga cgcggcgcgg taacatatac tgggtgcgcg
16560

actcggtgag cggcacacgt gtgcccgtgc gctttcgccc cccacggaat tagcacaaga
16620

caacatacac actgagtctc ctgctgttgt gtatcccagc ggcgaccgtc agcagcggcg
16680

acatgtccaa gcgcaaaatt aaagaagaga tgctccaggt catcgcgccg gagatctatg
16740

ggcccccgaa gaaggaggag gaggattaca agccccgcaa gctaaagcgg gtcaaaaaga
16800

aaaagaaaga tgatgacgtt gacgaggcgg tggagtttgt ccgccgcatg gcgcccaggc
16860

gccctgtgca gtggaagggt cggcgcgtgc agcgagtcct gcgccccggc accgcggtgg
16920

tctttacgcc cggcgagcgt tccacgcgca ctttcaagcg ggtgtacgat gaggtgtacg
16980

gcgacgagga tctgttggag caggccaacc atcgatttgg ggagtttgca tatgggaaac
17040

ggcctcgcga gagtctaaaa gaggacctgc tggcgctacc gctggacgag ggcaatccca
17100

ccccgagtct gaagccggtg accctgcaac aggtgctgcc tttgagcgcg cccagcgagc
17160

agaagcgagg gttaaagcgc gagggcgggg acctggcacc caccgtgcag ttgatggtgc
17220

ccaagcggca gaagctggag gacgtgctgg agaaaatgaa agtagagccc gggatccagc
17280

ccgagatcaa ggtccgccct atcaagcagg tggcgcccgg cgtgggagtc cagaccgtgg
17340

acgttaggat tcccacggag gagatggaaa cccaaaccgc cactccctct tcggcagcaa
17400

gcgccaccac cggcgccgct tcggtagagg tgcagacgga cccctggcta cccgccgcca
17460

ctatcgccgt cgccgccgcc ccccgttcgc gcggacgcaa gagaaattat ccagcggcca
17520

gcgcgcttat gccccagtat gcgctgcatc catccatcgc gcccaccccc ggctaccgcg
17580

ggtactcgta ccgcccgcgc agatcagccg gcactcgcgg ccgccgccgc cgtgcgacca
17640

caaccagccg ccgccgtcgc cgccgccgcc agccagtgct gacccccgtg tctgtaagga
17700

aggtggctcg ctcggggagc acgctggtgg tgcccagagc gcgctaccac cccagcatcg
17760

tttaaagccg gtctctgtat ggttcttgca gatatggccc tcacttgtcg ccttcgcttc
17820

ccggtgccgg gataccgagg aagaactcac cgccgcaggg gcatggcggg cagcggtctc
17880

cgcggcggcc gtcgccatcg ccggcgcgca aagagcaggc gcatgcgcgg cggtgtgttg
17940

cccctgctgg tcccgctact cgccgcggcg atcggcgccg tgcccgggat cgcctccgtg
18000

gccctgcagg cgtcccagaa acattgactc ttgcaacctt gcaagcttgc atttttggag
18060

gaaaaaataa aaaagtctag actctcacgc tcgcttggtc ctgtgactat tttgtagaaa
18120

aaagatggaa gacatcaact ttgcgtcgct ggccccgcgt cacggctcgc gcccgttcat
18180

gggagactgg acagatatcg gcaccagcaa tatgagcggt ggcgccttca gctggggcag
18240

tctgtggagc ggccttaaaa attttggttc caccattaag aactatggca acaaagcgtg
18300

gaacagcagc acgggtcaga tgctgagaga caagttgaaa gagcagaact tccaggagaa
18360

ggtggcgcag ggcctggcct ctggcatcag cggggtggtg gacatagcta accaggccgt
18420

gcagaaaaag ataaacagtc atctggaccc ccgccctcag gtggaggaaa cgcctccagc
18480

catggagacg gtgtctcccg agggcaaagg cgaaaagcgc ccgcggcccg acagggaaga
18540

gaccctggtg tcacacaccg aggagccgcc ctcttacgag gaggcagtca aggccggcct
18600

gcccaccact cgccccatag ctcccatggc caccggtgtg gtgggtcaca ggcaacacac
18660

ccccgcaaca ctagatctgc ccccgccgtc cgagccgact cgccagccaa aggcggtgac
18720

ggtgtccgct ccctccactt ccgccgccaa cagagtgcct ctgcgccgcg ctgcgagcgg
18780

ccccccgggcc tcgcgagtca gcggcaactg gcagagcaca ctgaacagca tcgtgggcct
18840

gggagtgagg agtgtgaagc gccgccgttg ctactgaatg agcaagctag ctaacgtgtt
18900

gtatgtgtgt atgcgtccta tgtcgccgcc agaggagctg ttgagccgcc ggcgccgtct
18960

gcactccagc gaatttcaag atggcgaccc catcgatgat gcctcagtgg tcgtacatgc
19020

acatctcggg ccaggacgct tcggagtacc tgagccccgg gctggtgcag ttcgcccgcg
19080

ccacagacac ctacttcaac atgagtaaca agttcaggaa ccccactgtg gcgcccaccc
19140

acgatgtgac cacggaccgg tcgcagcgcc tgacgctgcg gttcatcccc gtggatcggg
19200

aggacaccgc ttactcttac aaggcgcggt tcacgctggc cgtgggcgac aaccgcgtgc
19260

tggacatggc ctccacttac tttgacatcc ggggggtgct ggacaggggc cccacttta
19320

agccctactc gggcactgcc tacaaccccc tggcccccaa gggcgccccc aattcttgtg
19380

agtgggaaca agaggaaaat caggtggtcg ctgcagatga tgaacttgaa gatgaagaag
19440

cgcaagcaca agaggaagcc cctgtgaaaa aaattcatgt atatgctcag gcgcctcttt
19500

ctggcgaaaa gatttccaag gatggtatcc aaataggtac tgaagtcgta ggagatacat
19560

ctaaggacac ttttgcagat aaaacattcc aacccgaacc tcagataggc gagtctcagt
19620

ggaacgaggc tgatgccaca gcagcaggag gtagagtttt gaaaaagact acccctatga
19680

gaccttgcta tggatcctat gccaggccta ccaatgccaa cgggggtcaa ggaattatgg
19740

ttgccaatga acaaggagtg ttggagtcta aagtagaaat gcaatttttc tctaacacca
19800

caacccttaa tgcgcgggat ggaaccggca atcccgaacc aaaggtggtg ttgtacagcg
19860

aagatgtcca cttggaatct cccgatactc atctgtctta caagcccaaa aaggatgatg
19920

ttaatgccaa aatcatgttg ggtcagcaag ccatgcccaa cagacccaac ctcattggat
19980

ttagagataa tttcattggg cttatgtttt acaacagcac cggtaacatg ggagtgctgg
20040

cgggtcaggc ctctcagttg aatgctgtgg tggacttgca ggatagaaac acagaactgt
20100

catatcagct tctgcttgat tcaattgggg atagaaccag atacttctcc atgtggaacc
20160

aggcagtgga tagctatgat ccagatgtca gaattattga aaaccatggg actgaggatg
20220

aactgcccaa ctactgcttc cctttgggcg gcataggagt tactgatact tatcaaggga
20280

taaaaaatac caatggcaat ggtcagtgga ccaaagatga tcagttcgcg gaccgcaacg
20340

aaataggggt gggaaacaac ttcgccatgg agatcaacat ccaggccaac ctttggagaa
20400

acttcctcta tgcaaacgtg gggctctacc tgccagacaa gctcaagtac aaccccacca
20460

acgtggacat ctctgacaac cccaacacct atgactacat gaacaagcgg gtggtggccc
20520

ctggcctggt ggactgcttt gtcaatgtgg gagccaggtg gtccctggac tacatggaca
20580

acgtcaaccc cttcaaccac caccgcaatg cgggtctgcg ctaccgctcc atgatcctgg
20640

gcaacgggcg ctatgtgccc tttcacatcc aggtacccca gaagttcttt gccatcaaga
20700

acctcctgct cctgcccggc tcctacacct acgagtggaa cttcaggaag gatgtgaaca
20760

tggtcctaca gagctctctg ggcaatgacc ttagggtgga tggggccagc atcaagtttg
20820

acagcatcac cctctatgct acatttttcc ccatggccca caacaccgcc tccacgcttg
20880

aggccatgct gagaaacgac accaacgacc agtcctttaa tgactacctc tctggggcca
20940

acatgctcta cccaatccca gccaaggcca ccaacgtgcc catctccatc ccctctcgca
21000

actgggccgc ctttagaggc tgggccttta cccgccttaa gaccaaggag acccccctccc
21060

tgggctcggg ttttgatccc tactttgttt actcgggatc catcccctac ctggatggca
21120

ccttctacct caaccacact ttcaagaaga tatccatcat gtatgactcc tccgtcagct
21180

ggccgggcaa cgaccgcttg ctcaccccca atgagttcga ggtcaagcgc gccgtggacg
21240

gcgagggcta caacgtggcc cagtgcaaca tgaccaagga ctggttcctg gtgcagatgc
21300

tggccaacta caacataggc taccagggct tttacatccc agagagctac aaggacagga
21360

tgtactcctt cttcagaaat ttccaaccca tgagccgaca ggtggtggac gagaccaatt
21420

acaaggacta tcaagccatt ggcatcaccc accagcacaa caactcgggt ttcgtgggct
21480

acctggcgcc caccatgcgc gagggtcagg cctaccccgc caacttcccc tacccccttga
21540

taggcaagac cgcggtcgac agcgtcaccc agaaaaagtt cctctgcgac cgcaccctct
21600

ggcgcatccc cttctctagc aacttcatgt ccatgggtgc gctcacggac ctgggccaaa
21660

acctgcttta tgccaactct gcccatgcgc tggacatgac ttttgaggtg gaccccatgg
21720

acgagcccac ccttctctat attgtgtttg aagtgttcga cgtggtcaga gtgcaccagc
21780

cgcaccgcgg tgtcatcgag accgtgtacc tgcgtacgcc cttctcagcc ggcaacgcca
21840

ccacctaagg agacagcgcc gccgccgcct gcatgacggg ttccaccgag caagagctca
21900

gggccattgc cagagacctg ggatgcggac cctatttttt gggcacctat gacaaacgct
21960

tcccgggctt tatctcccga gacaagctcg cctgcgccat tgtcaacacg gccgcgcgcg
22020

agaccggggg cgtgcactgg ctggcctttg gctgggaccc gcgctccaaa acttgctacc
22080

tctttgaccc ctttggcttc tccgatcagc gcctcaggca gatttatgag tttgagtacg
22140

aggggctgct gcgccgcagc gcgctcgcct cctcgcccga ccgctgcatc acccttgaga
22200

agtccaccga aaccgtgcag gggccccact cggccgcctg cggtctcttc tgttgcatgt
22260

ttttgcacgc ctttgtgcac tggcctcaga gtcccatgga ttgcaacccc accatgaact
22320

tgctaaaggg agtgcccaac gccatgctcc agagccccca ggtccagccc accctgcgcc
22380

gcaaccagga acagctttac cgcttcctgg agcgccactc cccctacttc cgcagccaca
22440

gcgcgcgcat ccgggggggcc acctcttttt gccacttgca agaaaacatg caagacggaa
22500

aatgatgtac agcatgcttt taataaatgt aaagactgtg cactttaatt atacacgggc
22560

tctttctggt tatttattca acaccgccgt cgccatttag aaatcgaaag ggttctgccg
22620

tgcgtcgccg tgcgccacgg gcagagacac gttgcgatac tggaagcggc tcgcccactt
22680

gaactcgggc accaccatgc ggggcagtgg ttcctcgggg aagttctcgc tccacagggt
22740

gcgggtcagc tgcagcgcgc tcaggaggtc gggagccgag atcttgaagt cgcagttggg
22800

gccggaaccc tgcgcgcgcg agttgcggta cacggggttg cagcactgga acaccagcag
22860

ggccggatta ttcacgctgg ccagcaggct ctcgtcgctg atcatgtcgc tgtccagatc
22920

ctccgcgttg ctcagggcga atggggtcat cttgcagacc tgcctgccca ggaaaggcgg
22980

gagcccaggc ttgccgttgc agtcgcagcg caggggcatt agcaggtgcc cacggcccga
23040

ctgcgcctgc gggtacaacg cgcgcatgaa ggcttcgatc tgcctaaaag ccacctgggt
23100

cttggctccc tccgaaaaga acatcccaca ggacttgctg gagaactggt tcgcgggaca
23160

gctggcatcg tgcaggcagc agcgcgcgtc agtgttggca atctgcacca cgttgcgacc
23220

ccaccggttt ttcactatct tggccttgga agcctgctcc tttagcgcgc gctggccgtt
23280

ctcgctggtc acatccatct ctatcacctg ttccttgttg atcatgtttg tcccgtgcag
23340

acactttagg tcgccctccg tctgggtgca gcggtgctcc cacagcgcgc aaccggtggg
23400

ctcccaattc ttgtgggtca cccccgcgta ggcctgcagg taggcctgca ggaagcgccc
23460

catcatggtc ataaaggtct tctggctcgt aaaggtcagc tgcaggccgc gatgctcttc
23520

gttcagccag gtcttgcaga tggcggccag cgcctcggtc tgctcgggca gcatcttaaa
23580

atttgtcttc aggtcgttat ccacgtggta cttgtccatc atggcacgcg ccgcctccat
23640

gcccttctcc caggcggaca ccatgggcag gcttaggggg tttatcactt ccagcggcga
23700

ggacaccgta ctttcgattt cttcttcctc cccctcttcc cggcgcgcgc ccccgctgtt
23760

gcgcgctctt accgcctgca ccaaggggtc gtcttcaggc aagcgccgca ccgagcgctt
23820

gccgcccttg acctgcttga tcagtaccgg cgggttgctg aagcccacca tggtcagcgc
23880

cgcctgctct tcttcgtctt cgctgtctac cactatttct ggggaggggc ttctccgctc
23940

tgcggcaaag gcggcggatc gcttcttttt tttcttggga gccgccgcga tggagtccgc
24000

cacggcgacc gaggtcgagg gcgtggggct gggggtgcgc ggtaccaggg cctcgtcgcc
24060

ctcggactct tcctctgact ccaggcggcg gcggagtcgc ttctttgggg gcgcgcgcgt
24120

cagcggcggc ggagacgggg acggggacgg ggacgggacg ccctccacag ggggtggtct
24180

tcgcgcagac ccgcggccgc gctcgggggt cttctcgcgc tggtcttggt cccgactggc
24240

cattgtatcc tcctcctcct aggcagagag acataaggag tctatcatgc aagtcgagaa
24300

ggaggagagc ttaaccaccc cctcagagac cgccgatgcg cccgccgtcg ccgtcgcccc
24360

cgctaccgcc gacgcgcccg ccacaccgag cgacaccccc acggaccccc ccgccgacgc
24420

acccctgttc gaggaagcgg ccgtggagca ggacccgggc tttgtctcgg cagaggagga
24480

tttgcaagag gaggagaata aggaggagaa gccctcagtg ccaaaagatc ataaagagca
24540

agacgagcac gacgcagacg cacaccaggg tgaagtcggg cgggggggacg gagggcatgg
24600

cggcgccgac tacctagacg aaggaaacga cgtgctcttg aagcacctgc atcgtcagtg
24660

cgccatcgtc tgcgacgctc tgcaggagcg cagcgaggtg cccctcagcg tggcggaggt
24720

cagccgcgcc tacgagctca gcctcttttc cccccgggtg cccccccgcc gccgcgaaaa
24780

cggcacatgc gagcccaacc cgcgcctcaa cttctacccc gcctttgtgg tgcccgaggt
24840

cctggccacc tatcacatct tctttcaaaa ttgcaagatc cccatctcgt gccgcgccaa
24900

ccgtagccgc gccgataaga tgctggccct gcgccagggc gaccacatac ctgatatcgc
24960

cgctttggaa gatgtgccaa agatcttcga gggtctgggg cgcaacgaga agcgggcagc
25020

aaactctctg caacaggaaa acagcgaaaa tgagagtcac actggagcgc tggtggagct
25080

ggagggcgac aacgcccgcc tggcggtgct caagcgcagc atcgaggtca cccactttgc
25140

ctaccccgcg ctcaacctgc cccccaaagt catgaacgcg gtcatggacg ggctgatcat
25200

gcgccgcggc cggcccctcg ctccagatgc aaacttgcat gaggagaccg aggacggtca
25260

gcccgtggtc agcgacgagc agctgacgcg ctggctggag agcgcggacc ccgccgaact
25320

ggaggagcgg cgcaagatga tgatggccgc ggtgctggtc accgtagagc tggagtgtct
25380

gcagcgcttc ttcggtgacc ccgagatgca gagaaaggtc gaggagaccc tacactacac
25440

cttccgccag ggctacgtgc gccaggcttg caagatctcc aacgtggagc tcagcaacct
25500

ggtgtcctac ctgggcatct tgcatgaaaa ccgccttggg cagagcgtgc tacactccac
25560

cctgcgcggg gaggcgcgcc gcgactacgt gcgcgactgc gtttacctct tcctctgcta
25620

cacctggcag acggccatgg gggtctggca gcagtgcctg gaggagcgca acctcaagga
25680

gctggagaag cttctgcagc gcgcgctcaa agacctctgg acgggcttca acgagcgctc
25740

ggtggccgcc gcgctagccg acctcatctt ccccgagcgc ctgctcaaaa ccctccagca
25800

ggggctgccc gacttcacca gccaaagcat gttgcaaaat tttaggaact ttatcctgga
25860

gcgttctggc atcctacccg ccacctgctg cgccctgccc agcgactttg tccccctcgt
25920

gtaccgcgag tgcccccccgc cgctgtgggg ccactgctac ctgttccaac tggccaacta
25980

cctgtcctac cacgcggacc tcatggagga ctccagcggc gaggggctca tggagtgcca
26040

ctgccgctgc aacctctgca cgccccaccg ctccctggtc tgcaacaccc aactgctcag
26100

cgagagtcag attatcggta ccttcgagct acagggtccg tcctcctcag acgagaagtc
26160

cgcggctccg gggctaaaac tcactccggg gctgtggact tccgcctacc tgcgcaaatt
26220

tgtacctgaa gactaccacg cccacgaaat caggttttac gaggaccaat cccgcccgcc
26280

caaggcggag ctgaccgcct gcgtcatcac ccagggcgag atcctaggcc aattgcaagc
26340

catccaaaaa gcccgccaag agtttttgct gaagaggggt cgggggggtgt atctggaccc
26400

ccagtcgggt gaggagctca acccggttcc cccgctgcca ccgccgcggg accttgcttc
26460

ccaggataag catcgccatg gctcccagaa agaagcagca gcggccgccg ctgccgccgc
26520

cccacatgct ggaggaagag gaggaatact gggacagtca ggcagaggag gtttcggacg
26580

aggaggagcc ggagacggag atggaagagt gggaggagga cagcttagac gaggaggctt
26640

ccgaagccga agaggcaggc gcaacaccgt caccctcggc cgcagccccc tcgcaggcgc
26700

ccccgaagtc cgctcccagc atcagcagca acagcagcgc tataacctcc gctcctccac
26760

cgccgcgacc cacggccgac cgcagaccca accgtagatg ggacaccacc ggaaccgggg
26820

ccggtaagtc ctccgggaga ggcaagcaag cgcagcgcca aggctaccgc tcgtggcgcg
26880

ctcacaagaa cgccatagtc gcttgcttgc aagactgcgg ggggaacatc tccttcgccc
26940

gccgcttcct gctcttccac cacggtgtgg ccttcccccg taacgtcctg cattactacc
27000

gtcatctcta cagcccctac tgcggcggca gtgagccaga ggcggccagc ggcggcggcg
27060

cccgtttcgg tgcctaggaa gacccagggc aagacttcag ccaagaaact cgcggcgacc
27120

gcggcgaacg cggtcgcggg ggccctgcgc ctgacggtga acgaacccct gtcgacccgc
27180

gaactgagga accgaatctt ccccactctc tatgccatct tccagcagag cagagggcag
27240

gatcaggaac tgaaagtaaa aaacaggtct ctgcgctccc tcacccgcag ctgtctgtat
27300

cacaagagcg aagaccagct tcggcgcacg ctggaggacg ctgaggcact cttcagcaaa
27360

tactgcgcgc tcactcttaa ggactagctc cgcgcccttc tcgaatttag gcgggaacgc
27420

ctacgtcatc gcagcgccgc cgtcatgagc aaggacattc ccacgccata catgtggagc
27480

tatcagccgc agatgggact cgcggcgggc gcctcccaag actactccac ccgcatgaac
27540

tggctcagtg ccggcccaca catgatctca caggttaatg acatccgcac ccatcgaaac
27600

caaatattgg tgaagcaggc ggcaattacc accacgcccc gcaataatcc caaccccagg
27660

gagtggcccg cgtccctggt gtatcaggaa attcccggcc ccaccaccgt actacttccg
27720

cgtgattccc aggccgaagt ccaaatgact aactcagggg cacagctcgc gggcggctgt
27780

cgtcacaggg tgcggcctcc tcgccagggt ataactcacc tggagatccg aggcagaggt
27840

attcagctca acgacgagtc ggtgagctcc tcgctcggtc tcagacctga cgggaccttc
27900

cagatagccg gagccggccg atcttccttc acgccccgcc aggcgtacct gactctgcag
27960

agctcgtcct cggcgccgcg ctcgggcggc atcgggactc tccagttcgt gcaggagttt
28020

gtgccctcgg tctacttcaa ccccttctcg ggctctcccg gtcgctaccc ggaccagttt
28080

atcccgaact ttgacgccgc gagggactcg gtggacggct acgactgaat gtcgggtgga
28140

cccggtgcag agcaacttcg cctgaagcac cttgaccact gccgccgccc tcagtgcttt
28200

gcccgctgtc agaccggtga gttccagtac ttttccctgc ccgactcgca cccggacggc
28260

ccggcgcacg gggtgcgctt tttcatcccg agtcaggtcc gctctaccct aatcagggag
28320

ttcaccgccc gtcccctact ggcggagttg gaaaaggggc cttctatcct aaccattgcc
28380

tgcatttgct ctaaccctgg attacaccaa gatctttgct gtcatttgtg tgctgagtat
28440

aataaaggct gagatcagaa tctactcggg ctcctgtcgc catcctgtca acgccaccgt
28500

ccaagcccgg cccgatcagc ccgaggtgaa cctcacctgt ggtctgcacc ggcgcctgag
28560

gaaataccta gcttggtact acaacagcac tccctttgtg gtttacaaca gctttgacca
28620

ggacggggtc tcactgaggg ataacctctc gaacctgagc tactccatca ggaagaacaa
28680

caccctcgag ctacttcctc cttacctgcc cgggacttac cagtgtgtca ccggcccctg
28740

cacccacacc cacctgttga tcgtaaacga ctctcttccg agaacagacc tcaataactc
28800

ctctccgcag ttccccagaa caggaggtga gctcaggaaa ccccgggtaa agaagggtgg
28860

acaagagtta acacttgtgg ggtttctggt atatgtgacg ctggtggtgg ctcttttgat
28920

taaggctttt ccttccatgt ctgaactatc cctcttcttt tatgaacaac tcgactagtg
28980

ctaacgggac cctacccaac gaatcgggat tgaatatcgg taaccaggtt gcagtttcac
29040

ttttgattac cttcatagtc ctcttcctgc tagtgctgtc gcttctgtgc ctgcggatcg
29100

ggggctgctg catccacgtt tatatctggt gctggctgtt tagaaggttc ggagaccacc
29160

gcaggtagaa taatgctgct taccctcttt gtcctggcgc tggctgccag ctgccaagcc
29220

ttttccgagg ctgacttcat agagccccag tgcaatatca cttataaatc tgaacgtgcc
29280

atctgtacta ttctaatcaa atgtgttact caacacgata aggtgactgt taaatacaaa
29340

gatcaattaa aaaaagacgc actttacagc agctggcaac caggagatga tcaaaaatac
29400

aatgtaaccg tcttccaggg caaactctcc aaaacttaca attacaattt cccatttgag
29460

cagatgtgtg actttgtcat gtacatggaa aagcagtaca agctgtggcc tccaactccc
29520

cagggctgtg tggaaaatcc aggctctttc tgtatgatct ctctctgtgt aactgtgctg
29580

gcactaatac tcacgcttct gtatctcaga tttaaatcaa ggcaaagctt cattgatgaa
29640

aagaaaatgc cataatcgct caacgcttga ttgctaacac cgggttttta tccgcagaat
29700

gattggaatc accctactaa tcacctccct ccttgcgatt gcccatgggt tggaacgaat
29760

cgaagtccct gtgggggcca atgttaccct ggtggggcct gtcggcaatg ctacattaat
29820

gtgggaaaaa tatactaaaa atcaatgggt ttcttactgc actaacaaaa acagccacaa
29880

gcccagagcc atctgcgatg ggcaaaatct aaccttgatt gatgttcaat tgctggatgc
29940

gggctactat tatgggcagc tgggtacaat gattaattac tggagacccc acagagatta
30000

catgcttcac gtagtaaagg gtcccattag cagcccaacc accacctcta ccacacccac
30060

taccaccact actcccacca ccagcactgc cgcccagcct cctcatagca gaacaaccac
30120

ttttatcaat tccaagtccc actccccca cattgccggc gggccctccg cctcagactc
30180

cgagaccacc gagatctgct tctgcaaatg ctctgacgcc attgcccagg atttggaaga
30240

tcacgaggaa gatgagcatg actacgcaga tgcatgccag gcatcagagg cagaagcgct
30300

accggtggcc ctaaaacagt atgcagactc ccacaccacc cccaaccttc ctccaccttc
30360

ccagaagcca agtttcctgg gggaaaatga aactctgcct ctttccatac tagctctgac
30420

atctgttgct attttggccg ctctgctggt gcttctatgc tctatatgct acctgatctg
30480

ctgcagaaag aaaaaatctc acggccatgc tcaccagccc ctcatgcact tcccttaccc
30540

tccagagctg ggcgaccaca aactttaagt ctgcagtagc tatctgccca tcccttgtca
30600

gtcgacagcg atgagcccca ctaatctaac agcctctgga cttacaacat tgtctcttaa
30660

tgagaccacc gctcctcaag acctgtacga tggtgtctcc gcgctggtta accagtggga
30720

tcacctgggc atatggtggc tcctcatagg agcagtgacc ctgtgcctaa tcctggtctg
30780

gatcatctgc tgcatcaaaa gcagaagacc caggcggcgg cccatctaca ggcccttcgt
30840

catcacacct gaagataatg atgatgatga caccacctcc aggctgcaga gcctaaagca
30900

gctactcttc tcttttacag catggtaaat tgaatcatgc cccgcatttt catctacttg
30960

cttctccttc cacttttttct gggctcctct acattggcca ctgtgtccca catcgaggta
31020

gactgcctca cgcccttcac agtctacctg cttttcggct ttgtcatctg caccttttgtc
31080

tgcagcgtta tcactgtagt gatctgcttc atacagtgca tcgactacat ctgtgtgcgg
31140

gtggcctact ttagacacca cccccagtat cgcaacaggg acatagcggc tctcctaaga
31200

cttgtttaaa tcatggccaa attacctgtg attggtcttc tgattatctg ctgcgtccta
31260

gccgcgattg ggactcaacc taataccacc accagcgctc ccagaaagag acatgtatcc
31320

tgcagcttca agcgtccctg gaatataccc caatgcttta ctgatgaacc tgaaatctct
31380

ttggcttggt acttcagcgt caccgccctt ctcatcttct gcagtacggt tattgctctt
31440

gccatctacc cttcccttaa cctgggctgg aatgctgtca actctatgga atatcccacc
31500

ttcccagaac cagacctgcc agacctggtt gttctaaacg cgtttcctcc tcctccagtt
31560

caaaatcagt ttcgccctcc gtcccctacg cccactgagg tcagctactt taatctaaca
31620

ggcggagatg actgaaaacc tagacctaga aatggacggt ctctgcagcg agcaacgcac
31680

actagagagg cgccggcaaa aagcagagct cgagcgtctt aaacaagagc tccaagacgc
31740

cgtggccata caccagtgca aaaaagggct cttctgtctg gtaaaacagg ccacgctcac
31800

ctatgaaaaa acaggtgaca cccaccgcct aggatacaag ctgcccacac agcgccaaaa
31860

gtttgccctt atgataggtg aacaacccat caccgtcacc cagcactccg tggagacaga
31920

aggctgcatt catgctccct gcaggggcgc tgactgcctc tacaccttga tcaaaaccct
31980

ctgcggtctc agagacctta tccctttcaa ttgatcataa ctgtaatcaa taaaaaatca
32040

cttacttgaa atctgatagc aagactctgt ccaatttttt cagcaacact tccttccccct
32100

cctcccaact ctggtactct aggcgcctcc tagctgcaaa cttcctccac agtctgaagg
32160

gaatgtcaga ttcctcctcc tgtccctccg cacccacgat cttcatgttg ttacagatga
32220

aacgcgcgag atcgtctgac gagaccttca accccgtgta cccctacgat accgagatcg
32280

ctccgacttc tgtccctttc cttacccctc cctttgtatc atccgcagga atgcaagaaa
32340

atccagctgg ggtgctgtcc ctg
32363

<210> 623
<211> 1507

<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 623

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gly Val Pro Gly
20 25 30

Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala
35 40 45

Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu
50 55 60

Lys Met Thr Arg Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu
65 70 75 80

Ser Val Val Ser Glu Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile
85 90 95

Ala Met Asp Ser Ala Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys
100 105 110

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe
115 120 125

Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val
130 135 140

Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys
145 150 155 160

Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu
165 170 175

Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu
180 185 190

Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys

195 200 205

Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala
210 215 220

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln
225 230 235 240

Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp
245 250 255

Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala
260 265 270

Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro
275 280 285

Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser
290 295 300

Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln
305 310 315 320

Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile
325 330 335

Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro
340 345 350

Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile
355 360 365

Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro
370 375 380

Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Gly Asn Thr Thr Leu Gln Gln Leu Gly
385 390 395 400

Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu Pro
405 410 415

Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His
420 425 430

Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe
435 440 445

Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser His Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp
450 455 460

Gly Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp Gly Met Glu Leu Ala
465 470 475 480

Ala Ser Arg Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro
485 490 495

Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp
500 505 510

Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His
515 520 525

Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys Thr
530 535 540

Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro
545 550 555 560

Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala
565 570 575

Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln
580 585 590

Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly
595 600 605

Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro
610 615 620

Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly
625 630 635 640

Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro
645 650 655

Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg
660 665 670

His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser Ser
675 680 685

Ser Ser Trp Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile
690 695 700

Asp Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys
705 710 715 720

Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val
725 730 735

Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr
740 745 750

Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu
755 760 765

Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro
770 775 780

Asp Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg
785 790 795 800

Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala
805 810 815

Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala
820 825 830

Ala Ala Val His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser
835 840 845

Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His
850 855 860

Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser
865 870 875 880

Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe
885 890 895

Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys His
900 905 910

Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser
915 920 925

Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala
930 935 940

Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His
945 950 955 960

Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu
965 970 975

His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly
980 985 990

Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu Arg
995 1000 1005

Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His
1010 1015 1020

Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro
1025 1030 1035

Thr Arg Asn Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala
1040 1045 1050

Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala
1055 1060 1065

Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro
1070 1075 1080

Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly
1085 1090 1095

Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly

1100 1105 1110

Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met
1115 1120 1125

Trp Arg Ala Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr
1130 1135 1140

Asp Phe Gly Leu Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser
1145 1150 1155

Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg
1160 1165 1170

Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg
1175 1180 1185

Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile
1190 1195 1200

Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr Lys Arg Ser
1205 1210 1215

Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Leu Val Leu Gly Val Leu Ser
1220 1225 1230

Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly
1235 1240 1245

Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro
1250 1255 1260

Phe Ser Leu Ile Phe Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser
1265 1270 1275

Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Val
1280 1285 1290

Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg
1295 1300 1305

Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro
1310 1315 1320

Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu
1325 1330 1335

Cys Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile
1340 1345 1350

Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln Ser Leu
1355 1360 1365

Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu Ile
1370 1375 1380

Thr Glu Leu Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro
1385 1390 1395

Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg
1400 1405 1410

Phe Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly
1415 1420 1425

Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu
1430 1435 1440

Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe
1445 1450 1455

Leu Arg Pro Ser Cys Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser
1460 1465 1470

Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr
1475 1480 1485

Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
1490 1495 1500

Lys Thr Asp Arg
1505

<210> 624
<211> 1507
<212> PRT

<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 624

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gly Asn Thr Thr
20 25 30

Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ile
35 40 45

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

Phe Ala Ala Leu His Ser Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Ile Ala Arg
65 70 75 80

Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser His Phe Val
85 90 95

Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser
115 120 125

Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln
130 135 140

Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu
145 150 155 160

Ala Arg Thr Ala His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro
165 170 175

Gln Leu His Cys Thr Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr
180 185 190

Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val
195 200 205

Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys
210 215 220

Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu
225 230 235 240

Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Lys Met His Phe Ser Leu
245 250 255

Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Glu Ala Phe Gln Arg Ala
260 265 270

Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly Ala Arg
275 280 285

Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp Leu Gly
290 295 300

His Gln Ser Leu Arg His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser
305 310 315 320

Gly Ser Ser Ser Ser Ser Ser Trp Pro Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn
325 330 335

Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro
340 345 350

Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro Gly Val Pro Gly
355 360 365

Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met Asn Thr Phe Tyr Glu Ala
370 375 380

Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu
385 390 395 400

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

Ser Val Val Ser Glu Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile
420 425 430

Ala Met Asp Ser Ala Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys
435 440 445

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe
450 455 460

Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val
465 470 475 480

Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys
485 490 495

Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu
500 505 510

Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu
515 520 525

Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys
530 535 540

Gln Leu Ile Ala Met Asp Ser Ala Ile Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala
545 550 555 560

Gly Ser Leu Ile Ser Cys Glu Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln
565 570 575

Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp
580 585 590

Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala
595 600 605

Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro
610 615 620

Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser
625 630 635 640

Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln
645 650 655

Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile
660 665 670

Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro
675 680 685

Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile
690 695 700

Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro
705 710 715 720

Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val
725 730 735

Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr
740 745 750

Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu
755 760 765

Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys Pro
770 775 780

Asp Phe Lys Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg
785 790 795 800

Thr Ala Arg Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala
805 810 815

Leu Asp Pro Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala
820 825 830

Ala Ala Val His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser
835 840 845

Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His
850 855 860

Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser
865 870 875 880

Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe

885 890 895

Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Cys His
900 905 910

Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser
915 920 925

Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala
930 935 940

Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His
945 950 955 960

Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu
965 970 975

His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly
980 985 990

Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly Val Leu Arg
995 1000 1005

Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Gln Trp Gln His
1010 1015 1020

Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro
1025 1030 1035

Thr Arg Asn Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala
1040 1045 1050

Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala
1055 1060 1065

Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro
1070 1075 1080

Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly
1085 1090 1095

Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly
1100 1105 1110

Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met
1115 1120 1125

Trp Arg Ala Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val His Tyr
1130 1135 1140

Asp Phe Gly Leu Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser
1145 1150 1155

Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg
1160 1165 1170

Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg
1175 1180 1185

Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile
1190 1195 1200

Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr Lys Arg Ser
1205 1210 1215

Phe Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr
1220 1225 1230

Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln
1235 1240 1245

Leu Gln Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe
1250 1255 1260

Phe Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe
1265 1270 1275

Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg
1280 1285 1290

Pro Ser Cys Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu
1295 1300 1305

Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His
1310 1315 1320

Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val Asp Val Ala
1325 1330 1335

Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro Pro Val
1340 1345 1350

Lys Ser Ser Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly
1355 1360 1365

Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp
1370 1375 1380

Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln
1385 1390 1395

Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly
1400 1405 1410

Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro
1415 1420 1425

Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro
1430 1435 1440

Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile
1445 1450 1455

Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Leu Val Leu Gly Val Leu Ser
1460 1465 1470

Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr
1475 1480 1485

Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro Arg His Trp
1490 1495 1500

Lys Thr Asp Arg
1505

<210> 625
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 625

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Gly Asn Thr Thr
20 25 30

Leu Gln Gln Leu Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ile
35 40 45

Pro Leu Arg Leu Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly Asn Ser Lys Met
50 55 60

Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile
65 70 75 80

Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro Phe
85 90 95

Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe
100 105 110

Glu Ala Phe Gln Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly
115 120 125

Ala Arg Arg Gly Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly
130 135 140

Ala Gly Glu Trp Leu Gly His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu
145 150 155 160

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

Pro Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys
180 185 190

Asp Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala
195 200 205

His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys
210 215 220

Thr Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys
225 230 235 240

Ser His Lys Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Pro His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser
260 265 270

Ser Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser
275 280 285

Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser
290 295 300

Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr
305 310 315 320

Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly
325 330 335

Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly
340 345 350

Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg Gln Asn Leu Gln
355 360 365

Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro Gly Arg Arg Arg
370 375 380

Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser Val Ala Pro Ala
385 390 395 400

Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Ala
405 410 415

Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr Ser Ala Phe Thr
420 425 430

Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro Ser Pro Arg Arg
435 440 445

Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe Lys Ala Asp Val
450 455 460

Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Pro
465 470 475 480

Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp Tyr Trp Ala Gln
485 490 495

Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys Trp Lys Phe Glu
500 505 510

Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val His Ala Arg Pro
515 520 525

Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Gly
530 535 540

Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys
545 550 555 560

Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg Leu Gly Gly Pro
565 570 575

Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg Leu Thr Pro Val
580 585 590

Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro Gly Leu Phe Pro
595 600 605

Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys Thr Leu Ser Ser
610 615 620

Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln Leu Gln Tyr Glu
625 630 635 640

Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe Leu Phe Leu Leu
645 650 655

Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Gly Val Leu

660 665 670

Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe Ala Val Thr Glu
675 680 685

Arg Ile Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala Pro Gly Pro Gln
690 695 700

Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln Trp Val Ile Leu
705 710 715 720

Ile Thr Glu Leu Asp Gly His Ser Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu
725 730 735

Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala
740 745 750

Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu
755 760 765

Glu Phe His Ala Cys Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala
770 775 780

Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Val Ala Met Met Val
785 790 795 800

Pro Asp Arg Gln Val His Tyr Asp Phe Gly Leu Val Leu Arg Phe Leu
805 810 815

Asp Leu Lys Val Arg Tyr Leu His Ser Lys Ile Gln Asn Lys Asn Cys
820 825 830

Pro Asp Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly
835 840 845

Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys
850 855 860

Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly
865 870 875 880

Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln
885 890 895

Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly
900 905 910

Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Cys His Leu Phe
915 920 925

Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg
930 935 940

Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg
945 950 955 960

Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu
965 970 975

Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu
980 985 990

His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly
995 1000 1005

Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly His Tyr Lys Leu
1010 1015 1020

Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp Arg Leu His
1025 1030 1035

Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser Ile Thr
1040 1045 1050

Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp Ile
1055 1060 1065

Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro
1070 1075 1080

Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Phe Lys Lys Phe
1085 1090 1095

Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg Ala
1100 1105 1110

Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
1115 1120 1125

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala
1130 1135 1140

Val Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met
1145 1150 1155

Asn Thr Phe Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala
1160 1165 1170

Met Asp Ser Ala Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile
1175 1180 1185

Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala Met
1190 1195 1200

Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys
1205 1210 1215

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln
1220 1225 1230

Lys Asn Cys Leu Leu Ser Leu Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser
1235 1240 1245

Glu Ala Leu Ser Val Val Ser Glu Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu
1250 1255 1260

Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr
1265 1270 1275

Arg Pro Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser
1280 1285 1290

Glu Ser Lys Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile
1295 1300 1305

Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln
1310 1315 1320

Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala
1325 1330 1335

Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser
1340 1345 1350

Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp
1355 1360 1365

Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala
1370 1375 1380

Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser
1385 1390 1395

Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu
1400 1405 1410

Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr
1415 1420 1425

Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr
1430 1435 1440

Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln
1445 1450 1455

Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys
1460 1465 1470

Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln
1490 1495 1500

Leu His Cys Gln
1505

<210> 626
<211> 1507
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>
<223> Heterologous polypeptide

<400> 626

Met Gly Gln Lys Glu Gln Ile His Thr Leu Gln Lys Asn Ser Glu Arg
1 5 10 15

Met Ser Lys Gln Leu Thr Arg Ser Ser Gln Ala Val Asp Gly His Ser
20 25 30

Tyr Thr Ser Lys Val Asn Cys Leu Leu Leu Gln Asp Gly Phe His Gly
35 40 45

Cys Val Ser Ile Thr Gly Ala Ala Gly Arg Arg Asn Leu Ser Ile Phe
50 55 60

Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala Cys Val Pro Phe
65 70 75 80

Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile His
85 90 95

His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His
100 105 110

Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly
115 120 125

Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala
130 135 140

Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His
145 150 155 160

Thr Val Lys Met Trp Arg Ala Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly
165 170 175

Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn Lys Ile Gln
180 185 190

Asn Lys Asn Cys Pro Asp Val Ala Met Met Val Pro Asp Arg Gln Val
195 200 205

His Tyr Asp Phe Gly Leu Val Leu Arg Phe Leu Asp Leu Lys Val Arg
210 215 220

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

Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro
245 250 255

His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr
260 265 270

Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr
275 280 285

Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly
290 295 300

Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro
305 310 315 320

Ser Arg Gly His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser
325 330 335

Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His
340 345 350

Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser
355 360 365

Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe Cys Ile Ser Val Thr Phe
370 375 380

Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala Ser Ala Ser Gln Phe Lys
385 390 395 400

Lys Phe Asp Gly Pro Cys Gly Glu Arg Gly Gly Gly Arg Thr Ala Arg
405 410 415

Ala Leu Trp Ala Arg Gly Asp Ser Val Leu Thr Pro Ala Leu Asp Pro
420 425 430

Gln Thr Pro Val Arg Ala Pro Ser Leu Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val

435 440 445

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu Pro
450 455 460

Gly Arg Arg Arg Arg Arg Trp Leu Arg Arg Arg Arg Gln Pro Ile Ser
465 470 475 480

Val Ala Pro Ala Gly Pro Pro Arg Arg Pro Asn Gln Lys Pro Asn Pro
485 490 495

Pro Gly Gly Ala Arg Cys Val Ile Met Arg Pro Thr Trp Pro Gly Thr
500 505 510

Ser Ala Phe Thr Gly Met Glu Cys Thr Leu Gly Gln Val Gly Ala Pro
515 520 525

Ser Pro Arg Arg Glu Glu Asp Gly Trp Arg Gly Gly His Ser Arg Phe
530 535 540

Lys Ala Asp Val Pro Ala Pro Gln Gly Pro Cys Trp Gly Gly Gln Pro
545 550 555 560

Gly Ser Ala Pro Ser Ser Ala Pro Pro Glu Gln Ser Leu Leu Asp Asp
565 570 575

Tyr Trp Ala Gln Lys Glu Lys Ile Ser Ile Pro Arg Thr His Leu Cys
580 585 590

Trp Lys Phe Glu Met Ser Tyr Thr Val Gly Gly Pro Pro Pro His Val
595 600 605

His Ala Arg Pro Arg His Trp Lys Thr Asp Arg Asp Tyr Trp Ala Gln
610 615 620

Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ser Phe Leu Arg Pro Ser Cys Val Pro Phe
625 630 635 640

Arg Glu Leu Lys Asn Val Ser Val Leu Glu Gly Leu Arg Gln Gly Arg
645 650 655

Leu Gly Gly Pro Cys Ser Cys His Cys Pro Arg Pro Ser Gln Ala Arg
660 665 670

Leu Thr Pro Val Asp Val Ala Gly Pro Phe Leu Cys Leu Gly Asp Pro
675 680 685

Gly Leu Phe Pro Pro Val Lys Ser Ser Ile Thr Glu Ile Ser Cys Cys
690 695 700

Thr Leu Ser Ser Glu Glu Asn Glu Tyr Leu Pro Arg Pro Glu Trp Gln
705 710 715 720

Leu Gln Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Gly Lys Ile Leu Phe Phe
725 730 735

Leu Phe Leu Leu Leu Pro Leu Ser Pro Phe Ser Leu Ile Phe Leu Val
740 745 750

Leu Gly Val Leu Ser Gly His Ser Gly Ser Arg Leu Lys Arg Ser Phe
755 760 765

Ala Val Thr Glu Arg Ile Ile Thr Gly Gly Lys Ser Thr Cys Ser Ala
770 775 780

Pro Gly Pro Gln Ser Leu Pro Ser Thr Pro Phe Ser Thr Tyr Pro Gln
785 790 795 800

Trp Val Ile Leu Ile Thr Glu Leu Gly Asn Thr Thr Leu Gln Gln Leu
805 810 815

Gly Glu Ala Ser Gln Ala Pro Ser Gly Ser Leu Ile Pro Leu Arg Leu
820 825 830

Pro Leu Leu Trp Glu Val Arg Gly Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser
835 840 845

Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg
850 855 860

Ser His Cys Cys Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro Phe Val Gln Gly Lys
865 870 875 880

Asp Trp Gly Leu Lys Lys Phe Ile Arg Arg Asp Phe Glu Ala Phe Gln
885 890 895

Arg Ala Ala Gly Glu Gly Gly Pro Gly Arg Gly Gly Ala Arg Arg Gly
900 905 910

Ala Arg Val Leu Gln Ser Pro Phe Cys Arg Ala Gly Ala Gly Glu Trp
915 920 925

Leu Gly His Gln Ser Leu Arg Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg
930 935 940

Arg Phe Ser Trp Asp His His Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro
945 950 955 960

Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu Pro
965 970 975

Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His Leu Arg Pro
980 985 990

Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys Thr Ile Ala Arg
995 1000 1005

Glu Leu His Gln Phe Ala Phe Asp Leu Leu Ile Lys Ser His Lys
1010 1015 1020

Met His Phe Ser Leu Lys Glu His Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro
1025 1030 1035

His Val Val Gly Tyr Gly His Leu Asp Thr Ser Gly Ser Ser Ser
1040 1045 1050

Ser Ser Ser Trp Pro Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu His Ser
1055 1060 1065

Ser Leu Asn Glu Leu Gly Glu Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu
1070 1075 1080

Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg
1085 1090 1095

Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr
1100 1105 1110

Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly
1115 1120 1125

Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile
1130 1135 1140

Arg Gly Val Pro Gly Asp Ser Thr Arg Arg Ala Val Arg Arg Met
1145 1150 1155

Asn Thr Phe Cys Gly Ala Ser Ala Cys Asp Val Ser Leu Ile Ala
1160 1165 1170

Met Asp Ser Ala Cys Glu Glu Arg Gly Ala Ala Gly Ser Leu Ile
1175 1180 1185

Ser Cys Glu Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Leu Ile Ala Met
1190 1195 1200

Asp Ser Ala Ile Phe Val Gln Gly Lys Asp Trp Gly Val Lys Lys
1205 1210 1215

Phe Ile Arg Arg Asp Phe Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Glu
1220 1225 1230

Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
1235 1240 1245

Thr Met Pro Ala Ile Leu Lys Leu Gln Lys Asn Cys Leu Leu Ser
1250 1255 1260

Leu Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Glu Ala Leu Ser Val Val
1265 1270 1275

Ser Glu Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser
1280 1285 1290

Glu Ser Lys Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile
1295 1300 1305

Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln
1310 1315 1320

Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala

1325 1330 1335

Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser
1340 1345 1350

Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp
1355 1360 1365

Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala
1370 1375 1380

Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser
1385 1390 1395

Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu
1400 1405 1410

Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr
1415 1420 1425

Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly Tyr Ala Tyr
1430 1435 1440

Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln
1445 1450 1455

Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys
1460 1465 1470

Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln
1490 1495 1500

Leu His Cys Gln
1505

<210> 627
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial seqeunce

<220>

<223> nhãn protein

<400> 627

Ser His His His His His His
1 5

<210> 628
<211> 845
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng khởi động

<400> 628
ccattgcata cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca
60

ttaccgccat gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca
120

ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct
180

ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta
240

acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac
300

ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt
360

aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag
420

tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat
480

gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat
540

gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc
600

ccattgacgc aaatgggcgg taggcgtgta cggtgggagg tctatataag cagagctctc
660

cctatcagtg atagagatct ccctatcagt gatagagatc gtcgacgagc tcgtttagtg
720

aaccgtcaga tcgcctggag acgccatcca cgctgttttg acctccatag aagacaccgg
780

gaccgatcca gcctccgcgg ccgggaacgg tgcattggaa cgcggattcc ccgtgccaag
840

agtga
845

<210> 629
<211> 227
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> vị trí polyA

<400> 629
ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc
60

tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc
120

tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt
180

gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc tatggcc
227

<210> 630
<211> 149
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng khởi động

<400> 630
gatcactaat tccaaaccca cccgcttttt atagtaagtt tttcacccat aaataataaa
60

tacaataatt aatttctcgt aaaagtagaa aatatattct aatttattgc acggtaagga
120

agtagaatca taaagaacag tgacggatc
149

<210> 631
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 631

Val Pro Phe Arg Glu Leu Lys Asn Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala
1 5 10 15

<210> 632
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 632

Gln Arg Thr Ala Gln Gly Ala Pro Gly Ile His His Ala Ala Ser
1 5 10 15

<210> 633
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 633

Gly Ile His His Ala Ala Ser Pro Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp
1 5 10 15

<210> 634
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 634

Val Ala Ala Asn Leu Cys Asp Pro Ala Arg His Ala Gln His Thr
1 5 10 15

<210> 635
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 635

Ala Arg His Ala Gln His Thr Arg Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln
1 5 10 15

<210> 636
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 636

Ile Pro Cys Gly Ala Gly Gln Val Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu
1 5 10 15

<210> 637
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 637

Arg Ala Gly Arg Gly Pro Glu Ala Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro
1 5 10 15

<210> 638
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 638

Gly Gly Gly Val Leu Gln Pro Gln Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro
1 5 10 15

<210> 639
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 639

Arg Pro Ala Pro Glu Lys Pro Gly Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln
1 5 10 15

<210> 640
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 640

Cys Pro Cys Arg Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met
1 5 10 15

<210> 641
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 641

Arg Gly Gln Pro Arg Leu His Thr Val Lys Met Trp Arg Ala
1 5 10

<210> 642
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 642

Cys His Leu Phe Leu Gln Pro Gln Val Gly Thr Pro Pro Pro His
1 5 10 15

<210> 643
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 643

Val Gly Thr Pro Pro Pro His Thr Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser
1 5 10 15

<210> 644
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 644

Ala Ser Ala Arg Ala Pro Ser Gly Pro Pro His Pro His Glu Ser
1 5 10 15

<210> 645
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 645

Pro Pro His Pro His Glu Ser Cys Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala
1 5 10 15

<210> 646
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 646

Pro Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg
1 5 10 15

<210> 647
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 647

Ala Ala Gln Thr Cys Ala Arg Arg Gln His Gly Leu Pro Gly Cys
1 5 10 15

<210> 648
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 648

Gln His Gly Leu Pro Gly Cys Glu Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val
1 5 10 15

<210> 649
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 649

Glu Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Ser Leu His Leu His Leu His
1 5 10 15

<210> 650
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 650

Ser Leu His Leu His Leu His Gln Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg
1 5 10 15

<210> 651
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 651

Ala Ala Leu Gly Ala Gly Arg Gly Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys
1 5 10 15

<210> 652
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 652

Arg Gly Trp Gly Glu Ala Cys Ala Gln Val Pro Pro Ser Arg Gly
1 5 10 15

<210> 653
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 653

His Tyr Lys Leu Ile Gln Gln Pro Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr
1 5 10 15

<210> 654
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 654

Ile Ser Leu Phe Ser Ile Thr Asp Arg Leu His Lys Thr Phe Ser
1 5 10 15

<210> 655
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 655

Arg Leu His Lys Thr Phe Ser Gln Leu Pro Ser Val His Leu Cys
1 5 10 15

<210> 656
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 656

Leu Pro Ser Val His Leu Cys Ser Ile Thr Phe Gln Trp Gly His
1 5 10 15

<210> 657
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 657

Ile Thr Phe Gln Trp Gly His Pro Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn

1 5 10 15

<210> 658
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 658

Pro Ile Phe Cys Ser Thr Asn Asp Ile Cys Val Thr Ala Asn Phe
1 5 10 15

<210> 659
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 659

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

<210> 660
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 660

Ile Ser Val Thr Phe Leu Lys Pro Cys Phe Leu Leu His Glu Ala
1 5 10 15

<210> 661
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 661

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

<210> 662
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 662

Arg Thr Ala Leu Thr His Asn Gln Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu
1 5 10 15

<210> 663
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 663

Asp Phe Ser Ile Tyr Arg Leu Cys Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys
1 5 10 15

<210> 664
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 664

Cys Lys Arg Gly Ser Leu Cys His Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro
1 5 10 15

<210> 665
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 665

Ala Ser Gln Ala Arg Ser Pro Ala Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro
1 5 10 15

<210> 666
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 666

Phe Pro Lys Pro Val Arg Pro Leu Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile
1 5 10 15

<210> 667
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 667

Pro Ala Pro Ile Thr Arg Ile Thr Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser
1 5 10 15

<210> 668

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 668

Pro Gln Leu Gly Gly Gln Ser Asp Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr
1 5 10 15

<210> 669
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 669

Ser Ser Gln Pro Leu Leu Thr Thr Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln
1 5 10 15

<210> 670
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 670

Gly Arg Pro Gln Gly Trp Gln Asp Gln Ala Leu Arg His Thr Gln
1 5 10 15

<210> 671
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 671

Gln Ala Leu Arg His Thr Gln Gln Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala
1 5 10 15

<210> 672
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 672

Ala Ser Pro Ala Ser Cys Ala Thr Ile Thr Ile Pro Ile His Ser
1 5 10 15

<210> 673
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 673

Ile Thr Ile Pro Ile His Ser Ala Ala Leu Gly Asp His Ser Gly
1 5 10 15

<210> 674
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 674

Ala Leu Gly Asp His Ser Gly Asp Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr
1 5 10 15

<210> 675
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 675

Pro Gly Pro Ala Trp Asp Thr Cys Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr
1 5 10 15

<210> 676
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 676

Pro Pro Leu Pro Leu Thr Thr Leu Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro
1 5 10 15

<210> 677
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 677

Ile Pro Arg Ala Pro Pro Pro Tyr Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser
1 5 10 15

<210> 678
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 678

Gly Asp Ser Thr Ala Arg Ser Trp Pro Ser Arg Cys Gly Pro Leu Gly
1 5 10 15

<210> 679
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 679

Tyr Ala Tyr Lys Asp Phe Leu Trp Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val
1 5 10 15

<210> 680
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 680

Cys Phe Pro Phe Ser Leu Val Phe Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys
1 5 10 15

<210> 681
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 681

Leu Gln Glu Ile Gln Ile Cys Cys His Val Ser Cys Leu Cys Cys
1 5 10 15

<210> 682
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 682

His Val Ser Cys Leu Cys Cys Ile Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys
1 5 10 15

<210> 683
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 683

Cys Cys Ser Thr Arg Ile Cys Leu Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe
1 5 10 15

<210> 684
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 684

Gly Cys Leu Leu Glu Leu Phe Leu Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu
1 5 10 15

<210> 685
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 685

Ser Arg Ala Leu Arg Ala Leu His Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln
1 5 10 15

<210> 686
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 686

Val Leu Trp Asn Gly Phe Gln Leu His Cys Gln
1 5 10

<210> 687
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 687

Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn
1 5 10 15

<210> 688
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 688

Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu Lys Met Thr Arg Pro
1 5 10 15

<210> 689
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 689

Trp Gly Met Glu Leu Ala Ala Ser Arg Arg Phe Ser Trp Asp His
1 5 10 15

<210> 690
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 690

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

<210> 691
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 691

Ser Ala Gly Gly Pro Pro Arg Val Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

<210> 692
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 692

Pro Ser Val Arg Ser Gly Ala Ala Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro
1 5 10 15

<210> 693
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 693

Gln Val Gln Pro Lys Asp Pro Leu Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly
1 5 10 15

<210> 694
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 694

Pro Leu Arg Thr Leu Ala Gly Cys Leu Ala Arg Thr Ala His Leu
1 5 10 15

<210> 695
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 695

Leu Ala Arg Thr Ala His Leu Arg Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro
1 5 10 15

<210> 696
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 696

Pro Gly Ala Glu Ser Leu Pro Gln Pro Gln Leu His Cys Thr
1 5 10

<210> 697
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 697

Asn Ser Lys Met Ala Leu Asn Ser Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 698
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 698

Leu Asn Ser Ile Asp Asp Ala Gln Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro
1 5 10 15

<210> 699
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 699

Leu Thr Arg Ile Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu
1 5 10 15

<210> 700
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 700

Ala Pro Pro Arg Ser His Cys Cys Phe Trp Glu Val Asn Ala Pro
1 5 10 15

<210> 701
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 701

Leu Trp Phe Gln Ser Ser Glu Leu Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp
1 5 10 15

<210> 702
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 702

Ser Pro Thr Gly Ala Pro Trp Pro Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg
1 5 10 15

<210> 703
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 703

Ser Arg Arg Pro Thr Trp Arg Gly Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr
1 5 10 15

<210> 704
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 704

Thr Thr Val Ser Pro Arg Thr Ala Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys
1 5 10 15

<210> 705
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 705

Thr Ser Ser Ala Arg Thr Cys Cys Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 706
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 706

Gly Thr Lys Trp Pro Ser Ser Gln Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly
1 5 10 15

<210> 707
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 707

Glu Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys
1 5 10 15

<210> 708
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 708

Gly Leu Leu Arg Phe Ser Cys Gly Thr Ala Ala Ile Arg
1 5 10

<210> 709
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 709

Gln Asn Leu Gln Asn Gly Gly Gly Ser Arg Ser Ser Ala Thr Leu
1 5 10 15

<210> 710
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 710

Gln Trp Gln His Tyr His Arg Ser Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro
1 5 10 15

<210> 711
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 711

Gly Glu Ala Ala Gly Thr Pro Leu Trp Arg Pro Thr Arg Asn
1 5 10

<210> 712
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 712

Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Leu Gln Val Asn Gln Phe Ser Glu Ser Lys
1 5 10 15

<210> 713
<211> 32767
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Gad20 tái tổ hợp

<400> 713
catcatcaat aatatacctt attttggatt gaggccaata tgataatgag gtgggcgggg
60

cgaggcgggg cgggtgacgt aggacgcgcg agtagggttg ggaggtgtgg cggaagtgtg
120

gcatttgcaa gtgggaggag ctgacatgca atcttccgtc gcggaaaatg tgacgttttt
180

gatgagcgcc gcctacctcc ggaagtgcca attttcgcgc gcttttcacc ggatatcgta
240

gtaattttgg gcgggaccat gtaagatttg gccattttcg cgcgaaaagt gaaacgggga
300

agtgaaaact gaataatagg gcgttagtca tagcgcgtaa tatttaccga gggccgaggg
360

actttgaccg attacgtgga ggactcgccc aggtgttttt tacgtgaatt tccgcgttcc
420

gggtcaaagt ctccgttttt attgtcgccg tcatctgacg ggccgccatt gcatacgttg
480

tatccatatc ataatatgta catttatatt ggctcatgtc caacattacc gccatgttga
540

cattgattat tgactagtta ttaatagtaa tcaattacgg ggtcattagt tcatagccca
600

tatatggagt tccgcgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac
660

gacccccgcc cattgacgtc aataatgacg tatgttccca tagtaacgcc aatagggact
720

ttccattgac gtcaatgggt ggagtattta cggtaaactg cccacttggc agtacatcaa
780

gtgtatcata tgccaagtac gccccctatt gacgtcaatg acggtaaatg gcccgcctgg
840

cattatgccc agtacatgac cttatgggac tttcctactt ggcagtacat ctacgtatta
900

gtcatcgcta ttaccatggt gatgcggttt tggcagtaca tcaatgggcg tggatagcgg
960

tttgactcac ggggatttcc aagtctccac cccattgacg tcaatgggag tttgttttgg
1020

caccaaaatc aacgggactt tccaaaatgt cgtaacaact ccgccccatt gacgcaaatg
1080

ggcggtaggc gtgtacggtg ggaggtctat ataagcagag ctctccctat cagtgataga
1140

gatctcccta tcagtgatag agatcgtcga cgagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgcc
1200

tggagacgcc atccacgctg ttttgacctc catagaagac accgggaccg atccagcctc
1260

cgcggccggg aacggtgcat tggaacgcgg attccccgtg ccaagagtga gatcttccgt
1320

ttatctaggt accagatatc agaattcgga tcccgcgact tcgccgccat gggccagaaa
1380

gagcagatcc acacactgca gaaaaacagc gagcggatga gcaagcagct gaccagatct
1440

tctcaggccg tgcagaacct gcagaacggc ggaggctcta gaagctctgc tacacttcct
1500

ggcaggcggc ggagaagatg gctgagaaga aggcggcagc ctatctctgt ggctcctgct
1560

ggacctccta gacggcccaa ccagaagcct aatcctcctg gcggagccag atgcgtgatc
1620

atgaggccta catggcctgg caccagcgcc ttcaccaaga gaagctttgc cgtgaccgag
1680

cggatcatcg actattgggc tcaaaaagag aagggcagca gcagcttcct gcggcctagc
1740

tgtgattatt gggcccagaa agaaaagatc agcatcccca gaacacacct gtgcctggtg
1800

ctgggagtgc tgtctggaca ctctggcagc agactgtatg aggccggcat gacactcggc
1860

ggcaagatcc tgttcttcct gttcctgctg ctccctctga gcccccttcag cctgatcttc
1920

accgagatca gctgctgcac cctgagcagc gaggaaaacg agtacctgcc tagacctgag
1980

tggcagctgc aggtcccctt cagagagctg aagaacgttt ccgtgctgga aggcctgaga
2040

cagggcagac ttggcggccc ttgtagctgt cactgcccca gacctagtca ggccagactg
2100

acacctgtgg atgtggccgg acctttcctg tgtctgggag atcctggcct gtttccacct
2160

gtgaagtcca gcatcacagg cggcaagtcc acatgttctg cccctggacc tcagagcctg
2220

cctagcacac ccttcagcac ataccctcag tgggtcatcc tgatcaccga actcggcatg
2280

gaatgcaccc tgggacaagt gggagcccca tctcctagaa gagaagagga tggctggcgc
2340

ggaggccact ctagattcaa agctgatgtg cccgctcctc agggcccttg ttggggagga
2400

caacctggat ctgccccatc ttctgcccca cctgaacagt ccctgctgga ttggaagttc
2460

gagatgagct acaccgtcgg cggacctcca cctcatgttc atgccagacc tcggcactgg
2520

aaaaccgaca gagatggcca cagctacacc agcaaagtga actgcctcct gctgcaggat
2580

ggcttccacg gctgtgtgtc tattactggc gccgctggca gacggaacct gagcatcttt
2640

ctgtttctga tgctgtgcaa gctcgagttc cacgcctgca agatccagaa caagaactgc
2700

cccgacttca agaagttcga cggcccttgc ggagaaagag gcggaggcag aacagctaga
2760

gcccctttggg ctagaggcga cagcgttctg acaccagctc tggaccctca gacacctgtt
2820

agggccccta gcctgacaag agctgccgcc gctgtgcact acaagctgat ccagcagcca
2880

atcagcctgt tcagcatcac cgaccggctg cacaagacat tcagccagct gccaagcgtg
2940

cacctgtgct ccatcacctt ccagtgggga caccctccta tcttttgctc caccaacgac
3000

atctgcgtga ccgccaactt ctgtatcagc gtgaccttcc tgaagccttg ctttctgctg
3060

cacgaggcca gcgcctctca gtgccacttg tttctgcagc cccaagtggg cacacctcct
3120

ccacatacag cctctgctag agcacctagc ggccctccac atcctcacga atcttgtcct
3180

gccggaagaa ggcctgccag agccgctcaa acatgtgcca gacgacagca cggactgcct
3240

ggatgtgaag aggctggaac agccagagtg cctagcctgc acctccatct gcatcaggct
3300

gctcttggag ccggaagagg tagaggatgg ggcgaagctt gtgctcaggt gccaccttct
3360

agaggcgtgc tgagattcct ggacctgaaa gtgcgctacc tgcacagcca gtggcagcac
3420

tatcacagat ctggcgaagc cgccggaaca ccccttttgga ggccaacaag aaacgtgccc
3480

ttccgggaac tgaagaacca gagaacagct cagggcgctc ctggaatcca ccatgctgct
3540

tctccagtgg ccgccaacct gtgtgatcct gccagacatg cccagcacac caggattcct
3600

tgtggcgctg gacaagtgcg cgctggaaga ggacctgaag caggcggagg tgttctgcaa
3660

cctcaaagac ccgctcctga gaagcctggc tgcccttgca gaagaggaca gcctagactg
3720

cacaccgtga aaatgtggcg agccgtggcc atgatggtgc ccgatagaca ggtccactac
3780

gactttggac tgggcgtgcc aggcgatagc actcggagag ccgtcagacg gatgaacacc
3840

ttttacgaag ccgggatgac cctgggcgag aagttcagag tgggcaactg caagcacctg
3900

aagatgaccc ggcctaacag caagatggcc ctgaatagcg aggccctgtc tgtggtgtct
3960

gaatgtggcg cctctgcctg tgacgtgtcc ctgatcgcta tggactccgc ctttgtgcag
4020

ggcaaagact ggggcgtgaa gaagttcatc cggcgggact tctacgccta caaggacttc
4080

ctgtggtgct tccccttctc tctggtgttc ctgcaagaga tccagatctg ctgtcatgtg
4140

tcctgcctgt gctgcatctg ctgtagcacc agaatctgcc tgggctgtct gctggaactg
4200

ttcctgagca gagccctgag agcactgcac gtgctgtgga acggattcca gctgcactgc
4260

cagaccgagt acaaccagaa actgcaagtg aaccagttca gcgagagcaa gagcctgtac
4320

caccgggaaa agcagctcat tgccatggac agcgccatct gcgaagagag aggcgccgca
4380

ggatctctga tctcctgcga aacaatgccc gccatcctga agctgcagaa gaattgcctc
4440

ctaagcctgc gaaccgctct gacacacaac caggacttca gcatctacag actgtgttgc
4500

aagcggggct ccctgtgcca tgcaagccaa gctagaagcc ccgcctttcc taaacctgtg
4560

cgacctctgc cagctccaat caccagaatt acccctcagc tcggcggcca gagcgattca
4620

tctcaacctc tgctgaccac cggcagacct caaggctggc aagaccaagc tctgagacac
4680

acccagcagg ctagccctgc ctcttgtgcc accatcacaa tccccatcca ctctgccgct
4740

ctgggcgatc attctggcga tcctggacca gcctgggaca catgtcctcc actgccactc
4800

acaacactga tccctagggc tcctccacct tacggcgatt ctaccgctag aagctggccc
4860

agcagatgtg gaccactcgg aggcaacaca accctccagc aactgggaga agcctctcag
4920

gctcctagcg gctctctgat ccctctcaga ctgcctctcc tgtgggaagt tcggggccag
4980

cctgattctt ttgccgcact gcacagctcc ctgaacgagc tgggagagat cgctagagag
5040

ctgcaccagt tcgccttcga cctgctgatc aagagccact tcgtgcaagg caaggattgg
5100

ggcctcaaaa agtttatccg cagagacttc tggggcatgg aactggccgc cagcagaaga
5160

ttcagctggg atcatcatag cgcaggcggc ccacctagag tgccatctgt tagaagcgga
5220

gctgcccagg tgcagcctaa agatcctctg ccactgagaa cactggccgg ctgccttgct
5280

agaacagccc atcttagacc tggcgccgag tctctgcctc agccacaact gcactgtacc
5340

ctgtggttcc agtccagcga gctgtctcct actggtgccc cttggccatc tagacgccct
5400

acttggagag gcaccaccgt gtcaccaaga accgccacaa gcagcgccag aacctgttgt
5460

ggcacaaagt ggccctccag ccaagaagcc gctctcggac ttggaagcgg actgctgagg
5520

ttctcttgtg gaaccgccgc cattcggaag atgcacttta gcctgaaaga acaccctcca
5580

ccaccttgtc ctccagaggc tttccaaaga gctgctggcg aaggcggacc tggtagaggt
5640

ggtgctagaa gaggtgctag ggtgctgcag agcccattct gtagagcagg cgcaggcgaa
5700

tggctgggcc atcagagtct gagacatgtc gtcggctacg gccacctgga tacaagcgga
5760

agcagctcta gctccagctg gcctaactca aaaatggctc tgaacagcct gaactccatc
5820

gacgacgccc agctgacaag aatcgcccct cctagatctc actgctgctt ttgggaagtg
5880

aacgccccaa gccatcacca tcaccaccat tagtaaaggc gcgcctagcg gccgcgatct
5940

gctgtgcctt ctagttgcca gccatctgtt gtttgcccct cccccgtgcc ttccttgacc
6000

ctggaaggtg ccactcccac tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgcattgt
6060

ctgagtaggt gtcattctat tctgggggggt ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat
6120

tgggaagaca atagcaggca tgctggggat gcggtgggct ctatggccgg gccgcgatcg
6180

cgcttaggcc tgaccatctg gtgctggcct gcaccagggc cgagtttggg tctagcgatg
6240

aggataccga ttgaggtggg taaggtgggc gtggctagca gggtgggcgt gtataaattg
6300

ggggtctaag gggtctctct gtttgtcttg caacagccgc cgccatgagc gacaccggca
6360

acagctttga tggaagcatc tttagtccct atctgacagt gcgcatgcct cactgggccg
6420

gagtgcgtca gaatgtgatg ggttccaacg tggatggacg tcccgttctg ccttcaaatt
6480

cgtctactat ggcctacgcg accgtgggag gaactccgct ggacgccgcg acctccgccg
6540

ccgcctccgc cgccgccgcg accgcgcgca gcatggctac ggacctttac agctctttgg
6600

tggcgagcag cgcggcctct cgcgcgtctg ctcgggatga gaaactgact gctctgctgc
6660

ttaaactgga agacttgacc cgggagctgg gtcaactgac ccagcaggtt tccagcttgc
6720

gtgagagcag ccttgcctcc ccctaatggc ccataatata aataaaagcc agtctgtttg
6780

gattaagcaa gtgtatgttc tttatttaac tctccgcgcg cggtaagccc gggaccagcg
6840

gtctcggtcg tttagggtgc ggtggatttt ttccaacacg tggtacaggt ggctctggat
6900

gtttagatac atgggcatga gtccatccct ggggtggagg tagcaccact gcagagcttc
6960

gtgctcgggg gtggtgttgt atatgatcca gtcgtagcag gagcgctggg cgtggtgctg
7020

aaaaatgtcc ttaagcaaga ggcttatagc tagggggagg cccttggtgt aagtgtttac 7080

aaatctgctt agctgggagg ggtgcatccg gggggatatg atgtgcatct tggactggat 7140

ttttaggttg gctatgttcc cgcccagatc ccttctggga ttcatgttgt gcaggaccac 7200

cagcacggta tatccagtgc acttgggaaa tttatcgtgg agcttagacg ggaatgcatg 7260

gaagaacttg gagacgccct tgtggcctcc cagattttcc atacattcgt ccatgatgat 7320

ggcaatgggc ccgtgggaag ctgcctgagc aaaaacgttt ctggcatcgc tcacatcgta 7380

gttatgttcc agggtgaggt catcatagga catctttacg aatcgggggc gaagggtccc 7440

ggactggggg atgatggtac cctcgggccc cggggcgtag ttcccctcac agatctgcat 7500

ctcccaggct ttcatttcag agggagggat catatccacc tgcggggcga tgaaaaagac 7560

agtttctggc gcaggggaga ttaactggga tgagagcagg tttctgagca gctgtgactt 7620

tccacagccg gtgggcccat atatcacgcc tatcaccggc tgcagctggt agttaagaga 7680

gctgcagctg ccgtcctccc ggagcagggg ggccacctcg ttgagcatat ccctgacgtg 7740

gatgttctcc ctgaccagtt ccgccagaag gcgctcgccg cccagcgaaa gcagctcttg 7800

caaggaagca aaatttttca gcggtttcag gccatcggcc gtgggcatgt ttttcagcgt 7860

ctgggtcagc agctccagcc tgtcccagag ctcggtgatg tgctctacgg catctcgatc 7920

cagcagatct cctcgtttcg cgggttgggg cggctttcgc tgtagggcac cagccgatgg 7980

gcgtccagcg gggccagagt catgtccttc catgggcgca gggtcctcgt cagggtggtc 8040

tgggtcacgg tgaaggggtg cgctccgggt tgggcactgg ccagggtgcg cttgaggctg 8100

gttctgctgg tgctgaatcg ctgccgctct tcgccctgcg cgtcggccag gtagcatttg 8160

accatggtct cgtagtcgag accctcggcg gcgtgcccct tggcgcggag ctttcccttg
8220

gaggtggcgc cgcacgaggg gcactgcagg ctcttcaggg cgtagagctt gggagcgaga
8280

aacacggact ctggggagta ggcgtccgcg ccgcaggccg agcagaccgt ctcgcattcc
8340

accagccaag tgagttccgg gcggtcaggg tcaaaaacca ggttgccccc atgctttttg
8400

atgcgtttct taccttggct ctccatgagg cggtgtccct tctcggtgac gaagaggctg
8460

tccgtgtccc cgtagaccga cttcaggggc ctgtcttcca gcggagtgcc tctgtcctcc
8520

tcgtagagaa actctgacca ctctgagacg aaggcccgcg tccaggccag gacgaaggag
8580

gccacgtggg aggggtagcg gtcgttgtcc actagcgggt ccaccttctc cagggtgtgc
8640

aggcacatgt ccccctcctc cgcgtccaga aaagtgattg gcttgtaggt gtaggacacg
8700

tgaccggggg ttcccaacgg gggggtataa aaggggggtgg gtgccctttc atcttcactc
8760

tcttccgcat cgctgtctgc gagagccagc tgctggggta agtattccct ctcgaaggcg
8820

ggcatgacct cagcgctcag gttgtcagtt tctaaaaatg aggaggattt gatgttcacc
8880

tgtccggagg tgataccttt gagggtacct gggtccatct ggtcagaaaa cactattttt
8940

ttgttatcaa gcttggtggc gaatgacccg tagagggcgt tggagagcag cttggcgatg
9000

gagcgcaggg tctggttttt gtcgcggtcg gctcgctcct tggccgcgat gttgagttgc
9060

acgtactcgc gggccacgca cttccactcg gggaacacgg tggtgcgctc gtctgggatc
9120

aggcgcaccc tccagccgcg gttgtgcagg gtgaccatgt cgacgctggt ggcgacctca
9180

ccgcgcagac gctcgttggt ccagcagagg cggccgccct tgcgcgagca gaaggggggt
9240

agggggtcca gctggtcctc gtttgggggg tccgcgtcga tggtaaagac cccggggagc
9300

aggcgcgggt caaagtagtc gatcttgcaa gcttgcatgt ccagagcccg ctgccattcg
9360

cgggcggcga gcgcgcgctc gtaggggttg aggggcgggc cccagggcat ggggtgggtg
9420

agcgcggagg cgtacatgcc gcagatgtca tacacgtaca ggggttccct gaggataccg
9480

aggtaggtgg ggtagcagcg ccccccgcgg atgctggcgc gcacgtagtc atagagctcg
9540

tgggaggggg ccagcatgtt gggcccgagg ttggtgcgct gggggcgctc ggcgcggaag
9600

acgatctgcc tgaagatggc gtgggagttg gaggagatgg tgggccgctg gaagacgttg
9660

aagcttgctt cttgcaagcc cacggagtcc ctgacgaagg aggcgtagga ctcgcgcagc
9720

ttgtgcacca gctcggcggt gacctggacg tcgagcgcac agtagtcgag ggtctcgcgg
9780

atgatgtcat acctatcctc ccccttcttt ttccacagct cgcggttgag gacgaactct
9840

tcgcggtctt tccagtactc ttggagggga aacccgtccg tgtccgaacg gtaagagcct
9900

agcatgtaga actggttgac ggcctggtag gggcagcagc ccttctccac gggcagcgcg
9960

taggcctgcg ccgccttgcg gagggaggtg tgggtgaggg cgaaagtgtc cctgaccatg
10020

actttgaggt attgatgtct gaagtctgtg tcatcgcagc cgccctgttc ccacagggtg
10080

tagtccgtgc gctttttgga gcgcgggttg ggcagggaga aggtgaggtc attgaagagg
10140

atcttccccg ctcgaggcat gaagtttctg gtgatgcgaa agggccctgg gaccgaggag
10200

cggttgttga tgacctgggc ggccaggacg atctcgtcaa agccgtttat gttgtgtccc
10260

acgatgtaga gctccaggaa gcggggctgg cccttgatgg aggggagctt tttaagttcc
10320

tcgtaggtaa gctcctcggg cgattccagg ccgtgctcct ccagggccca gtcttgcaag
10380

tgagggttgg ccgccaggaa ggatcgccag aggtcgcggg ccatgagggt ctgcaggcgg
10440

tcgcggaagg ttctgaactg ccgccccacg gccatttttt cgggggtgat gcagtagaag
10500

gtgaggggggt ctttctccca ggggtcccat ctgagctctc gggcgaggtc gcgcgcggca
10560

gcgaccagag cctcgtcgcc ccccagtttc atgaccagca tgaagggcac gagttgcttg
10620

ccaaaggctc ccatccaagt gtaggtttct acatcgtagg tgacaaagag gcgctccgtg
10680

cgaggatgag agccgattgg gaagaactgg atctcccgcc accagttgga ggattggctg
10740

ttgatgtggt gaaagtagaa gtcccgtctg cgggccgagc actcgtgctg gcttttgtaa
10800

aagcgaccgc agtactggca gcgctgcacg ggttgtatat cttgcacgag gtgaacctgg
10860

cgacctctga cgaggaagcg cagcgggaat ctaagtcccc cgcctggggt cccgtgtggc
10920

tggtggtctt ttactttggt tgtctggccg ccagcatctg tctcctggag ggcgatggtg
10980

gaacagacca ccacgccgcg agagccgcag gtccagatct cggcgctcgg cgggcggagt
11040

ttgatgacga catcgcgcac attggagctg tccatggtct ccagctcccg cggcggcagg
11100

tcagccggga gttccctgga ggttcacctc gcagagacgg gtcaaggcgc ggacagtgtt
11160

gagatggtat ctgatttcaa ggggcatgtt ggaggcggag tcgatggctt gcaggaggcc
11220

gcagccccgg ggggccacga tggttccccg cggggcgcga ggggaggcgg aagctggggg
11280

tgtgttcaga agcggtgacg cgggcgggcc cccggaggta gggggggttc cggccccaca
11340

ggcatgggcg gcaggggcac gtcttcgccg cgcgcgggca ggggctggtg ctggctccga
11400

agagcgcttg cgtgcgcgac gacgcgacgg ttggtgttcc tgtatctggc gcctctgagt
11460

gaagaccacg ggtcccgtga ccttgaacct gaaagagagt tcgacagaat caatctcggc
11520

atcgttgaca gcggcctggc gcaggatctc ctgcacgtcg cccgagttgt cctggtaggc
11580

gatttctgcc atgaactgct cgatctcttc ctcctggaga tctcctcgtc cggcgcgctc
11640

cacggtggcc gccaggtcgt tggagatgcg acccatgagc tgcgagaagg cgttgagtcc
11700

gccctcgttc cagacccggc tgtagaccac gccccccctcg gcgtcgcggg cgcgcatgac
11760

cacctgggcc aggttgagct ccacgtgtcg cgtgaagacg gcgtagttgc gcaggcgctg
11820

gaaaaggtag ttcagggtgg tggcggtgtg ctcggcgacg aagaagtaca tgacccagcg
11880

ccgcaacgtg gattcattga tgtcccccaa ggcctccagg cgctccatgg cctcgtagaa
11940

gtccacggcg aagttgaaaa actgggagtt gcgagcggac acggtcaact cctcctccag
12000

aagaacggat gagctcggcg acagtgtcgc gcacctcgcg ctcgaaggcc acgggggggcg
12060

cttcttcctc ttccacctct tcttccatga ttgcttcttc ttcttcctca gccgggacgg
12120

gaggggggcgg cggcgggggga ggggcgcggc ggcggcggcg gcgcaccggg aggcggtcga
12180

tgaagcgctc gatcatctcc ccccgcatgc ggcgcatggt ctcggtgacg gcgcggccgt
12240

tctcccgggg gcgcagctcg aagacgccgc ctctcatttc gccgcggggc gggcggccgt
12300

gaggtagcga gacggcgctg actatgcatc ttaacaattg ctgtgtaggt acgccgccaa
12360

gggacctgat tgagtccaga tccaccggat ccgaaaacct ttggaggaaa gcgtctatcc
12420

agtcgcagtc gcaaggtagg ctgagcaccg tggcgggcgg gggcgggtcg ggagagttcc
12480

tggcggagat gctgctgatg atgtaattaa agtaggcggt cttgagaagg cggatggtgg
12540

acaggagcac catgtctttg ggtccggcct gttggatgcg gaggcggtcg gccatgcccc
12600

aggcctcgtt ctgacaccgg cgcaggtctt tgtagtaatc ttgcatgagt ctttccaccg
12660

gcacttcttc tccttcctct tcttcatctc gccggtggtt tctcgcgccg cccatgcgcg
12720

tgaccccaaa gcccctgagc ggctgcagca gggccaggtc ggcgaccacg cgctcggcca
12780

agatggcctg ctgtacctga gtgagggtcc tctcgaagtc atccatgtcc acgaagcggt
12840

ggtaggcacc cgtgttgatg gtgtaggtgc agttggccat gacggaccag ttgacggtct
12900

ggtgtcccgg ctgcgagagc tccgtgtacc gcaggcgcga gaaggcgcgg gaatcgaaca
12960

cgtagtcgtt gcaagtccgc accagatact ggtagcccac caggaagtgc ggcggaggtt
13020

ggcgatagag gggccagcgc tgggtggcgg gggcgccggg cgccaggtct tccagcatga
13080

ggcggtggta tccgtagatg tacctggaca tccaggtgat gcctgcggcg gtggtggtgg
13140

cgcgcgcgta gtcgcggacc cggttccaga tgtttcgcag gggcgagaag tgttccatgg
13200

tcggcacgct ctggccggtg aggcgcgcgc agtcgttgac gctctataca cacacaaaaa
13260

cgaaagcgtt tacagggctt tcgttctgta gcctggagga aagtaaatgg gttgggttgc
13320

ggtgtgcccc ggttcgagac caagctgagc tcagccggct gaagccgcag ctaacgtggt
13380

attggcagtc ccgtctcgac ccaggccctg tatcctccag gatacggtcg agagcccttt
13440

tgctttcttg gccaagcgcc cgtggcgcga tctgggatag atggtcgcga tgagaggaca
13500

aaagcggctc gcttccgtag tctggagaaa caatcgccag ggttgcgttg cggcgtaccc
13560

cggttcgagc ccctatggcg gcttggatcg gccggaaccg cggctaacgt gggctgtggc
13620

agccccgtcc tcaggacccc gccagccgac ttctccagtt acgggagcga gccccttttg
13680

ttttttttatt ttttagatgc atcccgtgct gcggcagatg cgcccctcgc cccggcccga
13740

tcagcagcag caacagcagg catgcagacc cccctctcct ctccccgccc cggtcaccac
13800

ggccgcggcg gccgtgtccg gtgcgggggg cgcgctggag tcagatgagc caccgcggcg
13860

gcgacctagg cagtatctgg acttggaaga gggcgaggga ctggcgcggc tgggggcgag
13920

ctctccagag cgccacccgc gggtgcagtt gaaaagggac gcgcgtgagg cgtacctgcc
13980

gcggcaaaac ctgtttcgcg accgcggggg cgaggagccc gaggagatgc gggactgcag
14040

gttccaagcg gggcgcgagc tgcgccgcgg cttggacaga cagcgcctgc tgcgcgagga
14100

ggactttgag cccgacacgc agacgggcat cagccccgcg cgcgcgcacg tggccgcggc
14160

cgacctggtg accgcctacg agcagacggt gaaccaggag cgcaacttcc aaaaaagctt
14220

caacaaccac gtgcgcacgc tggtggcgcg cgaggaggtg accctgggtc tcatgcatct
14280

gtgggacctg gtggaggcga tcgtgcagaa ccccagcagc aagcccctga ccgcgcagct
14340

gttcctggtg gtgcagcaca gcagggacaa cgaggccttc agggaggcgc tgctgaacat
14400

caccgagccg gaggggcgct ggctcctgga cctgataaac atcctgcaga gcatagtggt
14460

gcaggagcgc agcctgagcc tggccgagaa ggtggcggcc attaactatt ctatgctgag
14520

cctgggcaag ttctacgctc gcaagatcta caagaccccc tacgtgccca tagacaagga
14580

ggtgaagata gacagcttct acatgcgcat ggcgctgaag gtgctaaccc tgagcgacga
14640

cctgggagtg taccgcaacg agcgcatcca caaggccgtg agcgccagcc ggcggcgcga
14700

gctgagcgac cgcgaactga tgcacagtct gcagcgcgcg ctgaccggcg cgggcgaggg
14760

cgacagggag gtcgagtcct actttgacat gggggccgac ctgcactggc agccgagccg
14820

ccgcgccctg gaagcggcgg gggcgtacgg cggccccctg gcggccgatg acgaggaaga
14880

ggaggactat gagctagagg agggcgagta cctggaggac tgacctggct ggtggtgttt
14940

tggtatagat gcaagatccg aacgtggcgg acccggcggt ccgggcggcg ctgcagagcc
15000

agccgtccgg cattaactcc tctgacgact gggccgcggc catgggtcgc atcatggccc
15060

tgaccgcgcg caaccccgag gccttcaggc agcagcctca ggctaaccgg ctggcggcca
15120

tcttggaagc ggtagtgccc gcgcgctcca accccaccca cgagaaggtg ctggccatag
15180

tcaacgcgct ggcggagagc agggccatcc gggcagacga ggccggactg gtgtacgatg
15240

cgctgctgca gcgggtggcg cggtacaaca gcggcaacgt gcagaccaac ctggaccgcc
15300

tggtgacgga cgtgcgcgag gccgtggcgc agcgcgagcg cttgcatcag gacggcaacc
15360

tgggctcgct ggtggcgcta aacgccttcc ttagcaccca gccggccaac gtaccgcggg
15420

ggcaggagga ctacaccaac ttcttgagcg cgctgcggct gatggtgacc gaggtccctc
15480

agagcgaggt gtaccagtcg gggcccgact acttcttcca gaccagcaga cagggcttgc
15540

aaaccgtgaa cctgagccag gctttcaaga acctgcgggg gctgtgggga gtgaaggcgc
15600

ccaccggcga ccgggctacg gtgtccagcc tgctaacccc caactcgcgc ctgctgctgc
15660

tgctgatcgc gcccttcacg gacagcggga gcgtctcgcg ggagacctat ctgggccacc
15720

tgctgacgct gtaccgcgag gccatcgggc aggcgcaggt ggacgagcac accttccagg
15780

agatcaccag cgtgagccac gcgctggggc aggaggacac gggcagcctg caggcgaccc
15840

tgaactacct gctgaccaac aggcggcaga agattcccac gctgcacagc ctgacccagg
15900

aggaggagcg catcttgcgc tacgtgcagc agagcgtgag cctgaacctg atgcgcgacg
15960

gcgtgacgcc cagcgtggcg ctggacatga ccgcgcgcaa catggaaccg ggcatgtacg
16020

cttcccagcg gccgttcatc aaccgcctga tggactactt gcatcgggcg gcggccgtga
16080

accccgagta cttcaccaat gccattctga atccccactg gatgccccct ccgggtttct
16140

acaacgggga cttcgaggtg cctgaggtca acgatgggtt cctctgggat gacatggatg
16200

acagtgtgtt ctcccccaac ccgctgcgcg ccgcgtctct gcgattgaag gagggctctg
16260

acagggaagg accaaggagt ctggcctcct ccctggctct gggggcggtg ggcgccacgg
16320

gcgcggcggc gcggggcagc agcccccttcc ccagcctggc ggactctctg aatagcgggc
16380

gggtgagcag gccccgcttg ctaggcgagg aggagtatct gaacaactcc ctgctgcagc
16440

ccgtgaggga caaaaacgct cagcggcagc agtttcccaa caatgggata gagagcctgg
16500

tggacaagat gtccagatgg aagacgtatg cgcaggagta caaggagtgg gaggaccgcc
16560

agccgcggcc cctgccgccc cctagacagc gctggcagcg gcgcgcgtcc aaccgccgct
16620

ggaggcaggg gcccgaggac gatgatgact ctgcagatga cagcagcgtg ttggacctgg
16680

gcgggagcgg gaacccccttt tcgcacctgc gcccacgcct gggcaagatg ttttaaaaga
16740

gaaaaataaa aactcaccaa ggccatggcg acgagcgttg gttttttgtt cccttcctta
16800

gtatgcggcg cgcggcgatg ttcgaggagg ggcctccccc ctcttacgag agcgcgatgg
16860

gaatttctcc tgcggcgccc ctgcagcctc cctacgtgcc tcctcggtac ctgcaaccta
16920

caggggggag aaatagcatc tgttactctg agctgcagcc cctgtacgat accaccagac
16980

tgtacctggt ggacaacaag tccgcggacg tggcctccct gaactaccag aacgaccaca
17040

gcgatttttt gaccacggtg atccaaaaca acgacttcac cccaaccgag gccagtaccc
17100

agaccataaa cctggacaac aggtcgaact ggggcggcga cctgaagact atcctgcaca
17160

ccaatatgcc caacgtgaac gagttcatgt tcaccaactc ttttaaggcg cgggtgatgg
17220

tggcgcgcga gcaggggggag gcgaagtacg agtgggtgga cttcacgctg cccgagggca
17280

actactcaga gaccatgact ctcgacctga tgaacaatgc gatcgtggaa cactatctga
17340

aagtgggcag gcagaacggg gtgaaggaga gcgatatcgg ggtcaagttt gacaccagaa
17400

acttccgtct gggctgggac cctgtgaccg ggctggtcat gccgggggtc tacaccaacg
17460

aggcctttca tcccgatata gtgctcctgc ccggctgtgg ggtggacttc acccagagcc
17520

ggctgagcaa cctgctgggc gttcgcaagc ggcaaccttt ccaggagggt ttcaagatca
17580

cctatgagga tctggagggg ggcaacattc ccgcgctcct tgatctggac gcctacgagg
17640

agagcttgaa acccgaggag agcgctggcg acagcggcga gagtggcgag gagcaagccg
17700

gcggcggcgg cagcgcgtcg gtagaaaacg aaagtactcc cgcagtggcg gcggacgctg
17760

cggaggtcga gccggaggcc atgcagcagg acgcagagga gggcgcgcag gaggacatga
17820

acaatgggga gatcaggggc gacactttcg ccacccgggg cgaagaaaaa gaggcagagg
17880

cggcggcggc gacggcggaa gccgaaaccg aggcagaggc agagcccgag accgaagtta
17940

tggaagacat gaatgatgga gaacgtaggg gtgacacgtt tgccacccgg ggcgaagaga
18000

aggcggcgga ggcagaagcc gcggctgagg aggcggctgc ggctgcggcc aaggctgagg
18060

ctgcggctga ggctaaggtc gaagccgatg ttgcggttga ggctcaggct gaggaggagg
18120

cggcggctga agcagttaag gaaaaggccc aggcagagca ggaagagaaa aaacctgtca
18180

ttcaacctct aaaagaagat agcaaaaagc gcagttacaa cgtcattgag ggcagcacct
18240

ttacccaata ccgcagctgg tacctggctt acaactacgg cgacccggtc aaggggggtgc
18300

gctcgtggac cctgctctgc acgccggacg tcacctgcgg ctccgagcag atgtactggt
18360

cgctgccaaa catgatgcaa gacccggtga ccttccgttc cacgcggcag gttagcaact
18420

ttccggtggt gggcgccgaa ctgctgccag tacactccaa gagtttttac aacgagcagg
18480

ccgtctactc ccagctgatc cgccaggcca cctctctgac ccacgtgttc aatcgctttc
18540

ccgagaacca gattttggcg cgcccgccgg cccccaccat caccaccgtc agtgaaaacg
18600

ttcctgccct cacagatcac gggacgctac cgctgcgcaa cagcatctca ggagtccagc
18660

gagtgaccat tactgacgcc agacgccgga cctgccccta cgtttacaag gccttgggca
18720

tagtctcgcc gcgcgtcctc tccagtcgca ctttttaaaa cacatccacc cacacgctcc
18780

aaaatcatgt ccgtactcat ctcgcccagc aacaacaccg gctgggggct gcgcgcaccc
18840

agcaagatgt ttggaggggc aaggaagcgc tccgaccagc accccgtgcg cgtgcgcggc
18900

cactaccgcg cgccctgggg tgcgcacaag cgcgggcgca cagggcgcac cactgtggat
18960

gatgtcattg actccgtagt ggagcaggcg cgccactaca cacccggcgc gccgaccgcc
19020

tccgccgtgt ccaccgtgga ccaggcgatc gaaagcgtgg tacagggggc gcggcactat
19080

gccaacctta aaagtcgccg ccgccgcgtg gcgcgccgcc atcgccggag accccgggct
19140

actgccgccg cgcgccttac caaggctctg ctcaagcgcg ccaggcgaac tggccaccgg
19200

gccgccatga gggccgcacg gcgggctgcc gctgccgcga gcgccgtggc cccgcgggca
19260

cgaaggcgcg cggccgctgc cgccgccgcc gccatttcca gcttggcctc gacgcggcgc
19320

ggtaacatat actgggtgcg cgactcggtg agcggcacac gtgtgcccgt gcgctttcgc
19380

cccccacgga attagcacaa gacaacatac acactgagtc tcctgctgtt gtgtatccca
19440

gcggcgaccg tcagcagcgg cgacatgtcc aagcgcaaaa ttaaagaaga gatgctccag
19500

gtcatcgcgc cggagatcta tgggcccccg aagaaggagg aggaggatta caagccccgc
19560

aagctaaagc gggtcaaaaa gaaaaagaaa gatgatgacg ttgacgaggc ggtggagttt
19620

gtccgccgca tggcgcccag gcgccctgtg cagtggaagg gtcggcgcgt gcagcgagtc
19680

ctgcgccccg gcaccgcggt ggtctttacg cccggcgagc gttccacgcg cactttcaag
19740

cgggtgtacg atgaggtgta cggcgacgag gatctgttgg agcaggccaa ccatcgattt
19800

ggggagtttg catatgggaa acggcctcgc gagagtctaa aagaggacct gctggcgcta
19860

ccgctggacg agggcaatcc caccccgagt ctgaagccgg tgaccctgca acaggtgctg
19920

cctttgagcg cgcccagcga gcagaagcga gggttaaagc gcgagggcgg ggacctggca
19980

cccaccgtgc agttgatggt gcccaagcgg cagaagctgg aggacgtgct ggagaaaatg
20040

aaagtagagc ccgggatcca gcccgagatc aaggtccgcc ctatcaagca ggtggcgccc
20100

ggcgtgggag tccagaccgt ggacgttagg attcccacgg aggagatgga aacccaaacc
20160

gccactccct cttcggcagc aagcgccacc accggcgccg cttcggtaga ggtgcagacg
20220

gacccctggc tacccgccgc cactatcgcc gtcgccgccg ccccccgttc gcgcggacgc
20280

aagagaaatt atccagcggc cagcgcgctt atgccccagt atgcgctgca tccatccatc
20340

gcgcccaccc ccggctaccg cgggtactcg taccgcccgc gcagatcagc cggcactcgc
20400

ggccgccgcc gccgtgcgac cacaaccagc cgccgccgtc gccgccgccg ccagccagtg
20460

ctgacccccg tgtctgtaag gaaggtggct cgctcgggga gcacgctggt ggtgcccaga
20520

gcgcgctacc accccagcat cgtttaaagc cggtctctgt atggttcttg cagatatggc
20580

cctcacttgt cgccttcgct tcccggtgcc gggataccga ggaagaactc accgccgcag
20640

gggcatggcg ggcagcggtc tccgcggcgg ccgtcgccat cgccggcgcg caaagagcag
20700

gcgcatgcgc ggcggtgtgt tgcccctgct ggtcccgcta ctcgccgcgg cgatcggcgc
20760

cgtgcccggg atcgcctccg tggccctgca ggcgtcccag aaacattgac tcttgcaacc
20820

ttgcaagctt gcatttttgg aggaaaaaat aaaaaagtct agactctcac gctcgcttgg
20880

tcctgtgact attttgtaga aaaaagatgg aagacatcaa ctttgcgtcg ctggccccgc
20940

gtcacggctc gcgcccgttc atgggagact ggacagatat cggcaccagc aatatgagcg
21000

gtggcgcctt cagctggggc agtctgtgga gcggccttaa aaattttggt tccaccatta
21060

agaactatgg caacaaagcg tggaacagca gcacgggtca gatgctgaga gacaagttga
21120

aagagcagaa cttccaggag aaggtggcgc agggcctggc ctctggcatc agcggggtgg
21180

tggacatagc taaccaggcc gtgcagaaaa agataaacag tcatctggac ccccgccctc
21240

aggtggagga aacgcctcca gccatggaga cggtgtctcc cgagggcaaa ggcgaaaagc
21300

gcccgcggcc cgacagggaa gagaccctgg tgtcacacac cgaggagccg ccctcttacg
21360

aggaggcagt caaggccggc ctgcccacca ctcgccccat agctcccatg gccaccggtg
21420

tggtgggtca caggcaacac acccccgcaa cactagatct gcccccgccg tccgagccga
21480

ctcgccagcc aaaggcggtg acggtgtccg ctccctccac ttccgccgcc aacagagtgc
21540

ctctgcgccg cgctgcgagc ggcccccggg cctcgcgagt cagcggcaac tggcagagca
21600

cactgaacag catcgtgggc ctgggagtga ggagtgtgaa gcgccgccgt tgctactgaa
21660

tgagcaagct agctaacgtg ttgtatgtgt gtatgcgtcc tatgtcgccg ccagaggagc
21720

tgttgagccg ccggcgccgt ctgcactcca gcgaatttca agatggcgac cccatcgatg
21780

atgcctcagt ggtcgtacat gcacatctcg ggccaggacg cttcggagta cctgagcccc
21840

gggctggtgc agttcgcccg cgccacagac acctacttca acatgagtaa caagttcagg
21900

aaccccactg tggcgcccac ccacgatgtg accacggacc ggtcgcagcg cctgacgctg
21960

cggttcatcc ccgtggatcg ggaggacacc gcttactctt acaaggcgcg gttcacgctg
22020

gccgtgggcg acaaccgcgt gctggacatg gcctccactt actttgacat ccgggggggtg
22080

ctggacaggg gccccacttt taagccctac tcgggcactg cctacaaccc cctggccccc
22140

aagggcgccc ccaattcttg tgagtgggaa caagaggaaa atcaggtggt cgctgcagat
22200

gatgaacttg aagatgaaga agcgcaagca caagaggaag cccctgtgaa aaaaattcat
22260

gtatatgctc aggcgcctct ttctggcgaa aagatttcca aggatggtat ccaaataggt
22320

actgaagtcg taggagatac atctaaggac acttttgcag ataaaacatt ccaacccgaa
22380

cctcagatag gcgagtctca gtggaacgag gctgatgcca cagcagcagg aggtagagtt
22440

ttgaaaaaga ctacccctat gagaccttgc tatggatcct atgccaggcc taccaatgcc
22500

aacgggggtc aaggaattat ggttgccaat gaacaaggag tgttggagtc taaagtagaa
22560

atgcaatttt tctctaacac cacaaccctt aatgcgcggg atggaaccgg caatcccgaa
22620

ccaaaggtgg tgttgtacag cgaagatgtc cacttggaat ctcccgatac tcatctgtct
22680

tacaagccca aaaaggatga tgttaatgcc aaaatcatgt tgggtcagca agccatgccc
22740

aacagaccca acctcattgg atttagagat aatttcattg ggcttatgtt ttacaacagc
22800

accggtaaca tgggagtgct ggcgggtcag gcctctcagt tgaatgctgt ggtggacttg
22860

caggatagaa acacagaact gtcatatcag cttctgcttg attcaattgg ggatagaacc
22920

agatacttct ccatgtggaa ccaggcagtg gatagctatg atccagatgt cagaattatt
22980

gaaaaccatg ggactgagga tgaactgccc aactactgct tccctttggg cggcatagga
23040

gttactgata cttatcaagg gataaaaaat accaatggca atggtcagtg gaccaaagat
23100

gatcagttcg cggaccgcaa cgaaataggg gtgggaaaca acttcgccat ggagatcaac
23160

atccaggcca acctttggag aaacttcctc tatgcaaacg tggggctcta cctgccagac
23220

aagctcaagt acaaccccac caacgtggac atctctgaca accccaacac ctatgactac
23280

atgaacaagc gggtggtggc ccctggcctg gtggactgct ttgtcaatgt gggagccagg
23340

tggtccctgg actacatgga caacgtcaac cccttcaacc accaccgcaa tgcgggtctg
23400

cgctaccgct ccatgatcct gggcaacggg cgctatgtgc cctttcacat ccaggtaccc
23460

cagaagttct ttgccatcaa gaacctcctg ctcctgcccg gctcctacac ctacgagtgg
23520

aacttcagga aggatgtgaa catggtccta cagagctctc tgggcaatga ccttagggtg
23580

gatggggcca gcatcaagtt tgacagcatc accctctatg ctacattttt ccccatggcc
23640

cacaacaccg cctccacgct tgaggccatg ctgagaaacg acaccaacga ccagtccttt
23700

aatgactacc tctctggggc caacatgctc tacccaatcc cagccaaggc caccaacgtg
23760

cccatctcca tcccctctcg caactgggcc gcctttagag gctgggcctt tacccgcctt
23820

aagaccaagg agacccccctc cctgggctcg ggttttgatc cctactttgt ttactcggga
23880

tccatcccct acctggatgg caccttctac ctcaaccaca ctttcaagaa gatatccatc
23940

atgtatgact cctccgtcag ctggccgggc aacgaccgct tgctcacccc caatgagttc
24000

gaggtcaagc gcgccgtgga cggcgagggc tacaacgtgg cccagtgcaa catgaccaag
24060

gactggttcc tggtgcagat gctggccaac tacaacatag gctaccaggg cttttacatc
24120

ccagagagct acaaggacag gatgtactcc ttcttcagaa atttccaacc catgagccga
24180

caggtggtgg acgagaccaa ttacaaggac tatcaagcca ttggcatcac ccaccagcac
24240

aacaactcgg gtttcgtggg ctacctggcg cccaccatgc gcgagggtca ggcctacccc
24300

gccaacttcc cctacccctt gataggcaag accgcggtcg acagcgtcac ccagaaaaag
24360

ttcctctgcg accgcaccct ctggcgcatc cccttctcta gcaacttcat gtccatgggt
24420

gcgctcacgg acctgggcca aaacctgctt tatgccaact ctgcccatgc gctggacatg
24480

acttttgagg tggaccccat ggacgagccc acccttctct atattgtgtt tgaagtgttc
24540

gacgtggtca gagtgcacca gccgcaccgc ggtgtcatcg agaccgtgta cctgcgtacg
24600

cccttctcag ccggcaacgc caccacctaa ggagacagcg ccgccgccgc ctgcatgacg
24660

ggttccaccg agcaagagct cagggccatt gccagagacc tgggatgcgg accctatttt
24720

ttgggcacct atgacaaacg cttcccgggc tttatctccc gagacaagct cgcctgcgcc
24780

attgtcaaca cggccgcgcg cgagaccggg ggcgtgcact ggctggcctt tggctgggac
24840

ccgcgctcca aaacttgcta cctctttgac ccctttggct tctccgatca gcgcctcagg
24900

cagatttatg agtttgagta cgaggggctg ctgcgccgca gcgcgctcgc ctcctcgccc
24960

gaccgctgca tcacccttga gaagtccacc gaaaccgtgc aggggcccca ctcggccgcc
25020

tgcggtctct tctgttgcat gtttttgcac gcctttgtgc actggcctca gagtcccatg
25080

gattgcaacc ccaccatgaa cttgctaaag ggagtgccca acgccatgct ccagagcccc
25140

caggtccagc ccaccctgcg ccgcaaccag gaacagcttt accgcttcct ggagcgccac
25200

tcccccctact tccgcagcca cagcgcgcgc atccgggggg ccacctcttt ttgccacttg
25260

caagaaaaca tgcaagacgg aaaatgatgt acagcatgct tttaataaat gtaaagactg
25320

tgcactttaa ttatacacgg gctctttctg gttatttatt caacaccgcc gtcgccattt
25380

agaaatcgaa agggttctgc cgtgcgtcgc cgtgcgccac gggcagagac acgttgcgat
25440

actggaagcg gctcgcccac ttgaactcgg gcaccaccat gcggggcagt ggttcctcgg
25500

ggaagttctc gctccacagg gtgcgggtca gctgcagcgc gctcaggagg tcgggagccg
25560

agatcttgaa gtcgcagttg gggccggaac cctgcgcgcg cgagttgcgg tacacggggt
25620

tgcagcactg gaacaccagc agggccggat tattcacgct ggccagcagg ctctcgtcgc
25680

tgatcatgtc gctgtccaga tcctccgcgt tgctcagggc gaatggggtc atcttgcaga
25740

cctgcctgcc caggaaaggc gggagcccag gcttgccgtt gcagtcgcag cgcaggggca
25800

ttagcaggtg cccacggccc gactgcgcct gcgggtacaa cgcgcgcatg aaggcttcga
25860

tctgcctaaa agccacctgg gtcttggctc cctccgaaaa gaacatccca caggacttgc
25920

tggagaactg gttcgcggga cagctggcat cgtgcaggca gcagcgcgcg tcagtgttgg
25980

caatctgcac cacgttgcga ccccaccggt ttttcactat cttggccttg gaagcctgct
26040

cctttagcgc gcgctggccg ttctcgctgg tcacatccat ctctatcacc tgttccttgt
26100

tgatcatgtt tgtcccgtgc agacacttta ggtcgccctc cgtctgggtg cagcggtgct
26160

cccacagcgc gcaaccggtg ggctcccaat tcttgtgggt caccccccgcg taggcctgca
26220

ggtaggcctg caggaagcgc cccatcatgg tcataaaggt cttctggctc gtaaaggtca
26280

gctgcaggcc gcgatgctct tcgttcagcc aggtcttgca gatggcggcc agcgcctcgg
26340

tctgctcggg cagcatctta aaatttgtct tcaggtcgtt atccacgtgg tacttgtcca
26400

tcatggcacg cgccgcctcc atgcccttct cccaggcgga caccatgggc aggcttaggg
26460

ggtttatcac ttccagcggc gaggacaccg tactttcgat ttcttcttcc tccccctctt
26520

cccggcgcgc gcccccgctg ttgcgcgctc ttaccgcctg caccaagggg tcgtcttcag
26580

gcaagcgccg caccgagcgc ttgccgccct tgacctgctt gatcagtacc ggcgggttgc
26640

tgaagcccac catggtcagc gccgcctgct cttcttcgtc ttcgctgtct accactattt
26700

ctggggaggg gcttctccgc tctgcggcaa aggcggcgga tcgcttcttt tttttcttgg
26760

gagccgccgc gatggagtcc gccacggcga ccgaggtcga gggcgtgggg ctgggggtgc
26820

gcggtaccag ggcctcgtcg ccctcggact cttcctctga ctccaggcgg cggcggagtc
26880

gcttctttgg gggcgcgcgc gtcagcggcg gcggagacgg ggacggggac ggggacggga
26940

cgccctccac agggggtggt cttcgcgcag acccgcggcc gcgctcgggg gtcttctcgc
27000

gctggtcttg gtcccgactg gccattgtat cctcctcctc ctaggcagag agacataagg
27060

agtctatcat gcaagtcgag aaggaggaga gcttaaccac cccctcagag accgccgatg
27120

cgcccgccgt cgccgtcgcc cccgctaccg ccgacgcgcc cgccacaccg agcgacaccc
27180

ccacggaccc ccccgccgac gcacccctgt tcgaggaagc ggccgtggag caggacccgg
27240

gctttgtctc ggcagaggag gatttgcaag aggaggagaa taaggaggag aagccctcag
27300

tgccaaaaga tcataaagag caagacgagc acgacgcaga cgcacaccag ggtgaagtcg
27360

ggcgggggga cggagggcat ggcggcgccg actacctaga cgaaggaaac gacgtgctct
27420

tgaagcacct gcatcgtcag tgcgccatcg tctgcgacgc tctgcaggag cgcagcgagg
27480

tgcccctcag cgtggcggag gtcagccgcg cctacgagct cagcctcttt tccccccggg
27540

tgccccccg ccgccgcgaa aacggcacat gcgagcccaa cccgcgcctc aacttctacc
27600

ccgcctttgt ggtgcccgag gtcctggcca cctatcacat cttctttcaa aattgcaaga
27660

tccccatctc gtgccgcgcc aaccgtagcc gcgccgataa gatgctggcc ctgcgccagg
27720

gcgaccacat acctgatatc gccgctttgg aagatgtgcc aaagatcttc gagggtctgg
27780

ggcgcaacga gaagcgggca gcaaactctc tgcaacagga aaacagcgaa aatgagagtc
27840

acactggagc gctggtggag ctggagggcg acaacgcccg cctggcggtg ctcaagcgca
27900

gcatcgaggt cacccacttt gcctaccccg cgctcaacct gccccccaaa gtcatgaacg
27960

cggtcatgga cgggctgatc atgcgccgcg gccggcccct cgctccagat gcaaacttgc
28020

atgaggagac cgaggacggt cagcccgtgg tcagcgacga gcagctgacg cgctggctgg
28080

agagcgcgga ccccgccgaa ctggaggagc ggcgcaagat gatgatggcc gcggtgctgg
28140

tcaccgtaga gctggagtgt ctgcagcgct tcttcggtga ccccgagatg cagagaaagg
28200

tcgaggagac cctacactac accttccgcc agggctacgt gcgccaggct tgcaagatct
28260

ccaacgtgga gctcagcaac ctggtgtcct acctgggcat cttgcatgaa aaccgccttg
28320

ggcagagcgt gctacactcc accctgcgcg gggaggcgcg ccgcgactac gtgcgcgact
28380

gcgtttacct cttcctctgc tacacctggc agacggccat gggggtctgg cagcagtgcc
28440

tggaggagcg caacctcaag gagctggaga agcttctgca gcgcgcgctc aaagacctct
28500

ggacgggctt caacgagcgc tcggtggccg ccgcgctagc cgacctcatc ttccccgagc
28560

gcctgctcaa aaccctccag caggggctgc ccgacttcac cagccaaagc atgttgcaaa
28620

attttaggaa ctttatcctg gagcgttctg gcatcctacc cgccacctgc tgcgccctgc
28680

ccagcgactt tgtccccctc gtgtaccgcg agtgcccccc gccgctgtgg ggccactgct
28740

acctgttcca actggccaac tacctgtcct accacgcgga cctcatggag gactccagcg
28800

gcgaggggct catggagtgc cactgccgct gcaacctctg cacgccccac cgctccctgg
28860

tctgcaacac ccaactgctc agcgagagtc agattatcgg taccttcgag ctacagggtc
28920

cgtcctcctc agacgagaag tccgcggctc cggggctaaa actcactccg gggctgtgga
28980

cttccgccta cctgcgcaaa tttgtacctg aagactacca cgcccacgaa atcaggtttt
29040

acgaggacca atcccgcccg cccaaggcgg agctgaccgc ctgcgtcatc acccagggcg
29100

agatcctagg ccaattgcaa gccatccaaa aagcccgcca agagtttttg ctgaagaggg
29160

gtcgggggggt gtatctggac ccccagtcgg gtgaggagct caacccggtt cccccgctgc
29220

caccgccgcg ggaccttgct tcccaggata agcatcgcca tggctcccag aaagaagcag
29280

cagcggccgc cgctgccgcc gccccacatg ctggaggaag aggaggaata ctgggacagt
29340

caggcagagg aggtttcgga cgaggaggag ccggagacgg agatggaaga gtgggaggag
29400

gacagcttag acgaggaggc ttccgaagcc gaagaggcag gcgcaacacc gtcaccctcg
29460

gccgcagccc cctcgcaggc gcccccgaag tccgctccca gcatcagcag caacagcagc
29520

gctataacct ccgctcctcc accgccgcga cccacggccg accgcagacc caaccgtaga
29580

tgggacacca ccggaaccgg ggccggtaag tcctccggga gaggcaagca agcgcagcgc
29640

caaggctacc gctcgtggcg cgctcacaag aacgccatag tcgcttgctt gcaagactgc
29700

gggggggaaca tctccttcgc ccgccgcttc ctgctcttcc accacggtgt ggccttcccc
29760

cgtaacgtcc tgcattacta ccgtcatctc tacagcccct actgcggcgg cagtgagcca
29820

gaggcggcca gcggcggcgg cgcccgtttc ggtgcctagg aagacccagg gcaagacttc
29880

agccaagaaa ctcgcggcga ccgcggcgaa cgcggtcgcg ggggccctgc gcctgacggt
29940

gaacgaaccc ctgtcgaccc gcgaactgag gaaccgaatc ttccccactc tctatgccat
30000

cttccagcag agcagagggc aggatcagga actgaaagta aaaaacaggt ctctgcgctc
30060

cctcacccgc agctgtctgt atcacaagag cgaagaccag cttcggcgca cgctggagga
30120

cgctgaggca ctcttcagca aatactgcgc gctcactctt aaggactagc tccgcgccct
30180

tctcgaattt aggcgggaac gcctacgtca tcgcagcgcc gccgtcatga gcaaggacat
30240

tcccacgcca tacatgtgga gctatcagcc gcagatggga ctcgcggcgg gcgcctccca
30300

agactactcc acccgcatga actggctcag tgccggccca cacatgatct cacaggttaa
30360

tgacatccgc acccatcgaa accaaatatt ggtgaagcag gcggcaatta ccaccacgcc
30420

ccgcaataat cccaacccca gggagtggcc cgcgtccctg gtgtatcagg aaattcccgg
30480

ccccaccacc gtactacttc cgcgtgattc ccaggccgaa gtccaaatga ctaactcagg
30540

ggcacagctc gcgggcggct gtcgtcacag ggtgcggcct cctcgccagg gtataactca
30600

cctggagatc cgaggcagag gtattcagct caacgacgag tcggtgagct cctcgctcgg
30660

tctcagacct gacgggacct tccagatagc cggagccggc cgatcttcct tcacgccccg
30720

ccaggcgtac ctgactctgc agagctcgtc ctcggcgccg cgctcgggcg gcatcgggac
30780

tctccagttc gtgcaggagt ttgtgccctc ggtctacttc aacccccttct cgggctctcc
30840

cggtcgctac ccggaccagt ttatcccgaa ctttgacgcc gcgagggact cggtggacgg
30900

ctacgactga atgtcgggtg gacccggtgc agagcaactt cgcctgaagc accttgacca
30960

ctgccgccgc cctcagtgct ttgcccgctg tcagaccggt gagttccagt acttttccct
31020

gcccgactcg cacccggacg gcccggcgca cggggtgcgc tttttcatcc cgagtcaggt
31080

ccgctctacc ctaatcaggg agttcaccgc ccgtccccta ctggcggagt tggaaaaggg
31140

gccttctatc ctaaccattg cctgcatttg ctctaaccct ggattacacc aagatctttg
31200

ctgtcatttg tgtgctgagt ataataaagg ctgagatcag aatctactcg gaccttatcc
31260

ctttcaattg atcataactg taatcaataa aaaatcactt acttgaaatc tgatagcaag
31320

actctgtcca atttttttcag caacacttcc ttcccctcct cccaactctg gtactctagg
31380

cgcctcctag ctgcaaactt cctccacagt ctgaagggaa tgtcagattc ctcctcctgt
31440

ccctccgcac ccacgatctt catgttgtta cagatgaaac gcgcgagatc gtctgacgag
31500

accttcaacc ccgtgtaccc ctacgatacc gagatcgctc cgacttctgt ccctttcctt
31560

acccctcccc ttgtatcatc cgcaggaatg caagaaaatc cagctggggt gctgtccctg
31620

cacctgtcag agccccttac cacccacaat ggggccctga ctctaaaaat ggggggcggc
31680

ctgaccctgg acaaggaagg gaatctcact tcccaaaaca tcaccagtgt cgatcccccc
31740

ctcaaaaaaa gcaagaacaa catcagcctt cagaccgccg cacccctcgc cgtcagctcc
31800

ggggccctaa ccctttttgc cactcccccc ctagcggtca gtggcgacaa ccttactgtg
31860

cagtctcagg cccctcttac tttggaagac tcaaaactaa ctctggccac caaaggaccc
31920

ctaactgtgt ccgaaggcaa acttgtccta gaaacagagc ctcccctgca tgcaagtgac
31980

agcagtagcc tgggccttag cgtcacggcc ccacttagca ttaacaatga cagcctagga
32040

ctagacatgc aagcgcccat cagctctcga gatggaaaac tggctctaac agtggcggcc
32100

ccccctaactg tggccgaggg tatcaatgct ttggcagtag ccacaggtaa tggtattgga
32160

ctaaatgaaa ccaacacaca cctgcaggca aaactggtcg cgcccctagg ctttgatacc
32220

aacggcaaca ttaagctaag cgtcgcagga ggcatgaggc taaacaataa cacactgata
32280

ctagatgtaa actacccatt tgaggctcaa ggccaactga gcctaagagt gggctcgggc
32340

ccactatatg tagattctag tagtcataac ctaaccatta gatgccttag gggattgtat
32400

gtaacatctt ctaacaacca aaacggtcta gaggccaaca ttaaactaac aaaaggcctt
32460

gtgtatgacg gaaatgccat agcagttaat gttggcaaag ggctggaata cagccctact
32520

ggcacaacag aaaaacctat acagactaaa ataggtctag gcatggagta tgacactgag
32580

ggagccatga tgacaaaact aggctctgga ctaagctttg acaattcagg agccattgtg
32640

gtgggaaaca aaaatgatga caggcttact ttgtggacca caccggaccc atcgcccaac
32700

tgtcagattt actctgaaaa agatgctaaa ctaaccttgg tactgactaa atgtggcagt
32760

caggttg
32767

<210> 714
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 714

Gly Ser Thr Gly Cys Leu Thr Cys Arg His His Gln Thr Ser His Glu
1 5 10 15

<210> 715
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 715

Val Val Gly Arg Arg His Glu Thr Ala Pro Gln Pro Leu Leu Val
1 5 10 15

<210> 716
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 716

Ala Pro Gln Pro Leu Leu Val Pro Asp Arg Ala Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

<210> 717
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 717

Asp Arg Ala Gly Gly Glu Gly Gly Ala
1 5

<210> 718
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 718

Pro Val Pro Thr Ala Thr Pro Gly Val Arg Ser Val Thr Ser Pro
1 5 10 15

<210> 719
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 719

Val Arg Ser Val Thr Ser Pro Gln Gly Leu Gly Leu Phe Leu Lys
1 5 10 15

<210> 720
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 720

Gly Leu Gly Leu Phe Leu Lys Phe Ile
1 5

<210> 721
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 721

Lys Glu Asn Asp Val Arg Glu Val Cys Asp Val Tyr Leu Gln Met
1 5 10 15

<210> 722
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 722

Cys Asp Val Tyr Leu Gln Met Gln Ile Phe Phe His Phe Lys Phe
1 5 10 15

<210> 723
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 723

Ile Phe Phe His Phe Lys Phe Arg Ser Tyr Phe His
1 5 10

<210> 724
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 724

Phe Ala Arg Lys Met Leu Glu Lys Val His Arg Gln His Leu Gln
1 5 10 15

<210> 725
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 725

Val His Arg Gln His Leu Gln Leu Ser His Asn Ser Gln Glu
1 5 10

<210> 726
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 726

Met Phe Leu Arg Lys Glu Gln Gln Val Gly Pro His Ser Phe Ser
1 5 10 15

<210> 727
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 727

Val Gly Pro His Ser Phe Ser Met Leu
1 5

<210> 728
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 728

Gly Leu Asn Leu Asn Thr Asp Arg Pro Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 729
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 729

Pro Gly Gly Tyr Ser Tyr Ser Ile Trp Trp Lys Asn Asn Ala Lys
1 5 10 15

<210> 730
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 730

Trp Trp Lys Asn Asn Ala Lys Asn Arg
1 5

<210> 731
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 731

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

<210> 732
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 732

Val Val Thr Val Pro Pro Ser Leu Ser Thr Ser Gln Ile Pro Gln
1 5 10 15

<210> 733
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 733

Ser Thr Ser Gln Ile Pro Gln Gly Cys Cys Ile Ile Leu
1 5 10

<210> 734
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 734

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

<210> 735
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 735

Val Arg Ser Gly Gln Ala Val Ser Pro Arg
1 5 10

<210> 736
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 736

Leu Gln Ala Ala Ala Ser Gly Gln Gly Lys Gln Gly Val Pro Cys
1 5 10 15

<210> 737
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 737

Gly Lys Gln Gly Val Pro Cys Pro Trp Gly Cys Cys Ala Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 738
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 738

Trp Gly Cys Cys Ala Tyr Ala Glu Ser Pro Arg Ala Leu Ile Ser
1 5 10 15

<210> 739
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 739

Ser Pro Arg Ala Leu Ile Ser Gly Asp Ala Pro Ser Gln Val Glu
1 5 10 15

<210> 740
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 740

Asp Ala Pro Ser Gln Val Glu Arg Glu Val Pro Gly Pro Cys Leu
1 5 10 15

<210> 741
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 741

Glu Val Pro Gly Pro Cys Leu Asn Thr His Ser Leu Ser His Arg

1 5 10 15

<210> 742
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 742

Thr His Ser Leu Ser His Arg Ser Pro Gln Leu Pro Gly Leu Pro
1 5 10 15

<210> 743
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 743

Pro Gln Leu Pro Gly Leu Pro His Pro Lys Gln Pro Ser Val
1 5 10

<210> 744
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 744

Gly Glu Val Glu Leu Ser Glu Gly Gly Glu Gly Gln Arg His Leu
1 5 10 15

<210> 745
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 745

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

<210> 746
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 746

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

<210> 747
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 747

Lys Met Arg Ala Ile Gln Ala Glu Gly Gly His Gly Gln Ala Cys
1 5 10 15

<210> 748
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 748

Gly Gly His Gly Gln Ala Cys Cys Gly Gly Ala Trp Gly Trp Ala
1 5 10 15

<210> 749
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 749

Gly Gly Ala Trp Gly Trp Ala Pro Gly Asp Gly Gly Pro Gln Gly
1 5 10 15

<210> 750
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 750

Gly Asp Gly Gly Pro Gln Gly Met Leu Thr His Thr Leu Pro Thr
1 5 10 15

<210> 751
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 751

Leu Thr His Thr Leu Pro Thr Leu Gly Phe Gln Ser Ala Trp Thr
1 5 10 15

<210> 752

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 752

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

<210> 753
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 753

Arg Arg Glu Asp Ala Asp Arg Ala Trp Arg Thr Pro Lys Ala Cys
1 5 10 15

<210> 754
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 754

Trp Arg Thr Pro Lys Ala Cys Ala Ser Arg Arg Trp Ser Ile
1 5 10

<210> 755
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 755

Leu Leu Glu Pro Phe Arg Arg Gly Glu Pro Gly Pro Arg Gly Leu
1 5 10 15

<210> 756
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 756

Glu Pro Gly Pro Arg Gly Leu Leu Ser Gly Ser Ser Arg Gly Gly
1 5 10 15

<210> 757
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 757

Ser Gly Ser Ser Arg Gly Gly Glu Gly Pro Gly Arg Ser Ile Glu
1 5 10 15

<210> 758
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 758

Gly Pro Gly Arg Ser Ile Glu Ala Ala Pro Ala Thr Pro Leu Pro
1 5 10 15

<210> 759
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 759

Ala Pro Ala Thr Pro Leu Pro Cys Cys Arg Lys Asn Pro Cys Arg
1 5 10 15

<210> 760
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 760

Cys Arg Lys Asn Pro Cys Arg Pro Gln Pro Ser Arg Phe Leu Pro
1 5 10 15

<210> 761
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 761

Gln Pro Ser Arg Phe Leu Pro Pro Arg Val Leu Leu Val Ile Ile
1 5 10 15

<210> 762
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 762

Arg Val Leu Leu Val Ile Ile Leu Pro Lys Leu Asp Cys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 763
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 763

Pro Lys Leu Asp Cys Pro Lys Leu Gly Phe
1 5 10

<210> 764
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 764

Pro Ser Gly Arg Arg Thr Lys Arg Leu Val Thr Leu Arg Ser Gly
1 5 10 15

<210> 765
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 765

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

<210> 766
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 766

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

<210> 767
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 767

Ala Gly Pro Val Pro Ser Ala Leu Pro His Thr Glu Arg Pro Pro
1 5 10 15

<210> 768
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 768

Pro His Thr Glu Arg Pro Pro Arg Leu Val Arg Gly Ala Ala Asp
1 5 10 15

<210> 769
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 769

Leu Val Arg Gly Ala Ala Asp Pro Arg Thr Val Thr Leu Gly Arg
1 5 10 15

<210> 770
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 770

Arg Thr Val Thr Leu Gly Arg Ser Pro Ala Val Met Pro Arg Ala
1 5 10 15

<210> 771
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 771

Pro Ala Val Met Pro Arg Ala Pro Ala
1 5

<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 772

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

<210> 773
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 773

Gly Gln Ala Arg Arg Gly Gly Ser Leu Cys Ser Leu Ala Ala His
1 5 10 15

<210> 774
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 774

Leu Cys Ser Leu Ala Ala His Thr Ile Ala Ser Ala Ala Arg Gly
1 5 10 15

<210> 775
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 775

Ile Ala Ser Ala Ala Arg Gly Arg Phe Leu Ser Arg Leu Ser Asn
1 5 10 15

<210> 776
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 776

Phe Leu Ser Arg Leu Ser Asn Phe Cys Ala Val Val Lys Ala Ser
1 5 10 15

<210> 777
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 777

Cys Ala Val Val Lys Ala Ser Arg Gly Ala Pro Ser Cys Thr Trp Glu
1 5 10 15

<210> 778
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 778

Pro Glu Pro Arg Arg Leu Ser Pro Gly Glu Pro Arg Gly Arg Pro
1 5 10 15

<210> 779
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 779

Gly Glu Pro Arg Gly Arg Pro Arg Lys Gly Trp Gly Ile Trp Gly
1 5 10 15

<210> 780
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 780

Lys Gly Trp Gly Ile Trp Gly Leu Cys Gly Ala Arg Val Gly Pro
1 5 10 15

<210> 781
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 781

Cys Gly Ala Arg Val Gly Pro Lys Ala Trp Arg
1 5 10

<210> 782
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 782

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

<210> 783
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 783

Met Ala Ser Ser Ala Thr Pro Trp Gly Arg Trp Pro Val Ala Thr
1 5 10 15

<210> 784
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 784

Gly Arg Trp Pro Val Ala Thr Pro Thr Ala Ala Cys Pro Arg Arg
1 5 10 15

<210> 785
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 785

Thr Ala Ala Cys Pro Arg Arg Arg Pro Ser Ser Leu Pro Thr Gly
1 5 10 15

<210> 786
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 786

Pro Ser Ser Leu Pro Thr Gly Gly Asp Ser Ala Ser Lys Lys Pro
1 5 10 15

<210> 787
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 787

Asp Ser Ala Ser Lys Lys Pro Ile Ser Arg Arg Ala Pro Trp Gln
1 5 10 15

<210> 788
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 788

Ser Arg Arg Ala Pro Trp Gln Pro Trp Ala Cys Pro Gly Arg Ser
1 5 10 15

<210> 789
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 789

Trp Ala Cys Pro Gly Arg Ser Val Asn Ser Ala Ala Pro Arg Ala
1 5 10 15

<210> 790
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 790

Asn Ser Ala Ala Pro Arg Ala Trp Cys Pro Pro Ala Thr Thr Pro
1 5 10 15

<210> 791
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 791

Cys Pro Pro Ala Thr Thr Pro Arg Thr Gln Ser Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

<210> 792
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 792

Thr Gln Ser Pro Ser Arg Asp Leu Arg Pro Arg Cys Leu Ser Ser
1 5 10 15

<210> 793
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 793

Arg Pro Arg Cys Leu Ser Ser Trp Ser Ser
1 5 10

<210> 794
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 794

Pro Val Ala Ile Lys Pro Gly Thr Gly Pro Pro Asn Asn Ser Ser
1 5 10 15

<210> 795
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 795

Gly Pro Pro Asn Asn Ser Ser Ile His Gly Gly Ser Lys Arg Ser
1 5 10 15

<210> 796
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 796

His Gly Gly Ser Lys Arg Ser Glu Asn Ser Tyr Cys Arg Asp Leu
1 5 10 15

<210> 797
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 797

Asn Ser Tyr Cys Arg Asp Leu Arg Gly Gln Leu Arg Ala Ile Cys
1 5 10 15

<210> 798
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 798

Gly Gln Leu Arg Ala Ile Cys Cys Ser Ser Tyr Ser His Asp Arg

1 5 10 15

<210> 799
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 799

Ser Ser Tyr Ser His Asp Arg His Thr Thr Glu Glu Arg Gly Ser
1 5 10 15

<210> 800
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 800

Thr Thr Glu Glu Arg Gly Ser Arg Gly Arg His Val Trp Arg Ile
1 5 10 15

<210> 801
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 801

Gly Arg His Val Trp Arg Ile Arg Arg Leu His Thr Ser Gly Leu
1 5 10 15

<210> 802
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 802

Arg Leu His Thr Ser Gly Leu Pro Cys Cys Cys His Ser Gly Pro
1 5 10 15

<210> 803
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 803

Cys Cys Cys His Ser Gly Pro His Pro Arg Arg Leu Pro Asp Ile
1 5 10 15

<210> 804
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 804

Pro Arg Arg Leu Pro Asp Ile Leu Arg Leu Val Thr Ser Thr Lys
1 5 10 15

<210> 805
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 805

Arg Leu Val Thr Ser Thr Lys Thr Asp His Thr Asn Thr Thr Glu
1 5 10 15

<210> 806
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 806

Asp His Thr Asn Thr Thr Glu Gly Thr Leu Asp Tyr Leu
1 5 10

<210> 807
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 807

Lys Trp Asn Lys Asn Trp Thr Ala Thr Leu Gly Ala Leu Thr Ile
1 5 10 15

<210> 808
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 808

Thr Leu Gly Ala Leu Thr Ile Arg Gly His Lys Leu Leu Cys His
1 5 10 15

<210> 809

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 809

Gly His Lys Leu Leu Cys His Leu Pro His Leu Leu Ser Ser Val
1 5 10 15

<210> 810
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 810

Pro His Leu Leu Ser Ser Val Gln Gln Thr Cys Arg Ser Ser Ser Arg
1 5 10 15

<210> 811
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 811

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

<210> 812
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 812

Gly Ser Asn Ser Pro Ile Pro Ala Cys Glu Leu Ser Ser His Pro
1 5 10 15

<210> 813
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 813

Cys Glu Leu Ser Ser His Pro Ala His Gly Ile Ser Pro Trp Ile
1 5 10 15

<210> 814
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 814

His Gly Ile Ser Pro Trp Ile Pro Ser Pro Gly Asn Glu His Phe
1 5 10 15

<210> 815
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 815

Ser Pro Gly Asn Glu His Phe His Gly Ile Lys Lys Gln Val Lys
1 5 10 15

<210> 816
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 816

Gly Ile Lys Lys Gln Val Lys Ala Ile Lys Val Glu
1 5 10

<210> 817
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 817

Arg Leu Thr Gln Arg Leu Val Gln Gly Trp Thr Pro Met Glu Asn
1 5 10 15

<210> 818
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 818

Gly Trp Thr Pro Met Glu Asn Arg Trp Cys Gly Arg Arg Ala Gly
1 5 10 15

<210> 819
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 819

Trp Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Gln Pro Ala Ser Ser Ser Thr
1 5 10 15

<210> 820
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 820

Gln Pro Ala Ser Ser Ser Thr Arg Trp Thr Thr Cys Arg Ala Ala
1 5 10 15

<210> 821
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 821

Trp Thr Thr Cys Arg Ala Ala Cys Leu Leu Thr Lys Trp Thr Ala
1 5 10 15

<210> 822
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 822

Leu Leu Thr Lys Trp Thr Ala Gly Arg Ser Gln Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15

<210> 823
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 823

Glu Asn Ser Gly Asn Ala Ser Arg Trp Leu His Val Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 824
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 824

Trp Leu His Val Pro Ser Ser Ser Asp Asp Trp Leu Gly Trp Lys
1 5 10 15

<210> 825
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 825

Asp Asp Trp Leu Gly Trp Lys Lys Ser Ser Ala Ile Thr Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 826
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 826

Lys Gly Ser Val Glu Arg Arg Ser Val Ser Leu Gly His Pro Ala
1 5 10 15

<210> 827
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 827

Val Ser Leu Gly His Pro Ala Glu Gly Trp Ala Trp Ala Glu Arg
1 5 10 15

<210> 828
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 828

Gly Trp Ala Trp Ala Glu Arg Ser Leu Gln Pro Gly Met Thr Thr
1 5 10 15

<210> 829
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 829

Leu Gln Pro Gly Met Thr Thr Ala Asn Thr Gly Cys Leu Ser Phe
1 5 10 15

<210> 830
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 830

Asn Thr Gly Cys Leu Ser Phe His His Arg Gly Cys Leu Leu Pro
1 5 10 15

<210> 831
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 831

His Arg Gly Cys Leu Leu Pro Val Leu Pro Lys Leu His Cys Gly
1 5 10 15

<210> 832
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 832

Leu Pro Lys Leu His Cys Gly Leu Gly Gly Leu Pro Leu Val Arg
1 5 10 15

<210> 833
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 833

Gly Gly Leu Pro Leu Val Arg Ala Lys Glu Ile Lys Arg Val Gln
1 5 10 15

<210> 834
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 834

Lys Glu Ile Lys Arg Val Gln Arg Ala Gly Glu Ser Ser Leu Pro
1 5 10 15

<210> 835
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 835

Ala Gly Glu Ser Ser Leu Pro Val Lys Gly Leu Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

<210> 836
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 836

Lys Gly Leu Leu Thr Val Ala Ser Ala Val Ile Ala Val Leu Trp
1 5 10 15

<210> 837
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 837

Ala Val Ile Ala Val Leu Trp Gly Arg Pro Ser Glu Val Thr Gly
1 5 10 15

<210> 838
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 838

Arg Pro Ser Glu Val Thr Gly Glu Asn Glu Ala Gln His Asp
1 5 10

<210> 839
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 839

Phe Gly Leu Thr Thr Leu Ala Gly Arg Ser Ser His Gly Thr Ser
1 5 10 15

<210> 840
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 840

Arg Ser Ser His Gly Thr Ser Gly Leu Arg Ala Ala Thr His Thr
1 5 10 15

<210> 841
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 841

Leu Arg Ala Ala Thr His Thr Lys Ser Gly Asp Gly Gly Gln Gly
1 5 10 15

<210> 842
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 842

Ser Gly Asp Gly Gly Gln Gly Ala Ala Arg Gln Cys Glu Lys Leu
1 5 10 15

<210> 843
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 843

Ala Arg Gln Cys Glu Lys Leu Leu Glu Leu Ala Arg Ala Thr Arg
1 5 10 15

<210> 844
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 844

Glu Leu Ala Arg Ala Thr Arg Pro Trp Gly Arg Ser Thr Ser Ala
1 5 10 15

<210> 845
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 845

Trp Gly Arg Ser Thr Ser Ala Ser Ser Arg Trp Thr His Arg Gly
1 5 10 15

<210> 846
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 846

Ser Arg Trp Thr His Arg Gly Tyr Met Cys Pro Pro Arg Cys Ala
1 5 10 15

<210> 847
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 847

Met Cys Pro Pro Arg Cys Ala Val Ala Cys Trp
1 5 10

<210> 848
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 848

Ile Ile Asp Ser Asp Lys Ile Met Ala Val Cys Met Gly Cys Leu
1 5 10 15

<210> 849
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 849

Asp Lys Ile Met Ala Val Cys Met Gly Cys Leu Leu Thr Arg His
1 5 10 15

<210> 850
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 850

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

<210> 851
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 851

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

<210> 852
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 852

Thr Arg His Val Gln Cys Gln Ala Met Glu Met Gln Gln
1 5 10

<210> 853
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 853

Leu Ser Ile Phe Leu Phe Leu Met Leu Cys Lys Leu Glu Phe His Ala
1 5 10 15

<210> 854
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 854

Leu Leu Asn Ala Glu Asp Tyr Arg Cys Ala Ile His Ser Lys Glu
1 5 10 15

<210> 855
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 855

Cys Ala Ile His Ser Lys Glu Ile Tyr Leu Leu Ser Pro Ser Pro

1 5 10 15

<210> 856
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 856

Tyr Leu Leu Ser Pro Ser Pro His Gln Ala Met Asp Lys Phe Ser
1 5 10 15

<210> 857
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 857

Gln Ala Met Asp Lys Phe Ser Leu Cys Cys Ile Asn Cys Asn Leu
1 5 10 15

<210> 858
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 858

Cys Cys Ile Asn Cys Asn Leu Cys Leu His Val Phe Leu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 859
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 859

Leu His Val Phe Leu Leu Leu Leu Phe Phe Gln Asn Lys Asp Val
1 5 10 15

<210> 860
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 860

Phe Phe Gln Asn Lys Asp Val Trp Leu Ile Ser Asn Ile Ile Leu
1 5 10 15

<210> 861
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 861

Leu Ile Ser Asn Ile Ile Leu Leu Trp Ile Tyr Gly Gly Ile
1 5 10

<210> 862
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 862

Val Glu Thr Leu Glu Asn Ala Asn Ser Phe Ser Ser Gly Ile Gln
1 5 10 15

<210> 863
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 863

Ser Phe Ser Ser Gly Ile Gln Pro Leu Leu Cys Ser Leu Ile Gly
1 5 10 15

<210> 864
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 864

Leu Leu Cys Ser Leu Ile Gly Leu Glu Asn Pro Thr
1 5 10

<210> 865
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 865

Ala Gly Ala Gly Thr Ile Ser Glu Gly Ser Val Leu His Gly Gln
1 5 10 15

<210> 866

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 866

Gly Ser Val Leu His Gly Gln Arg Leu Glu Cys Asp Ala Arg Arg
1 5 10 15

<210> 867
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 867

Leu Glu Cys Asp Ala Arg Arg Phe Phe Gly Cys Gly Thr Thr Ile
1 5 10 15

<210> 868
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 868

Phe Gly Cys Gly Thr Thr Ile Leu Ala Glu Trp Glu His His
1 5 10

<210> 869
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 869

Lys Glu Gln Ile Leu Ala Val Ala Ser Leu Val Ser Ser Gln Ser
1 5 10 15

<210> 870
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 870

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

<210> 871
<211> 12
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 871

His Pro Ser Trp Gly Gln Ser Pro Leu Ser Arg Ile
1 5 10

<210> 872
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 872

Gln Gln Leu Arg Ile Phe Cys Ala Ala Met Ala Ser Asn Glu Asp
1 5 10 15

<210> 873
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 873

Ala Met Ala Ser Asn Glu Asp Phe Ser
1 5

<210> 874
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 874

Asp Gly Phe Ser Gly Ser Leu Phe Ala Val Val Thr Arg Arg Cys
1 5 10 15

<210> 875
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 875

Ala Val Val Thr Arg Arg Cys Tyr Phe Leu Lys Trp Arg Thr Ile
1 5 10 15

<210> 876
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 876

Phe Leu Lys Trp Arg Thr Ile Phe Pro Gln Ser Leu Met Trp Leu
1 5 10 15

<210> 877
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 877

Asp Leu Arg Arg Val Ala Thr Tyr Cys Ala Pro Leu Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 878
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 878

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

<210> 879
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 879

Arg Pro Gly Thr Gly Thr Thr Ile Pro Pro Arg Met Arg Ser Cys
1 5 10 15

<210> 880
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 880

Leu Gln Glu Arg Met Glu Leu Leu Ala Cys Gly Ala Glu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 881
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 881

Ala Cys Gly Ala Glu Arg Gly Ala Gly Gly Trp Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

<210> 882
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 882

Gly Gly Trp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Arg Arg
1 5 10 15

<210> 883
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 883

Gly Gly Gly Gly Asp Arg Arg Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala
1 5 10 15

<210> 884
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 884

Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Leu Ala Asp Phe Ala Gly Gly Arg Gly
1 5 10 15

<210> 885
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 885

Trp Thr Asp Ile Val Lys Gln Ser Val Ser Thr Asn Cys Ile Ser
1 5 10 15

<210> 886
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 886

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

<210> 887
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 887

Lys Lys Gly Ser Tyr Thr Lys Leu Phe Ser Leu Val Phe Leu Ile
1 5 10 15

<210> 888
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 888

Phe Ser Leu Val Phe Leu Ile Phe Cys Trp Pro Leu Ile Ile Gln Leu
1 5 10 15

<210> 889
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 889

Leu Arg Tyr Gly Ala Leu Cys Asn Val Ser Arg Ile Ser Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 890
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 890

Val Ser Arg Ile Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Asn Ile Phe Asn Phe
1 5 10 15

<210> 891
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 891

Leu Thr Asn Ile Phe Asn Phe Val Ile Lys Ser Leu Thr Ala Ile
1 5 10 15

<210> 892
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 892

Arg Lys Glu Arg Asn Ile Arg Lys Ser Glu Ser Thr Leu Arg Leu
1 5 10 15

<210> 893
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 893

Ser Glu Ser Thr Leu Arg Leu Ser Pro Phe Pro Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15

<210> 894
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 894

Pro Phe Pro Thr Pro Ala Pro Ser Gly Ala Pro Ala Ala Ala Gln
1 5 10 15

<210> 895
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 895

Gly Ala Pro Ala Ala Ala Gln Gly Lys Val Val Arg Val Pro Gly
1 5 10 15

<210> 896
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 896

Lys Val Val Arg Val Pro Gly Pro Ala Gly Gly Leu Val Pro Arg
1 5 10 15

<210> 897
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 897

Ala Gly Gly Leu Val Pro Arg Asp Ala Gly Ala Arg Leu Leu Pro
1 5 10 15

<210> 898
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 898

Ala Gly Ala Arg Leu Leu Pro Pro Ala Gly Gly Pro Gly Gly Gly
1 5 10 15

<210> 899
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 899

Ala Gly Gly Pro Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Glu Gly Arg Ala
1 5 10 15

<210> 900
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 900

Ala Ala Gly Glu Gly Arg Ala Gly Arg Gly Arg Phe Pro Ser Ile
1 5 10 15

<210> 901
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 901

Arg Gly Arg Phe Pro Ser Ile Thr Glu Pro Arg Pro Arg Asp Leu
1 5 10 15

<210> 902
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 902

Glu Pro Arg Pro Arg Asp Leu Pro Pro Arg Val Ala Thr Gly Arg
1 5 10 15

<210> 903
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 903

Pro Arg Val Ala Thr Gly Arg Arg Ala Gly Gly Arg Arg Lys Gly
1 5 10 15

<210> 904
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 904

Ala Gly Gly Arg Arg Lys Gly Ala Gly Gln Gly Val Arg Thr Arg
1 5 10 15

<210> 905
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 905

Gly Gln Gly Val Arg Thr Arg Pro Leu Pro Ala Ser Trp Pro Gly
1 5 10 15

<210> 906
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 906

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

<210> 907
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 907

Arg Gly Pro Phe Arg Lys Gly Pro Arg Arg Leu Pro Leu Gly Ser
1 5 10 15

<210> 908
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 908

Arg Arg Leu Pro Leu Gly Ser Gly Pro Pro Ala Ala Gly Val Gln
1 5 10 15

<210> 909
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 909

Pro Pro Ala Ala Gly Val Gln Arg Leu Arg Cys Ser His Leu Ser
1 5 10 15

<210> 910
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 910

Leu Arg Cys Ser His Leu Ser Arg Gly Pro Arg Arg Arg Arg Gly
1 5 10 15

<210> 911
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 911

Gly Pro Arg Arg Arg Arg Gly Arg Val Cys Gly Arg Ala Cys Val
1 5 10 15

<210> 912
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 912

Val Cys Gly Arg Ala Cys Val Ser Pro Pro Leu Pro Pro Arg Pro

1 5 10 15

<210> 913
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 913

Pro Pro Leu Pro Pro Arg Pro Pro Pro Val Gly Leu Ser Ala Glu
1 5 10 15

<210> 914
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 914

Pro Val Gly Leu Ser Ala Glu Asn Leu Ser Trp Leu Ser Ser Gly
1 5 10 15

<210> 915
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 915

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

<210> 916
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 916

Pro Arg Ala Cys Ser Trp Arg Glu Phe Ser Pro Glu Thr Cys Ala
1 5 10 15

<210> 917
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 917

Phe Ser Pro Glu Thr Cys Ala Phe Arg Leu Ser Gly Leu Asp Ser
1 5 10 15

<210> 918
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 918

Arg Leu Ser Gly Leu Asp Ser Lys Leu Ser Ala Arg Val Glu Arg
1 5 10 15

<210> 919
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 919

Leu Ser Ala Arg Val Glu Arg Asp Leu Gly Ala Leu Arg Ala Pro
1 5 10 15

<210> 920
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 920

Leu Gly Ala Leu Arg Ala Pro Gly Ser Arg Ala Ala Gln Gly Gly
1 5 10 15

<210> 921
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 921

Ser Arg Ala Ala Gln Gly Gly Gly Arg Val Arg Gly Ser Arg Ser
1 5 10 15

<210> 922
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 922

Arg Val Arg Gly Ser Arg Ser Glu Trp Lys Thr Arg Pro Trp Arg
1 5 10 15

<210> 923

<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 923

Trp Lys Thr Arg Pro Trp Arg Pro Pro Pro Ala Trp Pro Leu Thr
1 5 10 15

<210> 924
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 924

Pro Pro Ala Trp Pro Leu Thr Arg Ala Gly Gly Pro Leu Pro Lys
1 5 10 15

<210> 925
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 925

Ala Gly Gly Pro Leu Pro Lys Asn Pro Phe Leu Glu Ser Cys Ser
1 5 10 15

<210> 926
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 926

Pro Phe Leu Glu Ser Cys Ser Glu Thr Ala Gln Arg Arg Arg Val
1 5 10 15

<210> 927
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 927

Thr Ala Gln Arg Arg Arg Val Phe Ser Phe Ser Thr Pro Leu Ser
1 5 10 15

<210> 928
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 928

Ser Ile Asn Lys Ala Thr Ile Thr Gly Lys Lys Asp Leu Glu Leu
1 5 10 15

<210> 929
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 929

Gly Lys Lys Asp Leu Glu Leu Ile Leu His Val Ser Arg Lys Lys
1 5 10 15

<210> 930
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 930

Leu His Val Ser Arg Lys Lys Pro Phe Leu Pro Arg Val Asn Ile
1 5 10 15

<210> 931
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 931

Phe Leu Pro Arg Val Asn Ile Thr Pro Thr Pro Ile Ser Cys Cys
1 5 10 15

<210> 932
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 932

Pro Thr Pro Ile Ser Cys Cys Asn Leu Lys Met Leu Lys Lys Phe
1 5 10 15

<210> 933
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 933

Leu Lys Met Leu Lys Lys Phe Phe Leu Leu Tyr Ile Ile Ile Ser
1 5 10 15

<210> 934
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 934

Leu Leu Tyr Ile Ile Ile Ser Ile Ile Asp Leu Thr Asn Cys Leu
1 5 10 15

<210> 935
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 935

Ile Asp Leu Thr Asn Cys Leu Ser Cys Tyr Leu Glu His Phe Tyr
1 5 10 15

<210> 936
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 936

Cys Tyr Leu Glu His Phe Tyr Arg Phe Thr Phe Phe Thr Asp Val
1 5 10 15

<210> 937
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 937

Phe Thr Phe Phe Thr Asp Val His Tyr Phe
1 5 10

<210> 938
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 938

Pro Tyr Tyr Ser Ala Leu Ser Gly Asn Ser Trp Val Pro Ser Thr
1 5 10 15

<210> 939
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 939

Asn Ser Trp Val Pro Ser Thr Leu Glu Ser Asp Pro Phe Gly Tyr
1 5 10 15

<210> 940
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 940

Glu Ser Asp Pro Phe Gly Tyr Val Phe Ser Pro Leu Ala Thr Arg
1 5 10 15

<210> 941
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 941

Phe Ser Pro Leu Ala Thr Arg Pro Ala Leu Asn Asp Gln Glu Ser
1 5 10 15

<210> 942
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 942

Ala Leu Asn Asp Gln Glu Ser Ile Leu Trp Pro Thr Leu Thr Ser
1 5 10 15

<210> 943
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 943

Leu Trp Pro Thr Leu Thr Ser Val Val Ser Cys Ala Leu Ser Cys
1 5 10 15

<210> 944
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 944

Val Ser Cys Ala Leu Ser Cys Pro Ser Leu Asn Leu Pro Glu Asn
1 5 10 15

<210> 945
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 945

Ser Leu Asn Leu Pro Glu Asn Trp Leu Thr Leu Ile Thr Gly Gly
1 5 10 15

<210> 946
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 946

Leu Thr Leu Ile Thr Gly Gly Met Lys Gly Gly Lys Lys Met Lys
1 5 10 15

<210> 947
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 947

Lys Gly Gly Lys Lys Met Lys Phe Thr Phe Arg His
1 5 10

<210> 948
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 948

Gly Leu Arg Asn Leu Gly Asn Thr Val Arg Ala Ile Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210> 949
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 949

Val Arg Ala Ile Leu Leu Ser Phe Leu Ser Lys Arg Asn Val Lys
1 5 10 15

<210> 950
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 950

Leu Ser Lys Arg Asn Val Lys Trp Cys Trp Gly Trp Gly Lys Pro
1 5 10 15

<210> 951
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 951

Cys Trp Gly Trp Gly Lys Pro Thr Ser Leu Gly Lys Ala Cys Gly
1 5 10 15

<210> 952
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 952

Ser Leu Gly Lys Ala Cys Gly Arg Arg Ala Leu Lys Leu Phe
1 5 10

<210> 953
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 953

Met Glu Ala Glu Asn Ala Gly Ser Leu His Phe His Glu Val Leu
1 5 10 15

<210> 954
<211> 14

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 954

Leu His Phe His Glu Val Leu Lys Met Gly His Val Lys Phe
1 5 10

<210> 955
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 955

Trp Thr Pro Ile Pro Val Leu Thr Arg Trp Pro Leu Pro His Pro
1 5 10 15

<210> 956
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 956

Arg Trp Pro Leu Pro His Pro Pro Pro Trp Arg Arg Ala Thr Ser
1 5 10 15

<210> 957
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 957

Pro Trp Arg Arg Ala Thr Ser Cys Arg Met Ala Arg Ser Ser Pro
1 5 10 15

<210> 958
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 958

Arg Met Ala Arg Ser Ser Pro Ser Ala Thr Ser Gly Ser Ser Val
1 5 10 15

<210> 959
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 959

Ala Thr Ser Gly Ser Ser Val Arg Arg Arg Cys Ser Ser Leu Pro
1 5 10 15

<210> 960
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 960

Arg Arg Cys Ser Ser Leu Pro Ser Trp Val Trp Asn Leu Ala Ala
1 5 10 15

<210> 961
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 961

Trp Val Trp Asn Leu Ala Ala Ser Thr Arg Pro Arg Ser Thr Pro Ser
1 5 10 15

<210> 962
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 962

Leu His Pro Gln Arg Glu Thr Phe Thr Pro Arg Trp Ser Gly Ala
1 5 10 15

<210> 963
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 963

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

<210> 964
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 964

Tyr Trp Lys Leu Ala Phe Pro Val Gly Ala Glu Gly Thr Phe Pro
1 5 10 15

<210> 965
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 965

Gly Ala Glu Gly Thr Phe Pro Ala Ala Ala Thr Gln Arg Gly Val
1 5 10 15

<210> 966
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 966

Ala Ala Thr Gln Arg Gly Val Val Arg Pro Ala
1 5 10

<210> 967
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 967

Met Ala Gly Gly Val Leu Arg Arg Leu Leu Cys Arg Glu Pro Asp
1 5 10 15

<210> 968
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 968

Leu Leu Cys Arg Glu Pro Asp Arg Asp Gly Asp Lys Gly Ala Ser
1 5 10 15

<210> 969
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 969

Asp Gly Asp Lys Gly Ala Ser Arg Glu Glu Thr Val Val Pro Leu

1 5 10 15

<210> 970
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 970

Glu Glu Thr Val Val Pro Leu His Ile Gly Asp Pro Val Val Leu
1 5 10 15

<210> 971
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 971

Ile Gly Asp Pro Val Val Leu Pro Gly Ile Gly Gln Cys Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 972
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 972

Gly Ile Gly Gln Cys Tyr Ser Ala Leu Phe
1 5 10

<210> 973
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 973

Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Phe Phe Arg Met Asn Lys
1 5 10 15

<210> 974
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 974

Gly Phe Phe Arg Met Asn Lys Leu Lys Glu Ser Ser Asp Thr Asn
1 5 10 15

<210> 975
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 975

Lys Glu Ser Ser Asp Thr Asn Pro Lys Pro Tyr Cys Met Ala Ala
1 5 10 15

<210> 976
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 976

Lys Pro Tyr Cys Met Ala Ala Pro Met Gly Leu Thr Glu Asn Asn
1 5 10 15

<210> 977
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 977

Met Gly Leu Thr Glu Asn Asn Arg Asn Arg Lys Lys Ser Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 978
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 978

Asn Arg Lys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Asn Leu Lys Ala Val Ser
1 5 10 15

<210> 979
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 979

Thr Asn Leu Lys Ala Val Ser Trp Pro Leu Asn His Thr
1 5 10

<210> 980

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 980

Gly Trp Arg Gly Val Cys Cys Ala Ala Val Glu Pro Ala
1 5 10