(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) **1-0053158**

(51)[2020.01] **A61K 31/7068**; A61K 45/06; A61K 39/00; A61K 39/395; A61K 35/17; A61K 38/17

(13) **B**

(21) 1-2022-00518
(22) 31/03/2017
(62) 1-2018-04901
(86) PCT/US2017/025573 31/03/2017
(87) WO2017/173384 05/10/2017
(30) 62/317,068 01/04/2016 US
(45) 25/11/2025 452
(43) 27/06/2022 411A
(73) 1. KITE PHARMA, INC. (US)
2225 Colorado Avenue, Santa Monica, California, 90404, United States of America
2. AMGEN INC. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, United States of America
(72) WILTZIUS, Jed (US); ALVAREZ RODRIGUEZ, Ruben (ES); BAKKER, Alice (US); ARVEDSON, Tara (US); WU, Lawren (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) TẬP HỢP CÁC TẾ BÀO T CD8+ HOẶC CD4+ CHỨA POLYNUCLEOTIT MÃ HÓA THỤ THỂ KHÁNG NGUYÊN DẠNG KHẢM (CAR)

(21) 1-2022-00518

(57) Phân tử gắn kết kháng nguyên, thụ thể dạng khảm, và tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền được bộc lộ theo sáng chế. Sáng chế còn đề cập đến vectơ chứa polynucleotit mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm và dược phẩm chứa tế bào miễn dịch và tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền chứa vectơ này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, thụ thể dạng khảm, và tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền. Sáng chế còn đề cập đến vectơ chứa polynucleotit mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm và dược phẩm chứa tế bào miễn dịch và tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền chứa vectơ này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể giống lectin typ C-1 (CLL-1, còn được biết là CLEC-1, CLEC12A, MICL, lectin liên quan đến tế bào tua-1 (DCAL-1), và DCAL-2) là thụ thể glycoprotein và thành viên của họ thụ thể giống lectin typ C liên quan đến việc điều hòa sự tăng sinh tế bào và điều hòa miễn dịch. CLL-1 được biểu hiện ở tế bào tạo máu, chủ yếu là trên tế bào miễn dịch bẩm sinh bao gồm bạch cầu đơn nhân to, bạch cầu hạt, tế bào tua, cũng như tế bào đầu dòng tủy. Van Rhenen *et al.*, Blood 2007:110(7). CLL-1 có liên quan đến việc điều hòa sự tăng sinh và biệt hóa tế bào tủy (Bakker *et al.*, Cancer Res. 64:8443-8450 (2004); Marshall *et al.*, J. Biol. Chem. 279:14792-14802 (2004)), và có mặt trên tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy (xương-tủy) cấp tính (AML) cũng như trên tế bào gốc bệnh bạch cầu (Zhao *et al.*, Haematologica 2010, 95(1):71-78).

Do đó, CLL-1 liên quan đến nhiều bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở, bệnh bạch cầu dòng tủy (xương-tủy) cấp tính (AML), bệnh bạch cầu dòng tủy (xương-tủy) mạn tính (CML), bệnh bạch cầu dòng tủy và mono bào mạn tính (CMML), bệnh bạch cầu dòng tủy và mono bào ở người trẻ, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính không điển hình, bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL), bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bệnh bạch cầu đơn phôi bì cấp tính, bệnh bạch cầu dòng hồng cầu cấp tính, bệnh bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu, hội chứng loạn sản tủy (MDS), rối loạn tăng sinh tủy, u nguyên bào tủy, sacom nguyên bào tủy), u tế bào tua nguyên tương bào (BPDCN), hoặc tổ hợp của chúng.

CLL-1 ngoài ra có thể đóng vai trò trong bệnh viêm hoặc tự miễn như viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, dị ứng, bệnh hen, bệnh Crohn, IBD, IBS, hội chứng đau xơ cơ, bệnh tế bào mast, và bệnh Celiac.

Protein CLL-1 ở người chứa polypeptit có trình tự axit amin sau đây:

MSEEVTYADLQFQNSSEMEKIPEIGKFGEKAPPAPSHVWRPAALFLTLLCLLLL IGLGVLASMFHVTLKIEMKKMNKLQNISEELQRNISLQLMSNMNISNKIRNLST TLQTIATKLCRELYSKEQEHKCKPCPRRWIWHKDSCYFLSDDVQTWQESKMA CAAQNASLLKINNKNALEFIKSQSRSYDYWLGLSPEEDSTRGMRVDNIINSSA WVIRNAPDLNNMYCGYINRLYVQYYHCTYKKRMICEKMANPVQLGSTYFRE A (SEQ ID NO. 140).

Thông tin trình tự bổ sung được chứa trong danh sách CLL-1 Uniprot ở: http://www.uniprot.org/uniprot/Q5QGZ9, cũng như trình tự tham chiếu NCBI NP_612210.4 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_612210.4).

Khi đề cập đến CLL-1, sẽ hiểu rõ rằng việc đề cập đến nó bao gồm các mảnh của nó, cũng như polypeptit có liên quan, mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, biến thể alen, biến thể ghép, biến thể dẫn xuất, biến thể thay thế, biến thể làm mất, và/hoặc biến thể chèn bao gồm việc bổ sung methionin đầu tận cùng N, polypeptit dung hợp, và thể tương đồng giữa các loài. Theo một số phương án nhất định, polypeptit CLL-1 bao gồm gốc đầu tận cùng, như, nhưng không giới hạn ở, gốc trình tự dẫn đầu, gốc hướng đích, gốc methionin đầu tận cùng amino, gốc lysin, gốc gắn nhãn và/hoặc gốc protein dung hợp.

Một số kháng thể nhất định với CLL-1 được mô tả ở Patent Mỹ số 8 536 310 và Patent Mỹ số 9 163 090.

Tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền đã được thể hiện là có chất lượng mong muốn trong việc trị liệu, cụ thể là ở lĩnh vực ung thư. Hai loại tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền chính là các tế bào chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (được gọi là "CAR" hoặc "CAR-T") và thụ thể tế bào T ("TCR"). Các tế bào được biến đổi di truyền này được xử lý để cung cấp cho chúng tính đặc hiệu kháng nguyên trong khi giữ hoặc tăng cường khả năng nhận biết và tiêu diệt tế bào đích của chúng. Thụ thể kháng nguyên dạng khảm có thể chứa, ví dụ, (i) thành phần đặc hiệu kháng nguyên ("phân tử

gắn kết kháng nguyên"), (ii) miền ngoại bào, (iii) một hoặc nhiều miền kích thích đồng thời, và (iv) một hoặc nhiều miền hoạt hóa. Mỗi miền có thể không đồng nhất, nghĩa là, chứa các trình tự thu được từ (hoặc tương ứng với) các chuỗi protein khác nhau. Tế bào miễn dịch biểu hiện thụ thể kháng nguyên dạng khảm (như tế bào T) có thể được sử dụng trong các liệu pháp khác nhau, bao gồm liệu pháp điều trị bệnh ung thư. Sẽ hiểu rõ rằng miền kích thích đồng thời có thể được sử dụng để tăng cường sự hoạt hóa các tế bào biểu hiện CAR kháng các kháng nguyên đích, và do đó tăng hiệu quả liệu pháp miễn dịch thích ứng.

Một số CAR nhất định với CLL-1 đã được mô tả ở, *ví dụ,* đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20160051651 (PCT US2015/041337).

Tế bào T có thể được xử lý để có tính đặc hiệu với một hoặc nhiều đích mong muốn. Ví dụ, tế bào T có thể được tải nạp bằng ADN hoặc vật liệu di truyền khác mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên, như một hoặc nhiều mảnh biến đổi chuỗi đơn ("scFv") của kháng thể, kết hợp với một hoặc nhiều phân tử truyền tín hiệu, và/hoặc một hoặc nhiều miền hoạt hóa, như CD3 zeta.

Ngoài khả năng của tế bào CAR-T nhận biết và tiêu diệt tế bào đích, liệu pháp tế bào T thành công có lợi từ khả năng của tế bào CAR-T trong việc bảo toàn và duy trì khả năng tăng sinh đáp ứng với kháng nguyên.

Thụ thể tế bào T (TCR) là phân tử được tìm thấy trên bề mặt của tế bào T mà có trách nhiệm nhận biết mảnh kháng nguyên là các peptit gắn kết với phân tử phức hợp tương thích mô chính (MHC). TCR chứa hai chuỗi protein khác nhau – trong khoảng 95% TCR của người, TCR gồm chuỗi alpha (α) và beta (β). Trong khoảng 5% tế bào T của người, TCR gồm chuỗi gamma và delta (γ/δ). Mỗi chuỗi gồm hai miền ngoại bào: vùng biến đổi (V) và vùng hằng định (C), cả hai vùng đều thuộc siêu họ globulin miễn dịch. Như ở các globulin miễn dịch khác, mỗi miền biến đổi của chuỗi α và chuỗi β TCR (hoặc chuỗi gamma và delta (γ/δ)) có ba vùng siêu biến hoặc quyết định bổ sung (CDR). Khi TCR tiếp hợp với peptit kháng nguyên và MHC (peptit/MHC), tế bào T trở nên được hoạt hóa, cho phép nó tấn công và tiêu diệt tế bào đích.

Tuy nhiên, liệu pháp hiện nay đã thể hiện mức độ hiệu quả khác nhau với tác dụng phụ không mong muốn. Do đó, có nhu cầu tìm ra liệu pháp mới và được cải thiện để điều trị bệnh và rối loạn có liên quan CLL-1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền (như CAR hoặc TCR), phân tử gắn kết kháng nguyên (bao gồm nhưng không giới hạn ở, kháng thể, scFv, chuỗi nặng và/hoặc nhẹ, và CDR của các phân tử gắn kết kháng nguyên này) có tính đặc hiệu với CLL-1.

Sáng chế còn đề cập đến trình tự (bản lề) ngoại bào CD28 mới hữu ích làm miền kích thích đồng thời ở các tế bào này.

Thụ thể kháng nguyên dạng khảm theo sáng chế thường chứa: (i) phân tử gắn kết kháng nguyên đặc hiệu CLL-1, (ii) miền ngoại bào (mà có thể chứa bản lề), (iii) một hoặc nhiều miền kích thích đồng thời, và (iv) một hoặc nhiều miền hoạt hóa. Sẽ hiểu rõ rằng mỗi miền có thể không đồng nhất, vì vậy chứa trình tự thu được từ (hoặc tương ứng với) các chuỗi protein khác nhau.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến thụ thể kháng nguyên dạng khảm chứa phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên chứa ít nhất một trong số: a) CDR1 chuỗi nặng biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 17, 51, 73, và 95, b) CDR2 chuỗi nặng biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO 18, 52, 74, và 96, c) CDR3 chuỗi nặng biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO 19, 53, 75, và 97, d) CDR1 chuỗi nhẹ biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 22, 56, 78, và 100, e) CDR2 chuỗi nhẹ biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO. 23, 57, 79, và 101, và f) CDR3 chuỗi nhẹ biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO. 24, 58, 80, và 102. Thụ thể kháng nguyên dạng khảm có thể còn chứa ít nhất một miền kích thích đồng thời. Thụ thể kháng nguyên dạng khảm theo điểm 1 còn chứa ít nhất một miền hoạt hóa.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến thụ thể kháng nguyên dạng khảm đồng nhất ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% với thụ thể kháng nguyên dạng khảm được nêu trong bản mô tả này.

Cũng được bao hàm bởi sáng chế là thụ thể kháng nguyên dạng khảm có không nhiều hơn 8 đột biến thế axit amin trong đó.

Theo một số phương án nhất định miền kích thích đồng thời chứa miền truyền tín hiệu (hoặc phần thích hợp khác) của CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1), protein kích thích đồng thời tế bào T cảm ứng (ICOS), kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1, CDl-la/CD18), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm 1, protein thụ thể TNF, protein globulin miễn dịch, thụ thể xytokin, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu (protein SLAM), thụ thể hoạt hóa tế bào NK, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl la, LFA-1, ITGAM, CDl lb, ITGAX, CDl lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử gắn kết đặc hiệu với CD83, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, miền kích thích đồng thời có thể chứa tất cả hoặc một phần trình tự axit nucleic 4-1BB được nêu ở SEQ ID NO. 141, và trình tự axit amin tương ứng như được nêu ở SEQ ID NO. 142. Theo các phương án khác, miền kích thích đồng thời có thể chứa tất cả hoặc một phần trình tự axit amin OX40 như được nêu ở SEQ ID NO. 143. Cũng xem Hombach *et al.*, Oncoimmunology. 2012 Jul. 1; 1(4): 458–466. Theo các phương án khác nữa, miền kích thích đồng thời có thể chứa tất cả hoặc một phần phân tử ICOS như được mô tả ở Guedan *et al.*, August 14, 2014; Blood: 124 (7) và Shen *et al.*, Journal of Hematology & Oncology (2013) 6:33. Theo các phương án khác nữa, miền kích thích đồng thời có thể chứa tất cả hoặc một phần CD27 như được mô tả ở Song *et al.*, Oncoimmunology. 2012 Jul. 1;1(4): 547–549.

Phương án được ưu tiên bao gồm kỹ thuật đưa vào CAR theo sáng chế một hoặc nhiều trình tự sau đây: SEQ ID NO. 2, SEQ ID NO. 4, SEQ ID NO. 6, và SEQ ID NO. 8. Phương án được ưu tiên bổ sung bao gồm kỹ thuật đưa vào CAR theo sáng chế trình tự được nêu ở SEQ ID NO. 14.

Theo các phương án khác, miền hoạt hóa chứa CD3, tốt hơn là CD3 zeta, tốt hơn nữa là CD3 zeta có trình tự được nêu ở SEQ ID NO. 10.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến thụ thể kháng nguyên dạng khảm chứa phân tử gắn kết kháng nguyên còn chứa SEQ ID NO. 2 và còn chứa SEQ ID NO. 10.

Sáng chế còn đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm, và vectơ chứa polynucleotit này. Vectơ bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể thích hợp cho sáng chế. Theo một số phương án, vectơ là vectơ virut. Theo một số phương án, vectơ là vectơ retrovirut (như pMSVG1), vectơ ADN, vectơ virut bệnh bạch cầu chuột, vectơ SFG, plasmit, vectơ ARN, vectơ adenovirut, vectơ baculovirut, vectơ virut Epstein Barr, vectơ papovavirut, vectơ virut vaccinia, vectơ virut herpes simplex, vectơ liên hợp với adenovirut (AAV), vectơ lentivirut (như pGAR), hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Trình tự pGAR là như sau:

CTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACG
CGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCT
TTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAA
ATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACC
CCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGAT
AGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACT
CTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGAT
TTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATT
TAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAATTTGC
CATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGC
CTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGAAAGGGGGATGTGCTGCAAGGCGATT
AAGTTGGGTAACGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGACGTTGTAAAACGACGG
CCAGTGAATTGTAATACGACTCACTATAGGGCGACCCGGGGATGGCGCGC
CAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGC

GTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCC
CGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGG
ACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTG
GCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT
GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGA
TGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGG
GATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACC
AAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGC
AAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGT
TTAGTGAACCGGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCT
CTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAG
TGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGAT
CCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTGGCGCCCGAA
CAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGG
ACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGT
GAGTACGCCAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGT
GCGAGAGCGTCAGTATTAAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAA
ATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAAAACATATAGT
ATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAG
AAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCATCCCTT
CAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCT
CTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAG
ACAAGATAGAGGAAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGC
CGCCGCTGATCTTCAGACCTGGAGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGA
AGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAATTGAACCATTAGGAGTAGC
ACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAAAGAGCAGTG
GGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTATG
GGCGCAGCGTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGG
TATAGTGCAGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGC
ATCTGTTGCAACTCACAGTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCC
TGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGATCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGT

TGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCCTTGGAATGCTAGTTGG
AGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGATGGAGTG
GGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAG
AATCGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGAT
AAATGGGCAAGTTTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTAT
ATAAAATTATTCATAATGATAGTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTT
TTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTTAGGCAGGGATATTCACCATTA
TCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGACAGGCCCGAAGG
AATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGATTA
GTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGAT
TGGGGGGTACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGAC
ATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAAATTCAAAATTTTATC
GCGATCGCGGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAA
GTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAG
TTCAGATCAAGGTTAGGAACAGAGAGACAGCAGAATATGGGCCAAACAGG
ATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGT
CCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTT
CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAAC
CAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCAA
TAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGCGCGCCAGTCCTTCGAAGTAGATC
TTTGTCGATCCTACCATCCACTCGACACACCCGCCAGCGGCCGCTGCCAAG
CTTCCGAGCTCTCGAATTAATTCACGGTACCCACCATGGCCTAGGGAGACT
AGTCGAATCGATATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG
GTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT
GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGT
ATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGC
AACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGG
GCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCC
TATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGG
GGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGAC
GTCCTTTTCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACG
TCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCG

GCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGAC
GAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGTTAATTAAAGTACCT
TTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAA
GAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCGAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCT
GCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGA
GCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCC
TTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTA
GAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGGCATGC
CAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATG
CAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTG
TAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATT
TTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTGGCGCGCCATCG
TCGAGGTTCCCTTTAGTGAGGGTTAATTGCGAGCTTGGCGTAATCATGGTC
ATAGCTGTTTCCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACAT
ACGAGCCGGAAGCATAAAGTGTAAAGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCT
AACTCACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTCGGGAAACC
TGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGT
TTGCGTATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGG
TCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGT
TATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGG
CCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCC
ATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAG
AGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGG
AAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTG
TCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTA
GGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACG
AACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTG
AGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGT
AACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAA
GTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGC
TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGG
CAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGAT

TACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGG
GTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAG
ATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTT
TAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATG
CTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTTCATCCATA
GTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCA
TCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCA
GATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGG
TCCTGCAACTTTATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCT
AGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCT
ACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCC
GGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAA
GCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCA
GTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGC
CATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCT
GAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGG
GATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAA
ACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAG
TTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTC
ACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAA
GGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCA
ATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTT
GAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCG
AAAAGTGCCAC

Bản đồ vectơ pGAR được nêu trên FIG. 11.

Vectơ ví dụ khác thích hợp bao gồm ví dụ, pBABE-puro, pBABE-neo lớnTcADN, pBABE-hygro-hTERT, pMKO.1 GFP, MSCV-IRES-GFP, pMSCV PIG (plasmit rỗng Puro IRES GFP), pMSCV-loxp-dsRed-loxp-eGFP-Puro-WPRE, MSCV IRES Luciferaza, pMIG, MDH1-PGK-GFP_2,0, TtRMPVIR, pMSCV-IRES-mCherry FP, pRetroX GFP T2A Cre, pRXTN, pLncEXP, và pLXIN-Luc.

Ví dụ miễn dịch tế bào bao gồm, nhưng không giới hạn ở tế bào T, tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL), tế bào NK, tế bào biểu hiện TCR, tế bào đuôi gai, hoặc tế bào NK-T. Tế bào T có thể là tự thân, dị sinh, hoặc di loại. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tế bào miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên (và thụ thể kháng nguyên dạng khảm chứa các phân tử này) chứa ít nhất một trong số:

(a) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21;

(b) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55;

(c) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77;

(d) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 94 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 99;

và trong đó vùng hoặc các vùng VH và VL được liên kết bằng ít nhất một trình tự liên kết. Cũng được bao hàm bởi sáng chế là thụ thể kháng nguyên dạng khảm và/hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên có không nhiều hơn 8 đột biến thế axit amin vào nó.

Trình tự liên kết có thể là, ví dụ, trình tự liên kết poly-Gly như GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO. 130) hoặc GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO. 145).

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên (và thụ thể kháng nguyên dạng khảm chứa các phân tử này) trong đó trình tự liên kết chứa ít nhất một trong số SEQ ID NO. 130 và SEQ ID NO. 132.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên và/hoặc thụ thể kháng nguyên dạng khảm có ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với

phân tử gắn kết kháng nguyên và/hoặc thụ thể kháng nguyên dạng khảm được nêu trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập chứa ít nhất một trong số: SEQ ID NO. 27; SEQ ID NO. 31; SEQ ID NO. 35; SEQ ID NO. 39; SEQ ID NO. 43; SEQ ID NO. 47; SEQ ID NO. 61; SEQ ID NO. 65; SEQ ID NO. 69; SEQ ID NO. 83; SEQ ID NO. 87; SEQ ID NO. 91; SEQ ID NO. 105; SEQ ID NO. 109; SEQ ID NO. 113; SEQ ID NO. 117; SEQ ID NO. 121; và SEQ ID NO. 125.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập có ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với polynucleotit được nêu trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề cập đến vectơ chứa các polynucleotit này, cũng như tế bào được truyền tính trạng sử dụng các vectơ này.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin được nêu ở ít nhất một trong số: SEQ ID NO. 28; SEQ ID NO. 32; SEQ ID NO. 36; SEQ ID NO. 40; SEQ ID NO. 44; SEQ ID NO. 48; SEQ ID NO. 62; SEQ ID NO. 66; SEQ ID NO. 70; SEQ ID NO. 84; SEQ ID NO. 88; SEQ ID NO. 92; SEQ ID NO. 106; SEQ ID NO. 110; SEQ ID NO. 114; SEQ ID NO. 118; SEQ ID NO. 122; và SEQ ID NO. 126. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến vectơ mã hóa các polypeptit này, tế bào miễn dịch chứa các polypeptit này. Tế bào miễn dịch được ưu tiên bao gồm tế bào T, tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TILs), tế bào NK, tế bào biểu hiện TCR, tế bào tua, hoặc tế bào NK-T. Tế bào T có thể là tự thân, dị sinh, hoặc di loại. Cũng được bao hàm bởi sáng chế là thụ thể kháng nguyên dạng khảm có không nhiều hơn 8 đột biến thế axit amin vào nó.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên chứa chuỗi nặng biến đổi (V_H) CDR3 chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 19, 53, 75, và 97. Cũng được bao hàm bởi sáng chế là thụ thể kháng nguyên dạng khảm có không nhiều hơn 8 đột biến thế axit amin vào nó. Polynucleotit có thể còn chứa miền hoạt hóa. Theo phương án được ưu tiên, miền hoạt

hóa là CD3, tốt hơn nữa là CD3 zeta, tốt hơn nữa là trình tự axit amin được nêu ở SEQ ID NO. 9.

Theo các phương án khác, sáng chế bao gồm miền kích thích đồng thời chứa miền truyền tín hiệu (hoặc phần thích hợp khác) của CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (alpha, beta, delta, epsilon, gamma, zeta), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1 (CDl la/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (thành viên siêu họ yếu tố hoại tử khối u 14; TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm I, TNF, TNFr, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl-ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl-la, LFA-1, ITGAM, CDl-lb, ITGAX, CDl-lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử CD83, hoặc các mảnh hoặc tổ hợp của chúng. Miền kích thích đồng thời ưu tiên được nêu sau đây.

Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân tách mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR), trong đó CAR hoặc TCR này bao gồm phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, và trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm chuỗi nhẹ biến đổi (V_L) CDR3 bao gồm trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 24, 58, 80, và 102. Polynucleotit còn có thể bao gồm miền hoạt hóa. Polynucleotit còn có thể bao gồm miền kích thích đồng thời.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân tách mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) bao gồm phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng của phân tử

gắn kết kháng nguyên bao gồm CDR1 (SEQ ID NO. 17), CDR2 (SEQ ID NO. 18), và CDR3 (SEQ ID NO. 19) và chuỗi nhẹ của phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm CDR1 (SEQ ID NO. 22), CDR2 (SEQ ID NO. 23), và CDR3 (SEQ ID NO. 24).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập có ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự ở trên.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng của phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 51), CDR2 (SEQ ID NO. 52), và CDR3 (SEQ ID NO. 53) và chuỗi nhẹ của phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 56), CDR2 (SEQ ID NO. 57), và CDR3 (SEQ ID NO. 58).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập có ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự ở trên.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng của phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 73), CDR2 (SEQ ID NO. 74), và CDR3 (SEQ ID NO. 75) và chuỗi nhẹ của phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 78), CDR2 (SEQ ID NO. 79), và CDR3 (SEQ ID NO. 80).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập có ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự ở trên.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng của phân tử gắn

kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 95), CDR2 (SEQ ID NO. 96), và CDR3 (SEQ ID NO. 97) và chuỗi nhẹ của phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 100), CDR2 (SEQ ID NO. 101), và CDR3 (SEQ ID NO. 102).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập có ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự ở trên.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR) chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, và trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên chứa:

(a) vùng quyết định bổ sung (CDR) 1 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin $GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 134), trong đó X_2 là G, F, hoặc Y; X_3 là S hoặc T; X_4 là I, F, hoặc L; X_5 là S hoặc T; X_6 không có mặt hoặc là S; X_7 không có mặt hoặc là G; X_8 không có mặt hoặc là E hoặc G; và X_9 là F, L, hoặc Y;

(b) vùng quyết định bổ sung (CDR) 2 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 135), trong đó X_1 là D, H, S, hoặc Y; X_2 là H, P, hoặc Y; X_3 là D, E, hoặc S; X_4 là D hoặc G; X_5 là G hoặc S; và X_6 không có mặt hoặc là D hoặc E;

(c) vùng quyết định bổ sung (CDR) 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH), chứa trình tự axit amin $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}DY$ (SEQ ID NO: 136), trong đó X_1 là E hoặc L; X_2 là R, S, hoặc V; X_3 là R hoặc Y; X_4 là C, G, hoặc S; X_5 không có mặt hoặc là G hoặc I; X_6 không có mặt hoặc là G; X_7 không có mặt hoặc là D; X_8 không có mặt hoặc là C; X_9 không có mặt hoặc là W hoặc Y; X_{10} không có mặt hoặc là P hoặc S; X_{11} không có mặt hoặc là G hoặc Y; và X_{12} là F hoặc R;

(d) CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin $X_1ASQX_5X_6X_7X_8X_9LX_{11}$ (SEQ ID NO: 137), trong đó X_1 là Q hoặc R; X_5 là D hoặc S; X_6 là I hoặc V; X_7 là N hoặc S; X_8 là N hoặc S; X_9 là F, L, hoặc Y; và X_{11} là N hoặc T;

(e) CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin $X_1ASX_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 138), trong đó X_1 là D hoặc G; X_4 là N, S, hoặc T; X_5 là L hoặc R; X_6 là A, E, hoặc K; và X_7 là S hoặc T; và/hoặc

(f) CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin $QQX_3X_4X_5X_6PX_8T$ (SEQ ID NO: 139), trong đó X_3 là S hoặc Y; X_4 là D, G, hoặc Y; X_5 là N, S, hoặc T; X_6 là L, T, hoặc Y; và X_8 là F hoặc I.

Sáng chế còn đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 chứa ít nhất một trình tự CDR3 chuỗi nặng biến đổi hoặc CDR3 chuỗi nhẹ biến đổi như được nêu trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 chứa ít nhất một trình tự chuỗi nặng biến đổi CDR1, CDR2, và CDR3 như được mô tả trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 chứa ít nhất một trình tự chuỗi nhẹ biến đổi CDR1, CDR2, và CDR3 như được mô tả trong bản mô tả này. Sáng chế còn đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 chứa cả trình tự chuỗi nặng biến đổi CDR1, CDR2, CDR3, và chuỗi nhẹ biến đổi CDR1, CDR2, và CDR3 như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng cần điều trị bao gồm dùng cho đối tượng phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, polynucleotit, vectơ, tế bào, hoặc chế phẩm theo sáng chế. Bệnh thích hợp để điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu xương-tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu dòng tủy và mono bào mạn tính (CMML), bệnh bạch cầu dòng tủy và mono bào ở người trẻ, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính không điển hình, bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào (APL), bệnh bạch cầu đơn phôi bì cấp tính, bệnh bạch cầu dòng hồng cầu cấp tính, bệnh bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu, hội chứng loạn sản tủy (MDS), rối loạn tăng sinh tủy, u nguyên bào tủy, sacom nguyên bào tủy), u tế bào tua nguyên tương bào (BPDCN), hoặc tổ hợp của chúng. Bệnh bổ sung bao gồm bệnh viêm và/hoặc tự miễn như viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, dị ứng, bệnh hen, bệnh Crohn, IBD, IBS, hội chứng đau xơ cơ, bệnh tế bào mast, và bệnh Celiac.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện biểu hiện CLL-1 ở các dòng tế bào bệnh ung thư khác nhau.

FIG. 2 thể hiện biểu hiện CLL-1 CAR được xác định bởi protein L 6 giờ sau khi cảm điện mARN.

FIG. 3 thể hiện kết quả từ thử nghiệm giải phóng xytokin từ các cấu trúc tế bào CLL-1 CAR-T khác nhau 24 giờ sau khi cảm điện mARN.

FIG. 4 thể hiện hoạt tính tiêu tế bào của các cấu trúc tế bào CLL-1 CAR-T khác nhau 24 giờ sau khi cảm điện mARN.

FIG. 5 thể hiện hoạt tính tiêu tế bào của các cấu trúc tế bào CLL-1 CAR-T khác nhau 24 giờ sau khi cảm điện mARN.

FIG. 6 thể hiện biểu hiện CLL-1 CAR được xác định bằng protein L ở ngày 12 sau khi dẫn truyền.

FIG. 7 thể hiện thử nghiệm giải phóng xytokin từ tế bào CLL-1 CAR-T 16 giờ sau khi đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích khác nhau.

FIG. 8 thể hiện hoạt tính tiêu tế bào từ tế bào CLL-1 CAR-T 16 giờ và 40 giờ sau khi đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích khác nhau.

FIG. 9A-FIG. 9D nêu cách sắp xếp thẳng hàng trình tự của phân tử gắn kết kháng nguyên CLL-1 theo sáng chế. CDR được chú thích trong ô vuông.

FIG. 10 nêu kết quả sinh phát quang trên chuột NSG được xử lý bằng CAR theo sáng chế.

FIG. 11 nêu bản đồ vectơ pGAR.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sẽ hiểu rõ là thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR hoặc CAR-T) và thụ thể tế bào T (TCR) là các thụ thể được thao tác di truyền. Các thụ thể được thao tác di truyền này có thể được dễ dàng đưa vào trong và được biểu hiện bởi tế bào miễn dịch, bao gồm các tế bào T phù hợp với các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Với CAR, thụ thể đơn có thể được lập chương trình để vừa nhận dạng kháng nguyên đặc hiệu và, khi gắn kết với kháng nguyên này, sẽ hoạt hóa tế bào miễn dịch để tấn công và phá hủy tế bào mang kháng nguyên này. Khi các kháng nguyên tồn tại trên tế bào u, tế bào miễn dịch biểu hiện CAR có thể chọn đích và diệt tế bào u.

CAR có thể được thao tác di truyền để gắn kết với kháng nguyên (như kháng nguyên bề mặt tế bào) bằng cách sát nhập phân tử gắn kết kháng nguyên tương tác với kháng nguyên được chọn đích này. Tốt hơn là, phân tử gắn kết kháng nguyên là một mảnh kháng thể của nó, và tốt hơn là một hoặc nhiều mảnh kháng thể sợi đơn ("scFv"). scFv là mảnh kháng thể sợi đơn có các vùng biến đổi chứa các chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể liên kết với nhau. Xem Patent Mỹ số 7,741,465, và 6,319,494 cũng như Eshhar *et al.*, Cancer Immunol Immunotherapy (1997) 45: 131-136. scFv vẫn giữ được khả năng của kháng thể gốc là tương tác đặc hiệu với kháng nguyên đích. Các scFv được ưu tiên để sử dụng trong thụ thể kháng nguyên dạng khảm do chúng có thể được thao tác di truyền để được biểu hiện là một phần của sợi đơn cùng với các thành phần CAR khác. *Id.* Cũng xem Krause *et al.*, J. Exp. Med., Volume 188, No. 4, 1998 (619–626); Finney *et al.*, *Journal of Immunology,* 1998, 161: 2791–2797. Sẽ hiểu rõ là phân tử gắn kết kháng nguyên đặc trưng nằm trong một phần ngoại bào của CAR sao cho nó có khả năng nhận dạng và gắn kết với kháng nguyên quan tâm. Các CAR đặc hiệu kép và đa đặc hiệu được dự tính là nằm trong phạm vi sáng chế, có tính đặc hiệu với nhiều hơn một đích quan tâm.

Miền kích thích đồng thời.

Thụ thể kháng nguyên dạng khảm có thể kết hợp miền (truyền tín hiệu) kích thích đồng thời để làm tăng hiệu lực của chúng. Xem Patent Mỹ số 7,741,465, và 6,319,494, cũng như Krause *et al.* và Finney *et al.* (nêu trên), Song *et al.*, Blood 119:696-706 (2012); Kalos *et al.*, Sci Transl. Med. 3:95 (2011); Porter *et al.*, N. Engl. J. Med. 365:725-33 (2011), và Gross *et al.*, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:59–83 (2016). Ví dụ, CD28 là protein kích thích đồng thời được tìm thấy một cách tự nhiên trên tế bào T. Nhiều phân tử kích thích đồng thời được nêu trong bản mô tả này, nhưng sẽ hiểu rõ là phân tử kích thích đồng thời bổ sung cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trình tự axit amin hoàn toàn tự nhiên của CD28 được mô tả trong trình tự tham khảo NCBI: NP_006130.1. Trình tự axit nucleic CD28 hoàn toàn tự nhiên được mô tả trong trình tự tham khảo NCBI: NM_006139.1.

Một số miền CD28 nhất định đã được sử dụng trong thụ thể kháng nguyên dạng khảm. Theo sáng chế, hiện nay đã biết rằng cấu trúc (bản lề) ngoại bào CD28 mới, được gọi là "CD28T", ngạc nhiên là tạo ra một số lợi ích nhất định khi sử dụng ở cấu trúc

CAR. Cấu trúc này chứng minh khả năng giữ lại (và vào thời điểm vượt quá) tính chất của CAR chứa CD28, bất chấp sự cắt bỏ (loại bỏ) nhiều axit amin khỏi trình tự CD28 ngoại bào. Các ích lợi này bao gồm việc sản xuất xytokin tương đương hoặc vượt trội, hoạt tính tiêu tế bào tương đương hoặc vượt trội, và/hoặc mức biểu hiện CAR tương đương hoặc vượt trội.

Trình tự nucleotit của phân tử CD28T, bao gồm miền ngoại bào, và miền xuyên màng và nội bào CD28 được nêu ở SEQ ID NO. 1:

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCA
AGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT
GGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTC
GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCG
CCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCC
CCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCT
GCCTATCGGAGC

Trình tự axit amin tương ứng được nêu ở SEQ ID NO. 2:

LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVT
VAFIIFWVRSK RSRLLHSDYM NMTPRRPGPT RKHYQPYAPP
RDFAAYRS

Trình tự nucleotit của phần ngoại bào của CD28T được nêu ở SEQ ID NO. 3:

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCA
AGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA

Trình tự axit amin tương ứng của miền ngoại bào CD28T được nêu ở SEQ ID NO. 4: LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP

Trình tự nucleotit của miền xuyên màng CD28 được nêu ở SEQ ID NO. 5):

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTG
CTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT

Trình tự axit amin của miền xuyên màng CD28 được nêu ở SEQ ID NO. 6: FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV

Trình tự nucleotit của miền truyền tín hiệu nội bào CD28 được nêu ở SEQ ID NO. 7:

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGA
CTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGC
ACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGC

Trình tự axit amin của miền truyền tín hiệu nội bào CD28 được nêu ở SEQ ID NO. 8:

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS

Trình tự CD28 bổ sung thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm trình tự nucleotit CD28 được nêu ở SEQ ID NO. 11:

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTA
ACGGTACCATCATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCC
CTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCC

Trình tự axit amin tương ứng được nêu ở SEQ ID NO. 12:

IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP

Sẽ hiểu rõ là sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, và tương tự chứa ít nhất một trình tự axit nucleic phân lập của SEQ ID NO. 1 hoặc SEQ ID NO. 3. Sẽ còn hiểu rõ là sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, và tương tự trong đó phần ngoại bào gồm ít nhất một trình tự axit nucleic phân lập của SEQ ID NO. 1 hoặc SEQ ID NO. 3. Ngoài ra, sẽ hiểu rõ là sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, và tương tự trong đó phần ngoại bào gồm chủ yếu là ít nhất một trình tự axit nucleic phân lập của SEQ ID NO. 1 hoặc SEQ ID NO. 3.

Sẽ hiểu rõ là sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, và tương tự chứa ít nhất một trình tự axit amin của SEQ ID NO. 2 hoặc SEQ ID NO. 4. Sẽ còn hiểu rõ là sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, và tương tự trong đó phần ngoại bào gồm ít nhất một trình tự axit amin của SEQ ID NO. 2 hoặc SEQ ID NO. 4. Cũng sẽ hiểu rõ là sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, và tương tự trong đó phần ngoại bào gồm chủ yếu là ít nhất một trình tự axit amin của SEQ ID NO. 2 hoặc SEQ ID NO. 4.

Nguồn thích hợp khác của miền ngoại bào và/hoặc xuyên màng có thể thu được từ (hoặc tương ứng với) một số hoặc tất cả CD8. Trình tự nucleotit của miền ngoại bào và xuyên màng CD8 thích hợp được nêu ở SEQ ID NO. 13:

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACC
AGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCAC
CTACCCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCA
GAGGCTTGCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAGAGGAC
TGGATTTCGCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACC
TGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCAC
AGGAAC

Trình tự axit amin tương ứng được nêu ở SEQ ID NO. 14:

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN

Sẽ hiểu rõ là miền kích thích đồng thời thích hợp trong phạm vi của sáng chế có thể thu được từ (hoặc tương ứng với) ví dụ, CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (alpha, beta, delta, epsilon, gamma, zeta), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1 (CDl la/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (thành viên siêu họ yếu tố hoại tử khối u 14; TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm I, TNF, TNFr, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl-ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl-la, LFA-1, ITGAM, CDl-lb, ITGAX, CDl-lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử CD83, hoặc mảnh hoặc tổ hợp

của chúng. Sẽ hiểu rõ là phân tử kích thích đồng thời bổ sung, hoặc mảnh của chúng, không được liệt kê ở trên nằm trong phạm vi của sáng chế.

Miền hoạt hóa.

CD3 là thành phần của thụ thể tế bào T trên tế bào T tự nhiên, và đã được thể hiện là thành phần hoạt hóa nội bào quan trọng ở CAR. Theo phương án được ưu tiên, CD3 là CD3 zeta, trình tự nucleotit của nó được nêu ở SEQ ID NO. 9:

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG
GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGA
GTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGT
GGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGC
TGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA
AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG
ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG
CCCTGCCACCTAGG

Axit amin tương ứng của CD3 zeta nội bào được nêu ở SEQ ID NO. 10:

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS
TATKDTYDALHMQALPPR

Định hướng miền so với tế bào

Về mặt cấu trúc, sẽ hiểu rõ là miền được mô tả trong bản mô tả này tương ứng với vị trí liên quan đến tế bào miễn dịch hoặc tế bào khác. Các miền này vì vậy có thể là một phần của (i) miền "bản lề" hoặc ngoại bào (EC), (ii) miền xuyên màng (TM), và/hoặc (iii) miền nội bào/bào tương (IC). Thành phần nội bào thường chứa, một phần, miền hoạt hóa như một phần của thành viên của họ CD3, tốt hơn là CD3 zeta. Miền này có khả năng hoạt hóa tế bào T sau khi gắn kết phân tử gắn kết kháng nguyên với đích của nó. Sẽ hiểu rõ là miền nội bào thường còn chứa một hoặc nhiều phân tử kích thích đồng thời như được mô tả trong bản mô tả này.

"Sự hoạt hóa" hoặc "kích thích" như được sử dụng trong bản mô tả này, để chỉ đáp ứng chưa biệt hóa được đưa vào do việc gắn kết phân tử hoạt hóa với phối tử cùng nguồn của nó, trong đó việc gắn kết này kiểm soát sự kiện dẫn truyền tín hiệu.

"Phân tử hoạt hóa" hoặc "phân tử kích thích" để chỉ phân tử trên tế bào T, *ví dụ*, phức hợp TCR/CD3 mà gắn kết đặc hiệu với phối tử kích thích cùng nguồn có mặt trên tế bào có mặt kháng nguyên. Phân tử hoạt hóa thích hợp được mô tả trong bản mô tả này.

"Phân tử kích thích đồng thời" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ phân tử mà tạo ra tín hiệu kiểm soát đáp ứng tế bào T, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự tăng sinh, hoạt hóa, phân hóa, và tương tự. Phân tử kích thích đồng thời có thể tạo ra tín hiệu ngoài tín hiệu chưa biệt hóa được tạo ra bằng phân tử hoạt hóa như được mô tả trong bản mô tả này.

Phân tử kích thích đồng thời thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tất cả hoặc các phần của CD28, CD28T, OX40, 4-1BB/CD137, CD2, CD3 (alpha, beta, delta, epsilon, gamma, zeta), CD4, CD5, CD7, CD9, CD16, CD22, CD27, CD30, CD 33, CD37, CD40, CD 45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, PD-1, ICOS, kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1 (CDl la/CD18), CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (thành viên siêu họ yếu tố hoại tử khối u 14; TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm I, TNF, TNFr, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl-ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl-la, LFA-1, ITGAM, CDl-lb, ITGAX, CDl-lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử CD83, hoặc mảnh hoặc tổ hợp của chúng. Sẽ hiểu rõ là vùng bản lề có thể chứa một số hoặc tất cả thành viên của họ globulin miễn dịch như IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM, hoặc mảnh của chúng.

Theo một số phương án, miền ngoại bào nằm giữa phân tử gắn kết kháng nguyên và miền xuyên màng.

Cấu trúc CAR ví dụ theo sáng chế được nêu ở bảng 1.

Bảng 1

Tên cấu trúc	scFv	Miền bản lề	Miền hoạt hóa
24C1 CD28T	24C1	CD28T	CD3 zeta
24C1 CD28	24C1	CD28	CD3 zeta
24C1 CD8	24C1	CD8	CD3 zeta
24C8 CD28T	24C8	CD28T	CD3 zeta
24C8 CD28	24C8	CD28	CD3 zeta
24C8 CD8	24C8	CD8	CD3 zeta
20C5.1 CD28T	20C5.1	CD28T	CD3 zeta
20C5.1 CD28	20C5.1	CD28	CD3 zeta
20C5.1 CD8	20C5.1	CD8	CD3 zeta
20C5.2 CD28T	20C5.2	CD28T	CD3 zeta
20C5.2 CD28	20C5.2	CD28	CD3 zeta
20C5.2 CD8	20C5.2	CD8	CD3 zeta

Như đã nêu, tế bào T được biến đổi di truyền theo sáng chế chứa phân tử gắn kết kháng nguyên (như scFv), miền ngoại bào (có thể chứa miền "bản lề"), miền xuyên màng, và miền nội bào. Miền nội bào có thể chứa ít nhất một phần miền hoạt hóa, tốt hơn là chứa thành viên họ CD3 như CD3 zeta, CD3 epsilon, CD3 gamma, hoặc các phần của chúng.

Sẽ còn hiểu rõ là phân tử gắn kết kháng nguyên (*ví dụ*, một hoặc nhiều scFv) được biến đổi di truyền sao cho nó nằm ở phần ngoại bào của phân tử/cấu trúc, sao cho nó có khả năng nhận biết và gắn kết với đích hoặc các đích của nó.

Miền ngoại bào. Miền ngoại bào cụ thể sử dụng theo sáng chế này có thể thu được từ (*tức là*, chứa) tất cả hoặc một số CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1), protein kích thích

đồng thời tế bào T cảm ứng (ICOS), kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1, CDl-la/CD18), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm 1, protein thụ thể TNF, protein globulin miễn dịch, thụ thể xytokin, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu (protein SLAM), thụ thể hoạt hóa tế bào NK, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl la, LFA-1, ITGAM, CDl lb, ITGAX, CDl lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử mà gắn kết đặc hiệu với CD83, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Miền ngoại bào có thể thu được từ nguồn tự nhiên hoặc từ tổng hợp.

Miền ngoại bào thường chứa phần bản lề, đôi khi chỉ vùng "đệm". Nhiều bản lề có thể được sử dụng theo sáng chế, bao gồm phần hoặc dẫn xuất của phân tử được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án nhất định, vùng bản lề chứa trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự axit amin miền ngoại bào được nêu trong bản mô tả này.

Theo một số phương án nhất định, vùng bản lề chứa trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự axit amin nucleotit ngoại bào được nêu trong bản mô tả này.

Miền xuyên màng.

CAR có thể được thiết kế với miền xuyên màng mà được dung hợp vào miền ngoại bào của CAR. Nó tương tự có thể được dung hợp vào miền nội bào của CAR. Trong một số trường hợp, miền xuyên màng có thể được chọn hoặc cải biến bằng cách thay thế axit amin để tránh việc gắn kết của miền này với miền xuyên màng của các protein màng bề mặt giống hoặc khác nhau để làm giảm thiểu tương tác với các thành phần khác của phức hợp thụ thể. Miền xuyên màng có thể thu được từ nguồn tự nhiên hoặc tổng hợp. Khi nguồn là tự nhiên, miền có thể thu được từ protein gắn kết màng hoặc xuyên màng bất kỳ. Vùng xuyên màng cụ thể sử dụng theo sáng chế này có thể thu được từ (chứa, hoặc tương ứng với) CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1), protein kích thích đồng thời tế bào T cảm ứng (ICOS), kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1, CDl-la/CD18), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm 1, protein thụ thể TNF, protein globulin miễn dịch, thụ thể xytokin, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu (protein SLAM), thụ thể hoạt hóa tế bào NK, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl la, LFA-1, ITGAM, CDl lb, ITGAX, CDl lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử mà gắn kết đặc hiệu với CD83, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Tùy chọn, trình tự liên kết ngắn có thể tạo ra các liên kết giữa bất kỳ hoặc một số miền ngoại bào, xuyên màng, và nội bào của CAR.

Theo các phương án khác, miền xuyên màng ở CAR theo sáng chế là miền xuyên màng CD8. Theo một phương án, miền xuyên màng CD8 chứa phần xuyên màng của trình tự axit nucleic của SEQ ID NO: 13. Theo phương án khác, miền xuyên màng CD8

chứa trình tự axit nucleic mã hóa trình tự axit amin xuyên màng nằm trong SEQ ID NO: 14.

Theo một số phương án nhất định, miền xuyên màng trong CAR theo sáng chế là miền xuyên màng CD28. Theo một phương án, miền xuyên màng CD28 chứa trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 5. Theo một phương án, miền xuyên màng CD28 chứa trình tự axit nucleic mã hóa trình tự axit amin SEQ ID NO: 6. Theo phương án khác, miền xuyên màng CD28 chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:6.

Miền nội bào (Bào tương). Miền nội bào (bào tương) của tế bào T được thao tác di truyền theo sáng chế có thể hoạt hóa ít nhất một trong các chức năng hiệu ứng thông thường của tế bào miễn dịch. Chức năng hiệu ứng của tế bào T, ví dụ, có thể dùng để chỉ hoạt tính tiêu tế bào hoặc hoạt tính trợ giúp bao gồm tiết xytokin.

Sẽ hiểu rõ là các phân tử nội bào thích hợp bao gồm (*tức là*, chứa), nhưng không hạn chế ở miền truyền tín hiệu thu được từ (hoặc tương ứng với) CD28, CD28T, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1), protein kích thích đồng thời tế bào T cảm ứng (ICOS), kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1, CDl-la/CD18), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm 1, protein thụ thể TNF, protein globulin miễn dịch, thụ thể xytokin, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu (protein SLAM), thụ thể hoạt hóa tế bào NK, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDl ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CDl la, LFA-1, ITGAM, CDl lb, ITGAX, CDl lc, ITGBl, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, phối tử mà gắn kết đặc hiệu với CD83, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, miền nội bào/bào tương của CAR có thể được thiết kế để chính nó chứa miền CD3 zeta hoặc kết hợp với (các) miền nội bào mong muốn bất kỳ khác hữu ích trong phạm vi của CAR theo sáng chế. Ví dụ, miền nội bào của CAR có thể chứa phần chuỗi CD3 zeta và một phần phân tử truyền tín hiệu kích thích đồng thời. Các trình tự truyền tín hiệu nội bào trong phần tín hiệu nội bào của CAR theo sáng chế có thể được liên kết với nhau theo thứ tự ngẫu nhiên hoặc thứ tự cụ thể.

Theo phương án được ưu tiên khác, miền nội bào được thiết kế để chứa miền hoạt hóa của CD3 zeta và miền truyền tín hiệu của CD28. Theo phương án khác, miền nội bào được thiết kế để chứa miền hoạt hóa của CD3 zeta và miền truyền tín hiệu của 4-1BB. Theo phương án khác, miền nội bào ở CAR được thiết kế để chứa một phần CD28 và CD3 zeta, trong đó CD28 nội bào chứa trình tự axit nucleic được nêu ở SEQ ID NO: 7 và trình tự axit amin được nêu ở SEQ ID NO. 8. Trình tự axit nucleic CD3 zeta được nêu ở SEQ ID NO: 9, và trình tự axit amin được nêu ở SEQ ID NO. 8.

Sẽ hiểu rõ là một định hướng được ưu tiên của CAR theo sáng chế chứa phân tử gắn kết kháng nguyên (như scFv) song song với miền ngoại bào và/hoặc bản lề, miền kích thích đồng thời, và miền hoạt hóa. Sẽ còn hiểu rõ là nhiều miền có thể được sử dụng song song.

Theo một số phương án, axit nucleic phân lập được tạo ra chứa gen khởi đầu được liên kết điều khiển với polynucleotit đầu tiên mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên, ít nhất một phân tử kích thích đồng thời, và miền hoạt hóa. Theo một số phương án, cấu trúc axit nucleic nằm trong một vectơ virut. Theo một số phương án, vectơ virut này được được chọn từ nhóm bao gồm vectơ retrovirut, vectơ virut bệnh bạch cầu ở chuột, vectơ SFG, vectơ adenovirut, vectơ lentivirut, vectơ liên hợp với adenovirut (AAV- adeno-associated virus), vectơ virut Herpes, và vectơ virut vaccinia. Theo một số phương án, axit nucleic nằm trong plasmit.

Theo một số phương án, tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền là tế bào T, tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL), tế bào NK, tế bào biểu hiện TCR, tế bào tua, hoặc tế bào NK-T. Theo một số phương án, tế bào này thu được hoặc điều chế được từ máu ngoại vi. Theo một số phương án, tế bào này thu được hoặc điều chế được từ tế bào bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi (PBMC). Theo một số phương án, tế bào này thu được hoặc điều chế được từ tủy xương. Theo một số phương án, tế bào thu được hoặc điều chế

được từ máu dây rốn. Theo một số phương án, tế bào là tế bào của người. Theo một số phương án, tế bào được chuyển nạp hoặc được tải nạp bởi vectơ axit nucleic bằng phương pháp được chọn từ nhóm bao gồm phương pháp điện di thẩm thấu, kỹ thuật đục lỗ bằng sóng âm, phương pháp phân phối hạt sinh học (ví dụ, súng bắn gen), chuyển nạp lipit, chuyển nạp polyme, hạt nano, hoặc polyplex.

Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên dạng khảm được biểu hiện trong tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền mà bao gồm axit nucleic theo sáng chế. Các thụ thể kháng nguyên dạng khảm theo sáng chế có thể bao gồm, theo một số phương án, (i) phân tử gắn kết kháng nguyên (như scFv), (ii) vùng xuyên màng, và (iii) phân tử hoặc vùng hoạt hóa tế bào T.

Được hiểu rõ thêm là bất kỳ khía cạnh được mô tả trong bản mô tả này với cách diễn đạt "chứa," khía cạnh tương ứng khác được mô tả về "bao gồm" và/hoặc "bao gồm chủ yếu là" cũng được đề xuất.

Ngoài ra, thuật ngữ "khoảng" hoặc "chứa chủ yếu là" dùng để chỉ giá trị hoặc chế phẩm mà nằm trong khoảng sai số chấp nhận được đối với giá trị hoặc chế phẩm cụ thể như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, sẽ phụ thuộc một phần vào giá trị hoặc chế phẩm được đo hoặc được xác định như thế nào, *tức là*, giới hạn của hệ thống đo. Ví dụ, "khoảng" hoặc "chứa chủ yếu là" có thể có nghĩa là độ lệch tiêu chuẩn nằm trong 1 hoặc nhiều hơn 1 với mỗi thực hiện trong lĩnh vực. Theo cách khác, "khoảng" hoặc "chứa chủ yếu là" có thể có nghĩa là khoảng lên đến 10% (*tức là,* ±10%). Ví dụ, khoảng 3mg có thể bao gồm số bất kỳ giữa 2,7 mg và 3,3 mg (cho 10%). Ngoài ra, cụ thể là với hệ thống hoặc quy trình sinh học, thuật ngữ có thể có nghĩa là lên đến yêu cầu độ lớn hoặc lên đến 5 lần của giá trị. Khi giá trị hoặc chế phẩm cụ thể được đề xuất trong phần mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ, trừ khi được quy định khác, nghĩa của "khoảng" hoặc "chứa chủ yếu là" nên cho rằng nằm trong khoảng sai số chấp nhận được đối với giá trị hoặc chế phẩm cụ thể đó.

Phân tử gắn kết kháng nguyên

Phân tử gắn kết kháng nguyên nằm trong phạm vi của sáng chế. "Phân tử gắn kết kháng nguyên" như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là protein bất kỳ mà gắn kết kháng nguyên đích được mô tả. Trong bản mô tả này, kháng nguyên đích được mô tả là protein CLL-1 hoặc mảnh của chúng. Phân tử gắn kết kháng nguyên bao gồm,

nhưng không giới hạn ở kháng thể và các phần gắn kết của nó, như mảnh có chức năng miễn dịch. Kháng thể peptit (*tức là*, các phân tử dung hợp Fc chứa các miền gắn kết peptit) là ví dụ khác về phân tử gắn kết kháng nguyên thích hợp.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên chứa:

(a) vùng quyết định bổ sung (CDR) 1 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin $GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 134), trong đó X_2 là G, F, hoặc Y; X_3 là S hoặc T; X_4 là I, F, hoặc L; X_5 là S hoặc T; X_6 không có mặt hoặc là S; X_7 không có mặt hoặc là G; X_8 không có mặt hoặc là E hoặc G; và X_9 là F, L, hoặc Y;

(b) vùng quyết định bổ sung (CDR) 2 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) chứa trình tự axit amin $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 135), trong đó X_1 là D, H, S, hoặc Y; X_2 là H, P, hoặc Y; X_3 là D, E, hoặc S; X_4 là D hoặc G; X_5 là G hoặc S; và X_6 không có mặt D hoặc E;

(c) vùng quyết định bổ sung (CDR) 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH), chứa trình tự axit amin $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}DY$ (SEQ ID NO: 136), trong đó X_1 là E hoặc L; X_2 là R, S, hoặc V; X_3 là R hoặc Y; X_4 là C, G, hoặc S; X_5 không có mặt hoặc là G hoặc I; X_6 không có mặt hoặc là G; X_7 không có mặt hoặc là D; X_8 không có mặt hoặc là C; X_9 không có mặt hoặc là W hoặc Y; X_{10} không có mặt hoặc là P hoặc S; X_{11} không có mặt hoặc là G hoặc Y; và X_{12} là F hoặc R;

(d) CDR1 vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin $X_1ASQX_5X_6X_7X_8X_9LX_{11}$ (SEQ ID NO: 137), trong đó X_1 là Q hoặc R; X_5 là D hoặc S; X_6 là I hoặc V; X_7 là N hoặc S; X_8 là N hoặc S; X_9 là F, L, hoặc Y; và X_{11} là N hoặc T;

(e) CDR2 vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin $X_1ASX_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 138), trong đó X_1 là D hoặc G; X_4 là N, S, hoặc T; X_5 là L hoặc R; X_6 là A, E, hoặc K; và X_7 là S hoặc T; và/hoặc

(f) CDR3 vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) chứa trình tự axit amin $QQX_3X_4X_5X_6PX_8T$ (SEQ ID NO: 139), trong đó X_3 là S hoặc Y; X_4 là D, G, hoặc Y; X_5 là N, S, hoặc T; X_6 là L, T, hoặc Y; và X_8 là F hoặc I.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên chứa ít nhất một trong số: (a) CDR1 chuỗi nặng biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn

từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 17, 51, 73, 95, 5, và 97; (b) CDR2 chuỗi nặng biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO 18, 52, 74, 96; (c) CDR3 chuỗi nặng biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO SEQ ID NO: 19, 53, 75, và 97; (d) CDR1 chuỗi nhẹ biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 22, 56, 78, và 100; (e) CDR2 chuỗi nhẹ biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO. 23, 57, 79, và 101; (f) CDR3 chuỗi nhẹ biến đổi chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO. 24, 58, 80, và 102.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên (và thụ thể kháng nguyên dạng khảm chứa các phân tử này) chứa ít nhất một trong số: (a) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21; (b) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55; (c) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77; (d) vùng VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 94 và vùng VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 99; và trong đó vùng hoặc các vùng VH và VL được liên kết bằng ít nhất một trình tự liên kết. Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên (và thụ thể kháng nguyên dạng khảm chứa các phân tử này) trong đó trình tự liên kết chứa ít nhất một trong số SEQ ID NO. 130 và SEQ ID NO. 132.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên chứa chuỗi biến đổi nhẹ (V_L) CDR3 chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 24, 58, 80, và 102.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 17), CDR2 (SEQ ID NO. 18), và CDR3 (SEQ ID NO. 19) và chuỗi nhẹ phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 22), CDR2 (SEQ ID NO. 23), và CDR3 (SEQ ID NO. 24).

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 51), CDR2 (SEQ ID NO. 52), và CDR3 (SEQ ID NO. 53) và chuỗi

nhẹ phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 56), CDR2 (SEQ ID NO. 57), và CDR3 (SEQ ID NO. 58).

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 73), CDR2 (SEQ ID NO. 74), và CDR3 (SEQ ID NO. 75) và chuỗi nhẹ phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 78), CDR2 (SEQ ID NO. 79), và CDR3 (SEQ ID NO. 80).

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với CLL-1, trong đó chuỗi nặng phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 95), CDR2 (SEQ ID NO. 96), và CDR3 (SEQ ID NO. 97) và chuỗi nhẹ phân tử gắn kết kháng nguyên chứa CDR1 (SEQ ID NO. 100), CDR2 (SEQ ID NO. 101), và CDR3 (SEQ ID NO. 102).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên kháng CLL-1 mà cạnh tranh ngang với một hoặc nhiều kháng thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên của chúng được mã hóa bằng polynucleotit. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến polynucleotit phân lập mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên kháng CLL-1 của chúng mà gắn kết với cùng epitop làm một hoặc nhiều phân tử gắn kết kháng nguyên được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với kháng nguyên trên tế bào khối u. Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với kháng nguyên trên tế bào liên quan đến bệnh tăng sinh quá mức hoặc kháng nguyên virut hoặc vi khuẩn. Theo các phương án khác, phân tử gắn kết kháng nguyên là kháng thể của mảnh của chúng, bao gồm một hoặc nhiều vùng quyết định bổ sung (CDR) của chúng. Theo các phương án khác, phân tử gắn kết kháng nguyên là mảnh biến đổi chuỗi đơn (scFv).

Thuật ngữ "mảnh chức năng miễn dịch" (hoặc "mảnh") của phân tử gắn kết kháng nguyên là loại phân tử gắn kết kháng nguyên chứa một phần (không quan tâm đến phần đó thu được hoặc được tổng hợp như thế nào) của kháng thể mà thiếu ít nhất một số axit amin có mặt ở chuỗi chiều dài đầy đủ nhưng vẫn có khả năng gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên. Các mảnh này có hoạt tính sinh học trong đó chúng gắn kết với

kháng nguyên đích và có thể cạnh tranh với các phân tử gắn kết kháng nguyên khác, bao gồm kháng thể trơ, để gắn kết với epitop được nêu. Theo một số phương án, mảnh là mảnh trung hòa. Theo một số phương án, mảnh có thể phong bế hoặc giảm hoạt tính của CLL-1. Theo một khía cạnh, mảnh này sẽ giữ lại ít nhất một CDR có mặt ở chuỗi nhẹ hoặc nặng chiều dài đầy đủ, và theo một số phương án sẽ chứa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ đơn hoặc một phần của chúng. Các mảnh này có thể được sản xuất bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp, hoặc có thể được sản xuất bởi sự phân chia bằng enzym hoặc hóa học của phân tử gắn kết kháng nguyên, bao gồm kháng thể trơ.

Mảnh globulin miễn dịch chức năng miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mảnh scFv, mảnh Fab (Fab', $F(ab')_2$, và tương tự), một hoặc nhiều CDR, kháng thể đôi (miền biến đổi chuỗi nặng trên cùng polypeptit làm miền biến đổi chuỗi nhẹ, được nối qua trình tự liên kết peptit ngắn mà quá ngắn để cho phép bắt cặp giữa hai miền trên cùng chuỗi), kháng thể miền, và kháng thể đơn chuỗi. Các mảnh này có thể thu được từ nguồn động vật có vú bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở người, chuột nhắt, chuột cống, lạc đà hoặc thỏ. Như sẽ hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, phân tử gắn kết kháng nguyên có thể bao gồm thành phần không phải là protein.

Biến thể của phân tử gắn kết kháng nguyên cũng nằm trong phạm vi của sáng chế, *ví dụ*, chuỗi nhẹ biến đổi và/hoặc nặng biến đổi mà mỗi chuỗi có tỷ lệ đồng nhất ít nhất 70-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, 95-97%, 97-99%, hoặc trên 99% với trình tự axit amin của trình tự được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số trường hợp, phân tử này bao gồm ít nhất một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ, trong khi đó ở các trường hợp khác dạng biến thể chứa hai chuỗi nhẹ giống nhau và hai chuỗi nặng giống nhau (hoặc phần phụ của chúng). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có khả năng xác định biến thể thích hợp của phân tử gắn kết kháng nguyên như được nêu trong bản mô tả này sử dụng kỹ thuật đã biết. Theo một số phương án nhất định, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể nhận biết khu vực thích hợp của phân tử mà có thể được thay đổi không có hoạt tính phá hoại bởi vùng hướng đích không được tin là quan trọng đối với hoạt tính.

Theo một số phương án nhất định, cấu trúc polypeptit của phân tử gắn kết kháng nguyên dựa trên kháng thể, bao gồm lần lượt, nhưng không giới hạn ở, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể nhỏ, kháng thể miền, kháng thể tổng hợp (đôi

khi được nêu trong bản mô tả này là "chất mô phỏng kháng thể"), kháng thể dạng khảm, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể của người, dung hợp kháng thể (đôi khi được nêu trong bản mô tả này là "thể liên hợp kháng thể"), và mảnh của chúng. Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên chứa hoặc gồm avime.

Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 được dùng như một phần của CAR, TCR, hoặc tế bào miễn dịch khác. Trong tế bào miễn dịch này, phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 có thể dưới sự kiểm soát của cùng vùng gen khởi đầu, hoặc gen khởi đầu riêng. Theo một số phương án nhất định, chất protein mã hóa gen và/hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 có thể ở vectơ riêng biệt.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 cùng với chất pha loãng, chất mang, chất làm tan, chất nhũ hóa, chất bảo quản và/hoặc chất phụ trợ dược dụng. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm sẽ bao gồm nhiều hơn một phân tử gắn kết kháng nguyên khác nhau với CLL-1. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm sẽ bao gồm nhiều hơn một phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1 gắn kết nhiều hơn một epitop. Theo một số phương án, các phân tử gắn kết kháng nguyên khác nhau sẽ không cạnh tranh với nhau để gắn kết với CLL-1.

Theo các phương án khác, dược phẩm có thể được chọn để phân phối ngoài đường tiêu hóa, để xông hít, hoặc để phân phối nhờ đường tiêu hóa, như dùng qua đường miệng. Việc điều chế chế phẩm dược dụng này nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Theo một số phương án nhất định, chất đệm được sử dụng để duy trì chế phẩm ở độ pH trong cơ thể hoặc ở độ pH hơi thấp hơn, thường độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 8. Theo một số phương án nhất định, khi dự tính sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chế phẩm điều trị có thể ở dạng không có chất gây sốt, dung dịch chứa nước chấp nhận được ngoài đường tiêu hóa chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mong muốn với CLL-1, có hoặc không có chất điều trị bổ sung, trong vật truyền dược dụng. Theo một số phương án nhất định, vật truyền để tiêm ngoài đường tiêu hóa là nước cất vô trùng trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1, có hoặc không có ít nhất một chất điều trị bổ sung, được điều chế dưới dạng dung dịch vô trùng, đẳng trương, thực sự được bảo quản. Theo một số phương án nhất định, việc điều chế có thể gồm chế phẩm của phân tử mong muốn với hợp chất polyme (như axit polylactic hoặc

axit polyglycolic), hạt hoặc liposom mà có thể tạo ra việc giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài của sản phẩm mà sau đó có thể được phân phối bằng cách tiêm dưới da giải phóng chậm. Theo một số phương án nhất định, dụng cụ phân phối dược chất cấy được có thể được sử dụng để đưa phân tử mong muốn vào.

Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên được sử dụng làm dụng cụ chẩn đoán hoặc xác nhận. Phân tử gắn kết kháng nguyên có thể được sử dụng để thử nghiệm lượng CLL-1 có mặt ở mẫu và/hoặc đối tượng. Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên chẩn đoán không trung hòa. Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng hoặc tạo ra trong bộ kit thử nghiệm và/hoặc phương pháp phát hiện CLL-1 ở mô hoặc tế bào động vật có vú để sàng lọc/chẩn đoán bệnh hoặc rối loạn được kết hợp với thay đổi về mức CLL-1. Bộ kit có thể chứa phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết CLL-1, cùng với phương tiện để chỉ báo sự gắn kết của phân tử gắn kết kháng nguyên với CLL-1, nếu có, và mức protein CLL-1 tùy ý.

Phân tử gắn kết kháng nguyên sẽ được hiểu rõ thêm khi xem định nghĩa và phần mô tả sau đây.

Vùng "Fc" chứa hai mảnh chuỗi nặng chứa miền CH1 và CH2 của kháng thể. Hai mảnh chuỗi nặng được giữ cùng nhau bởi hai hoặc nhiều liên kết disulfua và bởi tương tác kỵ nước của các miền CH3.

"Mảnh Fab" chứa một chuỗi nhẹ và CH1 và vùng biến đổi của một chuỗi nặng. Chuỗi nặng của phân tử Fab không thể tạo ra liên kết disulfua với phân tử chuỗi nặng khác. "Mảnh Fab'" chứa một chuỗi nhẹ và một phần của một chuỗi nặng mà chứa miền VH và miền CH1 và cả vùng nằm giữa miền CH1 và CH2, sao cho liên kết disulfua liên chuỗi có thể được tạo ra giữa hai chuỗi nặng của hai mảnh Fab' để tạo ra phân tử $F(ab')_2$. "Mảnh $F(ab')_2$" chứa hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng chứa một phần vùng không đổi nằm giữa miền CH1 và CH2, sao cho liên kết disulfua liên chuỗi được tạo ra giữa hai chuỗi nặng. Vì vậy mảnh $F(ab')_2$ được hình thành từ hai mảnh Fab' được giữ cùng nhau bởi liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng.

"Vùng Fv" chứa vùng biến đổi từ cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, nhưng thiếu vùng không đổi.

"Mảnh biến đổi chuỗi đơn" ("scFv", còn được gọi là "kháng thể chuỗi đơn") để chỉ phân tử Fv trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đã được nối bằng trình tự liên kết linh hoạt để tạo ra chuỗi polypeptit đơn, tạo ra vùng gắn kết kháng nguyên. Xem đơn PCT WO88/01649 và Patent Mỹ số 4,946,778 và 5,260,203, các bản mô tả của chúng được kết hợp toàn bộ bằng cách tham chiếu.

"Phân tử gắn kết kháng nguyên hóa trị hai" chứa hai vị trí gắn kết kháng nguyên. Trong một số trường hợp, hai vị trí gắn kết này có cùng độ đặc hiệu kháng nguyên. Phân tử gắn kết kháng nguyên hóa trị hai có thể có hai đặc hiệu. "Phân tử gắn kết kháng nguyên nhiều đặc hiệu" là phân tử hướng đích nhiều hơn một kháng nguyên hoặc epitop. Phân tử gắn kết kháng nguyên "hai đặc hiệu," "đặc hiệu kép" hoặc "hai chức năng" là phân tử gắn kết kháng nguyên dạng lai hoặc kháng thể dạng lai, một cách tương ứng, có hai vị trí gắn kết kháng nguyên khác nhau. Hai vị trí gắn kết này của phân tử gắn kết kháng nguyên hai đặc hiệu sẽ gắn kết với hai epitop khác nhau, mà có thể nằm trên các đích protein giống nhau hoặc khác nhau.

Phân tử gắn kết kháng nguyên được nêu rằng "gắn kết đặc hiệu" kháng nguyên đích của nó khi hằng số phân ly (K_d) bằng ~$1x10^{-7}$M. Phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu kháng nguyên với "ái lực cao" khi K_d bằng 1-$5x10^{-9}$M, và với "ái lực rất cao" khi K_d bằng 1-$5x10^{-10}$M. Theo một phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên có K_d bằng 10^{-9}M. Theo một phương án, tốc độ phân ly bằng <$1x10^{-5}$. Theo các phương án khác, phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với CLL-1 ở người với K_d nằm trong khoảng từ 10^{-7}M đến 10^{-13}M, và theo các phương án khác nữa, phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với K_d 1,0-$5x10^{-10}$.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên theo sáng chế gắn kết đặc hiệu CLL-1 (ví dụ, hCLL-1). Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên theo sáng chế gắn kết CLL-1 ở người với K_D thấp hơn 1 x 10^{-6}M, thấp hơn 1 x 10^{-7}M, thấp hơn 1 x 10^{-8}M, hoặc thấp hơn 1 x 10^{-9}M. Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết CLL-1 ở người với K_D thấp hơn 1 x 10^{-7}M. Theo một phương án khác, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết CLL-1 ở người với K_D thấp hơn 1 x 10^{-8}M. Theo một số phương án, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết CLL-1 ở người với K_D bằng khoảng 1 x 10^{-7}M,

khoảng 2 x 10^{-7}M, khoảng 3 x 10^{-7}M, khoảng 4 x 10^{-7}M, khoảng 5 x 10^{-7}M, khoảng 6 x 10^{-7}M, khoảng 7 x 10^{-7}M, khoảng 8 x 10^{-7}M, khoảng 9 x 10^{-7}M, khoảng 1 x 10^{-8}M, khoảng 2 x 10^{-8}M, khoảng 3 x 10^{-8}M, khoảng 4 x 10^{-8}M, khoảng 5 x 10^{-8}M, khoảng 6 x 10^{-8}M, khoảng 7 x 10^{-8}M, khoảng 8 x 10^{-8}M, khoảng 9 x 10^{-8}M, khoảng 1 x 10^{-9}M, khoảng 2 x 10^{-9}M, khoảng 3 x 10^{-9}M, khoảng 4 x 10^{-9}M, khoảng 5 x 10^{-9}M, khoảng 6 x 10^{-9}M, khoảng 7 x 10^{-9}M, khoảng 8 x 10^{-9}M, khoảng 9 x 10^{-9}M, khoảng 1 x 10^{-10}M, hoặc khoảng 5 x 10^{-10}M. Theo một số phương án nhất định, K_D được tính dưới dạng thương số của k_{off}/k_{on}, và k_{on} và k_{off} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hóa trị một, như mảnh Fab, như được đo bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt BIAcore®. Theo các phương án khác, K_D được tính dưới dạng thương số của k_{off}/k_{on}, và k_{on} và k_{off} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hóa trị hai, như mảnh Fab, như được đo bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt BIAcore®.

Theo các phương án khác, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết CLL-1-Fc ở người với K_D thấp hơn 1 x 10^{-9}M, thấp hơn 3 x 10^{-9}M, thấp hơn 5 x 10^{-9}M, thấp hơn 1 x 10^{-10}M, thấp hơn 3 x 10^{-10}M, hoặc thấp hơn 5 x 10^{-10}M. Theo các phương án khác, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết cyno CLL-1-Fc với K_D thấp hơn 1 x 10^{-5}M, thấp hơn 1 x 10^{-6}M, thấp hơn 1 x 10^{-7}M, thấp hơn 1 x 10^{-8}M, thấp hơn 1 x 10^{-9}M, hoặc thấp hơn 1 x 10^{-10}M.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết CLL-1 ở người với tốc độ kết hợp (k_{on}) thấp hơn 1 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 2 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 3 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 4 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 5 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 6 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 7 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 8 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 9 x 10^{-4} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 1 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 2 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 3 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 4 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 5 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 6 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 7 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 8 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 9 x 10^{-5} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 1 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 2 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 3 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 4 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 5 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 6 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 7 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 8 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, thấp hơn 9 x 10^{-6} M^{-1} s^{-1}, hoặc thấp hơn 1 x 10^{-7} M^{-1} s^{-1}. Theo một số phương án nhất định, k_{on} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hóa trị một, như mảnh Fab, như được đo bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt

BIAcore®. Theo các phương án khác, k_{on} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hóa trị hai như được đo bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt BIAcore®.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CLL-1 hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết CLL-1 ở người với tốc độ phân ly (k_{off}) thấp hơn 1 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 2 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 3 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 4 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 5 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 6 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 7 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 8 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 9 x 10^{-2} s^{-1}, thấp hơn 1 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 2 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 3 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 4 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 5 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 6 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 7 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 8 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 9 x 10^{-3} s^{-1}, thấp hơn 1 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 2 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 3 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 4 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 5 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 6 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 7 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 8 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 9 x 10^{-4} s^{-1}, thấp hơn 1 x 10^{-4} s^{-1}, hoặc thấp hơn 5 x 10^{-4} s^{-1}. Theo một số phương án nhất định, k_{off} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hóa trị một, như mảnh Fab, như được đo bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt BIAcore®. Theo các phương án khác, k_{off} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hóa trị hai như được đo bằng, ví dụ, công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt BIAcore®.

Phân tử gắn kết kháng nguyên được nêu rằng "có chọn lọc" khi nó gắn kết với một đích chặt hơn so với khi nó gắn kết với đích thứ hai.

Thuật ngữ "kháng thể" dùng để chỉ globulin miễn dịch trơ thuộc isotyp bất kỳ, hoặc mảnh của nó mà có thể cạnh tranh với kháng thể trơ để gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên đích, và bao gồm, ví dụ, kháng thể dạng khảm, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể của người đầy đủ, và kháng thể hai đặc hiệu. "Kháng thể" là một loại của phân tử gắn kết kháng nguyên như được định nghĩa trong bản mô tả này. Kháng thể trơ thường chứa ít nhất hai chuỗi nặng độ dài đầy đủ và hai chuỗi nhẹ độ dài đầy đủ, nhưng trong một số trường hợp có thể bao gồm ít chuỗi hơn như các kháng thể có trong tự nhiên ở lạc đà mà có thể chỉ chứa các chuỗi nặng. Kháng thể có thể thu được chỉ từ một nguồn đơn lẻ, hoặc có thể ở dạng khảm, tức là, các phần khác nhau của kháng thể có thể thu được từ hai kháng thể khác nhau như được mô tả thêm dưới đây. Phân tử gắn kết kháng nguyên, kháng thể, hoặc mảnh gắn kết có thể được sản sinh ra trong tế bào lai, bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp, hoặc bằng kỹ thuật phân tách bằng enzym hoặc phân tách hóa học của kháng thể trơ. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "kháng thể" bao gồm, ngoài kháng thể chứa hai chuỗi nặng độ dài đầy đủ và hai chuỗi nhẹ độ dài đầy đủ,

các dẫn xuất, biến thể, mảnh, và mutein của chúng, các ví dụ về chúng được mô tả dưới đây. Ngoài ra, trừ khi được loại trừ một cách rõ ràng, kháng thể lần lượt bao gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể hai đặc hiệu, kháng thể nhỏ, kháng thể miền, kháng thể tổng hợp (đôi khi được nêu trong bản mô tả này là "chất mô phỏng kháng thể"), kháng thể dạng khảm, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể của người, thể dung hợp kháng thể (đôi khi được nêu trong bản mô tả này là "thể liên hợp kháng thể") và các mảnh của chúng.

Vùng biến đổi thường có cùng một cấu trúc tổng quát của vùng khung làm việc (FR) bảo toàn tương ứng được nối bởi 3 vùng siêu biến (tức là, "CDR"). CDR từ hai chuỗi của từng cặp thường được sắp xếp thẳng hàng bởi các vùng khung làm việc, mà có thể tạo ra gắn kết với epitop đặc hiệu. Từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, cả vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng thường chứa các miền FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 và FR4. Theo quy ước, các vùng CDR trong chuỗi nặng thường được đề cập đến là HC CDR1, CDR2, và CDR3. Các vùng CDR trong chuỗi nhẹ thường được đề cập đến là LC CDR1, CDR2, và CDR3. Việc chỉ định các axit amin vào mỗi miền thường là theo định nghĩa của Kabat, Chothia, hoặc định nghĩa AbM.

Thuật ngữ "đánh số Kabat" và các thuật ngữ tương tự được nhận ra trong lĩnh vực này và dùng để chỉ hệ thống đánh số các gốc axit amin trong vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể, hoặc phần gắn kết kháng nguyên của chúng. Theo một số khía cạnh nhất định, các CDR của kháng thể có thể được xác định theo hệ thống đánh số Kabat (xem, ví dụ, Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391 and Kabat EA *et al.,* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). Bằng cách sử dụng hệ thống đánh số Kabat, các CDR trong phân tử chuỗi nặng của kháng thể thường có mặt ở vị trí axit amin từ 31 đến 35, mà tùy ý có thể bao gồm một hoặc hai axit amin bổ sung, sau 35 (được nêu trong sơ đồ đánh số Kabat dưới dạng 35A và 35B) (CDR1), vị trí axit amin từ 50 đến 65 (CDR2), và vị trí axit amin từ 95 đến 102 (CDR3). Bằng cách sử dụng hệ thống đánh số Kabat, các CDR trong phân tử chuỗi nhẹ của kháng thể thường có mặt ở vị trí axit amin từ 24 đến 34 (CDR1), vị trí axit amin từ 50 đến 56 (CDR2), và vị trí axit amin từ 89 đến 97 (CDR3). Theo một phương án cụ thể, các CDR

của kháng thể được mô tả trong bản mô tả này đã được xác định theo sơ đồ đánh số Kabat.

Theo một số khía cạnh nhất định, các CDR của kháng thể có thể được xác định theo sơ đồ đánh số Chothia, để chỉ vị trí của vòng cấu trúc globulin miễn dịch (xem, ví dụ, Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B *et al.,* (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C *et al.,* (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A *et al.,* (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; và Patent Mỹ số 7,709,226). Thông thường, khi sử dụng quy ước đánh số Kabat, vòng Chothia CDR-H1 có mặt ở axit amin chuỗi nặng từ 26 đến 32, 33, hoặc 34, vòng Chothia CDR-H2 có mặt ở axit amin chuỗi nặng từ 52 đến 56, và vòng Chothia CDR-H3 có mặt ở axit amin chuỗi nặng từ 95 đến 102, trong khi vòng Chothia CDR-L1 có mặt ở axit amin chuỗi nhẹ từ 24 đến 34, vòng Chothia CDR-L2 có mặt ở axit amin chuỗi nhẹ từ 50 đến 56, và vòng Chothia CDR-L3 có mặt ở axit amin chuỗi nhẹ từ 89 đến 97. Đầu của vòng Chothia CDR-HI khi được đánh số bằng cách sử dụng quy ước đánh số Kabat thay đổi giữa H32 và H34 phụ thuộc vào độ dài của vòng (điều này là do sơ đồ đánh số Kabat đặt các cải biến xen vào ở H35A và H35B; nếu cả 35A lẫn 35B đều không có mặt, các đầu của vòng ở 32; nếu chỉ 35A có mặt, các đầu của vòng ở 33; nếu cả 35A và 35B đều có mặt, các đầu của vòng ở 34).

Theo một phương án cụ thể, các CDR của kháng thể được mô tả trong bản mô tả này đã được xác định theo sơ đồ đánh số Chothia.

Một số định nghĩa của CDR thường được sử dụng: đánh số Kabat, đánh số Chothia, đánh số AbM, hoặc đánh số tiếp xúc. Định nghĩa AbM là sự thỏa hiệp giữa hai định nghĩa được sử dụng bằng phần mềm tạo mô hình kháng thể AbM của Oxford Molecular. Định nghĩa tiếp xúc là dựa trên sự phân tích các cấu trúc tinh thể phức tạp có sẵn.

Bảng 2: đánh số CDR

Vòng	Kabat	AbM	Chothia	Tiếp xúc
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96

H1	H31--H35B (Đánh số Kabat)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
H1	H31--H35 (Đánh số Chothia)	H26--H35	H26--H32	H30--H35
H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chuỗi nặng" khi được sử dụng tham chiếu đến kháng thể có thể dùng để chỉ loại riêng biệt bất kỳ, ví dụ, alpha (α), delta (δ), epsilon (ε), gamma (γ) và mu (μ), dựa trên trình tự axit amin của các miền hằng định, tạo ra nhóm IgA, IgD, IgE, IgG và IgM của kháng thể, một cách tương ứng, bao gồm các nhóm nhỏ của IgG, ví dụ, IgG_1, IgG_2, IgG_3 và IgG_4.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chuỗi nhẹ" khi được sử dụng tham chiếu đến kháng thể có thể dùng để chỉ loại riêng biệt bất kỳ, ví dụ, kappa (κ) hoặc lambda (λ) dựa trên trình tự axit amin của miền hằng định. Các trình tự axit amin chuỗi nhẹ đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Theo các phương án cụ thể, chuỗi nhẹ là chuỗi nhẹ ở người.

Thuật ngữ "vùng biến đổi" hoặc "miền biến đổi" dùng để chỉ một phần của chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể, thường bao gồm khoảng 120 đến 130 axit amin đầu tận cùng amin trong chuỗi nặng và khoảng 100 đến 110 axit amin đầu tận cùng amin trong chuỗi nhẹ. Vùng biến đổi của kháng thể thường xác định độ đặc hiệu của kháng thể cụ thể đối với đích của nó.

Độ biến đổi không được phân bố đồng đều trong cả các miền biến đổi của kháng thể hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên; nó tập trung ở miền con của từng vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Các miền con được gọi là "vùng siêu biến" hoặc "vùng quyết định tính bổ sung" (CDR) như còn được mô tả thêm trong bản mô tả này. Các phần được bảo toàn nhiều hơn (tức là, không siêu biến) của miền biến đổi được gọi là vùng "khung làm việc" (FRM hoặc FR) và tạo ra giàn khung cho sáu CDR trong không gian ba chiều để tạo ra bề mặt gắn kết kháng nguyên. Mỗi miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trong tự nhiên chứa bốn vùng FRM (FR1, FR2, FR3, và FR4), chấp nhận ở mức độ lớn cấu hình tấm β, được nối bởi ba vùng siêu biến, tạo ra các vòng nối, và trong một số trường hợp tạo ra một phần của, cấu trúc tấm β. Các vùng siêu biến trong từng chuỗi được giữ cùng ở phạm vi gần với FRM và, với các vùng siêu biến từ chuỗi khác, góp

phần tạo ra vị trí gắn kết kháng nguyên (xem Kabat *et al.*, được mô tả thêm trong bản mô tả này.

Thông thường, các CDR từ cấu trúc vòng có thể được phân loại dưới dạng cấu trúc chính tắc. Thuật ngữ "cấu trúc chính tắc" dùng để chỉ cấu dạng chuỗi chính mà được nhận bởi vòng gắn kết kháng nguyên (CDR). Từ các nghiên cứu cấu trúc so sánh, đã phát hiện ra rằng năm trong sáu vòng gắn kết kháng nguyên chỉ có danh mục hạn chế của các cấu dạng có sẵn. Mỗi cấu trúc chính tắc có thể được đặc trưng bởi góc xoắn của mạch chính polypeptit. Do đó, các vòng tương ứng giữa các kháng thể có thể có cấu trúc ba chiều rất tương tự, bất chấp độ biến đổi trình tự axit amin cao trong hầu hết các phần của vòng (Chothia and Lesk, J. MoI. Biol., 1987, 196: 901; Chothia *et al.*, Nature, 1989, 342: 877; Martin and Thornton, J. MoI. Biol, 1996, 263: 800). Ngoài ra, có mối liên hệ giữa cấu trúc vòng được chấp nhận và các trình tự axit amin bao quanh nó. Cấu dạng của nhóm chính tắc cụ thể được xác định bằng độ dài của vòng và các gốc axit amin nằm ở vị trí chủ chốt trong vòng, cũng như trong khung làm việc bảo toàn (tức là, bên ngoài của vòng). Do đó, việc chỉ định vào nhóm chính tắc cụ thể có thể được thực hiện dựa trên sự có mặt của các gốc axit amin chủ chốt này.

Thuật ngữ "cấu trúc chính tắc" cũng có thể bao gồm các cân nhắc đối với trình tự thẳng của kháng thể, ví dụ, như được phân chia mục lục theo Kabat (Kabat *et al.*, trong bản mô tả này). Sơ đồ (hệ thống) đánh số Kabat là tiêu chuẩn được chấp nhận rộng rãi để đánh số các gốc axit amin của miền biến đổi của kháng thể theo cách phù hợp và là sơ đồ được ưu tiên được áp dụng theo sáng chế như còn được nêu ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này. Các cân nhắc cấu trúc bổ sung cũng có thể được sử dụng để xác định cấu trúc chính tắc của kháng thể. Ví dụ, các khác biệt không được phản ánh hoàn toàn bằng việc đánh số Kabat đó có thể được mô tả bằng hệ thống đánh số theo Chothia *et al.* và/hoặc được mô tả bằng các kỹ thuật khác, ví dụ, tinh thể học và tạo mô hình tính toán hai hoặc ba chiều. Do đó, trình tự kháng thể được nêu có thể được đặt vào nhóm chính tắc mà cho phép, trong số các trình tự khác, nhận biết các trình tự khung thích hợp (ví dụ, dựa trên mong muốn là bao gồm các cấu trúc chính tắc khác nhau trong thư viện). Việc đánh số Kabat của các trình tự axit amin của kháng thể và các cân nhắc cấu trúc như được mô tả bởi Chothia *et al.* (trong bản mô tả này) và các tài liệu liên quan của chúng để giải thích các khía cạnh chính tắc của cấu trúc kháng thể, được mô tả trong tài

liệu này. Các cấu trúc siêu phân tử và cấu hình ba chiều của các nhóm khác nhau của globulin miễn dịch là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Để có thêm thông tin về cấu trúc kháng thể, xem Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, eds. Harlow *et al.*, 1988.

CDR3 của chuỗi nhẹ và, đặc biệt là, CDR3 của chuỗi nặng có thể cấu thành các thể quyết định quan trọng nhất trong gắn kết kháng nguyên trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Trong một số cấu trúc kháng thể, CDR3 của chuỗi nặng có vẻ là cấu thành vùng tiếp xúc chính giữa kháng nguyên và kháng thể. Các sơ đồ chọn lọc *in vitro* trong đó một mình CDR3 được thay đổi có thể được sử dụng để làm thay đổi tính chất gắn kết của kháng thể hoặc xác định xem gốc nào góp phần vào gắn kết của kháng nguyên. Do đó, CDR3 thường là nguồn lớn nhất của tính đa dạng phân tử trong vị trí gắn kết kháng thể. Ví dụ, H3 có thể ngắn bằng hai gốc axit amin hoặc dài hơn 26 axit amin.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vùng không đổi" và "miền hằng định" được dùng thay thế cho nhau và có nghĩa chung trong lĩnh vực này. Vùng không đổi là phần kháng thể, ví dụ, phần đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng không liên quan trực tiếp đến khả năng gắn kết của kháng thể với kháng nguyên nhưng có thể có các chức năng tác động khác nhau, như tương tác với thụ thể Fc. Vùng không đổi của phân tử globulin miễn dịch thường có trình tự axit amin được bảo toàn hơn so với miền biến đổi globulin miễn dịch.

"Ái lực gắn kết" thường dùng để chỉ độ bền của tổng tất cả các tương tác không đồng hóa trị giữa vị trí gắn kết đơn lẻ của phân tử (ví dụ, kháng thể) và thành phần gắn kết kèm theo của nó (ví dụ, kháng nguyên). Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng trong bản mô tả này, "ái lực gắn kết" dùng để chỉ ái lực gắn kết thực chất phản ánh tương tác 1:1 giữa các thành viên của cặp gắn kết (ví dụ, kháng thể và kháng nguyên). Ái lực của phân tử X đối với thành phần Y kèm theo của nó thường có thể được biểu thị bởi hằng số phân ly (K_D). Ái lực có thể được đo và/hoặc được biểu hiện theo một số cách đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hằng số phân ly cân bằng (K_D), và hằng số kết hợp cân bằng (K_A). K_D được tính từ thương số của k_{off}/k_{on}, trong khi đó K_A được tính từ thương số của k_{on}/k_{off}. k_{on} dùng để chỉ hằng số tốc độ kết hợp của, ví dụ, kháng thể với kháng nguyên, và k_{off} dùng để chỉ hằng số tốc độ phân ly của,

ví dụ, kháng thể với kháng nguyên. k_{on} và k_{off} có thể được xác định bằng các kỹ thuật đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, như BIAcore® hoặc KinExA.

Thuật ngữ "trung hòa" dùng để chỉ phân tử gắn kết kháng nguyên, scFv, hoặc kháng thể, một cách tương ứng, mà gắn kết với phối tử và ngăn chặn hoặc làm giảm tác dụng sinh học của phối tử đó. Việc này có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách phong bế trực tiếp vị trí gắn kết trên phối tử hoặc bằng cách gắn kết với phối tử và làm thay đổi khả năng của phối tử trong việc gắn kết nhờ phương tiện gián tiếp (như các thay đổi cấu trúc hoặc thay đổi năng lượng trong phối tử). Theo một số phương án, thuật ngữ này cũng có thể chỉ phân tử gắn kết kháng nguyên mà ngăn chặn protein gắn kết với nó để không thực hiện chức năng sinh học.

Thuật ngữ "đích" hoặc "kháng nguyên" dùng để chỉ phân tử hoặc một phần của phân tử có khả năng được gắn kết bởi phân tử gắn kết kháng nguyên. Theo một số phương án nhất định, đích có thể có một hoặc nhiều epitop.

Thuật ngữ "cạnh tranh" khi được sử dụng trong ngữ cảnh về phân tử gắn kết kháng nguyên mà cạnh tranh cho cùng một epitop có nghĩa là sự cạnh tranh giữa các phân tử gắn kết kháng nguyên như được xác định bởi thử nghiệm trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể hoặc mảnh có chức năng miễn dịch của nó) đang được thử nghiệm này ngăn chặn hoặc ức chế (ví dụ, làm giảm) sự gắn kết đặc hiệu của phân tử gắn kết kháng nguyên đối chiếu với kháng nguyên. Nhiều loại thử nghiệm gắn kết cạnh tranh có thể được sử dụng để xác định nếu một phân tử gắn kết kháng nguyên cạnh tranh với một phân tử gắn kết kháng nguyên khác, ví dụ: thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) trực tiếp hoặc gián tiếp pha rắn, thử nghiệm miễn dịch (EIA) enzym trực tiếp hoặc gián tiếp pha rắn, thử nghiệm cạnh tranh kẹp giữa (Stahli *et al.*, 1983, Methods in Enzymology 9:242-253); biotin-avidin EIA trực tiếp pha rắn (Kirkland *et al.*, 1986, J. Immunol. 137:3614-3619), thử nghiệm đánh dấu trực tiếp pha rắn, thử nghiệm kẹp giữa và đánh dấu trực tiếp pha rắn (Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press); RIA đánh dấu trực tiếp pha rắn bằng cách sử dụng chất đánh dấu 1-125 (Morel *et al.*, 1988, Molec. Immunol. 25:7-15); biotin-avidin EIA trực tiếp pha rắn (Cheung, *et al.*, 1990, Virology 176:546-552); và RIA được đánh dấu trực tiếp (Moldenhauer *et al.*, 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "epitop" dùng để chỉ vùng khu biệt của kháng nguyên mà kháng thể có thể gắn kết đặc hiệu với nó. Epitop có thể là, ví dụ, các axit amin liền kề của polypeptit (epitop thẳng hoặc liền kề) hoặc epitop có thể, ví dụ, cùng có nguồn gốc từ hai hoặc nhiều vùng không liền kề của polypeptit hoặc polypeptit (epitop cấu dạng, không thẳng, gián đoạn, hoặc không liền kề). Theo một số phương án nhất định, epitop mà kháng thể gắn kết có thể được xác định bằng, ví dụ, phổ NMR, các nghiên cứu tinh thể học nhiễu xạ tia X, thử nghiệm ELISA, trao đổi hydro/deuteri kết hợp với đo phổ khối (ví dụ, đo phổ khối tia điện sắc ký lỏng), thử nghiệm quét oligo-peptit dựa trên dãy, và/hoặc vẽ sơ đồ đột biến (ví dụ, vẽ sơ đồ đột biến định hướng điểm). Đối với tinh thể học tia X, việc kết tinh có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (ví dụ, Giegé R. *et al.,* (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303). Các tinh thể kháng thể:kháng nguyên có thể được nghiên cứu bằng cách sử dụng kỹ thuật nhiễu xạ tia X đã biết rõ và có thể được sàng lọc kỹ bằng cách sử dụng phần mềm máy tính như X-PLOR (Yale University, 1992, được phân phối bởi Molecular Simulations, Inc.; xem ví dụ Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW *et al.,*; U.S. 2004/0014194), và BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P *et al.,* (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323). Các nghiên cứu về vẽ sơ đồ đột biến có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Xem, ví dụ, Champe M *et al.,* (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 and Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085 để mô tả về kỹ thuật đột biến, bao gồm kỹ thuật đột biến quét alanin.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất đánh dấu" hoặc "được đánh dấu" dùng để chỉ sự kết hợp của chất chỉ thị phát hiện được, ví dụ, bằng cách kết hợp axit amin được đánh dấu phóng xạ hoặc gắn vào polypeptit của các gốc biotin mà có thể được phát hiện bằng avidin đã chỉ thị (ví dụ, streptavidin chứa chất chỉ thị huỳnh quang hoặc hoạt tính enzym mà có thể được phát hiện bằng phương pháp quang học hoặc đo màu). Theo một số phương án nhất định, chất đánh dấu hoặc chất chỉ thị cũng

có thể là chất điều trị. Các phương pháp khác nhau để đánh dấu polypeptit và glycoprotein là đã biết trong lĩnh vực này và có thể được sử dụng.

Phương pháp điều trị

Sử dụng liệu pháp trị liệu miễn dịch nuôi, tế bào T tự nhiên có thể (i) được loại bỏ khỏi bệnh nhân, (ii) được biến đổi di truyền để biểu hiện thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) mà gắn kết với ít nhất một kháng nguyên khối u (iii) được mở rộng *ex vivo* thành tập hợp lớn hơn của các tế bào T được biến đổi di truyền, và (iv) được đưa vào lại bệnh nhân. Xem ví dụ, Patent Mỹ số 7,741,465, và 6,319,494, Eshhar *et al.* (Cancer Immunol, nêu trên); Krause *et al.* (nêu trên); Finney *et al.* (nêu trên). Sau khi các tế bào T được biến đổi di truyền được vào lại bệnh nhân, chúng điều tiết đáp ứng miễn dịch kháng các tế bào biểu hiện kháng nguyên khối u. Xem ví dụ, Krause *et al.*, J. Exp. Med., Volume 188, No. 4, 1998 (619–626). Đáp ứng miễn dịch này bao gồm sự tiết IL-2 và các xytokin khác bởi tế bào T, sự mở rộng đơn dòng của tế bào T nhận biết kháng nguyên khối u, và sự tiêu diệt đặc hiệu qua trung gian tế bào T của tế bào dương tính với đích. Xem Hombach *et al.*, Journal of Immun. 167: 6123–6131 (2001).

Thuật ngữ "tế bào lympho" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tế bào diệt tự nhiên (NK), tế bào T, hoặc tế bào B. Tế bào NK là loại tế bào lympho gây độc tế bào (độc hại cho tế bào) mà là thành phần chính của hệ miễn dịch vốn có. Tế bào NK thải loại khối u và tế bào bị nhiễm virut. Nó hoạt động nhờ quy trình chết rụng tế bào hoặc chết tế bào theo chương trình. Chúng được gọi là "tế bào diệt tự nhiên" do chúng không đòi hỏi sự hoạt hóa để tiêu diệt tế bào. Tế bào T đóng vai trò chính trong tính miễn dịch qua trung gian tế bào (không liên quan đến kháng thể). Các thụ thể tế bào T (TCR) của nó biệt hóa bản thân chúng khỏi các loại tế bào lympho khác. Tuyến ức, cơ quan chuyên hóa của hệ miễn dịch, chịu trách nhiệm chủ yếu để làm trưởng thành tế bào T. Có sáu loại tế bào T, cụ thể là: tế bào T trợ giúp (ví dụ, tế bào T CD4+), tế bào T gây độc tế bào (còn được biết đến là TC, tế bào lympho T gây độc tế bào, CTL, tế bào tiêu diệt T, tế bào T tiêu tế bào, tế bào T CD8+ hoặc tế bào T tiêu diệt), tế bào T ghi nhớ ((i) tế bào T_{SCM} ghi nhớ gốc, giống tế bào chưa qua thí nghiệm, là CD45RO−, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-selectin), CD27+, CD28+ và IL-7Rα+, nhưng chúng cũng biểu hiện các lượng lớn CD95, IL-2Rβ, CXCR3, và LFA-1, và thể hiện nhiều đặc tính chức năng riêng biệt của tế bào ghi nhớ); (ii) tế bào T_{CM} ghi nhớ trung ương biểu hiện L-

selectin và CCR7, chúng tiết ra IL-2, nhưng không tiết ra IFNγ hoặc IL-4, và tuy nhiên (iii) tế bào T_{EM} ghi nhớ tác động không biểu hiện L-selectin hoặc CCR7 nhưng sản sinh ra xytokin tác động như IFNγ và IL-4), tế bào T điều hòa (Treg, tế bào T ức chế, hoặc tế bào T điều hòa CD4+CD25+), tế bào T diệt tự nhiên (NKT) và tế bào gamma delta. Mặt khác, tế bào B đóng vai trò chủ yếu trong miễn dịch thể dịch (có liên quan đến kháng thể). Nó tạo ra kháng thể và kháng nguyên và thực hiện vai trò của tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và chuyển thành tế bào B ghi nhớ sau khi hoạt hóa bởi tương tác kháng nguyên. Ở động vật có vú, tế bào B chưa trưởng thành được tạo ra trong tủy xương, tên của nó thu được từ đó.

Thuật ngữ "được biến đổi di truyền" hoặc "thiết kế di truyền" dùng để chỉ phương pháp cải biến hệ gen của tế bào, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm mất vùng mã hóa hoặc vùng không mã hóa hoặc một phần của chúng hoặc xen vùng mã hóa hoặc một phần của chúng vào. Theo một số phương án, tế bào đã được cải biến là tế bào lympho, ví dụ, tế bào T, mà có thể thu được từ bệnh nhân hoặc đối tượng cho. Tế bào có thể được cải biến để biểu hiện cấu trúc ngoại sinh, như, ví dụ, thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR), được kết hợp vào hệ gen của tế bào.

"Đáp ứng miễn dịch" dùng để chỉ tác động của tế bào của hệ miễn dịch (ví dụ, tế bào lympho T, tế bào lympho B, tế bào diệt tự nhiên (NK), đại thực bào, tế bào ưa eozin, tế bào bón, tế bào đuôi gai và bạch cầu trung tính) và các đại phân tử dễ tan được sản sinh ra từ tế bào bất kỳ trong số các tế bào này hoặc gan (bao gồm Ab, xytokin, và thể bổ sung) mà dẫn đến sự hướng đích có chọn lọc, sự gắn kết, gây tổn hại, phá hủy, và/hoặc loại bỏ khỏi cơ thể của động vật có xương sống của các thể gây bệnh xâm lấn, tế bào hoặc mô bị nhiễm thể gây bệnh, tế bào ung thư hoặc tế bào bất thường khác, hoặc, trong các trường hợp của bệnh viêm tự miễn hoặc viêm bệnh lý, các tế bào hoặc mô bình thường ở người.

Thuật ngữ "liệu pháp trị liệu miễn dịch" dùng để chỉ việc điều trị cho đối tượng chịu đau do, hoặc có nguy cơ tiếp xúc hoặc chịu đựng sự tái phát của, bệnh bằng phương pháp bao gồm bước cảm ứng, tăng cường, ức chế hoặc nếu không thì cải biến đáp ứng miễn dịch. Các ví dụ về liệu pháp trị liệu miễn dịch bao gồm, nhưng không giới hạn ở, liệu pháp tế bào T. Liệu pháp tế bào T có thể bao gồm liệu pháp tế bào T nuôi, liệu pháp trị liệu miễn dịch tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TIL), liệu pháp tế bào tự thân, liệu

pháp tế bào tự thân được biến đổi di truyền (eACT), và cấy chuyển tế bào T dị sinh. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các phương pháp kiểm soát được bộc lộ trong bản mô tả này làm tăng cường tính hiệu quả của liệu pháp tế bào T cấy chuyển bất kỳ. Các ví dụ về liệu pháp tế bào T được mô tả trong Công bố đơn Mỹ số 2014/0154228 và 2002/0006409, Patent Mỹ số 5,728,388, và Công bố đơn quốc tế số WO 2008/081035.

Tế bào T của liệu pháp trị liệu miễn dịch có thể bắt nguồn từ nguồn bất kỳ đã được biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, tế bào T có thể được biệt hóa *in vitro* từ tập hợp tế bào gốc tạo máu, hoặc tế bào T có thể thu được từ đối tượng. Tế bào T có thể thu được từ, ví dụ, tế bào đơn nhân máu ngoại biên (PBMC), tủy xương, mô hạch bạch huyết, máu dây rốn, mô tuyến ức, mô từ vị trí lây nhiễm, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, mô lách, và khối u. Ngoài ra, tế bào T có thể thu được từ một hoặc nhiều dòng tế bào T sẵn có trong lĩnh vực này. Tế bào T cũng có thể thu được từ một đơn vị máu được thu gom từ đối tượng bằng cách sử dụng số lượng kỹ thuật bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình, như tách FICOLL™ và/hoặc tách thành phần máu. Các phương pháp khác để phân lập tế bào T đối với liệu pháp tế bào T được bộc lộ trong Công bố đơn Mỹ số 2013/0287748, được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu.

Thuật ngữ "liệu pháp tế bào tự thân được biến đổi di truyền," có thể được viết tắt là "eACT™," còn được biết đến là việc truyền tế bào nuôi, là quy trình mà các tế bào T của chính bệnh nhân được thu gom và sau đó được biến đổi di truyền để nhận dạng và hướng đích một hoặc nhiều kháng nguyên được biểu hiện trên bề mặt tế bào của một hoặc nhiều tế bào khối u đặc hiệu hoặc tế bào ác tính. Tế bào T có thể được biến đổi di truyền để biểu hiện, ví dụ, thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR). Tế bào T dương tính (+) với CAR được biến đổi di truyền để biểu hiện mảnh biến đổi chuỗi đơn (scFv) ngoại bào có độ đặc hiệu đối với kháng nguyên khối u cụ thể được liên kết với phần truyền tín hiệu nội bào chứa ít nhất một miền kích thích đồng thời và ít nhất một miền kích thích hoạt hóa. Miền kích thích đồng thời có thể thu được từ (hoặc tương ứng với), ví dụ, CD28, và miền kích thích hoạt hóa có thể thu được từ (hoặc tương ứng với) ví dụ, CD3-zeta. Theo một số phương án nhất định, CAR được thiết kế để có hai, ba, bốn, hoặc nhiều miền kích thích đồng thời.

Thuật ngữ "tự thân" dùng để chỉ vật liệu bất kỳ thu được từ cùng một cá thể mà sau đó nó được đưa vào lại. Ví dụ, phương pháp trị liệu tế bào tự thân được biến đổi di truyền (eACT™) được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bước thu gom tế bào lympho từ bệnh nhân, mà sau đó được biến đổi di truyền để biểu hiện, ví dụ, cấu trúc CAR, và sau đó được dùng ngược trở lại cho cùng bệnh nhân đó.

Thuật ngữ "dị sinh" dùng để chỉ vật liệu bất kỳ thu được từ một cá thể mà sau đó được đưa vào cá thể khác thuộc cùng loài, ví dụ, cấy chuyển tế bào T dị sinh.

Do đó, theo một số khía cạnh, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lý liên quan đến mức độ CLL-1 không mong muốn và/hoặc gia tăng ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một phân tử gắn kết kháng nguyên đã được phân lập, CAR, hoặc TCR được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các phương pháp được đề xuất để điều trị các bệnh hoặc rối loạn, bao gồm bệnh ung thư. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc tạo ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu của tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền theo sáng chế. Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T được dẫn hướng kháng tế bào hoặc các tế bào đích. Theo một số phương án, tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR), hoặc thụ thể tế bào T (TCR). Theo một số phương án, tế bào đích là tế bào khối u. Theo một số khía cạnh, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ác tính, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một phân tử gắn kết kháng nguyên đã được phân lập được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số khía cạnh, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ác tính, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu của ít nhất một tế bào miễn dịch, trong đó tế bào miễn dịch này chứa ít nhất một thụ thể kháng nguyên dạng khảm, thụ thể tế bào T, và/hoặc phân tử gắn kết kháng nguyên đã được phân lập như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa ít nhất một phân tử gắn kết kháng nguyên như được mô tả trong bản mô tả này và tá dược dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa hoạt chất bổ sung.

Phân tử gắn kết kháng nguyên, CAR, TCR, tế bào miễn dịch, và dạng tương tự theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh dòng tủy bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh bạch cầu dòng tủy (AML) cấp tính, bệnh bạch cầu tạo tủy (CML) mạn tính, bệnh bạch cầu dòng tủy ở bạch cầu đơn nhân (CMML) mạn tính, bệnh bạch cầu dòng tủy ở bạch cầu đơn nhân ở thiếu niên, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính không điển hình, bệnh bạch cầu tiền tủy bào (APL) cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào đơn nhân cấp tính, bệnh bạch cầu hồng cầu cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ cấp tính, hội chứng loạn sản tủy (MDS), rối loạn tăng sinh tủy, ung thư dòng tủy, sacom dòng tủy), ung thư tế bào đuôi gai dạng tương bào nguyên bào (BPDCN), hoặc tổ hợp của chúng. Các bệnh khác bao gồm bệnh viêm và/hoặc bệnh tự miễn như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, dị ứng, bệnh hen, bệnh Crohn, IBD, IBS, hội chứng đau xơ cơ, bệnh tế bào mast, và bệnh Celiac.

Sẽ hiểu rõ là các liều đích đối với tế bào CAR^+/ $CAR\text{-}T^+$/ TCR^+ có thể nằm trong khoảng từ $1x10^6$ đến $2x10^{10}$ tế bào/kg, tốt hơn là $2x10^6$ tế bào/kg, tốt hơn nữa. Sẽ hiểu rõ là các liều cao hơn và thấp hơn khoảng này có thể thích hợp đối với một số đối tượng nhất định, và mức liều thích hợp có thể được xác định bởi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu cần. Ngoài ra, nhiều liều tế bào có thể được đề xuất theo sáng chế.

Cũng được đề cập đến là phương pháp làm giảm kích thước của khối u ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng tế bào được biến đổi di truyền theo sáng chế, trong đó tế bào này chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm, thụ thể tế bào T, hoặc thụ thể kháng nguyên dạng khảm dựa trên thụ thể tế bào T chứa phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với kháng nguyên trên khối u. Theo một số phương án, đối tượng này có khối u rắn, hoặc bệnh máu ác tính như u lympho hoặc bệnh bạch cầu. Theo một số phương án, tế bào được biến đổi di truyền này được phân phối đến tầng khối u. Theo một số phương án, bệnh ung thư có mặt trong tủy xương của đối tượng. Theo một số phương án, tế bào được biến đổi di truyền là tế bào T tự thân. Theo một số phương án, tế bào được biến đổi di truyền là tế bào T dị sinh. Theo một số phương án, tế bào được biến đổi di truyền là tế bào T dị loại. Theo một số phương án, tế bào được biến đổi di truyền theo sáng chế được chuyển nhiễm hoặc được chuyển đổi *in vivo*. Theo các phương án khác, tế bào được biến đổi di truyền được chuyển nhiễm hoặc được chuyển

đổi *ex vivo*. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tế bào *in vitro*" dùng để chỉ tế bào bất kỳ được nuôi cấy *ex vivo*. Cụ thể, tế bào *in vitro* có thể bao gồm tế bào T.

Phương pháp này còn có thể bao gồm bước dùng một hoặc nhiều chất hóa trị. Theo một số phương án nhất định, chất hóa trị là chất hóa trị phá hủy tế bào lympho (kiểm soát sơ bộ). Các chế độ điều trị bằng kiểm soát sơ bộ có ích, cùng với các chỉ thị sinh hoc có ích khác được mô tả trong đơn Mỹ số 62/262,143 và 62/167,750 được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu. Các tài liệu này mô tả, ví dụ, phương pháp kiểm soát bệnh nhân cần sử dụng liệu pháp tế bào T bao gồm bước cho bệnh nhân này dùng các liều có ích cụ thể của xyclophosphamit (nằm trong khoảng từ 200 mg/m^2/ngày đến 2000 mg/m^2/ngày) và các liều cụ thể của fludarabin (nằm trong khoảng từ 20 mg/m^2/ngày đến 900 mg/m^2/ngày). Chế độ liều được ưu tiên liên quan đến việc điều trị bệnh nhân bao gồm bước cho bệnh nhân dùng hằng ngày xyclophosphamit với lượng khoảng 500 mg/m^2/ngày và fludarabin với lượng khoảng 60 mg/m^2/ngày trong ba ngày trước khi dùng lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của tế bào T được biến đổi di truyền cho bệnh nhân này.

Theo các phương án khác, mỗi phân tử gắn kết kháng nguyên, tế bào đã được tải nạp (hoặc nếu không thì đã biến đổi di truyền) (như CAR hoặc TCR), và chất hóa trị đều được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm chứa tế bào tác động miễn dịch biểu hiện CAR được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với số lượng chất hóa trị bất kỳ. Các ví dụ về chất hóa trị bao gồm chất alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamit (CYTOXAN™); alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphaoramit và trimetylolomelamin resume; nitơ hơi cay như clorambuxil, clornaphazin, cholophosphamit, estramustin, ifosfamit, mecloretamin, mecloretamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamit, uraxil hơi cay; nitrosure như carmustin, clozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; kháng sinh như aclaxinomysin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, bleomyxin, cactinomyxin, calicheamixin, carabixin, carminomyxin, carzinophilin, cromomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-

L-norleuxin, doxorubixin, epirubixin, esorubixin, idarubixin, macxelomyxin, mitomyxin, axit mycophenolic, nogalamyxin, olivomyxin, peplomyxin, potfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tuberxidin, ubenimex, ziNOtatin, zorubixin; chất chống chuyển hóa như metotrexat và 5-flouraxil (5-FU); chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; chất tương tự pyrimidin như anxitabin, azaxitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enoxitabin, floxuridin, 5-FU; androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; kháng adrenal như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất độn axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziquon; elformithin; eliptini axetat; etogluxit; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidamin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; axit podophylinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; PSK®; razoxan; sizofiran; spirogermanium; axit tenuazonic; triaziquon; 2, 2',2''-triclotrietylamin; uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabiNOit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxoit, ví dụ, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb) và doxetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer); clorambuxil; gemxitabin; 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; chất tương tự platin như xisplatin và carboplatin; vinblastin; platin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitomyxin C; mitoxantron; vincristin; vinorelbin; navelbin; novantron; teniposit; daunomyxin; aminopterin; xeloda; ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS2000; diflometylomithin (DMFO); dẫn xuất axit retinoic như Targretin™ (bexaroten), Panretin™, (alitretinoin); ONTAK™ (denileukin diftitox); esperamixin; capexitabin; và các muối dược dụng, axit hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên. Cũng được bao gồm trong định nghĩa này là chất kháng hormon mà tác động để điều hòa hoặc ức chế tác động hormon đến khối u như kháng estrogen bao gồm ví dụ tamoxifen, raloxifen, aromataza ức chế 4(5)-imidazol, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và toremifen (Fareston); và kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; và các muối dược dụng, axit hoặc dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên. Tổ hợp của các chất hóa trị cũng được dùng

khi thích hợp, bao gồm, nhưng không giới hạn ở CHOP, tức là, Xyclophosphamit (Cytoxan®), Doxorubixin (hydroxydoxorubixin), Vincristin (Oncovin®), và Prednison.

Theo một số phương án, chất hóa trị được dùng đồng thời hoặc trong vòng một tuần sau khi dùng tế bào được biến đổi di truyền, polypeptit, hoặc axit nucleic. Theo các phương án khác, chất hóa trị được dùng từ 1 đến 4 tuần hoặc từ 1 tuần đến 1 tháng, 1 tuần đến 2 tháng, 1 tuần đến 3 tháng, 1 tuần đến 6 tháng, 1 tuần đến 9 tháng, hoặc 1 tuần đến 12 tháng sau khi dùng tế bào được biến đổi di truyền, polypeptit, hoặc axit nucleic. Theo các phương án khác, chất hóa trị được dùng ít nhất 1 tháng trước khi dùng tế bào, polypeptit, hoặc axit nucleic. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều chất hóa trị.

Một số chất điều trị bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, chất điều trị bổ sung hữu ích tiềm năng bao gồm chất ức chế PD-1 như nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®), pembrolizumab, pidilizumab, và atezolizumab.

Chất điều trị bổ sung thích hợp để sử dụng kết hợp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ibrutinib (Imbruvica®), ofatumumab (Arzerra®), rituximab (Rituxan®), bevaxizumab (Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), trastuzumab emtansin (KADCYLA®), imatinib (Gleevec®), xetuximab (Erbitux®), panitumumab (Vectibix®), catumaxomab, ibritumomab, ofatumumab, tositumomab, brentuximab, alemtuzumab, gemtuzumab, erlotinib, gefitinib, vandetanib, afatinib, lapatinib, neratinib, axitinib, masitinib, pazopanib, sunitinib, sorafenib, toxeranib, lestaurtinib, axitinib, xediranib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, toceranib, vandetanib, entrectinib, cabozantinib, imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, radotinib, bosutinib, lestaurtinib, ruxolitinib, pacritinib, cobimetinib, selumetinib, trametinib, binimetinib, alectinib, xeritinib, crizotinib, afliberxept, adipotit, denileukin diftitox, chất ức chế mTOR như Everolimus và Temsirolimus, chất ức chế hedgehog như sonidegib và vismodegib, chất ức chế CDK như chất ức chế CDK (palboxiclib).

Theo các phương án bổ sung, chế phẩm chứa miễn dịch chứa CAR có thể được dùng với chất kháng viêm. Chất kháng viêm hoặc thuốc kháng viêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, steroit và glucocorticoit (bao gồm betametazon, budesonit,

dexametazon, hydrocortison axetat, hydrocortison, hydrocortison, metylprednisolon, prednisolon, prednison, triamxinolon), thuốc kháng viêm không steroit (NSAIDS) bao gồm aspirin, ibuprofen, naproxen, metotrexat, sulfasalazin, leflunomit, thuốc kháng TNF, xyclophosphamit và mycophenolat. Ví dụ về NSAID bao gồm ibuprofen, naproxen, naproxen natri, chất ức chế Cox-2, và sialylat. Ví dụ về chất giảm đau bao gồm axetaminophen, oxycodon, tramadol của proporxyphen hydroclorua. Ví dụ về glucocorticoit bao gồm cortison, dexametazon, hydrocortison, metylprednisolon, prednisolon, hoặc prednison. Ví dụ về chất cải biến đáp ứng sinh học bao gồm các phân tử được dẫn hướng kháng các chỉ thị bề mặt tế bào (ví dụ, CD4, CD5, v.v.), chất ức chế xytokin, như chất đối kháng TNF, (ví dụ, etanerxept (ENBREL®), adalimumab (HUMIRA®) và infliximab (REMICADE®), chất ức chế chemokin và chất ức chế phân tử bám dính. Chất cải biến đáp ứng sinh học bao gồm kháng thể đơn dòng cũng như các dạng tái tổ hợp của phân tử. Ví dụ về DMARD bao gồm azathioprin, xyclophosphamit, xyclosporin, metotrexat, penixilamin, leflunomit, sulfasalazin, hydroxycloquin, vàng (dùng qua đường miệng (auranofin) và trong cơ) và minoxyclin.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng kết hợp với xytokin. "Xytokin" như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là để chỉ protein được giải phóng bởi một tập hợp tế bào mà tác động đến một tế bào khác như chất điều tiết liên bào. Các ví dụ về xytokin là lymphokin, monokin, và các hormon polypeptit truyền thống. Được bao gồm giữa các xytokin là các hormon sinh trưởng như hormon sinh trưởng ở người, hormon sinh trưởng ở người N-metionyl, và hormon sinh trưởng ở bò; hormon parathyroit; thyroxin; insulin; proinsulin; relaxin; prorelaxin; hormon glycoprotein như hormon kích thích nang (FSH), hormon kích thích thyroit (TSH), và hormon lutein hóa (LH); yếu tố phát triển gan (HGF); yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF); prolactin; lactogen nhau thai; chất ức chế mullerian; chuột peptit kết hợp với gonadotropin; inhibin; activin; yếu tố sinh trưởng nội mô mạch; integrin; thrombopoietin (TPO); yếu tố sinh trưởng thần kinh (NGF) như NGF-beta; yếu tố sinh trưởng tiểu cầu; yếu tố sinh trưởng biến nạp (TGF) như TGF-alpha và TGF-beta; yếu tố sinh trưởng giống insulin -I và -II; erythropoietin (EPO); yếu tố chất nền tăng trưởng; interferon như interferon-alpha, beta, và -gamma; yếu tố kích thích khóm (CSF) như đại thực bào-CSF (M-CSF); bạch cầu hạt-đại thực bào-CSF (GM-CSF); và bạch cầu hạt-CSF (G-CSF); interleukin (IL) như IL-1, IL-1alpha, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-

6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, yếu tố hoại tử khối u như TNF-alpha hoặc TNF-beta; và các yếu tố polypeptit khác bao gồm LIF và phối tử kit (KL). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ xytokin bao gồm protein từ các nguồn tự nhiên hoặc từ môi trường nuôi cấy tế bào tái tổ hợp, và các chất tương đương có hoạt tính sinh học của xytokin trình tự tự nhiên.

Theo một số khía cạnh, sáng chế bao gồm phân tử gắn kết kháng nguyên mà gắn kết với CLL-1 với K_d nhỏ hơn 100pM. Theo một số phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với K_d nhỏ hơn 10pM. Theo các phương án khác, phân tử gắn kết kháng nguyên gắn kết với K_d nhỏ hơn 5pM.

Phương pháp sản xuất

Một số kỹ thuật đã biết có thể được sử dụng để tạo ra polynucleotit, polypeptit, vectơ, phân tử gắn kết kháng nguyên, tế bào miễn dịch, chế phẩm, và dạng tương tự theo sáng chế.

Trước khi thao tác thủ công *in vitro* hoặc cải biến di truyền các tế bào miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này, các tế bào này có thể thu được từ đối tượng. Theo một số phương án, tế bào miễn dịch bao gồm tế bào T. Tế bào T có thể thu được từ một số nguồn, bao gồm tế bào đơn nhân máu ngoại biên (PBMC), tủy xương, mô hạch bạch huyết, máu dây rốn, mô tuyến ức, mô từ vị trí lây nhiễm, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, mô lách, và khối u. Theo một số phương án nhất định, tế bào T có thể thu được từ một đơn vị máu được thu gom từ đối tượng bằng cách sử dụng số kỹ thuật bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình, như tách FICOLL™. Tế bào này tốt hơn là có thể thu được từ máu tuần hoàn của cá thể bằng cách tách thành phần máu. Sản phẩm tách thành phần máu thường chứa tế bào lympho, bao gồm tế bào T, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu hạt, tế bào B, tế bào bạch cầu có nhân khác, tế bào hồng cầu, và tiểu cầu. Theo một số phương án nhất định, tế bào được thu gom bằng cách tách thành phần máu có thể được rửa để loại bỏ phần huyết tương, và được đặt trong chất đệm hoặc môi trường thích hợp để xử lý sau đó. Tế bào này có thể được rửa bằng PBS. Như sẽ được hiểu rõ, bước rửa có thể được sử dụng, như bằng cách sử dụng kỹ thuật ly tâm luồng bán tự động -- ví dụ, thiết bị xử lý tế bào Cobe™ 2991, Baxter CytoMate™, hoặc thiết bị tương tự. Sau khi rửa, tế bào này có thể được tạo lại huyền phù trong một số chất đệm tương thích sinh học, hoặc dung dịch nước muối khác có hoặc không có chất đệm. Theo một số phương

án nhất định, các thành phần không mong muốn của mẫu tách thành phần máu có thể được loại bỏ.

Theo một số phương án nhất định, tế bào T được phân lập từ PBMC bằng cách làm tiêu tế bào hồng cầu và làm cạn bạch cầu đơn nhân, ví dụ, sử dụng kỹ thuật ly tâm nhờ gradien PERCOLL™. Tập hợp con cụ thể của tế bào T, như tế bào T $CD28^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD45RA^+$, và $CD45RO^+$ có thể còn được phân lập bằng kỹ thuật chọn lọc dương hoặc âm đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, việc làm giàu tập hợp tế bào T bằng cách chọn lọc âm có thể được thực hiện với tổ hợp của các kháng thể được dẫn hướng đến chỉ thị bề mặt độc nhất đối với tế bào được chọn lọc âm. Một phương pháp để sử dụng trong bản mô tả này là phân loại và/hoặc chọn lọc tế bào thông qua sự bám dính miễn dịch từ âm hoặc đếm tế bào theo dòng chảy mà sử dụng tổ hợp của các kháng thể đơn dòng được dẫn hướng đến chỉ thị bề mặt tế bào có mặt trên tế bào được chọn lọc âm. Ví dụ, để làm giàu tế bào $CD4^+$ bằng cách chọn lọc âm, tổ hợp kháng thể đơn dòng thường bao gồm kháng thể với CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR, và CD8. Kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy và phân loại tế bào cũng có thể được sử dụng để phân lập tập hợp tế bào đang quan tâm để sử dụng theo sáng chế.

PBMC có thể được sử dụng trực tiếp để cải biến di truyền với tế bào miễn dịch (như CAR hoặc TCR) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án nhất định, sau khi phân lập các PBMC, tế bào lympho T có thể được phân lập thêm và cả tế bào lympho T gây độc tế bào và tế bào lympho T trợ giúp đều có thể được phân loại vào tập hợp con tế bào T chưa qua thí nghiệm, ghi nhớ, và tác động trước hoặc sau khi cải biến di truyền và/hoặc mở rộng.

Theo một số phương án, tế bào $CD8^+$ còn được phân loại thành tế bào chưa qua thí nghiệm, tế bào ghi nhớ trung ương, và tế bào tác động bằng cách nhận biết kháng nguyên bề mặt tế bào mà liên quan đến từng loại tế bào CD8+ này. Theo một số phương án, sự biểu hiện của chỉ thị phenotyp của tế bào T ghi nhớ trung ương bao gồm CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3, và CD127 và âm tính đối với granzym B. Theo một số phương án, tế bào T ghi nhớ trung ương là tế bào T $CD45RO^+$, $CD62L^+$, CD8+. Theo một số phương án, tế bào T tác động âm tính đối với CD62L, CCR7, CD28, và CD127, và dương tính đối với granzym B và perforin. Theo một số phương án nhất định, tế bào T CD4+ còn được phân loại vào các tập hợp con. Ví dụ, tế bào trợ giúp T $CD4^+$ có thể

được phân loại thành tế bào chưa qua thí nghiệm, tế bào ghi nhớ trung ương, và tế bào tác động bằng cách nhận biết tập hợp tế bào có kháng nguyên bề mặt tế bào.

Tế bào miễn dịch, như tế bào T, có thể được cải biến di truyền sau khi phân lập bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, hoặc tế bào miễn dịch có thể được hoạt hóa và được mở rộng (hoặc được biệt hóa trong trường hợp nguyên bản) *in vitro* trước khi được cải biến di truyền. Theo một phương án khác, tế bào miễn dịch, như tế bào T, được cải biến di truyền với thụ thể kháng nguyên dạng khảm được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, được tải nạp với vectơ virut chứa một hoặc nhiều trình tự nucleotit mã hóa CAR) và sau đó được hoạt hóa và/hoặc được mở rộng in vitro. Phương pháp hoạt hóa và mở rộng tế bào T là đã biết trong lĩnh vực này và được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 6,905,874; Patent Mỹ số 6,867,041; Patent Mỹ số 6,797,514; và PCT WO2012/079000, nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu. Nhìn chung, phương pháp như vậy bao gồm bước cho PBMC hoặc tế bào T đã được phân lập tiếp xúc với phân tử kích thích và phân tử kích thích đồng thời, như kháng thể kháng CD3 và kháng CD28, thường được gắn vào hạt hoặc bề mặt khác, trong môi trường nuôi cấy với xytokin thích hợp, như IL-2. Kháng thể kháng CD3 và kháng CD28 được gắn vào cùng một hạt nhằm làm tế bào trình diện kháng nguyên (APC) "thay thế". Một ví dụ là hệ thống Dynabeads®, hệ thống kích thích/hoạt hóa CD3/CD28 để hoạt hóa sinh lý tế bào T ở người. Theo các phương án khác, tế bào T có thể được hoạt hóa và được kích thích để tăng sinh với tế bào tiếp liệu và kháng thể thích hợp và xytokin bằng cách sử dụng các phương pháp như phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ số 6,040,177; Patent Mỹ số 5,827,642; và WO2012129514, nội dung của chúng được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu.

Một số phương pháp nhất định để tạo ra cấu trúc và tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền theo sáng chế được mô tả trong đơn PCT số PCT/US15/14520, nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu. Các phương pháp khác để tạo ra cấu trúc và tế bào có thể được tìm thấy trong đơn Mỹ số 62/244036, nội dung của nó được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu.

Sẽ hiểu rõ là PBMC còn có thể bao gồm các tế bào lympho gây độc tế bào khác như tế bào NK hoặc tế bào NKT. Vectơ biểu hiện mang trình tự mã hóa của thụ thể dạng khảm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được đưa vào tập hợp của tế bào T ở

đối tượng cho là người, tế bào NK hoặc tế bào NKT. Tế bào T đã được tại nạp thành công mà mang vectơ biểu hiện có thể được phân loại bằng cách sử dụng kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy để phân lập tế bào T dương tính với CD3 và sau đó còn được nhân bản để làm tăng số lượng các tế bào T biểu hiện CAR này ngoài sự hoạt hóa tế bào bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD3 và IL-2 hoặc các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này như được mô tả ở phần bất kỳ trong bản mô tả này. Các quy trình tiêu chuẩn được sử dụng để bảo quản đông lạnh tế bào T biểu hiện CAR để bảo quản và/hoặc điều chế để sử dụng ở đối tượng người. Theo một phương án, việc tải nạp, nuôi cấy và/hoặc mở rộng *in vitro* của tế bào T được thực hiện khi không có các sản phẩm có nguồn gốc động vật không phải người như huyết thanh bào thai bê và huyết thanh bào thai bò.

Để tách dòng polynucleotit, vectơ này có thể được đưa vào tế bào vật chủ (tế bào vật chủ đã được phân lập) để cho phép sao chép chính vectơ đó và từ đó khuếch đại các bản sao của polynucleotit được chứa trong đó. Vectơ tách dòng có thể chứa các thành phần trình tự thường bao gồm, mà không giới hạn, gốc sao chép, trình tự gen khởi đầu, trình tự bắt đầu phiên mã, trình tự gen tăng cường, và chỉ thị chọn lọc. Các thành phần này có thể được chọn dưới dạng thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, gốc sao chép có thể được chọn để thúc đẩy sự sao chép tự thân của vectơ trong tế bào vật chủ.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến tế bào vật chủ đã được phân lập chứa vectơ được đề xuất trong bản mô tả này. Tế bào vật chủ chứa vectơ có thể hữu ích trong việc biểu hiện hoặc tách dòng polynucleotit được chứa trong vectơ. Các tế bào vật chủ thích hợp có thể bao gồm, mà không giới hạn, tế bào nhân rải rác, tế bào nấm, tế bào nấm men, hoặc tế bào nhân chuẩn bậc cao như tế bào động vật có vú. Tế bào nhân rải rác thích hợp cho mục đích này bao gồm, mà không giới hạn, vi khuẩn thực, như sinh vật gram âm hoặc gram dương, ví dụ, trực khuẩn đường ruột Enterobactehaceae như Escherichia, ví dụ, E. coli, Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella, ví dụ, Salmonella typhimurium, Serratia, ví dụ, Serratia marcescans, và Shigella, cũng như Bacilli như B. subtilis và B. licheniformis, Pseudomonas như P. aerugiNOa, và Streptomyces.

Vectơ có thể được đưa vào tế bào vật chủ bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm, mà không giới hạn, phân phối qua trung gian DEAE-dextran, phương pháp kết tủa canxi phosphat, phân phối qua trung gian lipit cation, chuyển nhiễm qua trung gian liposom, cảm điện, bắn phá bằng hạt vi mô, phân phối gen qua trung gian thụ thể, phân phối qua trung gian polylysin, histon, chitosan, và peptit. Phương pháp tiêu chuẩn để chuyển nhiễm và biến nạp tế bào để biểu hiện vectơ đang quan tâm là đã biết rõ trong lĩnh vực này. Theo một phương án khác, tổ hợp của các vectơ biểu hiện khác nhau có thể được sử dụng trong cải biến di truyền tập hợp cho của các tế bào tác động miễn dịch trong đó mỗi vectơ mã hóa một CAR khác nhau như được bộc lộ trong bản mô tả này. Tế bào tác động miễn dịch đã được tải nạp thu được tạo ra tập hợp kết hợp của các tế bào được biến đổi di truyền, với tỷ lệ các tế bào được biến đổi di truyền biểu hiện nhiều hơn một CAR khác nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp bảo quản tế bào được biến đổi di truyền biểu hiện CAR hoặc TCR mà hướng đích CLL-1 protein. Phương pháp này bao gồm bước bảo quản đông lạnh các tế bào miễn dịch sao cho các tế bào này vẫn sống sót khi rã đông. Một phần tế bào miễn dịch biểu hiện CAR có thể bảo quản đông lạnh bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này để tạo ra nguồn lâu dài của các tế bào như vậy để trong tương lai sẽ điều trị cho các bệnh nhân chịu đau do bệnh ác tính. Khi cần, các tế bào miễn dịch đã biến nạp và bảo quản đông lạnh có thể được rã đông, sinh trưởng và mở rộng để có nhiều tế bào như vậy hơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "bảo quản đông lạnh" dùng để chỉ việc bảo quản tế bào bằng cách làm lạnh đến nhiệt độ dưới không, như (thường) 77 Kelvin hoặc -196°C (điểm sôi của nitơ lỏng). Chất bảo vệ đông lạnh thường được sử dụng ở nhiệt độ dưới không để ngăn cản các tế bào đang được bảo quản không bị phá hủy do cấp đông ở nhiệt độ thấp hoặc làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chất bảo vệ đông lạnh và tốc độ làm lạnh tối ưu có thể bảo vệ để chống hư hại tế bào. Chất bảo vệ đông lạnh có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở: dimetyl sulfoxit (DMSO) (Lovelock & Bishop, Nature (1959); 183: 1394-1395; Ashwood-Smith, Nature (1961); 190: 1204-1205), glyxerol, polyvinylpyrolidin (Rinfret, Ann. N.Y. Acad. Sci. (1960); 85: 576), và polyetylen glycol (Sloviter & Ravdin, Nature (1962); 196: 48). Tốc độ làm lạnh được ưu tiên là 1° - 3°C/phút.

Thuật ngữ, "gần như tinh khiết," được sử dụng để chỉ ra rằng thành phần được nêu có mặt ở mức độ cao. Theo mong muốn thì thành phần này là thành phần nổi bật có mặt trong chế phẩm. Tốt hơn là nó có mặt ở mức độ lớn hơn 30%, lớn hơn 50%, lớn hơn 75%, lớn hơn 90%, hoặc thậm chí lớn hơn 95%, mức độ này được xác định trên cơ sở khối lượng khô/khối lượng khô đối với tổng chế phẩm theo cân nhắc. Ở mức độ rất cao (ví dụ, ở mức độ lớn hơn 90%, lớn hơn 95% hoặc lớn hơn 99%) thì thành phần này có thể được coi là ở "dạng tinh khiết." Chất có hoạt tính sinh học theo sáng chế (CAR, TCR, polypeptit đã phân lập, phân tử axit nucleic đã phân lập, phân tử gắn kết kháng nguyên, các gốc) có thể được tạo ra ở dạng gần như không chứa một hoặc nhiều tạp chất mà chất này có thể được kết hợp với. Khi chế phẩm gần như không chứa tạp chất được nêu, tạp chất này sẽ ở mức độ thấp (ví dụ, ở mức độ thấp hơn 10%, thấp hơn 5%, hoặc thấp hơn 1% trên cơ sở khối lượng khô/khối lượng khô nêu ở trên).

Theo một số phương án, các tế bào được phối trộn bằng cách trước tiên là thu gom chúng từ môi trường nuôi cấy chúng, và sau đó rửa và cô các tế bào này trong môi trường và hệ thống vật chứa thích hợp để sử dụng (chất mang "dược dụng") với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Môi trường pha chế thích hợp có thể là môi trường phối trộn đẳng trương bất kỳ, thường là nước muối bình thường, Normosol^{TM} R (Abbott) hoặc Plasma-Lyte^{TM} A (Baxter), nhưng cả dextroza 5% trong nước hoặc lactat của Ringer có thể được sử dụng. Môi trường pha chế có thể được cung cấp albumin huyết thanh của người.

Các lượng điều trị mong muốn của tế bào trong chế phẩm thường là ít nhất 2 tế bào (ví dụ, ít nhất 1 tế bào T ghi nhớ trung ương $CD8^+$ và ít nhất 1 tập hợp con tế bào T trợ giúp $CD4^+$) hoặc thông thường hơn là lớn hơn 10^2 tế bào, và lên đến 10^6, lên đến và bao gồm 10^8 hoặc 10^9 tế bào và có thể là lớn hơn 10^{10} tế bào. Số lượng tế bào phụ thuộc vào việc sử dụng mong muốn mà chế phẩm được dự định, và loại tế bào được chứa trong đó. Mật độ của tế bào mong muốn thường là lớn hơn 10^6 tế bào/ml và thường là lớn hơn 10^7 tế bào/ml, thường 10^8 tế bào/ml hoặc lớn hơn. Số lượng thích hợp về mặt lâm sàng của các tế bào miễn dịch có thể được chia thành nhiều phần pha chế mà từ từ tích lũy bằng hoặc vượt quá 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, hoặc 10^{12} tế bào. Theo một số khía cạnh của sáng chế, cụ thể là do tất cả các tế bào đã được pha chế được dẫn hướng lại đến kháng nguyên đích cụ thể (CLL-1), số lượng tế bào nhỏ hơn, nằm trong khoảng

10^6/kilogram (10^6 - 10^{11} mỗi bệnh nhân) có thể được dùng. Điều trị bằng CAR có thể được sử dụng nhiều lần ở liều lượng nằm trong các khoảng này. Các tế bào này có thể là tự thân, dị sinh, hoặc dị loại đối với bệnh nhân trải qua liệu pháp.

Tập hợp tế bào biểu hiện CAR theo sáng chế có thể được dùng một mình, hoặc dưới dạng dược phẩm kết hợp với các chất pha loãng và/hoặc các thành phần khác như IL-2 hoặc các xytokin khác hoặc các tập hợp tế bào. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa tập hợp tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR, như tế bào T, như được mô tả trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng hoặc sinh lý dụng. Dược phẩm như vậy có thể chứa chất đệm như nước muối đệm trung tính, nước muối đệm phosphat và chất tương tự; hydrat cacbon như glucoza, manoza, sucroza hoặc dextran, manitol; protein; polypeptit hoặc axit amin như glyxin; chất chống oxy hóa; chất chelat hóa như EDTA hoặc glutathion; chất phụ trợ (ví dụ, nhôm hydroxit); và chất bảo quản. Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được bào chế để dùng trong tĩnh mạch.

Dược phẩm (dung dịch, hỗn dịch hoặc dạng tương tự), có thể chứa một hoặc nhiều thành phần sau đây: chất pha loãng vô trùng như nước dùng để tiêm, dung dịch nước muối, tốt hơn là nước muối sinh lý, dung dịch Ringer, natri clorua đẳng trương, dầu không bay hơi như mono- hoặc diglyxerit tổng hợp mà có thể nhằm làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi khác; chất kháng khuẩn như rượu benzylic hoặc metyl paraben; chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfit; chất chelat hóa như axit etylendiamintetraaxetic; chất đệm như axetat, xitrat hoặc phosphat và chất dùng để điều chỉnh trương lực như natri clorua hoặc dextroza. Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được chứa trong ống thuốc tiêm, xi lanh dùng một lần hoặc lọ nhiều liều làm từ thủy tinh hoặc nhựa dẻo. Dược phẩm tiêm tốt hơn là vô trùng.

Sẽ hiểu rõ là các sự kiện có hại có thể được tối thiểu hóa bằng cách tải nạp tế bào miễn dịch (chứa một hoặc nhiều CAR hoặc TCR) bằng gen tự sát. Cũng có thể mong muốn là kết hợp tác nhân chuyển đổi "bật" hoặc "chất tăng tốc" dễ cảm ứng vào tế bào miễn dịch. Các kỹ thuật thích hợp bao gồm sử dụng caspaza-9 dễ cảm ứng (Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2011/0286980) hoặc thymidin kinaza, trước, sau hoặc đồng thời, khi tế bào được tại nạp bằng cấu trúc CAR theo sáng chế.

Các phương pháp khác để đưa gen tự sát và/hoặc tác nhân chuyển đổi "bật" bao gồm TALENS, ngón tay kẽm, RNAi, siRNA, shRNA, công nghệ đối nghĩa, và các kỹ thuật khác đã biết trong lĩnh vực này.

Theo sáng chế, dạng bật-tắt hoặc các dạng khác của kỹ thuật chuyển đổi kiểm soát có thể được kết hợp trong bản mô tả này. Các kỹ thuật này có thể dùng cách sử dụng của các miền dime hóa và các chất hoạt hóa tùy ý của miền dime hóa này. Các kỹ thuật này bao gồm, ví dụ, các kỹ thuật được mô tả trong Wu et al., Science 2014 350 (6258) utilizing FKBP/Rapalog dimerization systems in certain cells, nội dung của nó được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu. Công nghệ dime hóa khác được mô tả trong, ví dụ, Fegan et al. Chem. Rev. 2010, 110, 3315–3336 cũng như Patent Mỹ số 5,830,462; 5,834,266; 5,869,337; và 6,165,787, nội dung của chúng cũng được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu. Các cặp dime hóa bổ sung có thể bao gồm xyclosporin-A/xyclophilin, thụ thể, estrogen/thụ thể estrogen (tùy ý bằng cách sử dụng tamoxifen), glucocorticoit/thụ thể glucocorticoit, tetraxyclin/thụ thể tetraxyclin, vitamin D/thụ thể vitamin D. Các ví dụ khác về công nghệ dime hóa có thể được tìm thấy trong ví dụ, WO 2014/127261, WO 2015/090229, US 2014/0286987, US2015/0266973, US2016/0046700, Patent Mỹ số 8,486,693, US 2014/0171649, và US 2012/0130076, nội dung của chúng cũng được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu.

Sẽ được hiểu rõ rằng phần mô tả trong bản mô tả này chỉ nhằm lấy làm ví dụ và giải thích và không giới hạn phạm vi của sáng chế như được bảo hộ. Trong bản mô tả này, việc sử dụng số ít bao gồm cả số nhiều trừ khi rõ ràng được nêu khác đi.

Các đề mục được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tổ chức bố cục và không được hiểu là làm giới hạn đối tượng được mô tả. Tất cả các tài liệu, hoặc các phần của tài liệu, được trích dẫn trong sáng chế này, bao gồm nhưng không giới hạn ở patent, công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, bài báo, sách, và giáo trình, được kết hợp toàn bộ một cách rõ ràng vào bản mô tả này bằng cách tham chiếu nhằm mục đích bất kỳ. Như được sử dụng theo sáng chế, các thuật ngữ sau đây, trừ khi có quy định khác, sẽ được hiểu rõ là có các nghĩa sau đây:

Theo sáng chế này, việc sử dụng "hoặc" nghĩa là "và/hoặc" trừ khi được quy định khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ "bao gồm", cũng như các dạng khác, như "gồm"

và "được bao gồm", là không giới hạn. Tương tự, thuật ngữ như "yếu tố" hoặc "thành phần" bao gồm cả các yếu tố và thành phần chứa một cấu trúc và các yếu tố và thành phần chứa nhiều hơn một cấu trúc siêu phân tử trừ khi rõ ràng được nêu khác đi.

Thuật ngữ "hoạt tính CLL-1" bao gồm tác dụng sinh học bất kỳ của CLL-1. Theo một số phương án nhất định, hoạt tính CLL-1 bao gồm khả năng của CLL-1 trong việc tương tác hoặc gắn kết với cơ chất hoặc thụ thể.

Thuật ngữ "polynucleotit," "nucleotit," hoặc "axit nucleic" bao gồm cả nucleotit polyme chuỗi đơn và chuỗi đôi. Dạng này tốt hơn là bao gồm polynucleotit đã được phân lập, nucleotit hoặc axit nucleic như được định nghĩa trong bản mô tả này. Nucleotit chứa polynucleotit có thể là ribonucleotit hoặc deoxyribonucleotit hoặc dạng được cải biến của loại nucleotit bất kỳ. Các cải biến này bao gồm cải biến bazơ như bromouridin và dẫn xuất iNOin, cải biến riboza như 2',3'-dideoxyriboza, và cải biến liên kết liên nucleotit như phosphorothioat, phosphorodithioat, phosphoroselenoat, phosphoro-diselenoat, phosphoro-anilothioat, phoshoraniladat và phosphoroamidat.

Thuật ngữ "oligonucleotit" dùng để chỉ polynucleotit chứa 200 nucleotit hoặc ít hơn. Oligonucleotit có thể là chuỗi đơn hoặc chuỗi đôi, ví dụ, để sử dụng để xây dựng cấu trúc của gen đột biến. Oligonucleotit có thể là oligonucleotit có nghĩa hoặc đối nghĩa. Oligonucleotit có thể bao gồm chất đánh dấu, bao gồm chất đánh dấu phóng xạ, chất đánh huỳnh quang, hapten hoặc chất đánh dấu kháng nguyên, dùng cho các thử nghiệm phát hiện. Oligonucleotit có thể được sử dụng, ví dụ, dưới dạng đoạn mồi PCR, đoạn mồi tách dòng hoặc đầu dò lai hóa.

Thuật ngữ "trình tự kiểm soát" dùng để chỉ trình tự polynucleotit có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện và xử lý của trình tự mã hóa mà nó được nối với. Bản chất của trình tự kiểm soát này có thể phụ thuộc vào cơ quan chủ. Theo các phương án cụ thể, trình tự kiểm soát đối với tế bào nhân rải rác có thể bao gồm gen khởi đầu, vị trí gắn kết ribosom, và trình tự kết thúc phiên mã. Ví dụ, trình tự kiểm soát đối với tế bào nhân chuẩn có thể bao gồm gen khởi đầu chứa một hoặc nhiều vị trí nhận dạng cho các yếu tố phiên mã, trình tự gen tăng cường phiên mã, và trình tự kết thúc phiên mã. "Trình tự kiểm soát" có thể bao gồm trình tự gen dẫn hướng (peptit tín hiệu) và/hoặc trình tự thành phần dung hợp kèm theo.

Theo một số phương án, polynucleotit theo sáng chế mã hóa CAR hoặc TCR còn có thể chứa trình tự gen dẫn hướng hoặc peptit (còn được nêu trong bản mô tả này là "peptit tín hiệu"). Theo một số phương án nhất định, peptit dẫn hướng chứa trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, hoặc 100% giống với trình tự axit amin MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 144). Theo một số phương án, peptit dẫn hướng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 144.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "liên kết điều khiển được" nghĩa là các thành phần mà thuật ngữ này áp dụng ở trong một mối liên hệ mà cho phép chúng tiến hành các chức năng vốn có của chúng trong các điều kiện thích hợp.

Thuật ngữ "vectơ" nghĩa là phân tử hoặc thực thể bất kỳ (ví dụ, axit nucleic, plasmit, thực khuẩn thể hoặc virut) được sử dụng để truyền thông tin mã hóa protein vào tế bào vật chủ. Thuật ngữ "vectơ biểu hiện" hoặc "cấu trúc biểu hiện" dùng để chỉ vectơ thích hợp để biến nạp tế bào vật chủ và chứa trình tự axit nucleic dẫn hướng và/hoặc kiểm soát (kết hợp với tế bào vật chủ) sự biểu hiện của một hoặc nhiều vùng mã hóa dị loại được liên kết điều khiển được vào nó. Cấu trúc biểu hiện có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các trình tự ảnh hưởng hoặc kiểm soát sự phiên mã, dịch mã, và, nếu intron có mặt, thì ảnh hưởng đến sự ghép ARN của vùng mã hóa liên kết điều khiển được vào nó.

Thuật ngữ "tế bào vật chủ" dùng để chỉ tế bào đã được biến nạp, hoặc có khả năng được biến nạp, với trình tự axit nucleic và từ đó biểu hiện gen đang quan tâm. Thuật ngữ này bao gồm thế hệ con của tế bào bố mẹ, liệu thế hệ con này có giống về hình thái học hoặc về cấu tạo di truyền đối với tế bào bố mẹ ban đầu hay không, miễn là gen đang quan tâm này có mặt.

Thuật ngữ "biến nạp" dùng để chỉ sự thay đổi về các đặc tính di truyền của tế bào, và một tế bào đã được biến nạp khi nó đã được cải biến để chứa ADN hoặc ARN mới. Ví dụ, tế bào được biến nạp khi nó được cải biến di truyền từ trạng thái tự nhiên của nó bằng cách đưa vật liệu di truyền mới vào thông qua kỹ thuật chuyển nhiễm, dẫn truyền, hoặc các kỹ thuật khác. Sau khi chuyển nhiễm hoặc dẫn truyền, ADN biến nạp có thể kết hợp lại với ADN của tế bào bằng cách hợp nhất vật lý vào nhiễm sắc thể của

tế bào, hoặc có thể được duy trì tạm thời dưới dạng thành phần episom không được sao chép, hoặc có thể sao chép độc lập dưới dạng plasmit. Tế bào được coi là "được biến nạp ổn định" khi ADN biến nạp được sao chép với sự phân chia của tế bào.

Thuật ngữ "chuyển nhiễm" dùng để chỉ sự hấp thu ADN ngoại lai hoặc ngoại sinh bởi tế bào. Một số kỹ thuật chuyển nhiễm là đã biết rõ trong lĩnh vực này và được bộc lộ trong bản mô tả này. Xem, ví dụ, Graham *et al.*, 1973, Virology 52:456; Sambrook *et al.*, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, nêu trên; Davis *et al.*, 1986, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier; Chu *et al.*, 1981, Gene 13:197.

Thuật ngữ "dẫn truyền" dùng để chỉ quy trình nhờ đó ADN ngoại lai được đưa vào tế bào thông qua vectơ virut. Xem Jones *et al.*, (1998). Genetics: principles and analysis. Boston: Jones & Bartlett Publ.

Thuật ngữ "polypeptit" hoặc "protein" dùng để chỉ đại phân tử có trình tự axit amin của protein, bao gồm các cải biến làm mất, thêm vào, và/hoặc thay thế của một hoặc nhiều axit amin của trình tự tự nhiên, và tốt hơn là không nhiều hơn 8 dạng thay thế axit amin trong đó. Tốt hơn là, polypeptit hoặc protein được phân lập như được định nghĩa trong bản mô tả này. Thuật ngữ "polypeptit" và "protein" cụ thể bao gồm phân tử gắn kết kháng nguyên CLL-1, kháng thể, hoặc trình tự có cải biến làm mất, thêm vào, và/hoặc thay thế của một hoặc nhiều axit amin của protein gắn kết kháng nguyên, và tốt hơn là không nhiều hơn 8 dạng thay thế axit amin trong đó. Thuật ngữ "mảnh polypeptit" dùng để chỉ polypeptit đã phân lập có cải biến làm mất đầu tận cùng amin, cải biến làm mất đầu tận cùng carboxyl, và/hoặc cải biến làm mất nội tại khi so sánh với protein tự nhiên độ dài đầy đủ. Mảnh này cũng có thể chứa cải biến axit amin khi so sánh với protein tự nhiên. Các mảnh polypeptit hữu ích bao gồm các mảnh có chức năng miễn dịch của phân tử gắn kết kháng nguyên. Các mảnh hữu ích bao gồm nhưng không giới hạn ở một hoặc nhiều vùng CDR, miền biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ, một phần trong các phần khác của chuỗi kháng thể, và dạng tương tự.

Thuật ngữ "được phân lập" nghĩa là (i) không chứa ít nhất một số protein khác mà nó thường được tìm thấy, (ii) chủ yếu không chứa các protein khác từ cùng một nguồn, ví dụ, từ cùng một loại, (iii) được tách khỏi ít nhất khoảng 50 phần trăm polynucleotit, lipit, hydrat cacbon, hoặc các vật liệu khác mà nó được kết hợp với trong tự nhiên, (iv) kết hợp điều khiển được (bằng tương tác đồng hóa trị hoặc không đồng

hóa trị) với polypeptit mà nó không được kết hợp trong tự nhiên, hoặc (v) không có trong tự nhiên.

"Biến thể" của polypeptit (ví dụ, phân tử gắn kết kháng nguyên, hoặc kháng thể) chứa trình tự axit amin trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin được xen vào, làm mất và/hoặc thay thế vào trình tự axit amin so với một trình tự polypeptit khác. Biến thể này bao gồm protein dung hợp.

Thuật ngữ "đồng nhất" dùng để chỉ mối liên hệ giữa trình tự của hai hoặc nhiều phân tử polypeptit hoặc hai hoặc nhiều phân tử axit nucleic, như được xác định bằng cách sắp xếp thẳng hàng và so sánh trình tự. "Phần trăm đồng nhất" nghĩa là phần trăm các gốc giống hệt giữa axit amin hoặc nucleotit trong các phân tử được so sánh và được tính dựa trên kích thước của phân tử nhỏ nhất trong số các phân tử được so sánh. Đối với các phép tính như vậy, các khoảng trống trong các sắp xếp thẳng hàng (nếu có) tốt hơn là được định vị bằng mô hình toán học hoặc chương trình máy tính cụ thể (tức là, "thuật toán").

Để tính phần trăm đồng nhất, các trình tự được so sánh thường được sắp xếp thẳng hàng theo cách để có được mức độ ghép cặp lớn nhất giữa các trình tự. Một ví dụ về chương trình máy tính mà có thể được sử dụng để xác định phần trăm đồng nhất là gói chương trình GCG, bao gồm GAP (Devereux *et al.,* 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.). Thuật toán máy tính GAP được sử dụng để sắp xếp thẳng hàng hai polypeptit hoặc polynucleotit mà phần trăm đồng nhất trình tự cần được xác định. Các trình tự được sắp xếp thẳng hàng để có sự ghép cặp tối ưu của axit amin hoặc nucleotit tương ứng của chúng ("khoảng được ghép cặp", như được xác định bởi thuật toán). Theo một số phương án nhất định, ma trận so sánh tiêu chuẩn (xem, Dayhoff *et al.*, 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 đối với ma trận so sánh PAM 250; Henikoff *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 đối với ma trận so sánh BLOSUM 62) cũng được sử dụng bởi thuật toán.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hai mươi axit amin thông thường (ví dụ, có trong tự nhiên) và các ký tự viết tắt của chúng tuân theo cách sử dụng thông thường. Xem Immunology - A Synthesis (2nd Edition, Golub and Gren, Eds., Sinauer Assoc., Sunderland, Mass. (1991)), được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu

nhằm mục đích bất kỳ. Chất đồng phân lập thể (ví dụ, axit D-amin) của hai mươi axit amin thông thường, axit amin không tự nhiên như axit amin alpha, axit amin không được thế ở alpha, N-alkyl axit amin, axit lactic, và các axit amin không thông thường khác cũng có thể là các thành phần thích hợp cho polypeptit theo sáng chế. Các ví dụ về các axit amin không thông thường bao gồm: 4-hydroxyprolin, .gamma.-carboxyglutamat, epsilon-N,N,N-trimetyllysin, e-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin,.sigma.-N-metylarginin, và các axit amin tương tự và axit imin (ví dụ, 4-hydroxyprolin). Trong ký hiệu polypeptit được sử dụng trong bản mô tả này, chiều bên tay trái là chiều đầu tận cùng amin và chiều bên tay phải là chiều đầu tận cùng carboxy, theo cách sử dụng và quy ước tiêu chuẩn.

Dạng thay thế axit amin bảo toàn có thể bao gồm các gốc axit amin không có trong axit amin, mà thường được kết hợp bằng cách tổng hợp peptit hóa học thay vì bằng cách tổng hợp trong hệ thống sinh học. Các cải biến này bao gồm peptidomimetic và các dạng nghịch đảo hoặc đổi chiều khác của các gốc axit amin. Các gốc có trong tự nhiên có thể được chia thành các nhóm dựa trên tính chất chung của chuỗi bên:

a) kỵ nước: norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

b) ưa nước trung tính: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

c) axit: Asp, Glu;

d) bazơ: His, Lys, Arg;

e) gốc ảnh hưởng đến sự định hướng chuỗi: Gly, Pro; và

f) thơm: Trp, Tyr, Phe.

Ví dụ, dạng thay thế không bảo toàn có thể bao gồm sự trao đổi của thành viên của một trong số các nhóm này với thành viên từ nhóm khác. Các gốc được thay thế này có thể được đưa vào, ví dụ, các vùng của kháng thể của người mà đồng nhất với kháng thể không phải của người, hoặc các vùng không đồng nhất của phân tử. Ví dụ về dạng thay thế axit amin được nêu ở Bảng 3.

Bảng 3

Gốc ban đầu	Dạng thay thế làm ví dụ	Dạng thay thế được ưu tiên
Ala	Val, Leu, Ile	Val

Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleuxin	Leu
Leu	Norleuxin, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 Diamino-butyric	Arg
	Axit, Gln, Asn	
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala,	Leu
	Tyr	
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe,	Leu
	Ala, Norleuxin	

Thuật ngữ "dẫn xuất" dùng để chỉ phân tử bao gồm cải biến hóa học khác với cải biến xen vào, làm mất, hoặc thay thế của axit amin (hoặc axit nucleic). Theo một số phương án nhất định, dẫn xuất chứa cải biến đồng hóa trị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, liên kết hóa học với polyme, lipit, hoặc các gốc hữu cơ hoặc vô cơ khác. Theo một số phương án nhất định, phân tử gắn kết kháng nguyên được cải biến hóa học có thể có thời gian bán rã tuần hoàn lớn hơn so với phân tử gắn kết kháng nguyên không được cải biến hóa học. Theo một số phương án, dẫn xuất phân tử gắn kết kháng nguyên được cải biến đồng hóa trị để bao gồm một hoặc nhiều tác nhân gắn polyme tan trong nước, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyetylen glycol, polyoxyetylen glycol, hoặc polypropylen glycol.

Chất tương tự peptit thường được sử dụng trong ngành công nghiệp dược phẩm dưới dạng thuốc không phải peptit có các tính chất tương ứng với tính chất của peptit mẫu. Các loại hợp chất không phải peptit này được gọi là "chất bắt chước peptit" hoặc "chất giả peptit." Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15:29 (1986); Veber & Freidinger, TINS, p.392 (1985); và Evans *et al.*, J. Med. Chem., 30:1229 (1987), được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách tham chiếu nhằm mục đích bất kỳ.

"Lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh," "liều hữu hiệu," "lượng hữu hiệu," hoặc "liều lượng hữu hiệu để điều trị" của chất điều trị, ví dụ, tế bào CAR T được biến đổi di truyền, là lượng bất kỳ mà, khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chất điều trị khác, sẽ bảo vệ đối tượng chống lại sự khởi phát của bệnh hoặc thúc đẩy sự thuyên giảm bệnh được biểu hiện rõ ràng bởi sự giảm độ nghiêm trọng của các triệu chứng bệnh, sự tăng tần suất và khoảng thời gian của các giai đoạn không có triệu chứng bệnh, hoặc ngăn chặn sự suy yếu hoặc mất khả năng do cơn đau bệnh gây ra. Khả năng của chất điều trị trong việc thúc đẩy sự thuyên giảm bệnh có thể được đánh giá bằng cách sử dụng một số phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình, như ở đối tượng người trong các thử nghiệm lâm sàng, trong hệ thống mô hình động vật dự đoán độ hiệu nghiệm ở người, hoặc bằng cách thử nghiệm hoạt tính của chất này trong các thử nghiệm *in vitro*.

Thuật ngữ "bệnh nhân" và "đối tượng" được sử dụng thay thế cho nhau và bao gồm đối tượng người và động vật không phải người cũng như đối tượng bị rối loạn chẩn đoán hình thức, đối tượng không bị rối loạn nhận dạng hình thức, đối tượng nhận chăm sóc y tế, đối tượng nguy cơ phát triển rối loạn, v.v.

Thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" bao gồm trị liệu, phòng ngừa, và ứng dụng trong đó làm giảm nguy cơ mà đối tượng sẽ phát triển rối loạn hoặc yếu tố nguy cơ khác. Việc điều trị không yêu cầu xử lý hoàn toàn rối loạn và bao gồm phương án trong đó làm giảm triệu chứng hoặc yếu tố nguy cơ ở gốc. Thuật ngữ "ngăn ngừa" không yêu cầu loại bỏ 100% khả năng của sự kiện. Đúng hơn là, nó có nghĩa là khả năng xuất hiện sự kiện đã giảm khi có mặt hợp chất hoặc phương pháp.

Kỹ thuật tiêu chuẩn có thể được sử dụng cho ADN tái tổ hợp, tổng hợp oligonucleotit, và nuôi cấy và biến đổi mô (*ví dụ*, cảm điện, chuyển nạp liposom). Phản ứng về mặt enzym và kỹ thuật tinh chế có thể được thực hiện theo mô tả của nhà sản

xuất hoặc như thường được thực hiện trong lĩnh vực hoặc như được mô tả trong bản mô tả này. Kỹ thuật và quy trình nêu trên nhìn chung có thể được thực hiện theo phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực và như được mô tả ở tham chiếu chung và nhiều tham chiếu cụ thể khác nhau mà được nêu và thảo luận trong toàn bộ bản mô tả. Xem, *ví dụ*, Sambrook *et al*., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn nhằm mục đích bất kỳ.

Kết hợp bằng cách viện dẫn

Tất cả các công bố đơn, patent, và đơn yêu cầu cấp patent được nêu ở bản mô tả này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn với cùng mức độ như thể mỗi công bố đơn, patent, hoặc đơn yêu cầu cấp patent riêng rẽ được biểu thị cụ thể và riêng biệt được kết hợp bằng cách viện dẫn. Tuy nhiên, việc nêu tham chiếu trong bản mô tả này không nên được xem là cách thừa nhận tài liệu tham khảo đó là tình trạng kỹ thuật của sáng chế. Khi định nghĩa hoặc thuật ngữ bất kỳ được nêu trong các tài liệu tham khảo được đưa vào đây bằng cách viện dẫn khác với thuật ngữ và bàn luận trong đây, các thuật ngữ và định nghĩa theo sáng chế sẽ được áp dụng.

Phần mô tả trên đây được coi là đầy đủ để người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện sáng chế. Phần mô tả và ví dụ nêu chi tiết một số phương án ưu tiên sáng chế và mô tả mô hình tối ưu dự tính của tác giả sáng chế. Tuy nhiên, sẽ rõ ràng là, không kể mức độ chi tiết có thể có trong phần mô tả, sáng chế có thể được thực hiện theo nhiều cách và sáng chế nên được hiểu một cách phù hợp với bộ yêu cầu bảo hộ đính kèm và phương án tương đương của nó.

Các ví dụ sau đây, bao gồm các thử nghiệm được tiến hành và kết quả đạt được, được cung cấp chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu theo cách làm hạn chế sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Quyết định hoạt tính CLL-1 CAR bằng cách cảm điện mARN ở PBMCs người. Plasmit mã hóa gen khởi đầu T7, cấu trúc CAR và trình tự làm ổn định beta globin được tạo dòng bằng cách tiêu hủy qua đêm 10ug ADN bằng EcoRI và BamHI (NEB). Sau đó

ADN được tiêu hủy trong 2 giờ ở 50°C bằng proteinaza K (Thermo Fisher™, 600U/ml) được tinh chế bằng phenol/clorofom và được kết tủa bằng cách bổ sung natri axetat và hai thể tích etanol. Sau đó viên được sấy, được tạo huyền phù trong nước không có ARNaza/ADNaza và được định lượng. Sau đó 1ug ADN mạch thẳng được sử dụng để tạo ra sự phiên mã in vitro sử dụng mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (Thermo Fisher™) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. ARN còn được tinh chế sử dụng MEGAClear Kit (Thermo Fisher™) theo hướng dẫn của nhà sản xuất, và được định lượng sử dụng NanoDrop™. Tính toàn vẹn mARN được đánh giá bằng cách chạy agaroza gel.

Dòng tế bào ung thư khác nhau được đánh giá đối với biểu hiện CLL-1. Tế bào Namalwa (ATCC), U937 (ATCC), HL-60 (ATCC), EoL-1 (Sigma), KG1a (ATCC) và MV4;11 (ATCC) được nhuộm bằng kháng thể kháng CLL-1 liên hợp với PE (BD Pharmingen™) trong chất đệm nhuộm (BD Pharmingen™) trong 30 phút ở 4°C. Sau đó tế bào được rửa và được tạo huyền phù trong chất đệm nhuộm bằng propidi iodua (BD Pharmingen™) trước khi tiếp nhận dữ liệu. Sau đó mẫu thu được bằng cách phân tích tế bào theo dòng chảy và được phân tích dữ liệu và chia ô trong biểu đồ sử dụng FlowJo™. Kết quả đối với biểu hiện CLL-1 có thể được thấy trên FIG. 1.

PBMCs được phân lập từ sản phẩm tách bạch cầu của người cho khỏe mạnh (Hemacare™) sử dụng việc tách ly tâm mật độ ficoll-paque theo hướng dẫn của nhà sản xuất. PBMCs được kích thích sử dụng OKT3 (50ng/ml, Miltenyi Biotec™) trong môi trường R10 + IL-2 (300IU/ml, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and DiagNOtics). Bảy ngày sau khi kích thích, tế bào T được rửa hai lần trong Opti-MEM™ (Thermo Fisher Scientific™) và được tạo huyền phù ở hàm lượng cuối $2,5x10^7$ tế bào/ml trong Opti-MEM. 10µg mARN được sử dụng với mỗi lần cảm điện. Cảm điện tế bào được thực hiện sử dụng hệ thống Gemini X2 (Harvard Apparatus BTX™) được thiết đặt để phân phối xung đơn 400V đối với 0,5ms trong chậu thủy tinh 2mm (Harvard Apparatus BTX™). Tế bào được truyền ngay lập tức vào môi trường R10 + IL-2 và được phép thu hồi. Tế bào được duy trì ở 0,5-2,0 x 10^6 tế bào/ml trước khi sử dụng ở thử nghiệm hoạt tính.

Sáu giờ sau khi cảm điện mARN, tế bào T được nhuộm bằng protein L được gắn biotin (Thermo Scientific™) ở chất đệm nhuộm (BD Pharmingen™) trong 30 phút ở

4°C. Tế bào sau đó được rửa và nhuộm bằng PE Streptavidin (BD Pharmingen™) ở chất đệm nhuộm trong 30 phút ở 4°C. Tế bào sau đó được rửa và tạo huyền phù trong chất đệm nhuộm bằng propidi iodua (BD Pharmingen™) trước khi tiếp nhận dữ liệu. Kết quả đối với phát hiện CAR được thể hiện trên FIG. 2.

Tế bào tác động được nuôi cấy với tế bào đích theo tỷ lệ E:T 1:1 trong môi trường R10 6 giờ sau khi cảm điện mARN. Dòng tế bào được thử nghiệm bao gồm Namalwa, U937, HL-60, EoL-1, KG1a và MV4;11. Mười sáu giờ sau khi đồng nuôi cấy, dịch nổi bề mặt được phân tích bằng Luminex (EMD Millipore) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và khả năng sống tế bào đích được đánh giá bằng phân tích tế bào theo dòng chảy của việc hấp thụ propidi iodua (PI). Kết quả tương ứng với thử nghiệm giải phóng xytokin có thể được tìm thấy trên FIG. 3. Kết quả của thử nghiệm hoạt tính tiêu tế bào có thể được tìm thấy trên FIG. 4 và FIG. 5.

Ví dụ 2

Quyết định hoạt tính CLL-1 CAR bằng cách dẫn truyền lentivirut của PBMCs ở người. Vectơ truyền lentivirut thế hệ thứ ba chứa cấu trúc CLL-1 CAR khác nhau được sử dụng cùng với ViraPower™ Lentiviral Packaging Mix (Life Technologies™) để tạo ra dịch nổi bề mặt lentivirut. Tóm tắt, tổ hợp chuyển nhiễm được tạo ra bằng cách trộn 15ug ADN và 22,5ul polyethileneimin (Polysciences™, 1mg/ml) trong 600ul môi trường OptiMEM™. Tổ hợp này được ủ trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Đồng thời, tế bào 293T (ATCC) được trypsin hóa, đếm và tổng cộng $10x10^6$ tế bào được phủ trong bình phản ứng T75 cùng với tổ hợp chuyển nạp. Ba ngày sau khi chuyển nạp, dịch nổi bề mặt được thu thập và lọc qua phễu lọc cỡ 0,45um và bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng.

PBMC được tách từ sản phẩm tách bạch cầu của người cho khỏe mạnh (Hemacare™) sử dụng phương pháp ly tâm mật độ ficoll-paque theo hướng dẫn của nhà sản xuất. PBMC được kích thích bằng cách sử dụng OKT3 (50 ng/ml, Miltenyi Biotec™) trong môi trường R10 + IL-2 (300IU/ml, Proleukin®, Prometheus® Therapeutics and DiagNOtics). Bốn mươi tám giờ sau khi kích thích, tế bào được tải nạp với lentivirut ở mức giá trị MOI = 10. Các tế bào được duy trì ở 0,5-2,0 x 10^6 tế bào/ml trước khi sử dụng trong thử nghiệm hoạt tính.

Ở ngày 12 sau khi kích thích, tế bào T được nhuộm bằng protein được gắn biotin L (Thermo Scientific™) trong chất đệm nhuộm (BD Pharmingen™) trong 30 phút ở 4°C. Tế bào sau đó được rửa và nhuộm bằng PE Streptavidin (BD Pharmingen™) trong chất đệm nhuộm trong 30 phút ở 4°C. Tế bào sau đó được rửa và tạo huyền phù trong chất đệm nhuộm bằng propidi iodua (BD Pharmingen™) trước khi tiếp nhận dữ liệu. Kết quả đối với phát hiện CAR được thể hiện trên FIG. 6.

Tế bào tác động được nuôi cấy với tế bào đích theo tỷ lệ E:T 1:1 trong môi trường R10 12 ngày sau khi kích thích tế bào T. Dòng tế bào được thử nghiệm bao gồm Namalwa, U937, HL-60, EoL-1, KG1a và MV4;11. 16 giờ sau khi đồng nuôi cấy, dịch nổi bề mặt được phân tích bằng Luminex (EMD Millipore™) theo hướng dẫn của nhà sản xuất và khả năng sống tế bào đích được đánh giá bằng cách phân tích tế bào theo dòng chảy của việc hấp thụ propidi iodua (PI). Kết quả tương ứng với thử nghiệm giải phóng xytokin có thể được tìm thấy trên FIG. 7. Kết quả của thử nghiệm hoạt tính tiêu tế bào có thể được tìm thấy trên FIG. 8.

Ví dụ 3

Chuột cái Jackson NSG (NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ) 5-6 tuần tuổi được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được cho ăn thực đơn Harlan 2918.15 Rodent được chiếu xạ và nước *ăn tự do.* Chuột được nuôi trong nhà ở chuồng được thông gió dùng một lần Innovive™ có lớp đáy lõi ngô bên trong Biobubble® Clean Rooms mà tạo ra không khí lọc H.E.P.A vào môi trường bong bóng tại thay đổi không khí hoàn toàn 100 mỗi giờ. Tất cả việc điều trị, xác định khối lượng cơ thể, và đo khối u được thực hiện trong môi trường bong bóng. Môi trường được kiểm soát đến nhiệt độ khoảng 70°±2°F và khoảng độ ẩm 30-70%. Tất cả quy trình được tiến hành phù hợp với tất cả các luật, điều chỉnh và hướng dẫn của Viện y tế quốc gia (NIH) và với sự chấp thuận của Ủy ban sử dụng và chăm sóc động vật của Molecular Tạo ảnh, Inc.

Chuẩn bị tế bào u

Tế bào U937-luc thu được ở dung dịch bảo quản Lifor®. Tế bào được ly tâm ở 200rcf trong 8 phút ở 4°C, dịch nổi bề mặt được hút, và viên tế bào được tạo huyền phù trong nước muối đệm phosphat Dulbecco (DPBS) lạnh bằng cách dùng pipet. Phân ước của hỗn dịch tế bào đồng nhất được pha loãng trong dung dịch màu xanh trypan và đếm sử dụng thiết bị đếm tế bào tự động Luna™. Hỗn dịch tế bào được ly tâm ở 200rcf trong

8 phút ở 4°C. Dịch nổi bề mặt được hút và viên tế bào được tạo huyền phù trong môi trường không có huyết thanh lạnh để tạo ra hàm lượng cuối của tế bào không bao gồm trypan/ml. Hỗn dịch tế bào được duy trì trên đá ướt trong khi cấy. Động vật thử nghiệm được cấy ghép với 1,00E+06 tế bào theo đường tĩnh mạch qua tĩnh mạch đuôi bên ở ngày 0 trong 0,2ml sử dụng kim và bơm tiêm đo 27.

Chuẩn bị tế bào CAR T

Tế bào T theo sáng chế thu được, đông lạnh trên đá khô, và được lưu trữ trong nitơ lỏng. Vào ngày điều trị, ống bảo quản đông lạnh đã tạo được lấy ra khỏi kho đông lạnh và được làm tan băng trong bể nước 37°C. Với mỗi nhóm, tế bào T đã tạo được kết hợp vào ống hình nón đơn 50ml với RPMI 1640 ấm được bổ sung bằng FBS 10%. Các ống bảo quản đông lạnh được rửa bằng RPMI 1640 ấm với FBS 10% để làm giảm thiểu sự mất tế bào để đạt được tổng thể tích 50ml ở mỗi ống hình nón. Mỗi ống hình nón 50ml được ly tâm ở 200rcf trong 8 phút ở 4°C. Dịch nổi bề mặt được hút, và viên tế bào được tạo huyền phù trong 10ml DPBS nhiệt độ trong phòng. Phân ước của hỗn dịch tế bào đồng nhất được pha loãng trong dung dịch màu xanh trypan và đếm bằng tay sử dụng hồng cầu kế. Hỗn dịch tế bào lại được ly tâm ở 200rcf trong 8 phút ở 4°C. Dịch nổi bề mặt được hút và viên tế bào được tạo huyền phù ở nhiệt độ trong phòng DPBS để tạo ra hàm lượng cuối đã yêu cầu. Hỗn dịch tế bào được duy trì trên đá ướt trong quá trình điều trị.

Chụp ảnh sinh phát quang

Việc chụp ảnh sinh phát quang *in vivo* (BLI) được thực hiện sử dụng IVIS Spectrum (Perkin Elmer, Hopkinton, MA). Động vật được chụp ảnh lên đến 5 ở thời điểm trong điều kiện gây mê khí isofluran ~1-2%. Mỗi con chuột được tiêm IP 150mg/kg (15mg/ml) D-luciferin và được chụp ảnh khi nằm sấp, sau đó đặt nằm ngửa, 10 phút sau tiêm. Thùng lớn đến nhỏ chip CCD được sử dụng, và thời gian phơi nhiễm được điều chỉnh (2 giây đến 2 phút) để thu được ít nhất vài trăm lần đếm ở mỗi hình ảnh, và còn để tránh bão hòa chip CCD. Hình ảnh BLI được thu gom ở ngày 3, 11, 18, và 25. Hình ảnh được phân tích sử dụng phần mềm Living Image phiên bản 4.5 (Perkin Elmer, Hopkinton, MA). ROI cố định thể tích toàn thân được đặt trên hình ảnh nằm sấp và nằm ngửa đối với mỗi động vật riêng rẽ, và được dán nhãn dựa trên nhận dạng động vật. Tổng sự phát quang được biểu hiện ở photon/sec (p/s) được tính toán và xuất khẩu cho

tất cả ROI để tạo thuận lợi cho việc phân tích giữa các nhóm. ROI nằm sấp và nằm ngửa được tính tổng cùng nhau để ước lượng gánh nặng khối u toàn thân.

Điều trị

Tất cả chuột được phân loại thành các nhóm nghiên cứu dựa trên ước lượng thu được từ BLI của gánh nặng khối u toàn thân. Chuột này được phân bố để đảm bảo rằng gánh nặng khối u trung bình cho tất cả các nhóm nằm trong 10% của toàn bộ gánh nặng khối u trung bình đối với tập hợp nghiên cứu. Điều trị bằng tế bào CAR T bắt đầu ở ngày 3. Tất cả các con chuột được dùng thể tích cố định 0,2mL. Kết quả được nêu trên Fig. 10.

Xác định tác dụng phụ

Tất cả động vật được quan sát dấu hiệu lâm sàng ít nhất một lần hàng ngày. Các động vật này được cân vào mỗi ngày điều trị. Khối lượng cơ thể từng cá thể được ghi lại 3 lần hàng tuần.

Các trình tự sau đây sẽ minh họa thêm sáng chế.

ADN CD28T ngoại bào, xuyên màng, nội bào

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCA
AGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCATTCT
GGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTGCTC
GTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCG
CCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCC
CCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCT
GCCTATCGGAGC (SEQ ID NO. 1)

AA CD28T ngoại bào, xuyên màng, nội bào

LDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVT
VAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
(SEQ ID NO. 2)

ADN CD28T - Ngoại bào

CTTGATAATGAAAAGTCAAACGGAACAATCATTCACGTGAAGGGCA AGCACCTCTGTCCGTCACCCTTGTTCCCTGGTCCATCCAAGCCA (SEQ ID NO. 3)

AA CD28T - Ngoại bào

LDNEKSNGTI IHVKGKHLCP SPLFPGPSKP (SEQ ID NO. 4)

ADN CD28 miền xuyên màng

TTCTGGGTGTTGGTCGTAGTGGGTGGAGTCCTCGCTTGTTACTCTCTG CTCGTCACCGTGGCTTTTATAATCTTCTGGGTT (SEQ ID NO. 5)

AA CD28 miền xuyên màng

FWVLVVVGGV LACYSLLVTV AFIIFWV (SEQ ID NO. 6)

ADN CD28 miền nội bào

AGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGA CTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGC ACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGC (SEQ ID NO. 7)

AA CD28 miền nội bào

RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO. 8)

ADN CD3 zeta

AGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGG GCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGA GTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGT GGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGC TGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAA AGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGG ACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAG CCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 9)

AA CD3 zeta

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS
TATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 10)

AA biến thể CD3 zeta

RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG
KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS
TATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 146)

ADN CD28

ATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTA
ACGGTACCATCATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCC
CTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCC (SEQ ID NO. 11)

CD28 AA

IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP (SEQ ID NO. 12)

ADN ngoại bào & miền xuyên màng CD8

GCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACC
AGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCAC
CTACCCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCA
GAGGCTTGCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAGAGGAC
TGGATTTCGCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACC
TGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCAC
AGGAAC (SEQ ID NO. 13)

AA ngoại bào & miền xuyên màng CD8

AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRN (SEQ
ID NO. 14)

ADN HC dòng vô tính 24C1

CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGCTGGTGAAGCCCAGCG
AGACTCTGAGTCTCACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAGCTCC
TACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCCGGGAAGGGATTGGAAT

GGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAACCCCTCA CTGAAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGTT CAGTTTGAAATTGTCTAGCGTCACAGCAGCTGATACAGCCGTCTATT ATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGTTACAGTGGCTTTG ACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTTTCTTCC (SEQ ID NO. 15)

AA HC dòng vô tính 24C1 (CDR được gạch chân)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIG Y IYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLV YCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO. 16)

CDR1 AA HC dòng vô tính 24C1: GGSISSY (SEQ ID NO. 17)

CDR2 AA HC dòng vô tính 24C1: YYSGS (SEQ ID NO. 18)

CDR3 AA HC dòng vô tính 24C1: LVYCGGDCYS GFDY (SEQ ID NO. 19)

ADN LC dòng vô tính 24C1

GACATCCAGTTGACACAGAGCCCGAGTTCCTTGTCCGCCTCCGTCGG GGATAGAGTGTCATTTACCTGTCAGGCCTCTCAGGATATTAATAACT TTCTGAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAGCTGTT GATTTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAGGCGTGCCCTCCCGGTTTA GTGGTAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGCTCTCTC CAACCCGAAGACATTGCAACCTACTATTGTCAACAATATGGAAACCT GCCTTTTACATTTGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGG (SEQ ID NO. 20)

AA LC dòng vô tính 24C1 (CDR được gạch chân)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIY DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO. 21)

AA CDR1 LC dòng vô tính 24C1:QASQDINNFLN (SEQ ID NO. 22)

AA CDR2 LC dòng vô tính 24C1:DASNLET (SEQ ID NO. 23)

AA CDR3 LC dòng vô tính 24C1:QQYGNLPFT (SEQ ID NO. 24)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAACTGCAAGAAAGCGGACCCGGAC
TGGTGAAGCCTTCTGAGACACTTAGTCTGACGTGCACGGTCAGTGGC
GGCTCCATCTCCTCCTATTATTGGTCATGGATACGACAACCCCCAGG
TAAGGGCCTGGAATGGATTGGCTATATCTACTATTCAGGAAGCACGA
ACTACAATCCCAGCCTGAAGTCCCGAGTGACAATTTCAGTAGATACC
AGTAAAAACCAGTTCAGTCTTAAACTGTCAAGCGTGACAGCTGCCG
ACACCGCTGTGTATTACTGCGTCTCACTGGTGTATTGTGGAGGGGAT
TGTTATAGCGGGTTCGATTATTGGGGACAGGGAACCCTGGTGACTGT
ATCTTCCGGCGGCGGCGGCTCAGGGGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGG
GGTTCCGATATTCAACTGACACAATCCCCCAGCTCACTCAGCGCCAG
CGTGGGGGACAGGGTTAGCTTTACCTGTCAAGCCTCTCAGGATATAA
ATAACTTTCTGAACTGGTATCAACAGAAGCCTGGGAAGGCGCCCAA
ACTCCTGATCTATGATGCGTCCAACCTGGAAACTGGCGTGCCTTCAC
GCTTTAGCGGCTCTGGCAGTGGTACAGACTTCACTTTTACCATCTCTT
CACTTCAGCCGGAGGACATCGCCACATATTACTGTCAACAGTACGGA
AACTTGCCCTTTACTTTTGGAGGCGGCACCAAAGTTGAAATCAAAAG
GGCCGCTGCCCTGGATAACGAAAAGAGCAATGGGACTATAATACAT
GTTAAAGGAAAACACCTGTGTCCATCTCCCCTGTTCCCTGGACCGTC
AAAGCCATTTTGGGTGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTCTCGCCTGTT
ATAGCTTGCTGGTGACAGTAGCCTTCATTATCTTTTGGGTGAGATCC
AAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC
GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC
TAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTG
CAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGA
GCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGC
AGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTG

AAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA
AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA
TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 25)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG
SISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWY
QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYY
CQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFP
GPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT
PRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR (SEQ ID NO. 26)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

CAGGTCCAACTGCAAGAAAGCGGACCCGGACTGGTGAAGCCTTCTG
AGACACTTAGTCTGACGTGCACGGTCAGTGGCGGCTCCATCTCCTCC
TATTATTGGTCATGGATACGACAACCCCCAGGTAAGGGCCTGGAATG
GATTGGCTATATCTACTATTCAGGAAGCACGAACTACAATCCCAGCC
TGAAGTCCCGAGTGACAATTTCAGTAGATACCAGTAAAAACCAGTTC
AGTCTTAAACTGTCAAGCGTGACAGCTGCCGACACCGCTGTGTATTA
CTGCGTCTCACTGGTGTATTGTGGAGGGGATTGTTATAGCGGGTTCG
ATTATTGGGGACAGGGAACCCTGGTGACTGTATCTTCCGGCGGCGGC
GGCTCAGGGGGTGGCGGTAGTGGCGGTGGGGGTTCCGATATTCAAC
TGACACAATCCCCCAGCTCACTCAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGT
TAGCTTTACCTGTCAAGCCTCTCAGGATATAAATAACTTTCTGAACT
GGTATCAACAGAAGCCTGGGAAGGCGCCCAAACTCCTGATCTATGA
TGCGTCCAACCTGGAAACTGGCGTGCCTTCACGCTTTAGCGGCTCTG

GCAGTGGTACAGACTTCACTTTTACCATCTCTTCACTTCAGCCGGAG
GACATCGCCACATATTACTGTCAACAGTACGGAAACTTGCCCTTTAC
TTTTGGAGGCGGCACCAAAGTTGAAATCAAAAGGGCCGCTGCCCTG
GATAACGAAAAGAGCAATGGGACTATAATACATGTTAAAGGAAAAC
ACCTGTGTCCATCTCCCCTGTTCCCTGGACCGTCAAAGCCATTTTGGG
TGCTCGTGGTTGTCGGTGGCGTTCTCGCCTGTTATAGCTTGCTGGTGA
CAGTAGCCTTCATTATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTG
CTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCAC
AAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCT
ATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTAT
CAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCA
GGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGA
GATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTAT
AATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAG
GCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGT
ACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCAC
ATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 27)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIG
YIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSL
VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP
SSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR
AAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSL
LVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA
YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 28)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGC

TGGTGAAGCCCAGCGAGACTCTGAGTCTCACGTGTACAGTTTCTGGA
GGTAGCATTAGCTCCTACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCCGG
GAAGGGATTGGAATGGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACC
AATTACAACCCCTCACTGAAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACAC
CTCAAAGAATCAGTTCAGTTTGAAATTGTCTAGCGTCACAGCAGCTG
ATACAGCCGTCTATTATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATT
GTTACAGTGGCTTTGACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTT
TCTTCCGGGGGGGGAGGCTCTGGGGGCGGAGGCTCAGGTGGTGGAG
GCAGCGACATCCAGTTGACACAGAGCCCGAGTTCCTTGTCCGCCTCC
GTCGGGGATAGAGTGTCATTTACCTGTCAGGCCTCTCAGGATATTAA
TAACTTTCTGAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAG
CTGTTGATTTACGACGCCAGTAACCTGGAGACAGGCGTGCCCTCCCG
GTTTAGTGGTAGCGGAAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGCT
CTCTCCAACCCGAAGACATTGCAACCTACTATTGTCAACAATATGGA
AACCTGCCTTTTACATTTGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCG
GGCGGCAGCTATTGAGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACG
AAAAGAGTAACGGTACCATCATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTG
TCCTTCTCCCCTCTTCCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCTGGGTTCTTGT
GGTCGTGGGAGGCGTGCTTGCTTGTTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGC
GTTTATCATTTTTTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATA
GCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAA
ACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGA
GCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCA
GGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAA
GAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGG
GTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGA
GCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATG
AAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAG
GGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCA
AGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 29)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG
SISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWY
QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYY
CQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGK
HLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLL
HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR (SEQ ID NO. 30)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGCTGCAGGAATCCGGACCGGGGCTGGTGAAGCCCAGCG
AGACTCTGAGTCTCACGTGTACAGTTTCTGGAGGTAGCATTAGCTCC
TACTATTGGTCATGGATAAGGCAGCCCCCCGGGAAGGGATTGGAAT
GGATCGGCTATATTTACTACAGTGGGAGCACCAATTACAACCCCTCA
CTGAAGTCTAGAGTTACAATCAGCGTTGACACCTCAAAGAATCAGTT
CAGTTTGAAATTGTCTAGCGTCACAGCAGCTGATACAGCCGTCTATT
ATTGTGTTTCTCTGGTCTATTGCGGTGGGGATTGTTACAGTGGCTTTG
ACTATTGGGGGCAGGGTACTCTGGTTACAGTTTCTTCCGGGGGGGGA
GGCTCTGGGGGCGGAGGCTCAGGTGGTGGAGGCAGCGACATCCAGT
TGACACAGAGCCCGAGTTCCTTGTCCGCCTCCGTCGGGGATAGAGTG
TCATTTACCTGTCAGGCCTCTCAGGATATTAATAACTTTCTGAATTGG
TATCAGCAAAAGCCCGGAAAGGCACCCAAGCTGTTGATTTACGACG
CCAGTAACCTGGAGACAGGCGTGCCCTCCCGGTTTAGTGGTAGCGG
AAGCGGTACGGATTTTACCTTTACTATCAGCTCTCTCCAACCCGAAG
ACATTGCAACCTACTATTGTCAACAATATGGAAACCTGCCTTTTACA
TTTGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGGGCGGCAGCTATTG
AGGTGATGTATCCACCGCCTTACCTGGATAACGAAAAGAGTAACGG
TACCATCATTCACGTGAAAGGTAAACACCTGTGTCCTTCTCCCCTCTT

CCCCGGGCCATCAAAGCCCTTCTGGGTTCTTGTGGTCGTGGGAGGCG
TGCTTGCTTGTTATTCTCTGCTCGTTACCGTGGCGTTTATCATTTTTTG
GGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT
ACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT
TCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG
ACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT
AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC
TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTA
GG (SEQ ID NO. 31)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIG
YIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSL
VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP
SSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR
AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVV
GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ
PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 32)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCGGAC
TCGTTAAACCCAGTGAGACGCTTAGCCTGACCTGTACCGTCTCAGGG
GGCAGCATCTCCTCTTATTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCTCCAGG
AAAAGGCCTTGAATGGATTGGGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAA
ATTATAATCCATCCCTGAAGTCCCGCGTGACTATCTCTGTGGACACC

AGCAAGAATCAGTTTTCACTGAAGTTGTCTAGTGTTACCGCGGCCGA
CACCGCCGTATACTACTGTGTGTCTCTTGTGTACTGTGGCGGCGACT
GCTATTCCGGGTTCGACTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTAACCGTG
TCCTCAGGCGGCGGCGGGTCAGGAGGAGGCGGCAGTGGAGGTGGCG
GCTCCGACATCCAGCTGACACAATCACCATCTTCCCTTTCAGCTTCA
GTCGGGGACAGAGTGTCCTTCACATGCCAGGCCAGCCAGGATATCA
ATAACTTCCTGAACTGGTACCAACAGAAACCCGGAAAGGCTCCAAA
GCTCCTGATCTATGATGCTTCCAACCTGGAGACCGGCGTGCCCTCCA
GGTTCAGTGGTTCAGGATCAGGCACTGACTTTACGTTCACCATATCC
AGTCTTCAGCCCGAAGACATTGCAACCTATTACTGCCAACAATACGG
GAACCTTCCCTTTACATTCGGAGGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
AGGGCTGCAGCATTGAGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGT
ACCAGTGTTCTTGCCGGCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGC
CACCTACCCCAGCTCCTACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGC
CCAGAGGCTTGCCGACCGGCCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAGAG
GACTGGATTTCGCCTGCGATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGA
ACCTGCGGCGTACTCCTGCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAAT
CACAGGAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACA
TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA
CCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGAC
GTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAAC
CAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA
GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAG
CGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCA
CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
CCTAGGTAA (SEQ ID NO. 33)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGG
SISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGG
GGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWY
QQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYY
CQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAP
RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC
GVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA
PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK
RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 34)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAATTGCAAGAGTCCGGCCCCGGACTCGTTAAACCCAGTG
AGACGCTTAGCCTGACCTGTACCGTCTCAGGGGGCAGCATCTCCTCT
TATTACTGGAGCTGGATCAGGCAGCCTCCAGGAAAAGGCCTTGAAT
GGATTGGGTACATCTACTACTCTGGCTCAACAAATTATAATCCATCC
CTGAAGTCCCGCGTGACTATCTCTGTGGACACCAGCAAGAATCAGTT
TTCACTGAAGTTGTCTAGTGTTACCGCGGCCGACACCGCCGTATACT
ACTGTGTGTCTCTTGTGTACTGTGGCGGCGACTGCTATTCCGGGTTCG
ACTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTAACCGTGTCCTCAGGCGGCGG
CGGGTCAGGAGGAGGCGGCAGTGGAGGTGGCGGCTCCGACATCCAG
CTGACACAATCACCATCTTCCCTTTCAGCTTCAGTCGGGGACAGAGT
GTCCTTCACATGCCAGGCCAGCCAGGATATCAATAACTTCCTGAACT
GGTACCAACAGAAACCCGGAAAGGCTCCAAAGCTCCTGATCTATGA
TGCTTCCAACCTGGAGACCGGCGTGCCCTCCAGGTTCAGTGGTTCAG
GATCAGGCACTGACTTTACGTTCACCATATCCAGTCTTCAGCCCGAA
GACATTGCAACCTATTACTGCCAACAATACGGGAACCTTCCCTTTAC
ATTCGGAGGCGGCACCAAGGTGGAAATCAAAAGGGCTGCAGCATTG
AGCAACTCAATAATGTATTTTAGTCACTTTGTACCAGTGTTCTTGCCG
GCTAAGCCTACTACCACACCCGCTCCACGGCCACCTACCCCAGCTCC
TACCATCGCTTCACAGCCTCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCTTGCCGAC

CGGCCGCAGGGGGCGCTGTTCATACCAGAGGACTGGATTTCGCCTGC
GATATCTATATCTGGGCACCCCTGGCCGGAACCTGCGGCGTACTCCT
GCTGTCCCTGGTCATCACGCTCTATTGTAATCACAGGAACAGATCCA
AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
GAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC
TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA
GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA
GGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA
CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 35)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIG
YIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSL
VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP
SSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR
AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKR
SRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL
YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 36)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGGATATCCAGCTCACGCAATCCCCCTCAAGCTT
GAGTGCCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCTTCACATGTCAGGCAAGCC
AAGACATAAATAATTTCCTGAATTGGTACCAACAAAAACCCGGCAA

GGCTCCCAAACTCCTGATTTATGATGCCTCCAATCTGGAGACCGGGG
TCCCTTCTAGATTCAGCGGAAGTGGCAGCGGCACAGACTTTACATTT
ACTATCTCTTCTCTGCAACCAGAGGACATCGCCACATACTATTGCCA
GCAATACGGCAATCTGCCCTTCACCTTCGGAGGCGGAACCAAGGTA
GAAATTAAAAGGGGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCG
GAGGGGGCTCCCAAGTACAATTGCAGGAGTCAGGGCCTGGACTCGT
GAAGCCTTCAGAAACTTTGTCACTGACATGTACAGTGTCCGGCGGAA
GCATTTCCAGTTACTATTGGTCCTGGATTAGACAGCCACCCGGCAAA
GGACTGGAATGGATTGGATATATCTACTACTCTGGATCTACAAACTA
TAATCCCAGCCTCAAATCCAGGGTCACTATTAGTGTGGATACATCAA
AGAATCAGTTCTCCTTGAAGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCCGACACC
GCAGTGTACTATTGTGTGAGCCTGGTCTACTGCGGCGGAGATTGCTA
CAGCGGTTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTAGTT
CCGCGGCTGCTCTTGATAACGAGAAGTCCAACGGTACGATTATCCAC
GTTAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCGCTGTTCCCAGGCCCCAG
TAAGCCCTTTTGGGTCCTCGTTGTGGTAGGTGGGGTACTCGCCTGCT
ACTCCCTGCTCGTCACTGTCGCATTCATCATCTTCTGGGTCAGATCCA
AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
GAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC
TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA
GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA
GGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA
CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 37)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQ
DINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS
LQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIY
YSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYC
GGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFP
GPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMT
PRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR (SEQ
ID NO. 38)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

GATATCCAGCTCACGCAATCCCCCTCAAGCTTGAGTGCCTCCGTGGG
CGACCGGGTGTCCTTCACATGTCAGGCAAGCCAAGACATAAATAATT
TCCTGAATTGGTACCAACAAAAACCCGGCAAGGCTCCCAAACTCCTG
ATTTATGATGCCTCCAATCTGGAGACCGGGGTCCCTTCTAGATTCAG
CGGAAGTGGCAGCGGCACAGACTTTACATTTACTATCTCTTCTCTGC
AACCAGAGGACATCGCCACATACTATTGCCAGCAATACGGCAATCT
GCCCTTCACCTTCGGAGGCGGAACCAAGGTAGAAATTAAAAGGGGC
GGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTCCCAAG
TACAATTGCAGGAGTCAGGGCCTGGACTCGTGAAGCCTTCAGAAAC
TTTGTCACTGACATGTACAGTGTCCGGCGGAAGCATTTCCAGTTACT
ATTGGTCCTGGATTAGACAGCCACCCGGCAAAGGACTGGAATGGAT
TGGATATATCTACTACTCTGGATCTACAAACTATAATCCCAGCCTCA
AATCCAGGGTCACTATTAGTGTGGATACATCAAAGAATCAGTTCTCC
TTGAAGCTGAGCTCAGTCACTGCTGCCGACACCGCAGTGTACTATTG
TGTGAGCCTGGTCTACTGCGGCGGAGATTGCTACAGCGGTTTCGATT
ACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTAGTTCCGCGGCTGCTCTT
GATAACGAGAAGTCCAACGGTACGATTATCCACGTTAAGGGTAAGC
ACCTTTGCCCTAGCCCGCTGTTCCCAGGCCCCAGTAAGCCCTTTTGG
GTCCTCGTTGTGGTAGGTGGGGTACTCGCCTGCTACTCCCTGCTCGTC

ACTGTCGCATTCATCATCTTCTGGGTCAGATCCAAAAGAAGCCGCCT
GCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCA
CAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCC
TATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTA
TCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGC
AGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTG
AGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTA
TAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATA
GGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTG
TACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCA
CATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 39)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28T CD3 zeta CAR

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFG
GGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS
GGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSK
NQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSS
AAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSL
LVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA
YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 40)

Chuỗi nặng & nhẹ AA ADN dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGGATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCTTT
GAGTGCCTCCGTGGGTGACCGCGTCTCTTTCACTTGCCAAGCCAGCC
AAGACATCAACAACTTTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAA
AGCACCAAAGCTCCTCATCTACGACGCCTCCAACCTGGAAACCGGG
GTGCCCAGCAGGTTTAGCGGGAGCGGTTCTGGCACGGATTTTACGTT
CACCATCTCCTCTCTGCAGCCCGAGGATATAGCTACTTATTACTGTC
AGCAGTACGGGAATCTGCCATTTACTTTTGGGGGTGGAACTAAGGTG

GAAATCAAAAGGGGCGGCGGGGGAAGCGGGGGCGGGGGCTCAGGT
GGCGGAGGGAGCCAGGTGCAACTCCAGGAAAGTGGCCCAGGATTGG
TGAAGCCCAGCGAGACCCTTTCCCTTACTTGTACTGTTAGCGGAGGC
AGCATAAGCAGCTACTATTGGTCCTGGATCAGACAGCCACCAGGGA
AAGGGCTTGAATGGATTGGCTACATTTACTATTCCGGGTCCACCAAC
TACAACCCATCCCTCAAGTCCCGCGTGACAATTTCCGTCGACACAAG
CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGCTGCAGATA
CAGCAGTGTACTATTGTGTCAGCCTTGTCTACTGTGGCGGCGACTGC
TACAGTGGCTTTGATTACTGGGGACAGGGCACGCTCGTGACAGTGTC
CAGCGCTGCGGCTATCGAGGTAATGTATCCGCCACCGTATCTGGACA
ACGAGAAGTCTAATGGGACAATCATTCACGTGAAGGGGAAGCACCT
GTGTCCATCCCCCCTGTTTCCGGGTCCCAGTAAACCCTTCTGGGTGCT
TGTTGTCGTTGGCGGGGTGCTGGCCTGCTATTCCCTGCTGGTGACCG
TCGCGTTTATTATTTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTC
CATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAG
GAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATC
GGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCA
GCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGG
GAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGA
TGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAA
TGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGC
ATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTAC
CAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACAT
GCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 41)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQ
DINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS
LQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIY
YSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYC

GGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKG
KHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR (SEQ ID NO. 42)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

GATATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCTTTGAGTGCCTCCGTGGG
TGACCGCGTCTCTTTCACTTGCCAAGCCAGCCAAGACATCAACAACT
TTCTGAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAAAGCACCAAAGCTCCT
CATCTACGACGCCTCCAACCTGGAAACCGGGGTGCCCAGCAGGTTTA
GCGGGAGCGGTTCTGGCACGGATTTTACGTTCACCATCTCCTCTCTG
CAGCCCGAGGATATAGCTACTTATTACTGTCAGCAGTACGGGAATCT
GCCATTTACTTTTGGGGGTGGAACTAAGGTGGAAATCAAAAGGGGC
GGCGGGGGAAGCGGGGGCGGGGGCTCAGGTGGCGGAGGGAGCCAG
GTGCAACTCCAGGAAAGTGGCCCAGGATTGGTGAAGCCCAGCGAGA
CCCTTTCCCTTACTTGTACTGTTAGCGGAGGCAGCATAAGCAGCTAC
TATTGGTCCTGGATCAGACAGCCACCAGGGAAAGGGCTTGAATGGA
TTGGCTACATTTACTATTCCGGGTCCACCAACTACAACCCATCCCTC
AAGTCCCGCGTGACAATTTCCGTCGACACAAGCAAGAACCAGTTCTC
CCTGAAACTTAGTAGCGTCACTGCTGCAGATACAGCAGTGTACTATT
GTGTCAGCCTTGTCTACTGTGGCGGCGACTGCTACAGTGGCTTTGAT
TACTGGGGACAGGGCACGCTCGTGACAGTGTCCAGCGCTGCGGCTA
TCGAGGTAATGTATCCGCCACCGTATCTGGACAACGAGAAGTCTAAT
GGGACAATCATTCACGTGAAGGGGAAGCACCTGTGTCCATCCCCCCT
GTTTCCGGGTCCCAGTAAACCCTTCTGGGTGCTTGTTGTCGTTGGCG
GGGTGCTGGCCTGCTATTCCCTGCTGGTGACCGTCGCGTTTATTATTT
TCTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG
AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC
CTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG
TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA

ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA
GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA
TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTG
CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGG (SEQ ID NO. 43)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD28 CD3 zeta CAR

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFG
GGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS
GGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSK
NQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSS
AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVV
GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ
PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 44)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGGACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCAGTCT
CTCAGCAAGTGTGGGAGATAGGGTGTCATTCACCTGTCAGGCTTCAC
AGGACATCAACAACTTCCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAA
GGCACCAAAGCTGCTCATATATGACGCTTCAAACCTTGAAACCGGA
GTACCTAGCCGCTTCAGCGGAAGCGGATCAGGGACTGACTTCACTTT
TACCATCTCTTCACTGCAGCCCGAAGACATCGCCACATACTACTGCC
AGCAGTACGGAAACTTGCCTTTTACATTTGGGGGCGGCACCAAAGTG
GAGATTAAGCGAGGGGGAGGCGGCTCAGGAGGCGGTGGCTCCGGA
GGCGGGGGTTCCCAGGTCCAGCTCCAGGAATCCGGCCCAGGTCTGG
TTAAGCCCAGTGAAACTTTGTCCCTCACGTGTACTGTGAGCGGTGGT
TCAATCTCCTCATACTATTGGTCTTGGATACGGCAACCTCCTGGAAA

GGGCCTCGAGTGGATCGGCTATATCTACTATAGTGGCTCCACTAATT
ACAACCCTTCCCTCAAGTCCAGAGTCACCATTTCCGTGGACACATCT
AAGAACCAGTTCAGTCTGAAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGCAGACA
CAGCCGTTTATTACTGTGTGTCTCTTGTTTACTGCGGGGGAGACTGTT
ATAGCGGCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACCTTGGTCACAGTCTCT
TCCGCGGCCGCCCTCTCTAACAGTATTATGTACTTTTCTCATTTTGTA
CCCGTGTTCCTTCCCGCTAAGCCAACTACTACCCCGGCCCCACGGCC
GCCTACCCCTGCACCCACAATAGCCAGTCAGCCTTTGAGCCTGAGAC
CTGAGGCTTGTCGGCCGGCTGCTGGGGGTGCAGTGCACACACGAGG
TCTTGATTTTGCTTGCGACATATACATCTGGGCCCCTCTGGCCGGGA
CCTGTGGGGTGCTGCTTCTGAGCTTGGTCATCACGCTCTATTGCAAC
CATCGCAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACA
TGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCA
GCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGA
AGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAA
CCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGAC
GTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAAC
CAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAA
GGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAG
CGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCA
CTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCA
CCTAGGTAA (SEQ ID NO. 45)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQ
DINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS
LQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIY
YSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVSLVYC
GGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPA
PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT

CGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY
APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 46)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

GACATTCAATTGACCCAGTCCCCTAGCAGTCTCTCAGCAAGTGTGGG
AGATAGGGTGTCATTCACCTGTCAGGCTTCACAGGACATCAACAACT
TCCTCAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGGCACCAAAGCTGCT
CATATATGACGCTTCAAACCTTGAAACCGGAGTACCTAGCCGCTTCA
GCGGAAGCGGATCAGGGACTGACTTCACTTTTACCATCTCTTCACTG
CAGCCCGAAGACATCGCCACATACTACTGCCAGCAGTACGGAAACT
TGCCTTTTACATTTGGGGGCGGCACCAAAGTGGAGATTAAGCGAGG
GGGAGGCGGCTCAGGAGGCGGTGGCTCCGGAGGCGGGGGTTCCCAG
GTCCAGCTCCAGGAATCCGGCCCAGGTCTGGTTAAGCCCAGTGAAA
CTTTGTCCCTCACGTGTACTGTGAGCGGTGGTTCAATCTCCTCATACT
ATTGGTCTTGGATACGGCAACCTCCTGGAAAGGGCCTCGAGTGGATC
GGCTATATCTACTATAGTGGCTCCACTAATTACAACCCTTCCCTCAA
GTCCAGAGTCACCATTTCCGTGGACACATCTAAGAACCAGTTCAGTC
TGAAGTTGTCCAGCGTTACAGCCGCAGACACAGCCGTTTATTACTGT
GTGTCTCTTGTTTACTGCGGGGGAGACTGTTATAGCGGCTTCGATTA
CTGGGGCCAGGGCACCTTGGTCACAGTCTCTTCCGCGGCCGCCCTCT
CTAACAGTATTATGTACTTTTCTCATTTTGTACCCGTGTTCCTTCCCG
CTAAGCCAACTACTACCCCGGCCCCACGGCCGCCTACCCCTGCACCC
ACAATAGCCAGTCAGCCTTTGAGCCTGAGACCTGAGGCTTGTCGGCC
GGCTGCTGGGGGTGCAGTGCACACACGAGGTCTTGATTTTGCTTGCG
ACATATACATCTGGGCCCCTCTGGCCGGGACCTGTGGGGTGCTGCTT
CTGAGCTTGGTCATCACGCTCTATTGCAACCATCGCAACAGATCCAA
AAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCC
GCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAG
AGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAG
ATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT

CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA
GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCC
AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC
CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGG
GCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTT
ATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 47)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C1 CD8 CD3 zeta CAR

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFG
GGTKVEIKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS
GGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSK
NQFSLKLSSVTADTAVYYCVSLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSA
AALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRS
RLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN
ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK
DTYDALHMQA LPPR (SEQ ID NO. 48)

ADN chuỗi nặng (HC) dòng vô tính 24C8

CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGACTTGTCAAGCCAAGTC
AGACACTTTCTCTTACATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGCAGT
GGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCACCCAGGCAAAGGCTT
GGAGTGGATTGGATACATTCATCATTCAGGATCTACACACTATAATC
CATCCCTTAAGTCCCGGGTCACCATTAGCATTGATACGTCTAAGAAT
CTGTTCAGTCTCAGGCTGTCCTCCGTCACTGCTGCCGACACAGCCGT
GTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGACTGTTATAGCG
GCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAACCGTGAGCTCT
(SEQ ID NO. 48)

HC AA dòng vô tính 24C8 (CDR được gạch chân)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEW IGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSLRLSSVTAADTAVYYCASL VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO. 50)

AA CDR1 HC dòng vô tính 24C8: GGSISSGGF (SEQ ID NO. 51)

AA CDR2 HC dòng vô tính 24C8: HHSGS (SEQ ID NO. 52)

AA CDR3 HC dòng vô tính 24C8: LVYCGGDCYS GFDY (SEQ ID NO. 53)

ADN chuỗi nhẹ dòng vô tính 24C8 (LC)

GATATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTAGTCTCTCTGCCTCAGTGGG GGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACAACT TCCTTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCACCCAAGCTGCT CATCTATGATGCCTCAAATTTGGAGACGGGTGTTCCCAGTCGATTCT CTGGGTCAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTACGATCTCCTCTCTG CAGCCCGAAGACATCGCCACATACTATTGTCAACAGTACGGCAACTT GCCTTTCACATTTGGGGGCGGGACTAAGGTTGAAATCAAGAGG (SEQ ID NO. 54)

AA LC dòng vô tính 24C8 (CDR được gạch chân)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIY DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO. 55)

AA CDR1 LC dòng vô tính 24C8:QASQDINNFLN (SEQ ID NO. 56)

AA CDR2 LC dòng vô tính 24C8:DASNLET (SEQ ID NO. 57)

AA CDR3 LC dòng vô tính 24C8:QQYGNLPFT (SEQ ID NO. 58)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C8 CD28T CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG CACGCCGCACGCCCGCAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGAC TTGTCAAGCCAAGTCAGACACTTTCTCTTACATGTACCGTGAGCGGC GGAAGTATAAGCAGTGGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGC ACCCAGGCAAAGGCTTGGAGTGGATTGGATACATTCATCATTCAGG

ATCTACACACTATAATCCATCCCTTAAGTCCCGGGTCACCATTAGCA
TTGATACGTCTAAGAATCTGTTCAGTCTCAGGCTGTCCTCCGTCACTG
CTGCCGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGA
GGCGACTGTTATAGCGGCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGT
AACCGTGAGCTCTGGAGGGGGTGGGAGCGGGGGAGGAGGTTCAGG
GGGGGGCGGCTCCGATATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTAGTCTCT
CTGCCTCAGTGGGGGATCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCACAG
GATATCAACAACTTCCTTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAG
CACCCAAGCTGCTCATCTATGATGCCTCAAATTTGGAGACGGGTGTT
CCCAGTCGATTCTCTGGGTCAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTAC
GATCTCCTCTCTGCAGCCCGAAGACATCGCCACATACTATTGTCAAC
AGTACGGCAACTTGCCTTTCACATTTGGGGGCGGGACTAAGGTTGAA
ATCAAGAGGGCCGCTGCACTGGACAATGAGAAGTCCAACGGCACCA
TCATCCACGTGAAGGGCAAGCACCTGTGCCCTAGTCCTCTGTTCCCA
GGCCCATCCAAACCTTTTTGGGTTCTTGTTGTGGTCGGGGGGGTGCT
GGCCTGCTATTCTCTGCTGGTCACGGTGGCCTTCATAATTTTCTGGGT
TAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATG
ACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACG
CACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCC
AGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGT
ATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGA
CAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACG
AAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAG
ATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAA
GGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTAC
GAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGT
AA (SEQ ID NO. 59)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C8 CD28T CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG
SISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSK

NLFSLRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNW
YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY
YCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF
PGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNM
TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ
ID NO. 60)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C8 CD28T CD3 zeta CAR

CAGGTACAGCTGCAGGAATCTGGGCCCGGACTTGTCAAGCCAAGTC
AGACACTTTCTCTTACATGTACCGTGAGCGGCGGAAGTATAAGCAGT
GGAGGCTTTTACTGGTCTTGGATACGGCAGCACCCAGGCAAAGGCTT
GGAGTGGATTGGATACATTCATCATTCAGGATCTACACACTATAATC
CATCCCTTAAGTCCCGGGTCACCATTAGCATTGATACGTCTAAGAAT
CTGTTCAGTCTCAGGCTGTCCTCCGTCACTGCTGCCGACACAGCCGT
GTACTACTGCGCCTCCTTGGTTTACTGCGGAGGCGACTGTTATAGCG
GCTTTGATTATTGGGGGCAGGGGACCCTCGTAACCGTGAGCTCTGGA
GGGGGTGGGAGCGGGGGAGGAGGTTCAGGGGGGGGCGGCTCCGAT
ATCCAGCTCACTCAAAGCCCCTCTAGTCTCTCTGCCTCAGTGGGGGA
TCGGGTCAGTTTTACTTGTCAAGCTTCACAGGATATCAACAACTTCC
TTAATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCACCCAAGCTGCTCAT
CTATGATGCCTCAAATTTGGAGACGGGTGTTCCCAGTCGATTCTCTG
GGTCAGGGTCCGGGACCGACTTTACGTTTACGATCTCCTCTCTGCAG
CCCGAAGACATCGCCACATACTATTGTCAACAGTACGGCAACTTGCC
TTTCACATTTGGGGGCGGGACTAAGGTTGAAATCAAGAGGGCCGCT
GCACTGGACAATGAGAAGTCCAACGGCACCATCATCCACGTGAAGG
GCAAGCACCTGTGCCCTAGTCCTCTGTTCCCAGGCCCATCCAAACCT
TTTTGGGTTCTTGTTGTGGTCGGGGGGGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTG
CTGGTCACGGTGGCCTTCATAATTTTCTGGGTTAGATCCAAAAGAAG
CCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTG

GCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTT
CGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCAC
CAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCT
GGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGG
GACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAG
GGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTC
TGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGA
CGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACG
CTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 61)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C8 CD28T CD3 zeta CAR

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEW
IGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSLRLSSVTAADTAVYYCASL
VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP
SSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR
AAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSL
LVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA
YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 62)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C8 CD28 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGTCCGGGAC
TTGTCAAGCCGTCCCAAACGCTGAGTCTGACGTGTACTGTCTCTGGT
GGCTCTATTTCTTCCGGGGGCTTTTATTGGTCTTGGATCAGACAACAC
CCTGGCAAAGGGCTGGAGTGGATAGGGTATATTCACCACTCTGGGTC
CACTCACTACAACCCATCATTGAAATCCAGAGTGACTATCTCAATCG
ACACATCCAAGAACCTTTTCAGCCTGAGGTTGTCATCAGTTACCGCC
GCTGACACCGCGGTGTATTATTGCGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGG
CGATTGTTATAGTGGCTTTGACTACTGGGGGCAGGGGACATTGGTTA
CCGTTTCAAGTGGAGGCGGTGGGTCTGGCGGGGGCGGTAGCGGAGG

TGGGGGGAGCGACATACAGCTTACGCAGAGCCCCTCCAGCCTTTCA
GCCTCCGTGGGGGATAGGGTGTCCTTTACCTGCCAGGCTTCCCAGGA
CATAAACAACTTCCTCAATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGGAAAGCA
CCAAAGCTGCTCATCTACGATGCCAGCAACCTGGAAACCGGAGTGC
CGTCTCGCTTCTCTGGAAGTGGCAGTGGGACCGATTTCACTTTTACA
ATCTCAAGTTTGCAGCCAGAAGACATTGCAACATACTACTGTCAACA
GTACGGCAATCTCCCCTTTACATTTGGGGGGGGAACTAAAGTGGAG
ATTAAGCGCGCTGCAGCCATTGAAGTTATGTATCCGCCCCCGTATCT
GGATAACGAGAAATCTAATGGTACCATAATACATGTGAAGGGGAAG
CACCTCTGTCCATCACCGCTGTTCCCCGGCCCTTCAAAACCTTTCTGG
GTACTCGTTGTCGTGGGTGGAGTTCTGGCCTGCTATAGTCTGCTGGT
GACCGTGGCGTTTATCATCTTCTGGGTAAGATCCAAAAGAAGCCGCC
TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC
ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGC
CTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT
ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACG
CAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT
GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT
ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTT
GTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 63)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C8 CD28 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG
SISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSK
NLFSLRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNW
YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY
YCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKG
KHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL

LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR (SEQ ID NO. 64)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C8 CD28 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGCTGCAGGAAAGCGGTCCGGGACTTGTCAAGCCGTCCC
AAACGCTGAGTCTGACGTGTACTGTCTCTGGTGGCTCTATTTCTTCCG
GGGGCTTTTATTGGTCTTGGATCAGACAACACCCTGGCAAAGGGCTG
GAGTGGATAGGGTATATTCACCACTCTGGGTCCACTCACTACAACCC
ATCATTGAAATCCAGAGTGACTATCTCAATCGACACATCCAAGAACC
TTTTCAGCCTGAGGTTGTCATCAGTTACCGCCGCTGACACCGCGGTG
TATTATTGCGCCTCTCTCGTGTACTGCGGTGGCGATTGTTATAGTGGC
TTTGACTACTGGGGGCAGGGGACATTGGTTACCGTTTCAAGTGGAGG
CGGTGGGTCTGGCGGGGGCGGTAGCGGAGGTGGGGGGAGCGACATA
CAGCTTACGCAGAGCCCCTCCAGCCTTTCAGCCTCCGTGGGGGATAG
GGTGTCCTTTACCTGCCAGGCTTCCCAGGACATAAACAACTTCCTCA
ATTGGTATCAGCAAAAGCCCGGGAAAGCACCAAAGCTGCTCATCTA
CGATGCCAGCAACCTGGAAACCGGAGTGCCGTCTCGCTTCTCTGGAA
GTGGCAGTGGGACCGATTTCACTTTTACAATCTCAAGTTTGCAGCCA
GAAGACATTGCAACATACTACTGTCAACAGTACGGCAATCTCCCCTT
TACATTTGGGGGGGGAACTAAAGTGGAGATTAAGCGCGCTGCAGCC
ATTGAAGTTATGTATCCGCCCCCGTATCTGGATAACGAGAAATCTAA
TGGTACCATAATACATGTGAAGGGGAAGCACCTCTGTCCATCACCGC
TGTTCCCCGGCCCTTCAAAACCTTTCTGGGTACTCGTTGTCGTGGGTG
GAGTTCTGGCCTGCTATAGTCTGCTGGTGACCGTGGCGTTTATCATCT
TCTGGGTAAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG
AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC
CTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG
TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA

GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA
TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTG
CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGG (SEQ ID NO. 65)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C8 CD28 CD3 zeta CAR

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEW
IGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSLRLSSVTAADTAVYYCASL
VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP
SSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR
AAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVV
GGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQ
PYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR(SEQ ID NO. 66)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C8 CD8 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCCTGGCC
TTGTGAAACCAAGCCAGACACTGAGCCTGACATGCACTGTGTCCGGC
GGGTCCATATCTTCCGGGGGTTTTTATTGGTCCTGGATACGCCAGCA
TCCCGGGAAAGGACTTGAATGGATTGGATATATCCACCATTCCGGAA
GCACCCACTACAATCCAAGCCTTAAATCCCGGGTGACAATCTCCATC
GACACCTCAAAGAATCTTTTTTCCCTGCGGTTGTCTTCAGTAACTGCC
GCCGATACCGCTGTGTACTACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGG
AGATTGTTATTCTGGGTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACACTGGTAA
CTGTCAGCAGCGGAGGCGGCGGTTCCGGGGGCGGGGGCAGTGGAGG
GGGCGGATCTGACATTCAGCTTACGCAGTCCCCATCTTCACTTAGCG
CCAGCGTTGGCGATCGGGTCAGCTTCACGTGTCAAGCAAGTCAGGAT
ATCAACAACTTTCTTAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCAC
CCAAGTTGCTGATTTACGATGCTTCTAACCTCGAGACGGGAGTGCCT

AGCCGCTTCTCCGGGAGCGGCAGCGGCACAGACTTTACCTTTACGAT
TTCCAGTCTGCAGCCAGAGGATATAGCAACTTATTACTGTCAGCAGT
ATGGCAACCTCCCTTTTACCTTCGGTGGTGGCACAAAGGTCGAGATT
AAAAGAGCCGCAGCGTTGTCCAACTCCATAATGTATTTTTCTCATTTT
GTGCCCGTCTTTCTGCCTGCCAAACCTACCACCACCCCCGCCCCACG
ACCACCTACTCCAGCCCCCACCATCGCCTCCCAGCCCCTCAGCCTGA
GGCCAGAGGCTTGTCGCCCTGCTGCGGGGGGCGCTGTCCATACCAG
AGGACTCGACTTCGCCTGCGATATTTATATATGGGCCCCCCTCGCCG
GCACCTGCGGAGTCTTGCTCCTGAGCCTTGTGATCACGCTTTATTGTA
ACCATCGGAATAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTA
CATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTAC
CAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGT
GAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAG
AACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATG
ACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
ACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG
AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCA
GCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG
CCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 67)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C8 CD8 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGG
SISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSK
NLFSLRLSSVTAADTAVYYCASLVYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSG
GGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNW
YQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY
YCQYGNLPFTFGGGTKVEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAP
RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC
GVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA
PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK

RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK
GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 68)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 24C8 CD8 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGTTGCAGGAAAGCGGGCCTGGCCTTGTGAAACCAAGCC
AGACACTGAGCCTGACATGCACTGTGTCCGGCGGGTCCATATCTTCC
GGGGGTTTTTATTGGTCCTGGATACGCCAGCATCCCGGGAAAGGACT
TGAATGGATTGGATATATCCACCATTCCGGAAGCACCCACTACAATC
CAAGCCTTAAATCCCGGGTGACAATCTCCATCGACACCTCAAAGAAT
CTTTTTTCCCTGCGGTTGTCTTCAGTAACTGCCGCCGATACCGCTGTG
TACTACTGTGCCAGCCTCGTCTATTGCGGCGGAGATTGTTATTCTGG
GTTCGATTATTGGGGTCAAGGCACACTGGTAACTGTCAGCAGCGGA
GGCGGCGGTTCCGGGGGCGGGGGCAGTGGAGGGGGCGGATCTGACA
TTCAGCTTACGCAGTCCCCATCTTCACTTAGCGCCAGCGTTGGCGAT
CGGGTCAGCTTCACGTGTCAAGCAAGTCAGGATATCAACAACTTTCT
TAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCACCCAAGTTGCTGATT
TACGATGCTTCTAACCTCGAGACGGGAGTGCCTAGCCGCTTCTCCGG
GAGCGGCAGCGGCACAGACTTTACCTTTACGATTTCCAGTCTGCAGC
CAGAGGATATAGCAACTTATTACTGTCAGCAGTATGGCAACCTCCCT
TTTACCTTCGGTGGTGGCACAAAGGTCGAGATTAAAAGAGCCGCAG
CGTTGTCCAACTCCATAATGTATTTTTCTCATTTTGTGCCCGTCTTTCT
GCCTGCCAAACCTACCACCACCCCCGCCCCACGACCACCTACTCCAG
CCCCCACCATCGCCTCCCAGCCCCTCAGCCTGAGGCCAGAGGCTTGT
CGCCCTGCTGCGGGGGGCGCTGTCCATACCAGAGGACTCGACTTCGC
CTGCGATATTTATATATGGGCCCCCCTCGCCGGCACCTGCGGAGTCT
TGCTCCTGAGCCTTGTGATCACGCTTTATTGTAACCATCGGAATAGA
TCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCC
ACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCA
CCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATC
TGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAAC
GAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGC
GCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAA

ACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGC
TGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGA
AAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGG
ATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 69)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 24C8 CD8 CD3 zeta CAR

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEW
IGYIHHSGSTHYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSLRLSSVTAADTAVYYCASL
VYCGGDCYSGFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP
SSLSASVGDRVSFTCQASQDINNFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYGNLPFTFGGGTKVEIKR
AAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACR
PAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKR
SRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAP
AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL
YNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTA
TKDTYDALHM QALPPR (SEQ ID NO. 70)

ADN HC dòng vô tính 20C5.1

CAGGTCCAACTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGGTG
CCTCCGTTAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGACCGAG
CTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGGCAAGGGATTGGAATG
GATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCTACGCTCAA
AAATTCCAGGGACGAGTGACTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACA
CTGCCTACATGGAACTTTCCTCTCTGCGATCAGAAGATACCGCAGTG
TACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGATGGCCCTACTTCGA
TTACTGGGGTCAGGGAACTCTGGTGACTGTCTCCAGC (SEQ ID NO. 71)

HC AA dòng vô tính 20C5.1 (CDR được gạch chân)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLE
WMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVY
YCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO. 72)

CDR1 AA HC dòng vô tính 20C5.1: GYTLTEL (SEQ ID NO. 73)

CDR2 AA HC dòng vô tính 20C5.1: DPEDGE (SEQ ID NO. 74)

CDR3 AA HC dòng vô tính 20C5.1: ESRGIGWPYFDY (SEQ ID NO. 75)

ADN LC dòng vô tính 20C5.1

GATATTCAGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCCGCTTCCGTGGGC
GATAGAGTGACCATTACTTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCCAGTTA
TTTGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCACCTAAGCTGTTG
ATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAGAGTGGGGTACCTTCACGGTTCAG
CGGAAGCGGAAGCGGAACCGATTTCACCCTGACTATCAGCAGCCTG
CCACCTGAGGACTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGTCATACAGCAC
TCCGATCACTTTCGGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAAGCGC (SEQ
ID NO. 76)

LC AA dòng vô tính 20C5.1 (CDR được gạch chân)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISG
ASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQG
TRLEIKR (SEQ ID NO. 77)

CDR1 LC AA dòng vô tính 20C5.1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO. 78)

CDR2 LC AA dòng vô tính 20C5.1: GASSLKS (SEQ ID NO. 79)

CDR3 LC AA dòng vô tính 20C5.1: QQSYSTPIT (SEQ ID NO. 80)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.1 CD28T CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAACTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAG
TCAAGAAACCAGGTGCCTCCGTTAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGA
TACACTCTGACCGAGCTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGG
CAAGGGATTGGAATGGATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAG
ACTATCTACGCTCAAAAATTCCAGGGACGAGTGACTGTGACCGAAG
ACACTAGTACCGACACTGCCTACATGGAACTTTCCTCTCTGCGATCA
GAAGATACCGCAGTGTACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGG
ATGGCCCTACTTCGATTACTGGGGTCAGGGAACTCTGGTGACTGTCT

CCAGCGGTGGAGGTGGCAGCGGTGGTGGCGGAAGCGGGGGGGGCG
GCTCTGATATTCAGATGACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCCGCTTCCG
TGGGCGATAGAGTGACCATTACTTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCC
AGTTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCACCTAAGC
TGTTGATCAGCGGGGCTTCTAGCCTGAAGAGTGGGGTACCTTCACGG
TTCAGCGGAAGCGGAAGCGGAACCGATTTCACCCTGACTATCAGCA
GCCTGCCACCTGAGGACTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGTCATAC
AGCACTCCGATCACTTTCGGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAAGC
GCGCTGCTGCTTTGGACAATGAGAAGTCAAACGGCACCATCATACAT
GTTAAAGGTAAACATCTGTGTCCCTCCCCGCTGTTCCCCGGCCCTTCC
AAACCGTTCTGGGTTCTGGTGGTGGTCGGAGGCGTACTCGCTTGCTA
TAGTCTGCTGGTAACTGTCGCCTTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAA
AAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCC
GCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAG
AGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAG
ATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCT
CAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGA
GGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCC
AGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGC
CTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGG
GCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTT
ATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 81)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.1 CD28T CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS
GYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTE
DTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVS
SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN
WYQQKPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFAT
YYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLF

PGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNM
TPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYN
ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ
ID NO. 82)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.1 CD28T CD3 zeta CAR

CAGGTCCAACTGGTGCAGTCCGGAGCCGAAGTCAAGAAACCAGGTG
CCTCCGTTAAAGTGAGTTGCAAAGTCTCTGGATACACTCTGACCGAG
CTCTCTATGCACTGGGTCCGGCAGGCCCCCGGCAAGGGATTGGAATG
GATGGGCGGGTTCGATCCTGAGGACGGAGAGACTATCTACGCTCAA
AAATTCCAGGGACGAGTGACTGTGACCGAAGACACTAGTACCGACA
CTGCCTACATGGAACTTTCCTCTCTGCGATCAGAAGATACCGCAGTG
TACTACTGTGCTACTGAATCTAGGGGCATTGGATGGCCCTACTTCGA
TTACTGGGGTCAGGGAACTCTGGTGACTGTCTCCAGCGGTGGAGGTG
GCAGCGGTGGTGGCGGAAGCGGGGGGGGCGGCTCTGATATTCAGAT
GACTCAATCTCCTTCTTCTCTGTCCGCTTCCGTGGGCGATAGAGTGAC
CATTACTTGTAGGGCGTCCCAGTCAATCTCCAGTTATTTGAATTGGT
ATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCACCTAAGCTGTTGATCAGCGGGGC
TTCTAGCCTGAAGAGTGGGGTACCTTCACGGTTCAGCGGAAGCGGA
AGCGGAACCGATTTCACCCTGACTATCAGCAGCCTGCCACCTGAGGA
CTTTGCAACTTACTACTGCCAACAGTCATACAGCACTCCGATCACTT
TCGGCCAGGGCACCCGGCTCGAAATCAAGCGCGCTGCTGCTTTGGAC
AATGAGAAGTCAAACGGCACCATCATACATGTTAAAGGTAAACATC
TGTGTCCCTCCCCGCTGTTCCCCGGCCCTTCCAAACCGTTCTGGGTTC
TGGTGGTGGTCGGAGGCGTACTCGCTTGCTATAGTCTGCTGGTAACT
GTCGCCTTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCT
CCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAA
GGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTAT
CGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC
AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAG
GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG

ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA
ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG
CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTA
CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACA
TGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 83)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.1 CD28T CD3 zeta CAR

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLE
WMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVY
YCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISGASSLK
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
RAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYS
LLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFA
AYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP
EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL
YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 84)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.1 CD28 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGGCCGAGG
TGAAGAAGCCCGGGGCCAGCGTCAAAGTGTCCTGTAAGGTCAGCGG
TTACACCCTCACCGAGCTGAGCATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCCG
GCAAAGGTCTTGAGTGGATGGGTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGA
GACTATCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCCGGGTCACCGTAACAGAA
GACACCTCAACTGACACCGCTTACATGGAGCTGAGTTCACTGCGGTC
CGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCCACCGAGAGCCGCGGAATC
GGATGGCCTTACTTCGACTACTGGGGACAGGGTACACTTGTTACAGT
ATCATCCGGGGGTGGCGGCTCTGGTGGGGGCGGCTCCGGAGGGGGT
GGATCAGATATCCAAATGACTCAAAGTCCAAGTTCCCTGTCTGCCTC
AGTCGGAGATAGAGTCACCATAACCTGCAGGGCAAGTCAGTCCATC
TCCTCCTATCTGAACTGGTACCAACAGAAACCTGGAAAGGCGCCTAA
GCTCCTGATCTCCGGAGCCTCATCTTTGAAATCCGGTGTCCCATCTCG

CTTCAGTGGCTCTGGAAGCGGTACAGATTTTACTTTGACCATTAGCA
GCCTCCCACCGGAAGACTTTGCTACATATTACTGCCAGCAGTCTTAC
TCAACCCCAATCACCTTCGGGCAAGGCACCAGACTCGAAATAAAAA
GAGCAGCTGCTATCGAGGTTATGTACCCACCGCCGTACTTGGATAAC
GAAAAAAGCAATGGGACCATCATTCATGTGAAGGGTAAGCACCTTT
GCCCTAGCCCACTGTTTCCTGGCCCGAGTAAACCCTTTTGGGTACTT
GTGGTCGTCGGCGGCGTGCTGGCCTGCTACTCACTCCTGGTTACCGT
CGCATTCATCATCTTTTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCC
ATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGG
AAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCG
GAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAG
CAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGG
AAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGAT
GGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAAT
GAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCA
TGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACC
AGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATG
CAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 85)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.1 CD28 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS
GYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTE
DTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVS
SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN
WYQQKPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFAT
YYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKG
KHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALH
MQALPPR (SEQ ID NO. 86)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.1 CD28 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGCTTGTGCAGAGCGGGGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGGG
CCAGCGTCAAAGTGTCCTGTAAGGTCAGCGGTTACACCCTCACCGAG
CTGAGCATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCCGGCAAAGGTCTTGAGT
GGATGGGTGGATTTGATCCAGAAGATGGAGAGACTATCTACGCCCA
GAAGTTCCAGGGCCGGGTCACCGTAACAGAAGACACCTCAACTGAC
ACCGCTTACATGGAGCTGAGTTCACTGCGGTCCGAGGACACGGCCGT
GTATTATTGTGCCACCGAGAGCCGCGGAATCGGATGGCCTTACTTCG
ACTACTGGGGACAGGGTACACTTGTTACAGTATCATCCGGGGGTGGC
GGCTCTGGTGGGGGCGGCTCCGGAGGGGGTGGATCAGATATCCAAA
TGACTCAAAGTCCAAGTTCCCTGTCTGCCTCAGTCGGAGATAGAGTC
ACCATAACCTGCAGGGCAAGTCAGTCCATCTCCTCCTATCTGAACTG
GTACCAACAGAAACCTGGAAAGGCGCCTAAGCTCCTGATCTCCGGA
GCCTCATCTTTGAAATCCGGTGTCCCATCTCGCTTCAGTGGCTCTGGA
AGCGGTACAGATTTTACTTTGACCATTAGCAGCCTCCCACCGGAAGA
CTTTGCTACATATTACTGCCAGCAGTCTTACTCAACCCCAATCACCTT
CGGGCAAGGCACCAGACTCGAAATAAAAAGAGCAGCTGCTATCGAG
GTTATGTACCCACCGCCGTACTTGGATAACGAAAAAAGCAATGGGA
CCATCATTCATGTGAAGGGTAAGCACCTTTGCCCTAGCCCACTGTTT
CCTGGCCCGAGTAAACCCTTTTGGGTACTTGTGGTCGTCGGCGGCGT
GCTGGCCTGCTACTCACTCCTGGTTACCGTCGCATTCATCATCTTTTG
GGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT
ACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT
TCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG
ACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT
AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC
TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTA
GG (SEQ ID NO. 87)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.1 CD28 CD3 zeta CAR

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLE
WMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVY
YCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISGASSLK
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
RAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVV
VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHY
QPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD
VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER
RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR (SEQ ID NO. 88)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.1 CD8 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCAGAAG
TTAAGAAACCTGGGGCGTCAGTTAAGGTGTCTTGCAAAGTATCTGGC
TATACCCTCACTGAGCTGTCCATGCATTGGGTAAGGCAGGCTCCTGG
AAAGGGGCTCGAATGGATGGGAGGATTTGACCCTGAAGACGGAGAG
ACCATCTACGCCCAGAAATTCCAGGGTAGAGTAACAGTGACTGAGG
ACACTAGCACTGACACAGCGTACATGGAGCTGAGTTCTCTGAGAAG
TGAGGACACAGCCGTTTACTACTGCGCTACCGAGTCCAGAGGTATTG
GCTGGCCATACTTCGACTATTGGGGTCAGGGCACCCTGGTTACAGTG
AGTTCAGGAGGCGGGGGCTCTGGGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGGGG
GCTCAGATATACAGATGACGCAGAGTCCATCAAGTCTCTCAGCCAGC
GTGGGAGATCGCGTGACTATTACTTGCCGCGCCAGCCAGAGTATTAG
CTCCTATCTGAATTGGTACCAGCAAAAGCCCGGGAAGGCCCCTAAG
CTTCTGATTTCTGGCGCCTCCTCTTTGAAGTCAGGTGTGCCAAGCAG
ATTTAGCGGGTCTGGAAGTGGCACTGACTTTACACTTACTATCTCCA
GCCTGCCCCCAGAGGATTTTGCCACATATTACTGTCAGCAAAGCTAC
TCTACTCCAATCACTTTCGGCCAGGGCACAAGATTGGAGATTAAGAG
GGCTGCCGCACTTTCAAATTCCATCATGTATTTCAGCCATTTTGTGCC
TGTTTTTCTTCCGGCCAAACCTACAACCACTCCCGCCCCACGCCCAC

CTACTCCCGCCCCTACCATTGCCTCCCAGCCTCTGTCTCTTAGACCTG
AGGCTTGTAGACCTGCTGCCGGCGGAGCCGTGCACACTCGCGGTCTG
GACTTCGCCTGCGACATCTATATCTGGGCCCCTCTGGCCGGCACCTG
CGGCGTTCTCCTTCTCTCACTCGTAATCACACTCTATTGCAATCACAG
GAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAAT
ATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTT
ACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTT
TCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAAC
TGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTT
GGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAG
ACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGAT
AAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGA
GAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGC
TACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTA
GGTAA (SEQ ID NO. 89)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.1 CD8 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS
GYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTE
DTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVS
SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN
WYQQKPGKAPKLLISGASSLKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFAT
YYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTP
APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG
TCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP
YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 90)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.1 CD8 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGTTGGTGCAAAGCGGCGCAGAAGTTAAGAAACCTGGGG
CGTCAGTTAAGGTGTCTTGCAAAGTATCTGGCTATACCCTCACTGAG

CTGTCCATGCATTGGGTAAGGCAGGCTCCTGGAAAGGGGCTCGAAT
GGATGGGAGGATTTGACCCTGAAGACGGAGAGACCATCTACGCCCA
GAAATTCCAGGGTAGAGTAACAGTGACTGAGGACACTAGCACTGAC
ACAGCGTACATGGAGCTGAGTTCTCTGAGAAGTGAGGACACAGCCG
TTTACTACTGCGCTACCGAGTCCAGAGGTATTGGCTGGCCATACTTC
GACTATTGGGGTCAGGGCACCCTGGTTACAGTGAGTTCAGGAGGCG
GGGGCTCTGGGGGGGGCGGTTCCGGAGGGGGGGGCTCAGATATACA
GATGACGCAGAGTCCATCAAGTCTCTCAGCCAGCGTGGGAGATCGC
GTGACTATTACTTGCCGCGCCAGCCAGAGTATTAGCTCCTATCTGAA
TTGGTACCAGCAAAAGCCCGGGAAGGCCCCTAAGCTTCTGATTTCTG
GCGCCTCCTCTTTGAAGTCAGGTGTGCCAAGCAGATTTAGCGGGTCT
GGAAGTGGCACTGACTTTACACTTACTATCTCCAGCCTGCCCCCAGA
GGATTTTGCCACATATTACTGTCAGCAAAGCTACTCTACTCCAATCA
CTTTCGGCCAGGGCACAAGATTGGAGATTAAGAGGGCTGCCGCACT
TTCAAATTCCATCATGTATTTCAGCCATTTTGTGCCTGTTTTTCTTCCG
GCCAAACCTACAACCACTCCCGCCCCACGCCCACCTACTCCCGCCCC
TACCATTGCCTCCCAGCCTCTGTCTCTTAGACCTGAGGCTTGTAGACC
TGCTGCCGGCGGAGCCGTGCACACTCGCGGTCTGGACTTCGCCTGCG
ACATCTATATCTGGGCCCCTCTGGCCGGCACCTGCGGCGTTCTCCTTC
TCTCACTCGTAATCACACTCTATTGCAATCACAGGAACAGATCCAAA
AGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCG
CCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGA
GATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGA
TGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTC
AACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAG
GACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCA
GGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCC
TATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGG
CACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTA
TGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 91)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.1 CD8 CD3 zeta CAR

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLE
WMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTVTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVY
YCATESRGIGWPYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISGASSLK
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
RAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSK
RSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADA
PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG
LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL
HMQALPPR (SEQ ID NO. 92)

ADN HC dòng vô tính 20C5.2

CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGCC
GCAGTTTGAGGCTTTCCTGTGCGGCTTCAGGCTTTACTTTTTCCAGCT
ATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCAAAGGACTTGAGTG
GGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTACGTGGACA
GCGTCAAGGGCAGATTCACCATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATAG
ACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGAGCTGAAGACACGGCCGTCT
ACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTACTGGGGGCA
GGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGC (SEQ ID NO. 93)

HC AA dòng vô tính 20C5.2 (CDR được gạch chân)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYY
CARERYSGRDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO. 94)

CDR1 AA HC dòng vô tính 20C5.2: GFTFSSY (SEQ ID NO. 95)

CDR2 AA HC dòng vô tính 20C5.2: SYDGSD (SEQ ID NO. 96)

CDR3 AA HC dòng vô tính 20C5.2: ERYSGRDY (SEQ ID NO. 97)

ADN LC dòng vô tính 20C5.2

GAGATTGTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCTCAGTCAGCCCCGG
GGAGCGCGCAACTTTGTCTTGCAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTC
TTCTGACATGGTACCAGCAAAAGCCCGGGCAGGCTCCGCGCCTTTTG
ATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTCCCGCACGATTCTC
TGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTTTCACCCTGACGATTAGCAGTCTCC
AGAGCGAGGACTTCGCCGTATACTACTGCCAGCAGTACGATACGTG
GCCATTCACTTTTGGACCAGGGACTAAAGTGGATTTTAAGCGC (SEQ
ID NO. 98)

Dòng vô tính 20C5.2 AA LC (CDR được gạch chân)

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFG
ASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGP
GTKVDFKR (SEQ ID NO. 99)

CDR1 LC AA dòng vô tính 20C5.2: RASQSVSSLLT (SEQ ID NO. 100)

CDR2 LC AA dòng vô tính 20C5.2: GASTRAT (SEQ ID NO. 101)

CDR3 LC AA dòng vô tính 20C5.2: QQYDTWPFT (SEQ ID NO. 102)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTG
TAGTGCAGCCGGGCCGCAGTTTGAGGCTTTCCTGTGCGGCTTCAGGC
TTTACTTTTTCCAGCTATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGG
CAAAGGACTTGAGTGGGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATA
AGTACTACGTGGACAGCGTCAAGGGCAGATTCACCATCTCTAGGGA
CAACAGTAAAAATAGACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGAGCT
GAAGACACGGCCGTCTACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCA
GAGACTACTGGGGGCAGGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGCGGCGG
AGGAGGGAGTGGGGGCGGTGGCTCCGGTGGAGGAGGTTCTGAGATT
GTTATGACCCAGAGTCCTGCGACCCTCTCAGTCAGCCCCGGGGAGCG
CGCAACTTTGTCTTGCAGAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTCTTCTGAC
ATGGTACCAGCAAAAGCCCGGGCAGGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTG
GGGCTTCAACAAGAGCCACTGGGATTCCCGCACGATTCTCTGGCTCC

GGGAGCGGTACTGGTTTCACCCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAGCGA
GGACTTCGCCGTATACTACTGCCAGCAGTACGATACGTGGCCATTCA
CTTTTGGACCAGGGACTAAAGTGGATTTTAAGCGCGCCGCCGCTCTC
GATAACGAAAAGTCAAATGGCACCATAATCCACGTCAAAGGCAAGC
ACCTGTGCCCTTCCCCGCTCTTCCCCGGACCCAGTAAACCATTTTGG
GTGCTGGTTGTTGTGGGGGGCGTGCTGGCCTGCTATAGCCTTTTGGT
CACTGTAGCCTTCATTATTTTTTGGGTCAGATCCAAAAGAAGCCGCC
TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC
ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGC
CTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT
ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACG
CAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT
GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT
ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTT
GTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 103)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG
FTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRD
NSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQ
QKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYC
QQYDTWPFTFGPGTKVDFKRAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPG
PSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTP
RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR (SEQ
ID NO. 104)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

CAGGTCCAGTTGGTCGAAAGTGGCGGTGGTGTAGTGCAGCCGGGCC
GCAGTTTGAGGCTTTCCTGTGCGGCTTCAGGCTTTACTTTTTCCAGCT
ATGGAATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCGGCAAAGGACTTGAGTG
GGTGGCCGTCATTTCTTATGACGGATCAGATAAGTACTACGTGGACA
GCGTCAAGGGCAGATTCACCATCTCTAGGGACAACAGTAAAAATAG
ACTCTACCTCCAGATGAATAGCCTCAGAGCTGAAGACACGGCCGTCT
ACTATTGTGCTCGGGAGCGGTATAGTGGCAGAGACTACTGGGGGCA
GGGCACACTCGTTACAGTGAGTAGCGGCGGAGGAGGGAGTGGGGGC
GGTGGCTCCGGTGGAGGAGGTTCTGAGATTGTTATGACCCAGAGTCC
TGCGACCCTCTCAGTCAGCCCCGGGGAGCGCGCAACTTTGTCTTGCA
GAGCTAGTCAGTCCGTGTCCTCTCTTCTGACATGGTACCAGCAAAAG
CCCGGGCAGGCTCCGCGCCTTTTGATCTTTGGGGCTTCAACAAGAGC
CACTGGGATTCCCGCACGATTCTCTGGCTCCGGGAGCGGTACTGGTT
TCACCCTGACGATTAGCAGTCTCCAGAGCGAGGACTTCGCCGTATAC
TACTGCCAGCAGTACGATACGTGGCCATTCACTTTTGGACCAGGGAC
TAAAGTGGATTTTAAGCGCGCCGCCGCTCTCGATAACGAAAAGTCA
AATGGCACCATAATCCACGTCAAAGGCAAGCACCTGTGCCCTTCCCC
GCTCTTCCCCGGACCCAGTAAACCATTTTGGGTGCTGGTTGTTGTGG
GGGGCGTGCTGGCCTGCTATAGCCTTTTGGTCACTGTAGCCTTCATT
ATTTTTTGGGTCAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTA
CATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTAC
CAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGT
GAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAG
AACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATG
ACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAA
ACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAG
AAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAG
AGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCA
GCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTG
CCACCTAGG (SEQ ID NO. 105)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYY
CARERYSGRDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPAT
LSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPA
RFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRA
AALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLL
VTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAA
YRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE
MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY
QGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 106)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGCGGCG
TGGTCCAGCCCGGCCGGTCCCTGCGCCTGTCCTGCGCCGCCAGCGGG
TTTACTTTTTCCTCCTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGC
AAGGGCCTCGAGTGGGTCGCCGTGATCTCATACGATGGGTCAGACA
AATACTATGTCGATTCTGTTAAAGGGCGGTTTACCATTTCAAGAGAT
AACTCTAAGAATAGGCTGTATTTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCTG
AAGATACCGCAGTGTACTATTGCGCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCG
CGATTACTGGGGACAGGGTACACTGGTGACCGTGAGCTCTGGGGGT
GGCGGAAGCGGGGGTGGCGGAAGCGGCGGAGGGGGTAGTGAAATT
GTGATGACCCAGTCTCCGGCTACACTTTCAGTCTCCCCTGGGGAGAG
AGCTACACTGTCATGCAGAGCGTCCCAGTCCGTCTCTTCTCTCCTTAC
CTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTCGACTGCTGATCTTCG
GTGCCTCCACAAGGGCGACCGGGATTCCAGCCCGCTTCTCAGGTTCT
GGGAGCGGAACTGGTTTCACTTTGACAATCAGTTCACTGCAGTCAGA
GGATTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAATACGACACATGGCCATTCA
CTTTCGGACCCGGTACCAAAGTCGATTTCAAGAGAGCCGCGGCCATC
GAGGTTATGTACCCACCACCATATCTGGACAATGAAAAAAGCAATG
GAACCATTATCCATGTGAAGGGTAAACACCTCTGCCCTAGCCCACTT
TTCCCTGGCCCATCAAAGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCGTGGGGGG

TGTGCTGGCCTGTTACAGCCTTCTGGTGACGGTTGCTTTCATTATCTT
CTGGGTTAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGA
ATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCC
TTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGT
TTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA
GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA
TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTG
CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGGTAA (SEQ ID NO. 107)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG
FTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRD
NSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQ
QKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYC
QQYDTWPFTFGPGTKVDFKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGK
HLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLL
HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ
ALPPR (SEQ ID NO. 108)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGCGGCGGCGTGGTCCAGCCCGGCC
GGTCCCTGCGCCTGTCCTGCGCCGCCAGCGGGTTTACTTTTTCCTCCT
ACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCCGGCAAGGGCCTCGAGTG
GGTCGCCGTGATCTCATACGATGGGTCAGACAAATACTATGTCGATT
CTGTTAAAGGGCGGTTTACCATTTCAAGAGATAACTCTAAGAATAGG

CTGTATTTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCTGAAGATACCGCAGTGT
ACTATTGCGCTAGGGAGCGGTATAGTGGCCGCGATTACTGGGGACA
GGGTACACTGGTGACCGTGAGCTCTGGGGGTGGCGGAAGCGGGGGT
GGCGGAAGCGGCGGAGGGGGTAGTGAAATTGTGATGACCCAGTCTC
CGGCTACACTTTCAGTCTCCCCTGGGGAGAGAGCTACACTGTCATGC
AGAGCGTCCCAGTCCGTCTCTTCTCTCCTTACCTGGTATCAGCAGAA
GCCCGGCCAGGCTCCTCGACTGCTGATCTTCGGTGCCTCCACAAGGG
CGACCGGGATTCCAGCCCGCTTCTCAGGTTCTGGGAGCGGAACTGGT
TTCACTTTGACAATCAGTTCACTGCAGTCAGAGGATTTCGCCGTGTA
CTACTGCCAGCAATACGACACATGGCCATTCACTTTCGGACCCGGTA
CCAAAGTCGATTTCAAGAGAGCCGCGGCCATCGAGGTTATGTACCC
ACCACCATATCTGGACAATGAAAAAAGCAATGGAACCATTATCCAT
GTGAAGGGTAAACACCTCTGCCCTAGCCCACTTTTCCCTGGCCCATC
AAAGCCCTTCTGGGTCTTGGTGGTCGTGGGGGGGTGTGCTGGCCTGTT
ACAGCCTTCTGGTGACGGTTGCTTTCATTATCTTCTGGGTTAGATCCA
AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
GAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC
TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA
GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA
GGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA
CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 109)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYY
CARERYSGRDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPAT
LSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPA

RFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRA
AAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVG
GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP
YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL
DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 110)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGCAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGGGTG
TGGTGCAACCCGGTCGGTCACTGCGCCTCAGTTGTGCTGCTTCCGGG
TTTACTTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCAGG
TAAAGGCTTGGAATGGGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGAC
AAATATTATGTGGACTCCGTGAAAGGCAGATTCACCATCAGTCGAG
ACAACTCAAAGAATAGACTCTACTTGCAGATGAATAGCCTCCGGGC
CGAAGATACTGCAGTCTATTATTGCGCCCGGGAGCGCTACAGTGGA
AGAGACTATTGGGGGCAAGGAACTCTTGTCACAGTCTCATCTGGCGG
CGGCGGCAGCGGTGGGGGCGGATCTGGCGGGGGCGGCAGCGAAATC
GTTATGACTCAGAGTCCTGCCACACTGAGCGTTAGCCCTGGTGAGAG
AGCAACACTTAGCTGCAGAGCTAGTCAGAGTGTTTCCAGTCTTTTGA
CATGGTACCAACAGAAGCCCGGTCAAGCTCCACGACTGCTCATCTTC
GGTGCATCCACCCGCGCAACCGGGATACCCGCCCGGTTTTCCGGTTC
TGGAAGTGGCACAGGATTCACGCTCACCATTTCTTCTCTGCAGTCTG
AAGACTTTGCCGTGTATTACTGCCAGCAGTACGATACCTGGCCCTTT
ACCTTTGGCCCAGGTACTAAAGTGGATTTTAAACGAGCTGCTGCACT
TTCCAATAGTATTATGTACTTTTCACATTTTGTGCCCGTGTTCCTGCC
TGCGAAGCCTACGACAACCCCAGCCCCTAGGCCGCCCACACCGGCC
CCAACTATTGCCTCCCAGCCATTGTCTCTGAGACCCGAAGCTTGCAG
ACCTGCTGCTGGAGGCGCCGTTCACACCCGAGGATTGGATTTCGCAT
GTGACATTTACATCTGGGCCCCTTTGGCCGGAACCTGCGGTGTGCTG
CTGCTGTCACTCGTGATTACACTTTACTGCAACCACCGAAACAGATC
CAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC

GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC
TAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTG
CAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGA
GCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGC
AGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTG
AAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA
AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA
TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ
ID NO. 111)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG
FTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRD
NSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGGTLVTVSSGGGG
SGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQ
KPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQ
QYDTWPFTFGPGTKVDFKRAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPR
PPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG
VLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP
RDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 112)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

CAGGTGCAGTTGGTTGAATCAGGAGGGGGTGTGGTGCAACCCGGTC
GGTCACTGCGCCTCAGTTGTGCTGCTTCCGGGTTTACTTTCAGCTCAT
ATGGGATGCACTGGGTACGGCAGGCTCCAGGTAAAGGCTTGGAATG
GGTGGCGGTGATCAGCTATGACGGCTCTGACAAATATTATGTGGACT
CCGTGAAAGGCAGATTCACCATCAGTCGAGACAACTCAAAGAATAG

ACTCTACTTGCAGATGAATAGCCTCCGGGCCGAAGATACTGCAGTCT
ATTATTGCGCCCGGGAGCGCTACAGTGGAAGAGACTATTGGGGGCA
AGGAACTCTTGTCACAGTCTCATCTGGCGGCGGCGGCAGCGGTGGG
GGCGGATCTGGCGGGGGCGGCAGCGAAATCGTTATGACTCAGAGTC
CTGCCACACTGAGCGTTAGCCCTGGTGAGAGAGCAACACTTAGCTGC
AGAGCTAGTCAGAGTGTTTCCAGTCTTTTGACATGGTACCAACAGAA
GCCCGGTCAAGCTCCACGACTGCTCATCTTCGGTGCATCCACCCGCG
CAACCGGGATACCCGCCCGGTTTTCCGGTTCTGGAAGTGGCACAGGA
TTCACGCTCACCATTTCTTCTCTGCAGTCTGAAGACTTTGCCGTGTAT
TACTGCCAGCAGTACGATACCTGGCCCTTTACCTTTGGCCCAGGTAC
TAAAGTGGATTTTAAACGAGCTGCTGCACTTTCCAATAGTATTATGT
ACTTTTCACATTTTGTGCCCGTGTTCCTGCCTGCGAAGCCTACGACAA
CCCCAGCCCCTAGGCCGCCCACACCGGCCCCAACTATTGCCTCCCAG
CCATTGTCTCTGAGACCCGAAGCTTGCAGACCTGCTGCTGGAGGCGC
CGTTCACACCCGAGGATTGGATTTCGCATGTGACATTTACATCTGGG
CCCCTTTGGCCGGAACCTGCGGTGTGCTGCTGCTGTCACTCGTGATT
ACACTTTACTGCAACCACCGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGC
TCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACA
AGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTA
TCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC
AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAG
GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG
ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA
ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG
CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTA
CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACA
TGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 113)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEW
VAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYY
CARERYSGRDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPAT

LSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPA
RFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRA
AALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP
AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRS
RLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPA
YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLY
NELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH
MQALPPR (SEQ ID NO. 114)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGGAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACCCT
GTCCGTCAGTCCGGGCGAGAGAGCCACCTTGTCATGCCGGGCCAGC
CAGTCCGTCAGCAGTCTCCTGACTTGGTATCAGCAAAAACCAGGGCA
GGCACCGCGGCTTTTGATTTTTGGTGCAAGCACACGCGCCACTGGCA
TTCCAGCTAGGTTTTCTGGAAGTGGATCTGGGACAGGCTTCACTCTG
ACAATCAGTAGCCTGCAGAGTGAGGACTTTGCTGTTTACTACTGTCA
ACAGTACGACACCTGGCCATTCACATTCGGGCCCGGCACCAAGGTC
GACTTCAAGAGGGGCGGTGGAGGTTCAGGTGGTGGCGGGTCAGGCG
GCGGTGGGTCTCAGGTTCAACTGGTGGAATCAGGTGGCGGCGTTGTC
CAACCGGGGCGATCACTTCGACTTTCCTGTGCTGCCTCAGGCTTTAC
TTTTTCATCCTATGGGATGCACTGGGTTCGGCAGGCTCCCGGAAAAG
GACTCGAGTGGGTTGCAGTGATCTCTTACGATGGCTCAGACAAGTAT
TATGTGGACTCAGTCAAGGGGAGATTCACAATAAGCCGAGACAACT
CCAAAAACCGGCTTTATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCGGAAGA
TACCGCGGTATACTACTGTGCCCGCGAGAGGTATTCCGGCAGAGACT
ACTGGGGACAGGGCACACTGGTCACCGTGAGTTCTGCCGCAGCGCT
CGATAACGAAAAGAGCAACGGAACCATTATCCACGTTAAGGGCAAG
CACCTGTGCCCCAGTCCCCTCTTCCCAGGACCATCTAAACCCTTCTG
GGTTCTGGTAGTAGTTGGAGGGGTCCTTGCATGTTACTCCCTTTTGGT
CACCGTCGCCTTCATTATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCC
TGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCC

ACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGC
CTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGT
ATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACG
CAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCT
GAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCT
ATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAAT
AGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTT
GTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCC
ACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 115)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ
SVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSL
QSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
RERYSGRDYWGQGTLVTVSSAAALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPG
PSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTP
RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL
NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEA
YSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID
NO. 116)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

GAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACCCTGTCCGTCAGTCCGGG
CGAGAGAGCCACCTTGTCATGCCGGGCCAGCCAGTCCGTCAGCAGT
CTCCTGACTTGGTATCAGCAAAAACCAGGGCAGGCACCGCGGCTTTT
GATTTTTGGTGCAAGCACACGCGCCACTGGCATTCCAGCTAGGTTTT
CTGGAAGTGGATCTGGGACAGGCTTCACTCTGACAATCAGTAGCCTG
CAGAGTGAGGACTTTGCTGTTTACTACTGTCAACAGTACGACACCTG
GCCATTCACATTCGGGCCCGGCACCAAGGTCGACTTCAAGAGGGGC
GGTGGAGGTTCAGGTGGTGGCGGGTCAGGCGGCGGTGGGTCTCAGG

TTCAACTGGTGGAATCAGGTGGCGGCGTTGTCCAACCGGGGCGATC
ACTTCGACTTTCCTGTGCTGCCTCAGGCTTTACTTTTTCATCCTATGG
GATGCACTGGGTTCGGCAGGCTCCCGGAAAAGGACTCGAGTGGGTT
GCAGTGATCTCTTACGATGGCTCAGACAAGTATTATGTGGACTCAGT
CAAGGGGAGATTCACAATAAGCCGAGACAACTCCAAAAACCGGCTT
TATCTCCAGATGAACAGCCTTAGAGCGGAAGATACCGCGGTATACT
ACTGTGCCCGCGAGAGGTATTCCGGCAGAGACTACTGGGGACAGGG
CACACTGGTCACCGTGAGTTCTGCCGCAGCGCTCGATAACGAAAAG
AGCAACGGAACCATTATCCACGTTAAGGGCAAGCACCTGTGCCCCA
GTCCCCTCTTCCCAGGACCATCTAAACCCTTCTGGGTTCTGGTAGTA
GTTGGAGGGGTCCTTGCATGTTACTCCCTTTTGGTCACCGTCGCCTTC
ATTATTTTCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGA
TTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACT
ACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGG
GTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCA
GAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTAT
GACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCA
AACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCA
GAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGA
GAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTC
AGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCT
GCCACCTAGG (SEQ ID NO. 117)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28T CD3 zeta CAR

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFG
ASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGP
GTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISR
DNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGTLVTVSSAA
ALDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLV
TVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAY
RSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEM

GGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ
GLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 118)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGGAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTACCC
TGAGCGTGTCCCCTGGAGAGAGAGCCACCCTGTCCTGTAGGGCTAGT
CAGAGTGTGTCCAGCCTCCTCACCTGGTATCAACAGAAGCCTGGTCA
AGCTCCCCGGCTGCTTATCTTCGGGGCCAGCACGCGAGCCACAGGC
ATCCCGGCCAGATTCTCTGGCTCTGGCAGTGGCACCGGGTTCACTCT
CACGATCTCATCCCTGCAGTCAGAGGATTTCGCTGTGTATTACTGTC
AGCAGTACGATACATGGCCCTTCACCTTCGGCCCGGGCACAAAAGT
AGATTTCAAGCGCGGCGGCGGGGGTAGTGGGGGCGGGGGATCAGGA
GGAGGGGGCTCCCAAGTACAGCTGGTTGAGAGCGGCGGCGGGGTGG
TTCAGCCCGGGCGCAGCCTCAGGCTGAGTTGCGCAGCATCAGGATTC
ACATTCAGTTCTTATGGAATGCATTGGGTCAGACAGGCTCCCGGGAA
GGGCCTTGAATGGGTGGCAGTCATTAGCTACGACGGAAGCGATAAG
TACTATGTGGACTCAGTTAAAGGGAGATTTACTATCAGCCGCGACAA
TTCCAAAAACAGATTGTATTTGCAGATGAACTCCCTCAGGGCGGAGG
ACACTGCTGTATATTACTGCGCACGAGAGAGATACTCCGGCCGAGA
CTATTGGGGCCAAGGAACATTGGTAACTGTGAGCTCCGCCGCAGCTA
TTGAGGTCATGTACCCCCCACCTTATCTCGATAATGAGAAGAGTAAT
GGGACTATAATTCACGTAAAGGGCAAACACCTGTGCCCTTCCCCGCT
GTTTCCAGGTCCAAGTAAGCCGTTCTGGGTCCTGGTTGTGGTGGGAG
GGGTGCTGGCCTGCTATTCTCTGTTGGTTACCGTGGCCTTTATCATTT
TCTGGGTGAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATG
AATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGC
CTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAG
TTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCA
ACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTT
TTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAA
GACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGA

TAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGG
AGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTG
CTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCT
AGGTAA (SEQ ID NO. 119)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ
SVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSL
QSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQV
QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
RERYSGRDYWGQGTLVTVSSAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGK
HLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLL
HSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQ
QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE
LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD
TYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 120)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

GAGATCGTCATGACACAGAGTCCAGCTACCCTGAGCGTGTCCCCTGG
AGAGAGAGCCACCCTGTCCTGTAGGGCTAGTCAGAGTGTGTCCAGC
CTCCTCACCTGGTATCAACAGAAGCCTGGTCAAGCTCCCCGGCTGCT
TATCTTCGGGGCCAGCACGCGAGCCACAGGCATCCCGGCCAGATTCT
CTGGCTCTGGCAGTGGCACCGGGTTCACTCTCACGATCTCATCCCTG
CAGTCAGAGGATTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAGTACGATACATG
GCCCTTCACCTTCGGCCCGGGCACAAAAGTAGATTTCAAGCGCGGCG
GCGGGGGTAGTGGGGGCGGGGGATCAGGAGGAGGGGGCTCCCAAG
TACAGCTGGTTGAGAGCGGCGGCGGGGTGGTTCAGCCCGGGCGCAG
CCTCAGGCTGAGTTGCGCAGCATCAGGATTCACATTCAGTTCTTATG
GAATGCATTGGGTCAGACAGGCTCCCGGGAAGGGCCTTGAATGGGT
GGCAGTCATTAGCTACGACGGAAGCGATAAGTACTATGTGGACTCA
GTTAAAGGGAGATTTACTATCAGCCGCGACAATTCCAAAAACAGAT

TGTATTTGCAGATGAACTCCCTCAGGGCGGAGGACACTGCTGTATAT
TACTGCGCACGAGAGAGATACTCCGGCCGAGACTATTGGGGCCAAG
GAACATTGGTAACTGTGAGCTCCGCCGCAGCTATTGAGGTCATGTAC
CCCCCACCTTATCTCGATAATGAGAAGAGTAATGGGACTATAATTCA
CGTAAAGGGCAAACACCTGTGCCCTTCCCCGCTGTTTCCAGGTCCAA
GTAAGCCGTTCTGGGTCCTGGTTGTGGTGGGAGGGGTGCTGGCCTGC
TATTCTCTGTTGGTTACCGTGGCCTTTATCATTTTCTGGGTGAGATCC
AAAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCAC
GCCGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACC
TAGAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTG
CAGATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGA
GCTCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGC
AGAGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAAC
CCCCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTG
AAGCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAA
AAGGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGA
TACTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 121)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD28 CD3 zeta CAR

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFG
ASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGP
GTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISR
DNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGTLVTVSSAA
AIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGG
VLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPY
APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD
KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRG
KGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 122)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG
CACGCCGCACGCCCGGAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCACCC
TCAGCGTGTCCCCCGGGGAGCGAGCGACCCTGTCATGCAGGGCTTCC
CAGAGTGTCAGCTCCCTGCTCACTTGGTATCAGCAAAAGCCGGGGCA
GGCTCCCCGCCTCCTCATCTTCGGGGCATCAACTAGGGCCACCGGCA
TTCCTGCAAGATTTTCCGGGTCTGGCAGCGGCACCGGCTTCACCCTT
ACCATTAGCTCTCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTTTACTATTGTCAG
CAGTATGATACTTGGCCCTTTACCTTCGGTCCCGGAACTAAGGTGGA
CTTCAAGCGCGGGGGGGGTGGATCTGGAGGTGGTGGCTCCGGGGGC
GGTGGAAGCCAGGTCCAGTTGGTTGAGAGCGGCGGCGGAGTGGTGC
AGCCCGGGAGGTCCTTGCGGCTGAGCTGTGCAGCCTCCGGTTTTACT
TTTTCTAGCTATGGAATGCATTGGGTAAGACAGGCTCCCGGAAAAGG
CCTCGAGTGGGTGGCGGTCATTAGCTATGATGGATCTGATAAATACT
ATGTGGACTCAGTTAAGGGGCGCTTCACAATCTCAAGAGACAATAG
CAAAAATAGACTGTACCTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCCGAGGAC
ACTGCCGTGTACTACTGCGCCCGCGAGAGATACAGCGGACGGGATT
ACTGGGGCCAGGGTACCCTCGTAACGGTGTCCTCCGCTGCCGCCCTT
AGCAACAGCATTATGTACTTTTCTCATTTCGTGCCAGTCTTTCTCCCA
GCAAAGCCCACCACTACCCCGGCCCCCAGGCCGCCTACTCCTGCCCC
CACTATCGCGTCTCAGCCTCTCTCCTTGCGGCCCGAGGCCTGCCGGC
CAGCCGCAGGGGGCGCCGTACATACTCGGGGTTTGGATTTCGCTTGC
GACATATATATTTGGGCCCCCCTCGCCGGCACATGTGGAGTGCTGCT
CCTGAGTCTCGTTATAACCCTCTATTGCAACCATAGAAACAGATCCA
AAAGAAGCCGCCTGCTCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGC
CGCCCTGGCCCCACAAGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTA
GAGATTTCGCTGCCTATCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCA
GATGCACCAGCGTATCAGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGC
TCAACCTGGGACGCAGGGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAG
AGGACGGGACCCTGAGATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCC
CCAGGAGGGTCTCTATAATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAA
GCCTATTCTGAAATAGGCATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAA
GGGCACGACGGTTTGTACCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATA

CTTATGACGCTCTCCACATGCAAGCCCTGCCACCTAGGTAA (SEQ ID NO. 123)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

(Peptit tín hiệu in đậm)

MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQ SVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSL QSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGPGTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQV QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSDKYYVDSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RERYSGRDYWGQGTLVTVSSAAALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYA PPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO. 124)

Chuỗi nặng & nhẹ ADN dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

GAAATAGTGATGACTCAGTCCCCGGCCACCCTCAGCGTGTCCCCCGG GGAGCGAGCGACCCTGTCATGCAGGGCTTCCCAGAGTGTCAGCTCCC TGCTCACTTGGTATCAGCAAAAGCCGGGGCAGGCTCCCCGCCTCCTC ATCTTCGGGGCATCAACTAGGGCCACCGGCATTCCTGCAAGATTTTC CGGGTCTGGCAGCGGCACCGGCTTCACCCTTACCATTAGCTCTCTGC AGTCTGAGGACTTCGCCGTTTACTATTGTCAGCAGTATGATACTTGG CCCTTTACCTTCGGTCCCGGAACTAAGGTGGACTTCAAGCGCGGGGG GGGTGGATCTGGAGGTGGTGGCTCCGGGGGCGGTGGAAGCCAGGTC CAGTTGGTTGAGAGCGGCGGCGGAGTGGTGCAGCCCGGGAGGTCCT TGCGGCTGAGCTGTGCAGCCTCCGGTTTTACTTTTTCTAGCTATGGAA TGCATTGGGTAAGACAGGCTCCCGGAAAAGGCCTCGAGTGGGTGGC GGTCATTAGCTATGATGGATCTGATAAATACTATGTGGACTCAGTTA AGGGGCGCTTCACAATCTCAAGAGACAATAGCAAAAATAGACTGTA CCTGCAGATGAATAGTCTGCGCGCCGAGGACACTGCCGTGTACTACT GCGCCCGCGAGAGATACAGCGGACGGGATTACTGGGGCCAGGGTAC

CCTCGTAACGGTGTCCTCCGCTGCCGCCCTTAGCAACAGCATTATGT
ACTTTTCTCATTTCGTGCCAGTCTTTCTCCCAGCAAAGCCCACCACTA
CCCCGGCCCCCAGGCCGCCTACTCCTGCCCCCACTATCGCGTCTCAG
CCTCTCTCCTTGCGGCCCGAGGCCTGCCGGCCAGCCGCAGGGGGCGC
CGTACATACTCGGGGTTTGGATTTCGCTTGCGACATATATATTTGGG
CCCCCCTCGCCGGCACATGTGGAGTGCTGCTCCTGAGTCTCGTTATA
ACCCTCTATTGCAACCATAGAAACAGATCCAAAAGAAGCCGCCTGC
TCCATAGCGATTACATGAATATGACTCCACGCCGCCCTGGCCCCACA
AGGAAACACTACCAGCCTTACGCACCACCTAGAGATTTCGCTGCCTA
TCGGAGCAGGGTGAAGTTTTCCAGATCTGCAGATGCACCAGCGTATC
AGCAGGGCCAGAACCAACTGTATAACGAGCTCAACCTGGGACGCAG
GGAAGAGTATGACGTTTTGGACAAGCGCAGAGGACGGGACCCTGAG
ATGGGTGGCAAACCAAGACGAAAAAACCCCCAGGAGGGTCTCTATA
ATGAGCTGCAGAAGGATAAGATGGCTGAAGCCTATTCTGAAATAGG
CATGAAAGGAGAGCGGAGAAGGGGAAAAGGGCACGACGGTTTGTA
CCAGGGACTCAGCACTGCTACGAAGGATACTTATGACGCTCTCCACA
TGCAAGCCCTGCCACCTAGG (SEQ ID NO. 125)

Chuỗi nặng & nhẹ AA dòng vô tính 20C5.2 CD8 CD3 zeta CAR

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSLLTWYQQKPGQAPRLLIFG
ASTRATGIPARFSGSGSGTGFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDTWPFTFGP
GTKVDFKRGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA
SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDKYYVDSVKGRFTISR
DNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGRDYWGQGTLVTVSSAA
ALSNSIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA
AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRSKRSR
LLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAY
QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN
ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM
QALPPR (SEQ ID NO. 126)

ADN peptit tín hiệu CAR

ATGGCACTCCCCGTAACTGCTCTGCTGCTGCCGTTGGCATTGCTCCTG CACGCCGCACGCCCG (SEQ ID NO. 127)

Peptit tín hiệu CAR: MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO. 128)

ADN trình tự liên kết scFv G4S

GGCGGTGGAGGCTCCGGAGGGGGGGGCTCTGGCGGAGGGGGCTCC (SEQ ID NO. 129)

trình tự liên kết scFv G4s: GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO. 130)

Trình tự liên kết bổ sung G4S: GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO. 145)

ADN trình tự liên kết scFv Whitlow

GGGTCTACATCCGGCTCCGGGAAGCCCGGAAGTGGCGAAGGTAGTA CAAAGGGG (SEQ ID NO. 131)

trình tự liên kết scFv Whitlow: GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO. 132)

Miền ngoại bào AA CD28

MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLFSR EFRASLHKGLDSAVEVCVVYGNYSQQLQVYSKTGFNCDGKLGNESVTF YLQNLYVNQTDIYFCKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFP GPSKP (SEQ ID NO. 133)

$GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 134)

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 135)

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}DY$ (SEQ ID NO: 136)

$X_1ASQX_5X_6X_7X_8X_9LX_{11}$ (SEQ ID NO: 137)

$X_1ASX_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 138)

$QQX_3X_4X_5X_6PX_8T$ (SEQ ID NO: 139)

AA CLL-1 (còn được gọi là, CLEC12A)

MSEEVTYADLQFQNSSEMEKIPEIGKFGEKAPPAPSHVWRPAALFLTLL
CLLLLIGLGVLASMFHVTLKIEMKKMNKLQNISEELQRNISLQLMSNMN
ISNKIRNLSTTLQTIATKLCRELYSKEQEHKCKPCPRRWIWHKDSCYFLS
DDVQTWQESKMACAAQNASLLKINNKNALEFIKSQSRSYDYWLGLSPE
EDSTRGMRVDNIINSSAWVIRNAPDLNNMYCGYINRLYVQYYHCTYKK
RMICEKMANPVQLGSTYFREA (SEQ ID NO. 140)

Trình tự axit nucleic 4-1BB (miền nội bào)

AAGCGCGGCAGGAAGAAGCTCCTCTACATTTTTAAGCAGCCTTTTAT
GAGGCCCGTACAGACAACACAGGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCAGA
TTTCCCGAGGAGGAGGAAGGTGGGTGCGAGCTG (SEQ ID NO. 141)

AA 4-1BB (miền nội bào)

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL (SEQ ID NO. 142)

AA OX40

RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI (SEQ ID NO. 143)

AA trình tự dẫn

MALPVTALLLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 144)

Yêu cầu bảo hộ

1. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ chứa polynucleotit mã hóa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) chứa Fv chuỗi đơn (scFv) gắn kết đặc hiệu với CLL-1, miền xuyên màng, và miền hoạt hóa nội bào là miền truyền tín hiệu của CD3 zeta, và trong đó scFv chứa vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL), trong đó VH chứa vùng quyết định bổ sung ("CDR") 1, 2 và 3 và VL chứa vùng quyết định bổ sung ("CDR") 1, 2 và 3, trong đó

a) VH CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17, VH CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO 18, VH CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO 19, VL CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22, VL CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO. 23, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO. 24; hoặc

b) VH CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 51, VH CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO 52, VH CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO 53, VL CDR1 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, VL CDR2 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO. 57, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO. 58.

2. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 1, trong đó CAR còn chứa ít nhất một miền kích thích đồng thời.

3. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 2, trong đó miền kích thích đồng thời là vùng truyền tín hiệu của CD28, OX-40, 4-1BB, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, protein gây chết theo chương trình-1 (PD-1), protein kích thích đồng thời tế bào T cảm ứng (ICOS), kháng nguyên liên quan đến chức năng tế bào lympho-1 (LFA-1), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig alpha (CD79a), DAP-10, thụ thể Fc gamma, phân tử MHC nhóm I, protein thụ thể TNF, protein globulin miễn dịch, thụ thể xytokin, integrin, phân tử hoạt hóa tế bào lympho truyền tín hiệu (protein SLAM), thụ thể hoạt hóa tế bào NK, BTLA, thụ thể phối tử Toll, ICAM-1, CDS, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103,

ITGAL, CD11a, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A), SLAM (SLAMF1), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG, CD19a, phối tử mà gắn kết đặc hiệu với CD83, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

4. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 3, trong đó miền kích thích đồng thời chứa miền kích thích đồng thời CD28.

5. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 4, trong đó miền kích thích đồng thời CD28 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, và SEQ ID NO: 8.

6. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 5, trong đó miền xuyên màng chứa SEQ ID NO: 14.

7. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó CD3 zeta chứa SEQ ID NO: 10.

8. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 1, trong đó

a) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16, và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21; hoặc

b) VH chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 50, và VL chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55.

9. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 1, trong đó CAR chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm:

a) SEQ ID NO:26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, và 48; và

b) SEQ ID NO:60, 62, 64, 66, 68, và 70.

10. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 1, trong đó polynucleotit chứa trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm:

a) SEQ ID NO:25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, và 47; và

b) SEQ ID NO:59, 61, 63, 65, 67, và 69.

11. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-10, trong đó VH và VL được liên kết bằng trình tự liên kết.

12. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm 11, trong đó trình tự liên kết chứa SEQ ID NO: 130 hoặc SEQ ID NO: 132.

13. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, trong đó tế bào này là tự thân.

14. Tập hợp của các tế bào T CD8+ hoặc CD4+ theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, trong đó tế bào này là dị sinh.

Biểu hiện CLL1 ở các dòng tế bào ung thư khác nhau

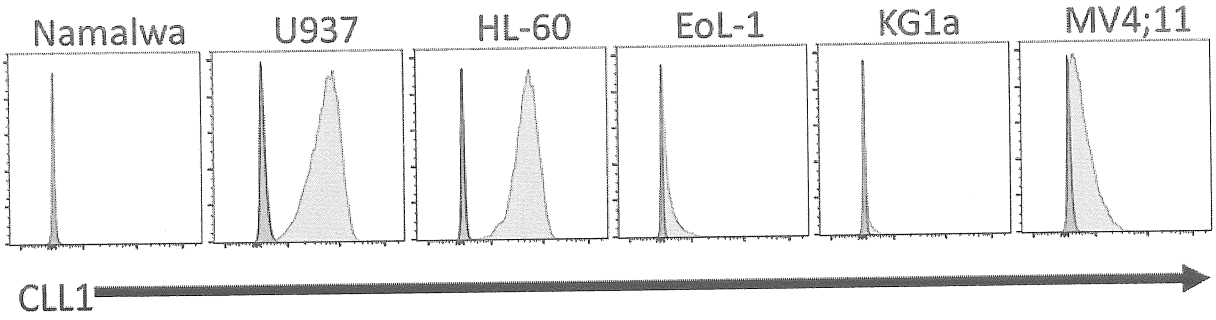


Fig. 1

Biểu hiện CLL-1 CAR được xác định bởi protein L 6 giờ sau khi cảm điện mARN

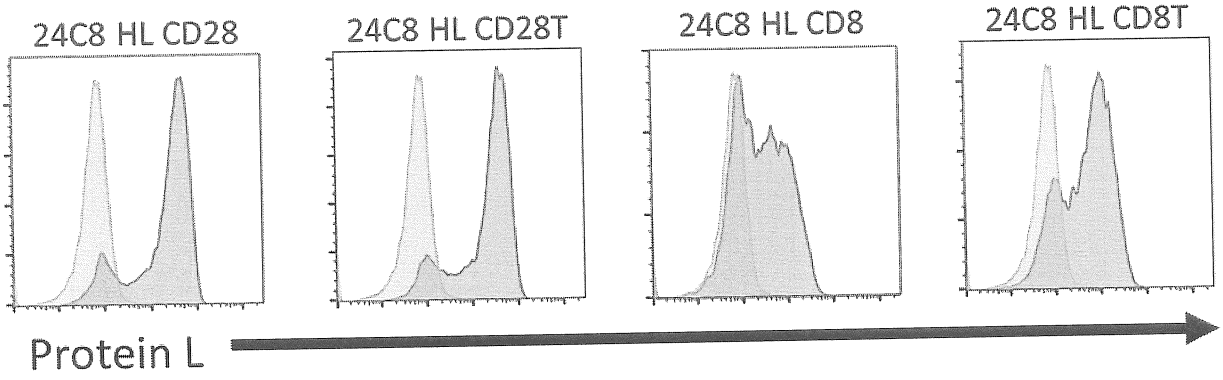


Fig. 2

Thử nghiệm giải phóng xytokin từ các cấu trúc tế bào CLL-1 CAR-T khác nhau 24 giờ sau khi cảm điện mARN

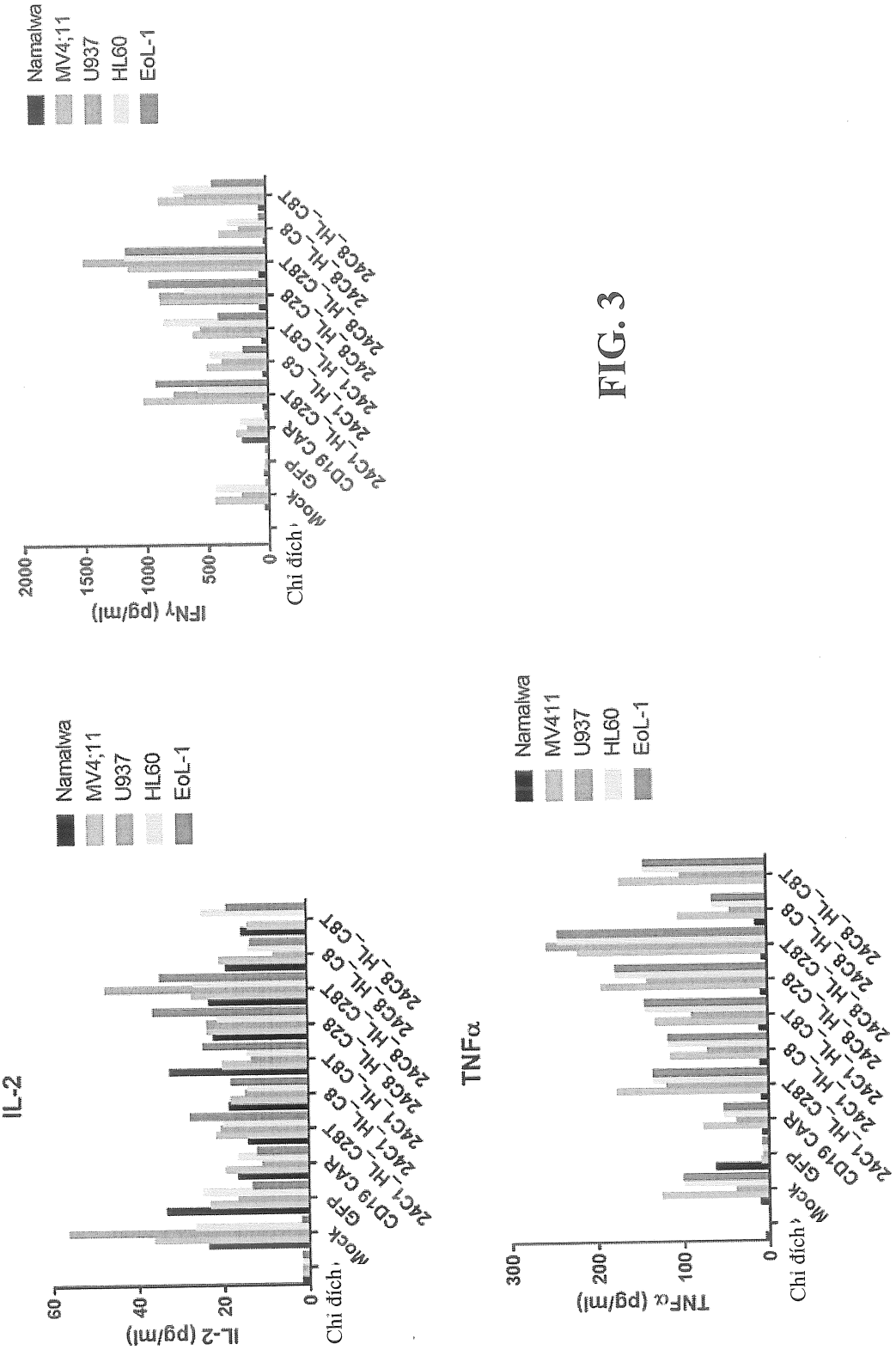


FIG. 3

Hoạt tính tiêu tế bào của các cấu trúc tế bào CLL-1 CAR-T khác nhau 24 giờ sau khi cảm điện mARN

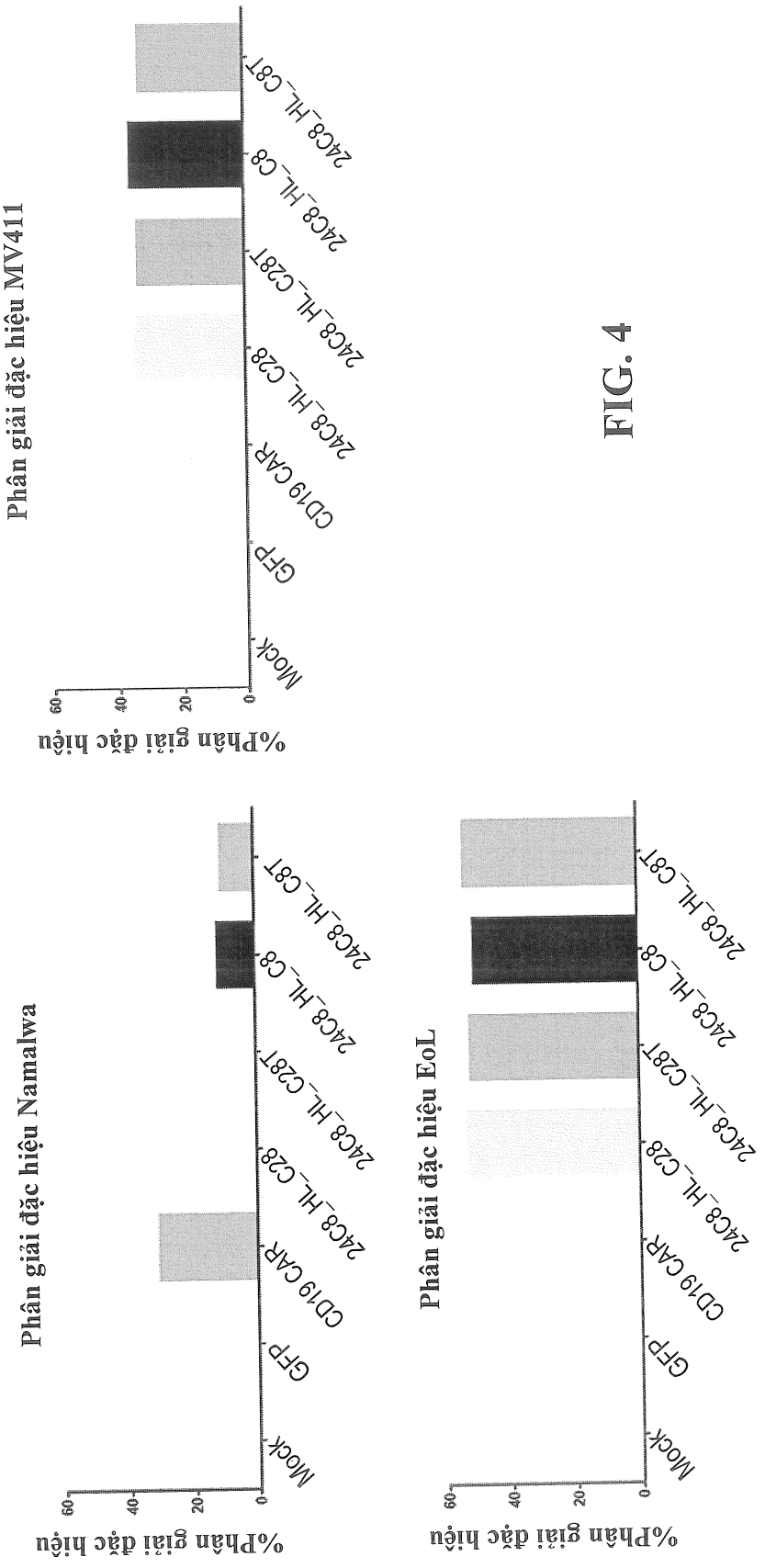


FIG. 4

Hoạt tính tiêu tế bào của các cấu trúc tế bào CLL-1 CAR-T khác nhau 24 giờ sau khi cảm điện mARN

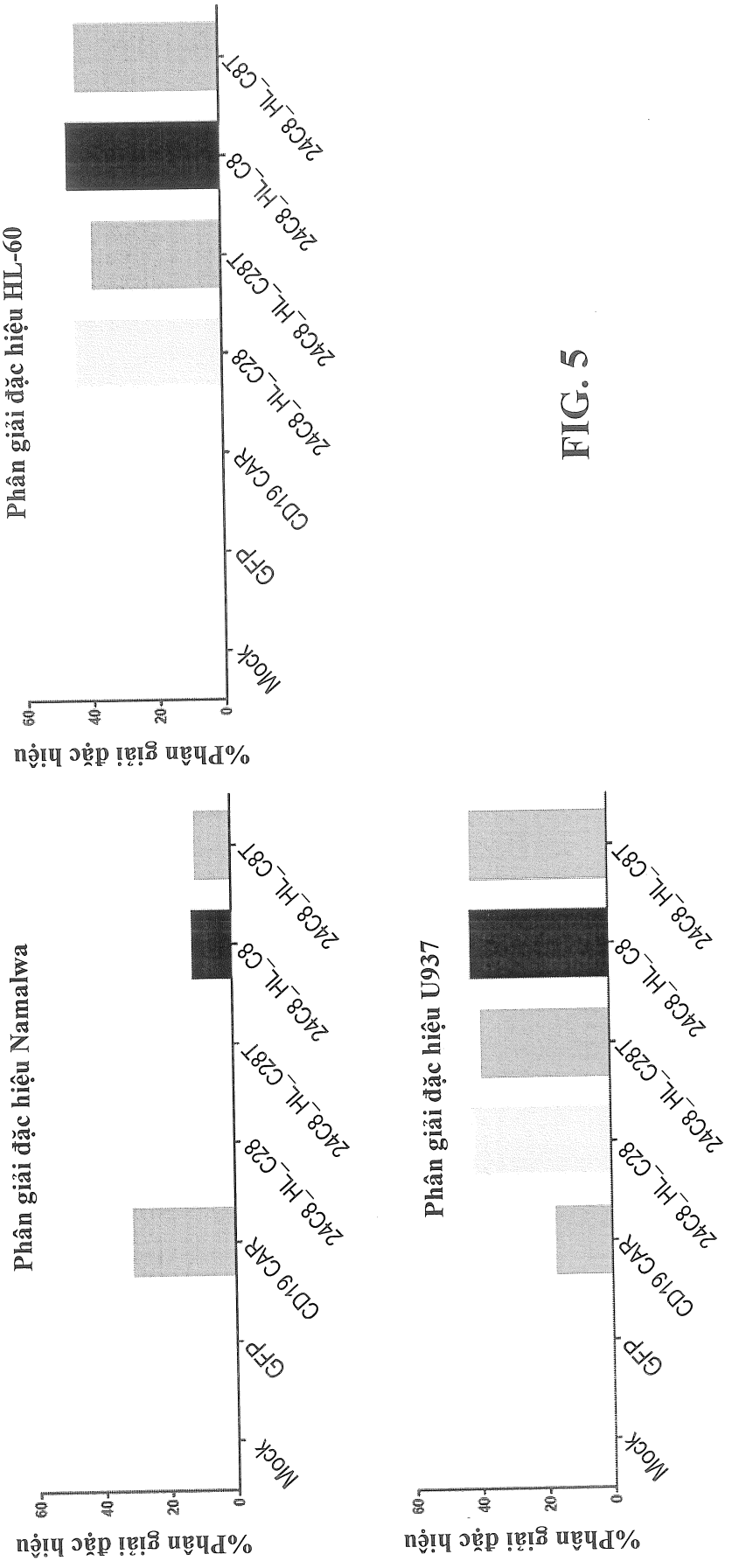


FIG. 5

Biểu hiện CLL-1 được xác định bởi protein L ở ngày 12 sau khi dẫn truyền

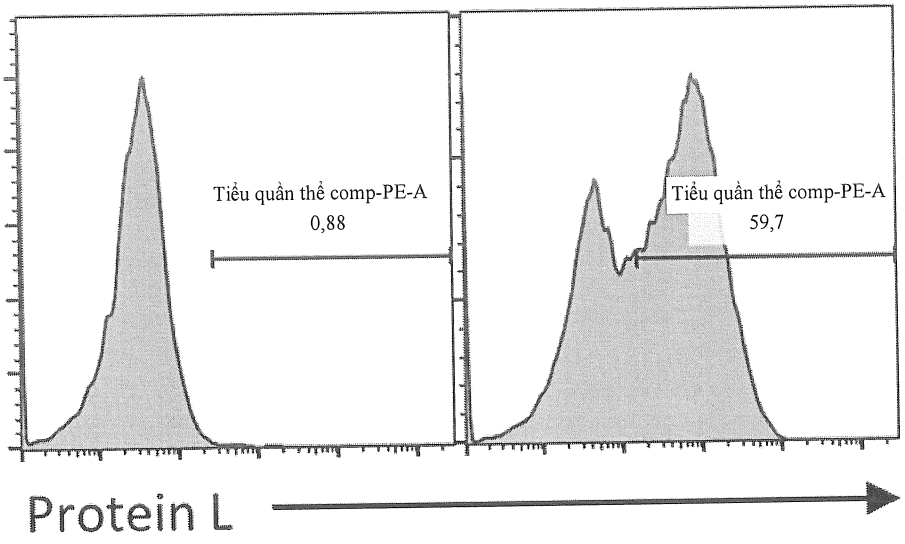


Fig. 6

Thử nghiệm giải phóng xytokin từ các tế bào CLL-1 CAR-T 16 giờ sau khi đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích khác nhau

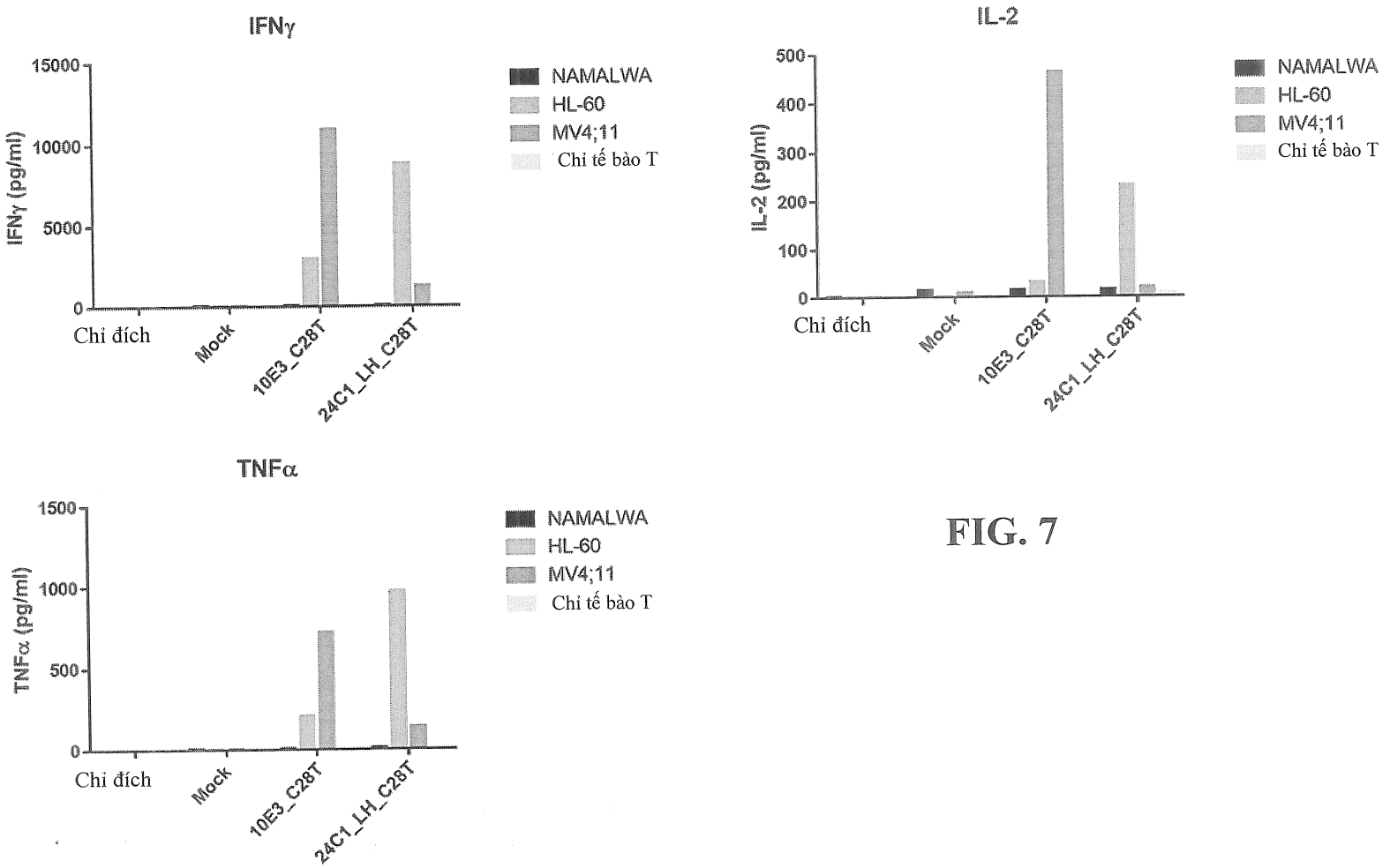


FIG. 7

Hoạt tính tiêu tế bào từ các tế bào CLL-1 CAR-T 16 giờ và 40 giờ sau khi đồng nuôi cấy với các dòng tế bào đích khác nhau

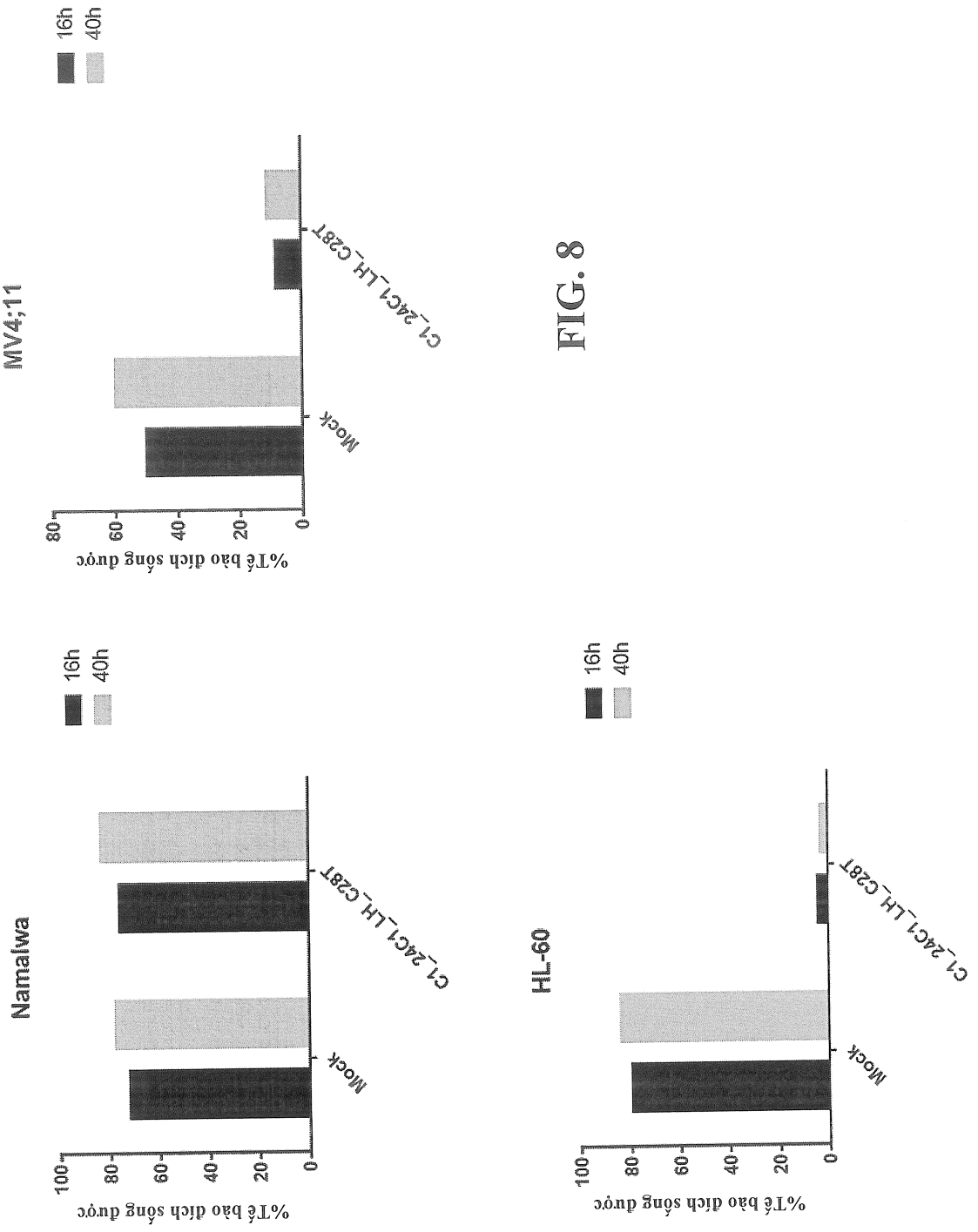


FIG. 8

FIG. 9A- Phân tử gắn kết kháng CLL-1

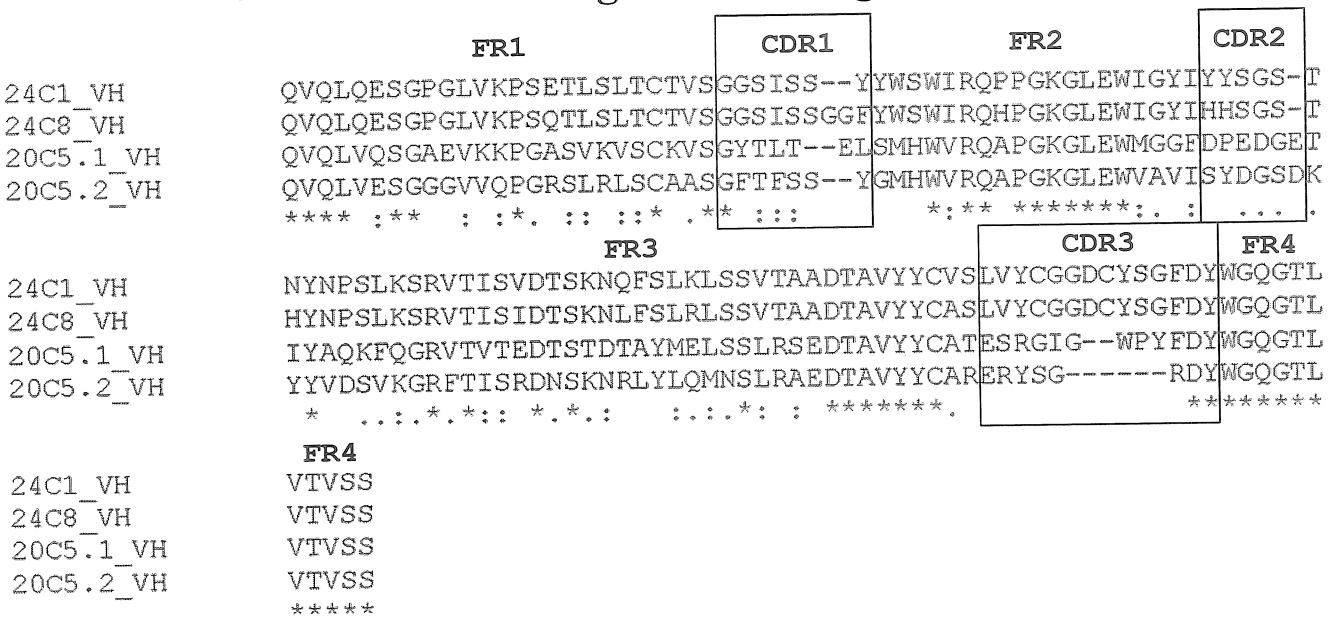


FIG. 9B

	SEQ ID NO:			
	VH	CDR1	CDR2	CDR3
24C1_VH	16	17	18	19
24C8_VH	50	51	52	53
20C5.1_VH	72	73	74	75
20C5.2_VH	94	95	96	97

FIG. 9C- Phân tử gắn kết kháng CLL-1

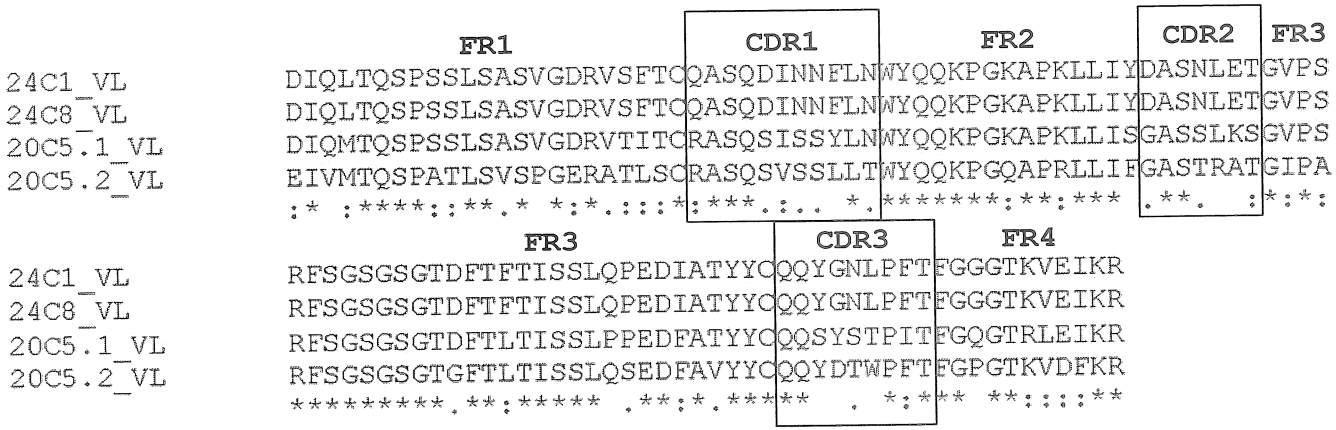
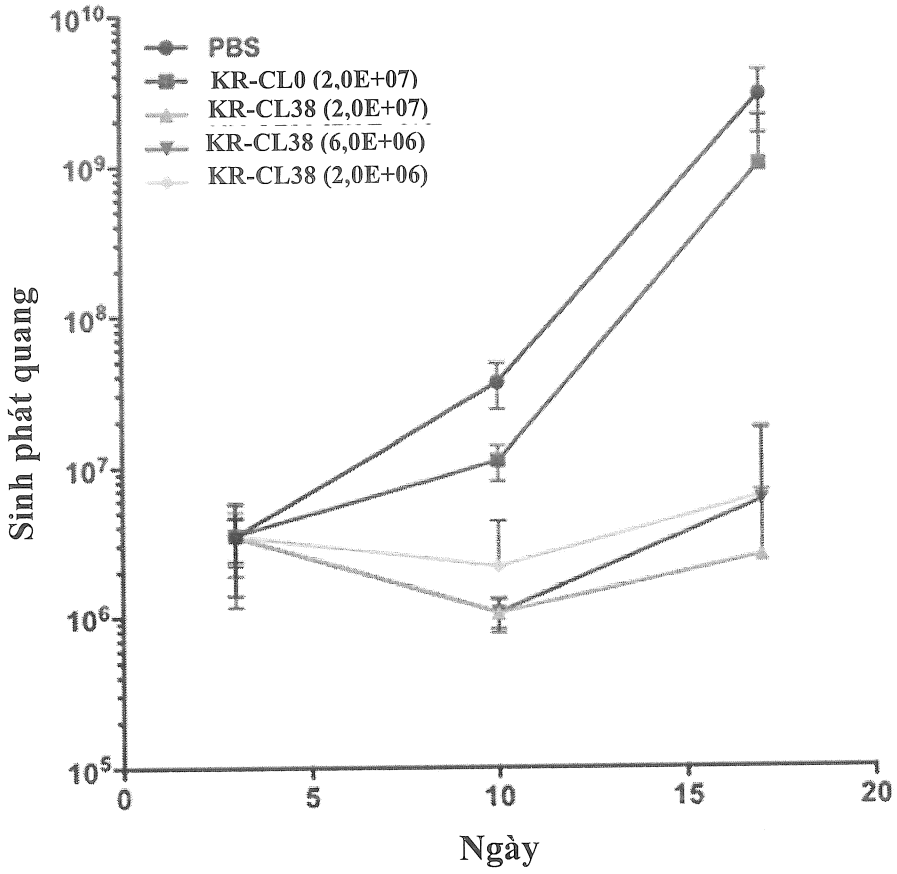


FIG. 9D

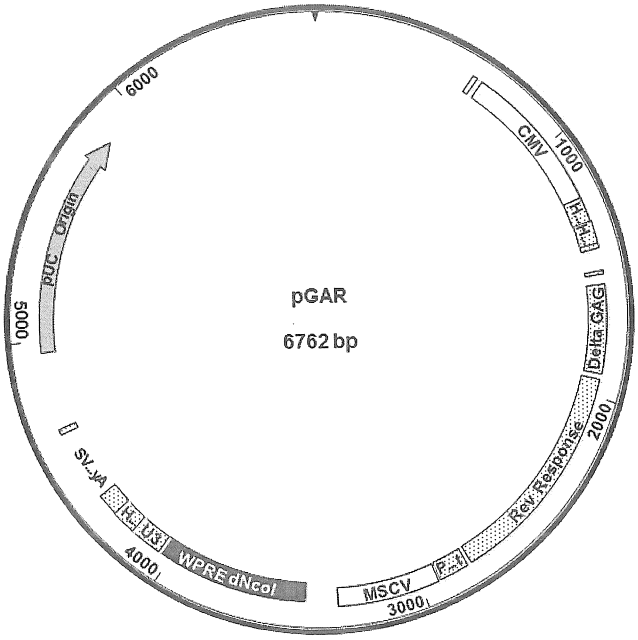
	SEQ ID NO:			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
24C1_VL	21	22	23	24
24C8_VL	55	56	57	58
20C5.1_VL	77	78	79	80
20C5.2_VL	99	100	101	102

Fig. 10


PBS
KR-CL0 (2,0E+07)
KR-CL38 (2,0E+07)
KR-CL38 (6,0E+06)
KR-CL38 (2,0E+06)
Sinh phát quang
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
0
5
10
15
20
Ngày

12/12

Fig. 11


pGAR
6762 bp
CMV
1000
R
U5
Delta GAG
2000
Rev Response
P-A
MSCV
3000
WPRE dNcoI
U3
R
SV-yA
4000
5000
pUC Origin
6000

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> KITE PHARMA, INC.

<120> TẬP HỢP CỦA CÁC TẾ BÀO T CD8+ HOẶC CD4+ CHỨA POLYNUCLEOTIT MÃ HÓA THỤ THỂ KHÁNG NGUYÊN DẠNG KHẢM (CAR)

<130> K-1029.02US

<140> 15/476,699
<141> 2017-03-31

<150> 62/317,068
<151> 2016-04-01

<160> 147

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 294
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg
60

tcacccttgt tccctggtcc atccaagcca ttctgggtgt tggtcgtagt gggtggagtc
120

ctcgcttgtt actctctgct cgtcaccgtg gcttttataa tcttctgggt tagatccaaa
180

agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgccc tggccccaca
240

aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagc
294

<210> 2
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
1 5 10 15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
20 25 30

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
35 40 45

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
50 55 60

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
65 70 75 80

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
85 90 95

Arg Ser

<210> 3
<211> 90
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3
cttgataatg aaaagtcaaa cggaacaatc attcacgtga agggcaagca cctctgtccg
60

tcacccttgt tccctggtcc atccaagcca
90

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
1 5 10 15

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
20 25 30

<210> 5
<211> 81
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5

ttctgggtgt tggtcgtagt gggtggagtc ctcgcttgtt actctctgct cgtcaccgtg
60

gcttttataa tcttctgggt t
81

<210> 6
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6
Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15

Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
20 25

<210> 7
<211> 123
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 7
agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgccct
60

ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg
120

agc
123

<210> 8
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 9
<211> 336
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 9
agggtgaagt tttccagatc tgcagatgca ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg
60

tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga
120

cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat
180

gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg
240

agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac cagggactca gcactgctac gaaggatact
300

tatgacgctc tccacatgca agccctgcca cctagg
336

<210> 10
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 11
<211> 117
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 11
attgaggtga tgtatccacc gccttacctg gataacgaaa agagtaacgg taccatcatt
60

cacgtgaaag gtaaacacct gtgtccttct ccccctcttcc ccgggccatc aaagccc
117

<210> 12
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn
1 5 10 15

Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
20 25 30

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
35

<210> 13
<211> 288
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 13
gctgcagcat tgagcaactc aataatgtat tttagtcact ttgtaccagt gttcttgccg
60

gctaagccta ctaccacacc cgctccacgg ccacctaccc cagctcctac catcgcttca
120

cagcctctgt ccctgcgccc agaggcttgc cgaccggccg caggggcgc tgttcatacc
180

agaggactgg atttcgcctg cgatatctat atctgggcac ccctggccgg aacctgcggc
240

gtactcctgc tgtccctggt catcacgctc tattgtaatc acaggaac
288

<210> 14
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14
Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
1 5 10 15

Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
20 25 30

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
35 40 45

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
50 55 60

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
65 70 75 80

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
85 90 95

<210> 15
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 15
caggtgcagc tgcaggaatc cggaccgggg ctggtgaagc ccagcgagac tctgagtctc
60

acgtgtacag tttctggagg tagcattagc tcctactatt ggtcatggat aaggcagccc
120

cccgggaagg gattggaatg gatcggctat atttactaca gtgggagcac caattacaac
180

ccctcactga agtctagagt tacaatcagc gttgacacct caaagaatca gttcagtttg
240

aaattgtcta gcgtcacagc agctgataca gccgtctatt attgtgtttc tctggtctat
300

tgcggtgggg attgttacag tggctttgac tattgggggc agggtactct ggttacagtt
360

tcttcc
366

<210> 16
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 16
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 17
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 18
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 19
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 19
Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 20
gacatccagt tgacacagag cccgagttcc ttgtccgcct ccgtcgggga tagagtgtca
60

tttacctgtc aggcctctca ggatattaat aactttctga attggtatca gcaaaagccc
120

ggaaaggcac ccaagctgtt gatttacgac gccagtaacc tggagacagg cgtgccctcc
180

cggtttagtg gtagcggaag cggtacggat tttaccttta ctatcagctc tctccaaccc
240

gaagacattg caacctacta ttgtcaacaa tatggaaacc tgccttttac atttggcggc
300

ggcaccaagg tggagattaa gcgg
324

<210> 21
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 21
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 22
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 23
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 24
Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 25
<211> 1440
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 25
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtcc aactgcaaga aagcggaccc ggactggtga agccttctga gacacttagt
120

ctgacgtgca cggtcagtgg cggctccatc tcctcctatt attggtcatg gatacgacaa
180

ccccccaggta agggcctgga atggattggc tatatctact attcaggaag cacgaactac
240

aatcccagcc tgaagtcccg agtgacaatt tcagtagata ccagtaaaaa ccagttcagt
300

cttaaactgt caagcgtgac agctgccgac accgctgtgt attactgcgt ctcactggtg
360

tattgtggag gggattgtta tagcgggttc gattattggg gacagggaac cctggtgact
420

gtatcttccg gcggcggcgg ctcaggggggt ggcggtagtg gcggtggggg ttccgatatt
480

caactgacac aatccccccag ctcactcagc gccagcgtgg gggacagggt tagctttacc
540

tgtcaagcct ctcaggatat aaataacttt ctgaactggt atcaacagaa gcctgggaag
600

gcgcccaaac tcctgatcta tgatgcgtcc aacctggaaa ctggcgtgcc ttcacgcttt
660

agcggctctg gcagtggtac agacttcact tttaccatct cttcacttca gccggaggac
720

atcgccacat attactgtca acagtacgga aacttgccct ttacttttgg aggcggcacc
780

aaagttgaaa tcaaaagggc cgctgccctg gataacgaaa agagcaatgg gactataata
840

catgttaaag gaaaacacct gtgtccatct cccctgttcc ctggaccgtc aaagccattt
900

tgggtgctcg tggttgtcgg tggcgttctc gcctgttata gcttgctggt gacagtagcc
960

ttcattatct tttgggtgag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat
1020

atgactccac gccgccctgg ccccacaagg aaacactacc agccttacgc accacctaga
1080

gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat
1140

cagcagggcc agaaccaact gtataacgag ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac
1200

gttttggaca agcgcagagg acgggaccct gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac
1260

ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa
1320

ataggcatga aaggagagcg gagaagggga aaagggcacg acggtttgta ccagggactc
1380

agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct ctccacatgc aagccctgcc acctaggtaa
1440

<210> 26
<211> 479
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 26
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser
115 120 125

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
165 170 175

Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp
195 200 205

Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
225 230 235 240

Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn
260 265 270

Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys
275 280 285

Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val
290 295 300

Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala
305 310 315 320

Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser
325 330 335

Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His
340 345 350

Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg

355 360 365

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
370 375 380

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
385 390 395 400

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
405 410 415

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
420 425 430

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
435 440 445

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
450 455 460

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 27
<211> 1374
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 27
caggtccaac tgcaagaaag cggacccgga ctggtgaagc cttctgagac acttagtctg
60

acgtgcacgg tcagtggcgg ctccatctcc tcctattatt ggtcatggat acgacaaccc
120

ccaggtaagg gcctggaatg gattggctat atctactatt caggaagcac gaactacaat
180

cccagcctga agtcccgagt gacaatttca gtagatacca gtaaaaacca gttcagtctt
240

aaactgtcaa gcgtgacagc tgccgacacc gctgtgtatt actgcgtctc actggtgtat
300

tgtggagggg attgttatag cgggttcgat tattggggac agggaaccct ggtgactgta
360

tcttccggcg gcggcggctc agggggtggc ggtagtggcg gtgggggttc cgatattcaa
420

ctgacacaat cccccagctc actcagcgcc agcgtggggg acagggttag ctttacctgt
480

caagcctctc aggatataaa taactttctg aactggtatc aacagaagcc tgggaaggcg
540

cccaaactcc tgatctatga tgcgtccaac ctggaaactg gcgtgccttc acgctttagc
600

ggctctggca gtggtacaga cttcactttt accatctctt cacttcagcc ggaggacatc
660

gccacatatt actgtcaaca gtacggaaac ttgcccttta cttttggagg cggcaccaaa
720

gttgaaatca aaagggccgc tgccctggat aacgaaaaga gcaatgggac tataatacat
780

gttaaaggaa aacacctgtg tccatctccc ctgttccctg gaccgtcaaa gccattttgg
840

gtgctcgtgg ttgtcggtgg cgttctcgcc tgttatagct tgctggtgac agtagccttc
900

attatctttt gggtgagatc caaaagaagc cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg
960

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat
1020

ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag
1080

cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt
1140

ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc
1200

caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata
1260

ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc
1320

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc tagg
1374

<210> 28
<211> 458
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 28

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

```
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
            180                 185                 190

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205

Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
                245                 250                 255

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
            260                 265                 270

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
        275                 280                 285

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
    290                 295                 300

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305                 310                 315                 320

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
                325                 330                 335

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
        355                 360                 365

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
    370                 375                 380

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
```

385 390 395 400

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 29
<211> 1467
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 29
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agctgcagga atccggaccg gggctggtga agcccagcga gactctgagt
120

ctcacgtgta cagtttctgg aggtagcatt agctcctact attggtcatg gataaggcag
180

ccccccggga agggattgga atggatcggc tatatttact acagtgggag caccaattac
240

aacccctcac tgaagtctag agttacaatc agcgttgaca cctcaaagaa tcagttcagt
300

ttgaaattgt ctagcgtcac agcagctgat acagccgtct attattgtgt ttctctggtc
360

tattgcggtg gggattgtta cagtggcttt gactattggg ggcagggtac tctggttaca
420

gtttcttccg gggggggagg ctctgggggc ggaggctcag gtggtggagg cagcgacatc
480

cagttgacac agagcccgag ttccttgtcc gcctccgtcg gggatagagt gtcatttacc
540

tgtcaggcct ctcaggatat taataacttt ctgaattggt atcagcaaaa gcccggaaag
600

gcacccaagc tgttgattta cgacgccagt aacctggaga caggcgtgcc ctcccggttt
660

agtggtagcg gaagcggtac ggattttacc tttactatca gctctctcca acccgaagac
720

attgcaacct actattgtca acaatatgga aacctgcctt ttacatttgg cggcggcacc
780

aaggtggaga ttaagcgggc ggcagctatt gaggtgatgt atccaccgcc ttacctggat
840

aacgaaaaga gtaacggtac catcattcac gtgaaaggta aacacctgtg tccttctccc
900

ctcttccccg ggccatcaaa gcccttctgg gttcttgtgg tcgtgggagg cgtgcttgct
960

tgttattctc tgctcgttac cgtggcgttt atcatttttt gggttagatc caaaagaagc
1020

cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa
1080

cactaccagc cttacgcacc acctagagat ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt
1140

tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag cagggccaga accaactgta taacgagctc
1200

aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag
1260

atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc caggagggtc tctataatga gctgcagaag
1320

gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa
1380

gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc actgctacga aggatactta tgacgctctc
1440

cacatgcaag ccctgccacc taggtaa
1467

<210> 30
<211> 488
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 30
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser
115 120 125

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145 150 155 160

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
165 170 175

Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp

```
        195                 200                 205

Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
225                 230                 235                 240

Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val
            260                 265                 270

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile
        275                 280                 285

Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
305                 310                 315                 320

Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
                325                 330                 335

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
            340                 345                 350

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
        355                 360                 365

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
    370                 375                 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385                 390                 395                 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
                405                 410                 415
```

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
420 425 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
435 440 445

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 31
<211> 1401
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 31
caggtgcagc tgcaggaatc cggaccgggg ctggtgaagc ccagcgagac tctgagtctc
60

acgtgtacag tttctggagg tagcattagc tcctactatt ggtcatggat aaggcagccc
120

cccgggaagg gattggaatg gatcggctat atttactaca gtgggagcac caattacaac
180

ccctcactga agtctagagt tacaatcagc gttgacacct caaagaatca gttcagtttg
240

aaattgtcta gcgtcacagc agctgataca gccgtctatt attgtgtttc tctggtctat
300

tgcggtgggg attgttacag tggctttgac tattgggggc agggtactct ggttacagtt
360

tcttccgggg ggggaggctc tgggggcgga ggctcaggtg gtggaggcag cgacatccag
420

ttgacacaga gcccgagttc cttgtccgcc tccgtcgggg atagagtgtc atttacctgt
480

caggcctctc aggatattaa taactttctg aattggtatc agcaaaagcc cggaaaggca
540

cccaagctgt tgatttacga cgccagtaac ctggagacag gcgtgccctc ccggtttagt
600

ggtagcggaa gcggtacgga ttttaccttt actatcagct ctctccaacc cgaagacatt
660

gcaacctact attgtcaaca atatggaaac ctgcctttta catttggcgg cggcaccaag
720

gtggagatta agcgggcggc agctattgag gtgatgtatc caccgcctta cctggataac
780

gaaaagagta acggtaccat cattcacgtg aaaggtaaac acctgtgtcc ttctcccctc
840

ttccccgggc catcaaagcc cttctgggtt cttgtggtcg tgggaggcgt gcttgcttgt
900

tattctctgc tcgttaccgt ggcgtttatc atttttttggg ttagatccaa aagaagccgc
960

ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac
1020

taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc
1080

agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac
1140

ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg
1200

ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gagggtctct ataatgagct gcagaaggat
1260

aagatggctg aagcctattc tgaaataggc atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg
1320

cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac
1380

atgcaagccc tgccacctag g
1401

<210> 32
<211> 467
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 32

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
                85                  90                  95

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
    130                 135                 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys
145                 150                 155                 160

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
            180                 185                 190

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205
```

```
Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
                245                 250                 255

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
            260                 265                 270

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
        275                 280                 285

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
    290                 295                 300

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
305                 310                 315                 320

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
                325                 330                 335

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
            340                 345                 350

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
        355                 360                 365

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
    370                 375                 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385                 390                 395                 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
                405                 410                 415
```

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
420 425 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
435 440 445

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 33
<211> 1548
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 33
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc aattgcaaga gtccggcccc ggactcgtta aacccagtga gacgcttagc
120

ctgacctgta ccgtctcagg gggcagcatc tcctcttatt actggagctg gatcaggcag
180

cctccaggaa aaggccttga atggattggg tacatctact actctggctc aacaaattat
240

aatccatccc tgaagtcccg cgtgactatc tctgtggaca ccagcaagaa tcagttttca
300

ctgaagttgt ctagtgttac cgcggccgac accgccgtat actactgtgt gtctcttgtg
360

tactgtggcg gcgactgcta ttccgggttc gactactggg gccaagggac tctggtaacc
420

gtgtcctcag gcggcggcgg gtcaggagga ggcggcagtg gaggtggcgg ctccgacatc
480

cagctgacac aatcaccatc ttccctttca gcttcagtcg gggacagagt gtccttcaca
540

tgccaggcca gccaggatat caataacttc ctgaactggt accaacagaa acccggaaag
600

gctccaaagc tcctgatcta tgatgcttcc aacctggaga ccggcgtgcc ctccaggttc
660

agtggttcag gatcaggcac tgactttacg ttcaccatat ccagtcttca gcccgaagac
720

attgcaacct attactgcca acaatacggg aaccttccct ttacattcgg aggcggcacc
780

aaggtggaaa tcaaaagggc tgcagcattg agcaactcaa taatgtattt tagtcacttt
840

gtaccagtgt tcttgccggc taagcctact accacacccg ctccacggcc acctacccca
900

gctcctacca tcgcttcaca gcctctgtcc ctgcgcccag aggcttgccg accggccgca
960

gggggcgctg ttcataccag aggactggat ttcgcctgcg atatctatat ctgggcaccc
1020

ctggccggaa cctgcggcgt actcctgctg tccctggtca tcacgctcta ttgtaatcac
1080

aggaacagat ccaaaagaag ccgcctgctc catagcgatt acatgaatat gactccacgc
1140

cgccctggcc ccacaaggaa acactaccag ccttacgcac cacctagaga tttcgctgcc
1200

tatcggagca gggtgaagtt ttccagatct gcagatgcac cagcgtatca gcagggccag
1260

aaccaactgt ataacgagct caacctggga cgcagggaag agtatgacgt tttggacaag
1320

cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc aaaccaagac gaaaaaaccc ccaggagggt
1380

ctctataatg agctgcagaa ggataagatg gctgaagcct attctgaaat aggcatgaaa
1440

ggagagcgga gaaggggaaa agggcacgac ggtttgtacc agggactcag cactgctacg
1500

aaggatactt atgacgctct ccacatgcaa gccctgccac ctaggtaa
1548

<210> 34
<211> 515
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 34

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
            20                  25                  30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
        35                  40                  45

Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
                85                  90                  95

Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser
        115                 120                 125

Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
145                 150                 155                 160

Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                165                 170                 175

Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
            180                 185                 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp
```

```
        195                 200                 205

Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
225                 230                 235                 240

Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn
            260                 265                 270

Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys
        275                 280                 285

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
    290                 295                 300

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
305                 310                 315                 320

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
                325                 330                 335

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
            340                 345                 350

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg
        355                 360                 365

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
    370                 375                 380

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
385                 390                 395                 400

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
                405                 410                 415
```

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
420 425 430

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
435 440 445

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
450 455 460

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
465 470 475 480

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
485 490 495

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
500 505 510

Pro Pro Arg
515

<210> 35
<211> 1482
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 35
caggtgcaat tgcaagagtc cggccccgga ctcgttaaac ccagtgagac gcttagcctg
60

acctgtaccg tctcaggggg cagcatctcc tcttattact ggagctggat caggcagcct
120

ccaggaaaag gccttgaatg gattgggtac atctactact ctggctcaac aaattataat
180

ccatccctga agtcccgcgt gactatctct gtggacacca gcaagaatca gttttcactg
240

aagttgtcta gtgttaccgc ggccgacacc gccgtatact actgtgtgtc tcttgtgtac
300

tgtggcggcg actgctattc cgggttcgac tactggggcc aagggactct ggtaaccgtg
360

tcctcaggcg gcggcgggtc aggaggaggc ggcagtggag gtggcggctc cgacatccag
420

ctgacacaat caccatcttc cctttcagct tcagtcgggg acagagtgtc cttcacatgc
480

caggccagcc aggatatcaa taacttcctg aactggtacc aacagaaacc cggaaaggct
540

ccaaagctcc tgatctatga tgcttccaac ctggagaccg gcgtgccctc caggttcagt
600

ggttcaggat caggcactga ctttacgttc accatatcca gtcttcagcc cgaagacatt
660

gcaacctatt actgccaaca atacgggaac cttcccttta cattcggagg cggcaccaag
720

gtggaaatca aaagggctgc agcattgagc aactcaataa tgtattttag tcactttgta
780

ccagtgttct tgccggctaa gcctactacc acacccgctc cacggccacc taccccagct
840

cctaccatcg cttcacagcc tctgtccctg cgcccagagg cttgccgacc ggccgcaggg
900

ggcgctgttc ataccagagg actggatttc gcctgcgata tctatatctg ggcacccctg
960

gccggaacct gcggcgtact cctgctgtcc ctggtcatca cgctctattg taatcacagg
1020

aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc
1080

cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat
1140

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac
1200

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc
1260

agaggacggg accctgagat gggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc
1320

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga
1380

gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag
1440

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta gg
1482

<210> 36
<211> 494
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 36
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys
145 150 155 160

```
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
                165                 170                 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu
            180                 185                 190

Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
        195                 200                 205

Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe
                245                 250                 255

Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335

Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
            340                 345                 350

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
        355                 360                 365
```

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
370 375 380

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 37
<211> 1440
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 37
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccggatatcc agctcacgca atccccctca agcttgagtg cctccgtggg cgaccgggtg
120

tccttcacat gtcaggcaag ccaagacata aataatttcc tgaattggta ccaacaaaaa
180

cccggcaagg ctcccaaact cctgatttat gatgcctcca atctggagac cggggtccct
240

tctagattca gcggaagtgg cagcggcaca gactttacat ttactatctc ttctctgcaa
300

ccagaggaca tcgccacata ctattgccag caatacggca atctgccctt caccttcgga
360

ggcggaacca aggtagaaat taaaaggggc ggtggaggct ccggaggggg gggctctggc
420

ggaggggggct cccaagtaca attgcaggag tcagggcctg gactcgtgaa gccttcagaa
480

actttgtcac tgacatgtac agtgtccggc ggaagcattt ccagttacta ttggtcctgg
540

attagacagc cacccggcaa aggactggaa tggattggat atatctacta ctctggatct
600

acaaactata atcccagcct caaatccagg gtcactatta gtgtggatac atcaaagaat
660

cagttctcct tgaagctgag ctcagtcact gctgccgaca ccgcagtgta ctattgtgtg
720

agcctggtct actgcggcgg agattgctac agcggtttcg attactgggg ccagggcacc
780

ctggttaccg ttagttccgc ggctgctctt gataacgaga agtccaacgg tacgattatc
840

cacgttaagg gtaagcacct ttgccctagc ccgctgttcc caggccccag taagcccttt
900

tgggtcctcg ttgtggtagg tggggtactc gcctgctact ccctgctcgt cactgtcgca
960

ttcatcatct tctgggtcag atccaaaaga agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat
1020

atgactccac gccgccctgg ccccacaagg aaacactacc agccttacgc accacctaga
1080

gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat
1140

cagcagggcc agaaccaact gtataacgag ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac
1200

gttttggaca agcgcagagg acgggaccct gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac
1260

ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa
1320

ataggcatga aaggagagcg gagaagggga aaagggcacg acggtttgta ccagggactc
1380

agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct ctccacatgc aagccctgcc acctaggtaa
1440

<210> 38
<211> 458
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 38
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

```
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
            180                 185                 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys
    210                 215                 220

Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
                245                 250                 255

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
            260                 265                 270

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
        275                 280                 285

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
    290                 295                 300

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305                 310                 315                 320

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
                325                 330                 335

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
        355                 360                 365
```

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
370 375 380

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385 390 395 400

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
405 410 415

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 39
<211> 1374
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 39
gatatccagc tcacgcaatc cccctcaagc ttgagtgcct ccgtgggcga ccgggtgtcc
60

ttcacatgtc aggcaagcca agacataaat aatttcctga attggtacca acaaaaaccc
120

ggcaaggctc ccaaactcct gatttatgat gcctccaatc tggagaccgg ggtcccttct
180

agattcagcg gaagtggcag cggcacagac tttacattta ctatctcttc tctgcaacca
240

gaggacatcg ccacatacta ttgccagcaa tacggcaatc tgcccttcac cttcggaggc
300

ggaaccaagg tagaaattaa aaggggcggt ggaggctccg gagggggggg ctctggcgga
360

gggggctccc aagtacaatt gcaggagtca gggcctggac tcgtgaagcc ttcagaaact
420

ttgtcactga catgtacagt gtccggcgga agcatttcca gttactattg gtcctggatt
480

agacagccac ccggcaaagg actggaatgg attggatata tctactactc tggatctaca
540

aactataatc ccagcctcaa atccagggtc actattagtg tggatacatc aaagaatcag
600

ttctccttga agctgagctc agtcactgct gccgacaccg cagtgtacta ttgtgtgagc
660

ctggtctact gcggcggaga ttgctacagc ggtttcgatt actggggcca gggcaccctg
720

gttaccgtta gttccgcggc tgctcttgat aacgagaagt ccaacggtac gattatccac
780

gttaagggta agcacctttg ccctagcccg ctgttcccag gccccagtaa gccctttgg
840

gtcctcgttg tggtaggtgg ggtactcgcc tgctactccc tgctcgtcac tgtcgcattc
900

atcatcttct gggtcagatc caaaagaagc cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg
960

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat
1020

ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag
1080

cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt
1140

ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc
1200

caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata
1260

ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc
1320

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc tagg
1374

<210> 40
<211> 458
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 40

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
        115                 120                 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
    130                 135                 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145                 150                 155                 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
            180                 185                 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205
```

```
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys
    210                 215                 220

Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
                245                 250                 255

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
            260                 265                 270

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
        275                 280                 285

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
    290                 295                 300

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
305                 310                 315                 320

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
                325                 330                 335

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
            340                 345                 350

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
        355                 360                 365

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
    370                 375                 380

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
385                 390                 395                 400

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
                405                 410                 415
```

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
420 425 430

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
435 440 445

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 41
<211> 1467
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 41
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccggatatcc agctgaccca gtctccatcc tctttgagtg cctccgtggg tgaccgcgtc
120

tctttcactt gccaagccag ccaagacatc aacaactttc tgaattggta ccagcagaaa
180

ccaggcaaag caccaaagct cctcatctac gacgcctcca acctggaaac cggggtgccc
240

agcaggttta gcgggagcgg ttctggcacg gattttacgt tcaccatctc ctctctgcag
300

cccgaggata tagctactta ttactgtcag cagtacggga atctgccatt tacttttggg
360

ggtggaacta aggtggaaat caaaaggggc ggcgggggaa gcgggggcgg gggctcaggt
420

ggcggaggga gccaggtgca actccaggaa agtggcccag gattggtgaa gcccagcgag
480

acccttccc ttacttgtac tgttagcgga ggcagcataa gcagctacta ttggtcctgg
540

atcagacagc caccagggaa agggcttgaa tggattggct acatttacta ttccgggtcc
600

accaactaca acccatccct caagtcccgc gtgacaattt ccgtcgacac aagcaagaac
660

cagttctccc tgaaacttag tagcgtcact gctgcagata cagcagtgta ctattgtgtc
720

agccttgtct actgtggcgg cgactgctac agtggctttg attactgggg acagggcacg
780

ctcgtgacag tgtccagcgc tgcggctatc gaggtaatgt atccgccacc gtatctggac
840

aacgagaagt ctaatgggac aatcattcac gtgaagggga agcacctgtg tccatccccc
900

ctgtttccgg gtcccagtaa acccttctgg gtgcttgttg tcgttggcgg ggtgctggcc
960

tgctattccc tgctggtgac cgtcgcgttt attattttct gggttagatc caaaagaagc
1020

cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa
1080

cactaccagc cttacgcacc acctagagat ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt
1140

tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag cagggccaga accaactgta taacgagctc
1200

aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag
1260

atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc caggagggtc tctataatga gctgcagaag
1320

gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa
1380

gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc actgctacga aggatactta tgacgctctc
1440

cacatgcaag ccctgccacc taggtaa
1467

<210> 42
<211> 488
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 42
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
            20                  25                  30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
            100                 105                 110

Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115                 120                 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
                165                 170                 175

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
            180                 185                 190

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
        195                 200                 205

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
    210                 215                 220
```

```
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
225                 230                 235                 240

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
                245                 250                 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val
            260                 265                 270

Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile
        275                 280                 285

Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala
305                 310                 315                 320

Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg
                325                 330                 335

Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro
            340                 345                 350

Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro
        355                 360                 365

Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
    370                 375                 380

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
385                 390                 395                 400

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
                405                 410                 415

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
            420                 425                 430

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
        435                 440                 445
```

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
450 455 460

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
465 470 475 480

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 43
<211> 1401
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 43
gatatccagc tgacccagtc tccatcctct ttgagtgcct ccgtgggtga ccgcgtctct
60

ttcacttgcc aagccagcca agacatcaac aactttctga attggtacca gcagaaacca
120

ggcaaagcac caaagctcct catctacgac gcctccaacc tggaaaccgg ggtgcccagc
180

aggtttagcg ggagcggttc tggcacggat tttacgttca ccatctcctc tctgcagccc
240

gaggatatag ctacttatta ctgtcagcag tacgggaatc tgccatttac ttttgggggt
300

ggaactaagg tggaaatcaa aaggggcggc gggggaagcg ggggcggggg ctcaggtggc
360

ggagggagcc aggtgcaact ccaggaaagt ggcccaggat tggtgaagcc cagcgagacc
420

ctttccctta cttgtactgt tagcggaggc agcataagca gctactattg gtcctggatc
480

agacagccac cagggaaagg gcttgaatgg attggctaca tttactattc cgggtccacc
540

aactacaacc catccctcaa gtcccgcgtg acaatttccg tcgacacaag caagaaccag
600

ttctccctga aacttagtag cgtcactgct gcagatacag cagtgtacta ttgtgtcagc
660

cttgtctact gtggcggcga ctgctacagt ggctttgatt actggggaca gggcacgctc
720

gtgacagtgt ccagcgctgc ggctatcgag gtaatgtatc cgccaccgta tctggacaac
780

gagaagtcta atgggacaat cattcacgtg aaggggaagc acctgtgtcc atccccccctg
840

tttccgggtc ccagtaaacc cttctgggtg cttgttgtcg ttggcggggt gctggcctgc
900

tattccctgc tggtgaccgt cgcgtttatt attttctggg ttagatccaa aagaagccgc
960

ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac
1020

taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc
1080

agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac
1140

ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg
1200

ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gagggtctct ataatgagct gcagaaggat
1260

aagatggctg aagcctattc tgaaataggc atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg
1320

cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac
1380

atgcaagccc tgccacctag g
1401

<210> 44
<211> 467
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 44
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
        115                 120                 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
    130                 135                 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145                 150                 155                 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
                165                 170                 175

Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
            180                 185                 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys
    210                 215                 220
```

```
Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
                245                 250                 255

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
            260                 265                 270

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
        275                 280                 285

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
    290                 295                 300

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
305                 310                 315                 320

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
                325                 330                 335

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
            340                 345                 350

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
        355                 360                 365

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
    370                 375                 380

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
385                 390                 395                 400

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
                405                 410                 415

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
            420                 425                 430

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
        435                 440                 445
```

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
450 455 460

Pro Pro Arg
465

<210> 45
<211> 1548
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 45
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccggacattc aattgaccca gtcccctagc agtctctcag caagtgtggg agatagggtg
120

tcattcacct gtcaggcttc acaggacatc aacaacttcc tcaattggta tcagcagaag
180

ccagggaagg caccaaagct gctcatatat gacgcttcaa accttgaaac cggagtacct
240

agccgcttca gcggaagcgg atcagggact gacttcactt ttaccatctc ttcactgcag
300

cccgaagaca tcgccacata ctactgccag cagtacggaa acttgccttt tacatttggg
360

ggcggcacca aagtggagat taagcgaggg ggaggcggct caggaggcgg tggctccgga
420

ggcgggggtt cccaggtcca gctccaggaa tccggcccag gtctggttaa gcccagtgaa
480

actttgtccc tcacgtgtac tgtgagcggt ggttcaatct cctcatacta ttggtcttgg
540

atacggcaac ctcctggaaa gggcctcgag tggatcggct atatctacta tagtggctcc
600

actaattaca acccttccct caagtccaga gtcaccattt ccgtggacac atctaagaac
660

cagttcagtc tgaagttgtc cagcgttaca gccgcagaca cagccgttta ttactgtgtg
720

tctcttgttt actgcggggg agactgttat agcggcttcg attactgggg ccagggcacc
780

ttggtcacag tctcttccgc ggccgccctc tctaacagta ttatgtactt ttctcatttt
840

gtacccgtgt tccttcccgc taagccaact actaccccgg ccccacggcc gcctaccct
900

gcacccacaa tagccagtca gcctttgagc ctgagacctg aggcttgtcg gccggctgct
960

gggggtgcag tgcacacacg aggtcttgat tttgcttgcg acatatacat ctgggcccct
1020

ctggccggga cctgtggggt gctgcttctg agcttggtca tcacgctcta ttgcaaccat
1080

cgcaacagat ccaaaagaag ccgcctgctc catagcgatt acatgaatat gactccacgc
1140

cgccctggcc ccacaaggaa acactaccag ccttacgcac cacctagaga tttcgctgcc
1200

tatcggagca gggtgaagtt ttccagatct gcagatgcac cagcgtatca gcagggccag
1260

aaccaactgt ataacgagct caacctggga cgcagggaag agtatgacgt tttggacaag
1320

cgcagaggac gggaccctga gatgggtggc aaaccaagac gaaaaaaccc ccaggagggt
1380

ctctataatg agctgcagaa ggataagatg gctgaagcct attctgaaat aggcatgaaa
1440

ggagagcgga gaaggggaaa agggcacgac ggtttgtacc agggactcag cactgctacg
1500

aaggatactt atgacgctct ccacatgcaa gccctgccac ctaggtaa
1548

<210> 46
<211> 515
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 46
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln
35 40 45

Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
145 150 155 160

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
165 170 175

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
180 185 190

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
195 200 205

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
210 215 220

```
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
225                 230                 235                 240

Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
                245                 250                 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Asn
            260                 265                 270

Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys
        275                 280                 285

Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
    290                 295                 300

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
305                 310                 315                 320

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
                325                 330                 335

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
            340                 345                 350

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg
        355                 360                 365

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
    370                 375                 380

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
385                 390                 395                 400

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
            420                 425                 430

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
```

435 440 445

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
450 455 460

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
465 470 475 480

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
485 490 495

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
500 505 510

Pro Pro Arg
515

<210> 47
<211> 1482
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 47
gacattcaat tgacccagtc ccctagcagt ctctcagcaa gtgtgggaga tagggtgtca
60

ttcacctgtc aggcttcaca ggacatcaac aacttcctca attggtatca gcagaagcca
120

gggaaggcac caaagctgct catatatgac gcttcaaacc ttgaaaccgg agtacctagc
180

cgcttcagcg gaagcggatc agggactgac ttcactttta ccatctcttc actgcagccc
240

gaagacatcg ccacatacta ctgccagcag tacggaaact tgccttttac atttgggggc
300

ggcaccaaag tggagattaa gcgaggggga ggcggctcag gaggcggtgg ctccggaggc
360

gggggttccc aggtccagct ccaggaatcc ggcccaggtc tggttaagcc cagtgaaact
420

ttgtccctca cgtgtactgt gagcggtggt tcaatctcct catactattg gtcttggata
480

cggcaacctc ctggaaaggg cctcgagtgg atcggctata tctactatag tggctccact
540

aattacaacc cttccctcaa gtccagagtc accatttccg tggacacatc taagaaccag
600

ttcagtctga agttgtccag cgttacagcc gcagacacag ccgtttatta ctgtgtgtct
660

cttgtttact gcgggggaga ctgttatagc ggcttcgatt actggggcca gggcaccttg
720

gtcacagtct cttccgcggc cgccctctct aacagtatta tgtacttttc tcattttgta
780

cccgtgttcc ttcccgctaa gccaactact accccggccc cacggccgcc taccctgca
840

cccacaatag ccagtcagcc tttgagcctg agacctgagg cttgtcggcc ggctgctggg
900

ggtgcagtgc acacacgagg tcttgatttt gcttgcgaca tatacatctg ggcccctctg
960

gccgggacct gtggggtgct gcttctgagc ttggtcatca cgctctattg caaccatcgc
1020

aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc
1080

cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat
1140

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac
1200

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc
1260

agaggacggg accctgagat gggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc
1320

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga
1380

gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag
1440

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta gg
1482

<210> 48
<211> 494
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
130 135 140

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr
165 170 175

```
Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
            180                 185                 190

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Ser Leu Val Tyr Cys
    210                 215                 220

Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225                 230                 235                 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe
                245                 250                 255

Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335

Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
            340                 345                 350

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
        355                 360                 365

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
    370                 375                 380

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385                 390                 395                 400
```

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 49
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 49
caggtacagc tgcaggaatc tgggcccgga cttgtcaagc caagtcagac actttctctt
60

acatgtaccg tgagcggcgg aagtataagc agtggaggct tttactggtc ttggatacgg
120

cagcacccag gcaaaggctt ggagtggatt ggatacattc atcattcagg atctacacac
180

tataatccat cccttaagtc ccgggtcacc attagcattg atacgtctaa gaatctgttc
240

agtctcaggc tgtcctccgt cactgctgcc gacacagccg tgtactactg cgcctccttg
300

gtttactgcg gaggcgactg ttatagcggc tttgattatt gggggcaggg gaccctcgta
360

accgtgagct ct
372

<210> 50
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 50
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 51

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe
1 5

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 52
His His Ser Gly Ser
1 5

<210> 53
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 53
Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 54
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 54
gatatccagc tcactcaaag cccctctagt ctctctgcct cagtggggga tcgggtcagt
60

tttacttgtc aagcttcaca ggatatcaac aacttcctta attggtatca gcagaagcca
120

ggaaaagcac ccaagctgct catctatgat gcctcaaatt tggagacggg tgttcccagt
180

cgattctctg ggtcagggtc cgggaccgac tttacgttta cgatctcctc tctgcagccc
240

gaagacatcg ccacatacta ttgtcaacag tacggcaact tgcctttcac atttgggggc
300

gggactaagg ttgaaatcaa gagg
324

<210> 55
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 55
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 56
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 56
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 57
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 58
Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 59
<211> 1446
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 59
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtac agctgcagga atctgggccc ggacttgtca agccaagtca gacactttct
120

cttacatgta ccgtgagcgg cggaagtata agcagtggag gcttttactg gtcttggata
180

cggcagcacc caggcaaagg cttggagtgg attggataca ttcatcattc aggatctaca
240

cactataatc catcccttaa gtcccgggtc accattagca ttgatacgtc taagaatctg
300

ttcagtctca ggctgtcctc cgtcactgct gccgacacag ccgtgtacta ctgcgcctcc
360

ttggtttact gcggaggcga ctgttatagc ggctttgatt attgggggca ggggaccctc
420

gtaaccgtga gctctggagg gggtgggagc gggggaggag gttcaggggg gggcggctcc
480

gatatccagc tcactcaaag cccctctagt ctctctgcct cagtgggggа tcgggtcagt
540

tttacttgtc aagcttcaca ggatatcaac aacttcctta attggtatca gcagaagcca
600

ggaaaagcac ccaagctgct catctatgat gcctcaaatt tggagacggg tgttcccagt
660

cgattctctg ggtcagggtc cgggaccgac tttacgttta cgatctcctc tctgcagccc
720

gaagacatcg ccacatacta ttgtcaacag tacggcaact tgcctttcac atttgggggc
780

gggactaagg ttgaaatcaa gagggccgct gcactggaca atgagaagtc caacggcacc
840

atcatccacg tgaagggcaa gcacctgtgc cctagtcctc tgttcccagg cccatccaaa
900

ccttttggg ttcttgttgt ggtcgggggg gtgctggcct gctattctct gctggtcacg
960

gtggccttca taattttctg ggttagatcc aaaagaagcc gcctgctcca tagcgattac
1020

atgaatatga ctccacgccg ccctggcccc acaaggaaac actaccagcc ttacgcacca
1080

cctagagatt tcgctgccta tcggagcagg gtgaagtttt ccagatctgc agatgcacca
1140

gcgtatcagc agggccagaa ccaactgtat aacgagctca acctgggacg cagggaagag
1200

tatgacgttt tggacaagcg cagaggacgg gaccctgaga tgggtggcaa accaagacga
1260

aaaaaccccc aggagggtct ctataatgag ctgcagaagg ataagatggc tgaagcctat
1320

tctgaaatag gcatgaaagg agagcggaga aggggaaaag ggcacgacgg tttgtaccag
1380

ggactcagca ctgctacgaa ggatacttat gacgctctcc acatgcaagc cctgccacct
1440

aggtaa
1446

<210> 60
<211> 481
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 60
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80

His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys
115 120 125

Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```
                165                 170                 175

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
            180                 185                 190

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        195                 200                 205

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225                 230                 235                 240

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu
            260                 265                 270

Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His
        275                 280                 285

Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val
    290                 295                 300

Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr
305                 310                 315                 320

Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu
                325                 330                 335

His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg
            340                 345                 350

Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg
        355                 360                 365

Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
    370                 375                 380
```

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
385 390 395 400

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
405 410 415

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
420 425 430

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
435 440 445

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
450 455 460

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
465 470 475 480

Arg

<210> 61
<211> 1380
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 61
caggtacagc tgcaggaatc tgggcccgga cttgtcaagc caagtcagac actttctctt
60

acatgtaccg tgagcggcgg aagtataagc agtggaggct tttactggtc ttggatacgg
120

cagcacccag gcaaaggctt ggagtggatt ggatacattc atcattcagg atctacacac
180

tataatccat cccttaagtc ccgggtcacc attagcattg atacgtctaa gaatctgttc
240

agtctcaggc tgtcctccgt cactgctgcc gacacagccg tgtactactg cgcctccttg
300

gtttactgcg gaggcgactg ttatagcggc tttgattatt gggggcaggg gaccctcgta
360

accgtgagct ctggaggggg tgggagcggg ggaggaggtt caggggggggg cggctccgat
420

atccagctca ctcaaagccc ctctagtctc tctgcctcag tgggggatcg ggtcagtttt
480

acttgtcaag cttcacagga tatcaacaac ttccttaatt ggtatcagca gaagccagga
540

aaagcaccca agctgctcat ctatgatgcc tcaaatttgg agacgggtgt tcccagtcga
600

ttctctgggt cagggtccgg gaccgacttt acgtttacga tctcctctct gcagcccgaa
660

gacatcgcca catactattg tcaacagtac ggcaacttgc ctttcacatt tgggggcggg
720

actaaggttg aaatcaagag ggccgctgca ctggacaatg agaagtccaa cggcaccatc
780

atccacgtga agggcaagca cctgtgccct agtcctctgt tcccaggccc atccaaacct
840

ttttgggttc ttgttgtggt cgggggggtg ctggcctgct attctctgct ggtcacggtg
900

gccttcataa ttttctgggt tagatccaaa agaagccgcc tgctccatag cgattacatg
960

aatatgactc cacgccgccc tggccccaca aggaaacact accagcctta cgcaccacct
1020

agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg
1080

tatcagcagg gccagaacca actgtataac gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat
1140

gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa
1200

aacccccagg agggtctcta taatgagctg cagaaggata agatggctga agcctattct
1260

gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg ggaaaagggc acgacggttt gtaccaggga
1320

ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac gctctccaca tgcaagccct gccacctagg
1380

<210> 62
<211> 460
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 62
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe
145 150 155 160

Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
180 185 190

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser
245 250 255

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
260 265 270

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
275 280 285

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
290 295 300

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
305 310 315 320

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
325 330 335

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe
340 345 350

Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
355 360 365

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
370 375 380

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
385 390 395 400

Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
405 410 415

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
420 425 430

Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
435 440 445

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 63
<211> 1473
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 63
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agctgcagga aagcggtccg ggacttgtca agccgtccca aacgctgagt
120

ctgacgtgta ctgtctctgg tggctctatt tcttccgggg gcttttattg gtcttggatc
180

agacaacacc ctggcaaagg gctggagtgg atagggtata ttcaccactc tgggtccact
240

cactacaacc catcattgaa atccagagtg actatctcaa tcgacacatc caagaacctt
300

ttcagcctga ggttgtcatc agttaccgcc gctgacaccg cggtgtatta ttgcgcctct
360

ctcgtgtact gcggtggcga ttgttatagt ggctttgact actgggggca ggggacattg
420

gttaccgttt caagtggagg cggtgggtct ggcgggggcg gtagcggagg tgggggggagc
480

gacatacagc ttacgcagag cccctccagc ctttcagcct ccgtgggggga tagggtgtcc
540

tttacctgcc aggcttccca ggacataaac aacttcctca attggtatca gcaaaagccc
600

gggaaagcac caaagctgct catctacgat gccagcaacc tggaaaccgg agtgccgtct
660

cgcttctctg gaagtggcag tgggaccgat ttcactttta caatctcaag tttgcagcca
720

gaagacattg caacatacta ctgtcaacag tacggcaatc tccccttttac atttgggggg
780

ggaactaaag tggagattaa gcgcgctgca gccattgaag ttatgtatcc gcccccgtat
840

ctggataacg agaaatctaa tggtaccata atacatgtga aggggaagca cctctgtcca
900

tcaccgctgt tccccggccc ttcaaaacct ttctgggtac tcgttgtcgt gggtggagtt
960

ctggcctgct atagtctgct ggtgaccgtg gcgtttatca tcttctgggt aagatccaaa
1020

agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgccc tggccccaca
1080

aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg
1140

aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac
1200

gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac
1260

cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggtctcta taatgagctg
1320

cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg
1380

ggaaaagggc acgacggttt gtaccaggga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac
1440

gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa
1473

<210> 64
<211> 490
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 64
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80

His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr
85 90 95

Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys
115 120 125

Tyr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
165 170 175

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe
180 185 190

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205

```
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225                 230                 235                 240

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
                245                 250                 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile
            260                 265                 270

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
        275                 280                 285

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
    290                 295                 300

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
305                 310                 315                 320

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
                325                 330                 335

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
            340                 345                 350

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
        355                 360                 365

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
    370                 375                 380

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385                 390                 395                 400

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
                405                 410                 415
```

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 65
<211> 1407
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 65
caggtgcagc tgcaggaaag cggtccggga cttgtcaagc cgtcccaaac gctgagtctg
60

acgtgtactg tctctggtgg ctctatttct tccgggggct tttattggtc ttggatcaga
120

caacaccctg gcaaagggct ggagtggata gggtatattc accactctgg gtccactcac
180

tacaacccat cattgaaatc cagagtgact atctcaatcg acacatccaa gaacctttc
240

agcctgaggt tgtcatcagt taccgccgct gacaccgcgg tgtattattg cgcctctctc
300

gtgtactgcg gtggcgattg ttatagtggc tttgactact gggggcaggg gacattggtt
360

accgtttcaa gtggaggcgg tgggtctggc gggggcggta gcggaggtgg ggggagcgac
420

atacagctta cgcagagccc ctccagcctt tcagcctccg tgggggatag ggtgtccttt
480

acctgccagg cttcccagga cataaacaac ttcctcaatt ggtatcagca aaagcccggg
540

aaagcaccaa agctgctcat ctacgatgcc agcaacctgg aaaccggagt gccgtctcgc
600

ttctctggaa gtggcagtgg gaccgatttc acttttacaa tctcaagttt gcagccagaa
660

gacattgcaa catactactg tcaacagtac ggcaatctcc cctttacatt tgggggggga
720

actaaagtgg agattaagcg cgctgcagcc attgaagtta tgtatccgcc cccgtatctg
780

gataacgaga aatctaatgg taccataata catgtgaagg ggaagcacct ctgtccatca
840

ccgctgttcc ccggcccttc aaaacctttc tgggtactcg ttgtcgtggg tggagttctg
900

gcctgctata gtctgctggt gaccgtggcg tttatcatct tctgggtaag atccaaaaga
960

agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccctgg ccccacaagg
1020

aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag
1080

ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag
1140

ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggaccct
1200

gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag
1260

aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga
1320

aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct
1380

ctccacatgc aagccctgcc acctagg
1407

<210> 66
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 66
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe
145 150 155 160

Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
180 185 190

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

```
Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro
                245                 250                 255

Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
            260                 265                 270

Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
        275                 280                 285

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
    290                 295                 300

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
305                 310                 315                 320

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
                325                 330                 335

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
            340                 345                 350

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
        355                 360                 365

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
    370                 375                 380

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385                 390                 395                 400

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
                405                 410                 415
```

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460

Ala Leu Pro Pro Arg
465

<210> 67
<211> 1554
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 67
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agttgcagga aagcgggcct ggccttgtga aaccaagcca gacactgagc
120

ctgacatgca ctgtgtccgg cgggtccata tcttccgggg gtttttattg gtcctggata
180

cgccagcatc ccgggaaagg acttgaatgg attggatata tccaccattc cggaagcacc
240

cactacaatc caagccttaa atcccgggtg acaatctcca tcgacacctc aaagaatctt
300

ttttccctgc ggttgtcttc agtaactgcc gccgataccg ctgtgtacta ctgtgccagc
360

ctcgtctatt gcggcggaga ttgttattct gggttcgatt attggggtca aggcacactg
420

gtaactgtca gcagcggagg cggcggttcc gggggcgggg gcagtggagg gggcggatct
480

gacattcagc ttacgcagtc cccatcttca cttagcgcca gcgttggcga tcgggtcagc
540

ttcacgtgtc aagcaagtca ggatatcaac aactttctta actggtacca gcagaagcca
600

ggcaaggcac ccaagttgct gatttacgat gcttctaacc tcgagacggg agtgcctagc
660

cgcttctccg ggagcggcag cggcacagac tttaccttta cgatttccag tctgcagcca
720

gaggatatag caacttatta ctgtcagcag tatggcaacc tccctttac cttcggtggt
780

ggcacaaagg tcgagattaa aagagccgca gcgttgtcca actccataat gtatttttct
840

cattttgtgc ccgtctttct gcctgccaaa cctaccacca cccccgcccc acgaccacct
900

actccagccc ccaccatcgc ctcccagccc ctcagcctga ggccagaggc ttgtcgccct
960

gctgcggggg gcgctgtcca taccagagga ctcgacttcg cctgcgatat ttatatatgg
1020

gcccccctcg ccggcacctg cggagtcttg ctcctgagcc ttgtgatcac gctttattgt
1080

aaccatcgga atagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact
1140

ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc
1200

gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag
1260

ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg
1320

gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag
1380

gagggtctct ataatgagct gcagaaggat aagatggctg aagcctattc tgaaataggc
1440

atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact
1500

gctacgaagg atacttatga cgctctccac atgcaagccc tgccacctag gtaa
1554

<210> 68
<211> 517
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 68

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

195 200 205

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225 230 235 240

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe
245 250 255

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu
260 265 270

Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro
275 280 285

Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
290 295 300

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
305 310 315 320

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
325 330 335

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
340 345 350

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg
355 360 365

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
370 375 380

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
385 390 395 400

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
405 410 415

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
420 425 430

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
435 440 445

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
450 455 460

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
465 470 475 480

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
485 490 495

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
500 505 510

Ala Leu Pro Pro Arg
515

<210> 69
<211> 1488
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 69
caggtgcagt tgcaggaaag cgggcctggc cttgtgaaac caagccagac actgagcctg
60

acatgcactg tgtccggcgg gtccatatct tccgggggtt tttattggtc ctggatacgc
120

cagcatcccg ggaaaggact tgaatggatt ggatatatcc accattccgg aagcacccac
180

tacaatccaa gccttaaatc ccgggtgaca atctccatcg acacctcaaa gaatcttttt
240

tccctgcggt tgtcttcagt aactgccgcc gataccgctg tgtactactg tgccagcctc
300

gtctattgcg gcggagattg ttattctggg ttcgattatt ggggtcaagg cacactggta
360

actgtcagca gcggaggcgg cggttccggg ggcgggggca gtggaggggg cggatctgac
420

attcagctta cgcagtcccc atcttcactt agcgccagcg ttggcgatcg ggtcagcttc
480

acgtgtcaag caagtcagga tatcaacaac tttcttaact ggtaccagca gaagccaggc
540

aaggcaccca agttgctgat ttacgatgct tctaacctcg agacgggagt gcctagccgc
600

ttctccggga gcggcagcgg cacagacttt acctttacga tttccagtct gcagccagag
660

gatatagcaa cttattactg tcagcagtat ggcaacctcc cttttacctt cggtggtggc
720

acaaaggtcg agattaaaag agccgcagcg ttgtccaact ccataatgta tttttctcat
780

tttgtgcccg tctttctgcc tgccaaacct accaccaccc ccgccccacg accacctact
840

ccagccccca ccatcgcctc ccagcccctc agcctgaggc cagaggcttg tcgccctgct
900

gcgggggggcg ctgtccatac cagaggactc gacttcgcct gcgatattta tatatgggcc
960

cccctcgccg gcacctgcgg agtcttgctc ctgagccttg tgatcacgct ttattgtaac
1020

catcggaata gatccaaaag aagccgcctg ctccatagcg attacatgaa tatgactcca
1080

cgccgccctg gccccacaag gaaacactac cagccttacg caccacctag agatttcgct
1140

gcctatcgga gcagggtgaa gttttccaga tctgcagatg caccagcgta tcagcagggc
1200

cagaaccaac tgtataacga gctcaacctg ggacgcaggg aagagtatga cgttttggac
1260

aagcgcagag gacgggaccc tgagatgggt ggcaaaccaa gacgaaaaaa cccccaggag
1320

ggtctctata atgagctgca gaaggataag atggctgaag cctattctga aataggcatg
1380

aaaggagagc ggagaagggg aaaagggcac gacggtttgt accagggact cagcactgct
1440

acgaaggata cttatgacgc tctccacatg caagccctgc cacctagg
1488

<210> 70
<211> 496
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 70
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Phe Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile His His Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe
65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Val Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Phe
145 150 155 160

```
Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Phe Leu Asn Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn
            180                 185                 190

Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
        195                 200                 205

Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met
                245                 250                 255

Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
        275                 280                 285

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
    290                 295                 300

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305                 310                 315                 320

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
                325                 330                 335

Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His
            340                 345                 350

Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys
        355                 360                 365
```

```
His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
    370                 375                 380

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
385                 390                 395                 400

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
                405                 410                 415

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
            420                 425                 430

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
        435                 440                 445

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
    450                 455                 460

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
465                 470                 475                 480

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485                 490                 495
```

<210> 71
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 71
caggtccaac tggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaaac caggtgcctc cgttaaagtg
60

agttgcaaag tctctggata cactctgacc gagctctcta tgcactgggt ccggcaggcc
120

cccggcaagg gattggaatg gatgggcggg ttcgatcctg aggacggaga gactatctac
180

gctcaaaaat tccagggacg agtgactgtg accgaagaca ctagtaccga cactgcctac
240

atggaacttt cctctctgcg atcagaagat accgcagtgt actactgtgc tactgaatct
300

aggggcattg gatggcccta cttcgattac tggggtcagg gaactctggt gactgtctcc
360

agc
363

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 73
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
1 5

<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 74
Asp Pro Glu Asp Gly Glu
1 5

<210> 75
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 75
Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 76
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 76
gatattcaga tgactcaatc tccttcttct ctgtccgctt ccgtgggcga tagagtgacc
60

attacttgta gggcgtccca gtcaatctcc agttatttga attggtatca gcagaagccc
120

gggaaagcac ctaagctgtt gatcagcggg gcttctagcc tgaagagtgg ggtaccttca
180

cggttcagcg gaagcggaag cggaaccgat ttcaccctga ctatcagcag cctgccacct
240

gaggactttg caacttacta ctgccaacag tcatacagca ctccgatcac tttcggccag
300

ggcacccggc tcgaaatcaa gcgc
324

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 77
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 78
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 79
Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 80
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 81
<211> 1437
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 81
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtcc aactggtgca gtccggagcc gaagtcaaga aaccaggtgc ctccgttaaa
120

gtgagttgca aagtctctgg atacactctg accgagctct ctatgcactg ggtccggcag
180

gcccccggca agggattgga atggatgggc gggttcgatc ctgaggacgg agagactatc
240

tacgctcaaa aattccaggg acgagtgact gtgaccgaag acactagtac cgacactgcc
300

tacatggaac tttcctctct gcgatcagaa gataccgcag tgtactactg tgctactgaa
360

tctaggggca ttggatggcc ctacttcgat tactggggtc agggaactct ggtgactgtc
420

tccagcggtg gaggtggcag cggtggtggc ggaagcgggg ggggcggctc tgatattcag
480

atgactcaat ctccttcttc tctgtccgct tccgtgggcg atagagtgac cattacttgt
540

agggcgtccc agtcaatctc cagttatttg aattggtatc agcagaagcc cgggaaagca
600

cctaagctgt tgatcagcgg ggcttctagc ctgaagagtg gggtaccttc acggttcagc
660

ggaagcggaa gcggaaccga tttcaccctg actatcagca gcctgccacc tgaggacttt
720

gcaacttact actgccaaca gtcatacagc actccgatca ctttcggcca gggcacccgg
780

ctcgaaatca agcgcgctgc tgctttggac aatgagaagt caaacggcac catcatacat
840

gttaaaggta aacatctgtg tccctccccg ctgttccccg gcccttccaa accgttctgg
900

gttctggtgg tggtcggagg cgtactcgct tgctatagtc tgctggtaac tgtcgccttc
960

atcatctttt gggtgagatc caaaagaagc cgcctgctcc atagcgatta catgaatatg
1020

actccacgcc gccctggccc cacaaggaaa cactaccagc cttacgcacc acctagagat
1080

ttcgctgcct atcggagcag ggtgaagttt tccagatctg cagatgcacc agcgtatcag
1140

cagggccaga accaactgta taacgagctc aacctgggac gcagggaaga gtatgacgtt
1200

ttggacaagc gcagaggacg ggaccctgag atgggtggca aaccaagacg aaaaaacccc
1260

caggagggtc tctataatga gctgcagaag gataagatgg ctgaagccta ttctgaaata
1320

ggcatgaaag gagagcggag aaggggaaaa gggcacgacg gtttgtacca gggactcagc
1380

actgctacga aggatactta tgacgctctc cacatgcaag ccctgccacc taggtaa
1437

<210> 82
<211> 478
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 82
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr
35 40 45

Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser
85 90 95

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145 150 155 160

```
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                165                 170                 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
            180                 185                 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala
        195                 200                 205

Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly
                245                 250                 255

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu
            260                 265                 270

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

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
    290                 295                 300

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
305                 310                 315                 320

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
                325                 330                 335

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
            340                 345                 350

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
        355                 360                 365
```

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
370 375 380

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
385 390 395 400

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
405 410 415

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
420 425 430

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
435 440 445

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
450 455 460

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470 475

<210> 83
<211> 1371
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 83
caggtccaac tggtgcagtc cggagccgaa gtcaagaaac caggtgcctc cgttaaagtg
60

agttgcaaag tctctggata cactctgacc gagctctcta tgcactgggt ccggcaggcc
120

cccggcaagg gattggaatg gatgggcggg ttcgatcctg aggacggaga gactatctac
180

gctcaaaaat tccagggacg agtgactgtg accgaagaca ctagtaccga cactgcctac
240

atggaacttt cctctctgcg atcagaagat accgcagtgt actactgtgc tactgaatct
300

aggggcattg gatggcccta cttcgattac tggggtcagg gaactctggt gactgtctcc
360

agcggtggag gtggcagcgg tggtggcgga agcgggggggg gcggctctga tattcagatg
420

actcaatctc cttcttctct gtccgcttcc gtgggcgata gagtgaccat tacttgtagg
480

gcgtcccagt caatctccag ttatttgaat tggtatcagc agaagcccgg gaaagcacct
540

aagctgttga tcagcggggc ttctagcctg aagagtgggg taccttcacg gttcagcgga
600

agcggaagcg gaaccgattt caccctgact atcagcagcc tgccacctga ggactttgca
660

acttactact gccaacagtc atacagcact ccgatcactt tcggccaggg cacccggctc
720

gaaatcaagc gcgctgctgc tttggacaat gagaagtcaa acggcaccat catacatgtt
780

aaaggtaaac atctgtgtcc ctccccgctg ttccccggcc cttccaaacc gttctgggtt
840

ctggtggtgg tcggaggcgt actcgcttgc tatagtctgc tggtaactgt cgccttcatc
900

atcttttggg tgagatccaa aagaagccgc ctgctccata gcgattacat gaatatgact
960

ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac taccagcctt acgcaccacc tagagatttc
1020

gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag
1080

ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg
1140

gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag
1200

gagggtctct ataatgagct gcagaaggat aagatggctg aagcctattc tgaaataggc
1260

atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact
1320

gctacgaagg atacttatga cgctctccac atgcaagccc tgccacctag g
1371

<210> 84

<211> 457
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 84

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
            20                  25                  30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser
            180                 185                 190
```

```
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr
                245                 250                 255

Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu
        275                 280                 285

Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
    290                 295                 300

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
305                 310                 315                 320

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
                325                 330                 335

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
            340                 345                 350

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
        355                 360                 365

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
    370                 375                 380

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
385                 390                 395                 400
```

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
405 410 415

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
420 425 430

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
435 440 445

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455

<210> 85
<211> 1464
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 85
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agcttgtgca gagcggggcc gaggtgaaga agcccggggc cagcgtcaaa
120

gtgtcctgta aggtcagcgg ttacaccctc accgagctga gcatgcactg ggtacggcag
180

gctcccggca aaggtcttga gtggatgggt ggatttgatc cagaagatgg agagactatc
240

tacgcccaga agttccaggg ccgggtcacc gtaacagaag acacctcaac tgacaccgct
300

tacatggagc tgagttcact gcggtccgag gacacggccg tgtattattg tgccaccgag
360

agccgcggaa tcggatggcc ttacttcgac tactggggac agggtacact tgttacagta
420

tcatccgggg gtggcggctc tggtgggggc ggctccggag ggggtggatc agatatccaa
480

atgactcaaa gtccaagttc cctgtctgcc tcagtcggag atagagtcac cataacctgc
540

agggcaagtc agtccatctc ctcctatctg aactggtacc aacagaaacc tggaaaggcg
600

cctaagctcc tgatctccgg agcctcatct ttgaaatccg gtgtcccatc tcgcttcagt
660

ggctctggaa gcggtacaga ttttactttg accattagca gcctcccacc ggaagacttt
720

gctacatatt actgccagca gtcttactca accccaatca ccttcgggca aggcaccaga
780

ctcgaaataa aaagagcagc tgctatcgag gttatgtacc caccgccgta cttggataac
840

gaaaaaagca atgggaccat cattcatgtg aagggtaagc acctttgccc tagcccactg
900

tttcctggcc cgagtaaacc cttttgggta cttgtggtcg tcggcggcgt gctggcctgc
960

tactcactcc tggttaccgt cgcattcatc atcttttggg tgagatccaa aagaagccgc
1020

ctgctccata gcgattacat gaatatgact ccacgccgcc ctggccccac aaggaaacac
1080

taccagcctt acgcaccacc tagagatttc gctgcctatc ggagcagggt gaagttttcc
1140

agatctgcag atgcaccagc gtatcagcag ggccagaacc aactgtataa cgagctcaac
1200

ctgggacgca gggaagagta tgacgttttg gacaagcgca gaggacggga ccctgagatg
1260

ggtggcaaac caagacgaaa aaacccccag gagggtctct ataatgagct gcagaaggat
1320

aagatggctg aagcctattc tgaaataggc atgaaaggag agcggagaag gggaaaaggg
1380

cacgacggtt tgtaccaggg actcagcact gctacgaagg atacttatga cgctctccac
1440

atgcaagccc tgccacctag gtaa
1464

<210> 86
<211> 487
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 86

Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu
1				5					10					15	

His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val
			20					25					30		

Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr
		35					40					45			

Thr	Leu	Thr	Glu	Leu	Ser	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
	50					55					60				

Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Phe	Asp	Pro	Glu	Asp	Gly	Glu	Thr	Ile
65					70					75					80

Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Thr	Ser
				85					90					95	

Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr
			100					105					110		

Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Glu	Ser	Arg	Gly	Ile	Gly	Trp	Pro	Tyr
		115					120					125			

Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly
	130					135					140				

Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln
145					150					155					160

Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val
				165					170					175	

Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp
			180					185					190		

Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Ala
		195					200					205			

```
Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly
                245                 250                 255

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met
            260                 265                 270

Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile
        275                 280                 285

His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro
    290                 295                 300

Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys
305                 310                 315                 320

Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser
                325                 330                 335

Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg
            340                 345                 350

Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg
        355                 360                 365

Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
    370                 375                 380

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
385                 390                 395                 400

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
                405                 410                 415

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
            420                 425                 430
```

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
435 440 445

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
450 455 460

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
465 470 475 480

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 87
<211> 1398
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 87
caggtgcagc ttgtgcagag cggggccgag gtgaagaagc ccggggccag cgtcaaagtg
60

tcctgtaagg tcagcggtta cacctcacc gagctgagca tgcactgggt acggcaggct
120

cccggcaaag gtcttgagtg gatgggtgga tttgatccag aagatggaga gactatctac
180

gcccagaagt tccagggccg ggtcaccgta acagaagaca cctcaactga caccgcttac
240

atggagctga gttcactgcg gtccgaggac acggccgtgt attattgtgc caccgagagc
300

cgcggaatcg gatggcctta cttcgactac tggggacagg gtacacttgt tacagtatca
360

tccgggggtg gcggctctgg tgggggcggc tccggagggg gtggatcaga tatccaaatg
420

actcaaagtc caagttccct gtctgcctca gtcggagata gagtcaccat aacctgcagg
480

gcaagtcagt ccatctcctc ctatctgaac tggtaccaac agaaacctgg aaaggcgcct
540

aagctcctga tctccggagc ctcatctttg aaatccggtg tcccatctcg cttcagtggc
600

tctggaagcg gtacagattt tactttgacc attagcagcc tcccaccgga agactttgct
660

acatattact gccagcagtc ttactcaacc ccaatcacct tcgggcaagg caccagactc
720

gaaataaaaa gagcagctgc tatcgaggtt atgtacccac cgccgtactt ggataacgaa
780

aaaagcaatg ggaccatcat tcatgtgaag ggtaagcacc tttgccctag cccactgttt
840

cctggcccga gtaaaccctt ttgggtactt gtggtcgtcg gcggcgtgct ggcctgctac
900

tcactcctgg ttaccgtcgc attcatcatc ttttgggtga gatccaaaag aagccgcctg
960

ctccatagcg attacatgaa tatgactcca cgccgccctg gccccacaag gaaacactac
1020

cagccttacg caccacctag agatttcgct gcctatcgga gcagggtgaa gttttccaga
1080

tctgcagatg caccagcgta tcagcagggc cagaaccaac tgtataacga gctcaacctg
1140

ggacgcaggg aagagtatga cgttttggac aagcgcagag gacgggaccc tgagatgggt
1200

ggcaaaccaa gacgaaaaaa cccccaggag ggtctctata atgagctgca gaaggataag
1260

atggctgaag cctattctga aataggcatg aaaggagagc ggagaagggg aaaagggcac
1320

gacggtttgt accagggact cagcactgct acgaaggata cttatgacgc tctccacatg
1380

caagccctgc cacctagg
1398

<210> 88
<211> 466
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 88

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
            20                  25                  30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
```

```
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr
                245                 250                 255

Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys
            260                 265                 270

His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp
        275                 280                 285

Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val
    290                 295                 300

Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
305                 310                 315                 320

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
                325                 330                 335

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
            340                 345                 350

Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
        355                 360                 365

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
385                 390                 395                 400

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
                405                 410                 415

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
            420                 425                 430
```

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
435 440 445

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
450 455 460

Pro Arg
465

<210> 89
<211> 1545
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 89
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agttggtgca aagcggcgca gaagttaaga aacctggggc gtcagttaag
120

gtgtcttgca aagtatctgg ctataccctc actgagctgt ccatgcattg ggtaaggcag
180

gctcctggaa aggggctcga atggatggga ggatttgacc ctgaagacgg agagaccatc
240

tacgcccaga aattccaggg tagagtaaca gtgactgagg acactagcac tgacacagcg
300

tacatggagc tgagttctct gagaagtgag gacacagccg tttactactg cgctaccgag
360

tccagaggta ttggctggcc atacttcgac tattggggtc agggcaccct ggttacagtg
420

agttcaggag gcgggggctc tgggggggggc ggttccggag gggggggctc agatatacag
480

atgacgcaga gtccatcaag tctctcagcc agcgtgggag atcgcgtgac tattacttgc
540

cgcgccagcc agagtattag ctcctatctg aattggtacc agcaaaagcc cgggaaggcc
600

cctaagcttc tgatttctgg cgcctcctct ttgaagtcag gtgtgccaag cagatttagc
660

gggtctggaa gtggcactga ctttacactt actatctcca gcctgccccc agaggatttt
720

gccacatatt actgtcagca aagctactct actccaatca ctttcggcca gggcacaaga
780

ttggagatta agagggctgc cgcactttca aattccatca tgtatttcag ccattttgtg
840

cctgtttttc ttccggccaa acctacaacc actcccgccc cacgcccacc tactcccgcc
900

cctaccattg cctcccagcc tctgtctctt agacctgagg cttgtagacc tgctgccggc
960

ggagccgtgc acactcgcgg tctggacttc gcctgcgaca tctatatctg ggcccctctg
1020

gccggcacct gcggcgttct ccttctctca ctcgtaatca cactctattg caatcacagg
1080

aacagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc
1140

cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat
1200

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac
1260

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc
1320

agaggacggg accctgagat gggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc
1380

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga
1440

gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag
1500

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa
1545

<210> 90
<211> 514
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 90

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30

Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr
        35                  40                  45

Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile
65                  70                  75                  80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Glu Asp Thr Ser
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr
        115                 120                 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
145                 150                 155                 160

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
                165                 170                 175

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
            180                 185                 190

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala
        195                 200                 205
```

```
Ser Ser Leu Lys Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly
                245                 250                 255

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser
            260                 265                 270

Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro
        275                 280                 285

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
    290                 295                 300

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
305                 310                 315                 320

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
                325                 330                 335

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
            340                 345                 350

Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu
        355                 360                 365

Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr
    370                 375                 380

Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr
385                 390                 395                 400

Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
            420                 425                 430
```

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
435 440 445

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
450 455 460

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
465 470 475 480

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
485 490 495

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
500 505 510

Pro Arg

<210> 91
<211> 1479
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 91
caggtgcagt tggtgcaaag cggcgcagaa gttaagaaac ctggggcgtc agttaaggtg
60

tcttgcaaag tatctggcta taccctcact gagctgtcca tgcattgggt aaggcaggct
120

cctggaaagg ggctcgaatg gatgggagga tttgaccctg aagacggaga gaccatctac
180

gcccagaaat tccagggtag agtaacagtg actgaggaca ctagcactga cacagcgtac
240

atggagctga gttctctgag aagtgaggac acagccgttt actactgcgc taccgagtcc
300

agaggtattg gctggccata cttcgactat tggggtcagg gcaccctggt tacagtgagt
360

tcaggaggcg ggggctctgg ggggggcggt tccggagggg ggggctcaga tatacagatg
420

acgcagagtc catcaagtct ctcagccagc gtgggagatc gcgtgactat tacttgccgc
480

gccagccaga gtattagctc ctatctgaat tggtaccagc aaaagcccgg gaaggcccct
540

aagcttctga tttctggcgc ctcctctttg aagtcaggtg tgccaagcag atttagcggg
600

tctggaagtg gcactgactt tacacttact atctccagcc tgcccccaga ggattttgcc
660

acatattact gtcagcaaag ctactctact ccaatcactt tcggccaggg cacaagattg
720

gagattaaga gggctgccgc actttcaaat tccatcatgt atttcagcca ttttgtgcct
780

gtttttcttc cggccaaacc tacaaccact cccgccccac gcccacctac tcccgccccct
840

accattgcct cccagcctct gtctcttaga cctgaggctt gtagacctgc tgccggcgga
900

gccgtgcaca ctcgcggtct ggacttcgcc tgcgacatct atatctgggc ccctctggcc
960

ggcacctgcg gcgttctcct tctctcactc gtaatcacac tctattgcaa tcacaggaac
1020

agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgccct
1080

ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg
1140

agcagggtga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa
1200

ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga
1260

ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaaa acccccagga gggtctctat
1320

aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag
1380

cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat
1440

acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg
1479

<210> 92
<211> 493
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 92
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Ser Arg Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

```
                165                 170                 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Ser Leu Lys Ser
            180                 185                 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
        195                 200                 205

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Pro Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
225                 230                 235                 240

Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser
                245                 250                 255

His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
        275                 280                 285

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305                 310                 315                 320

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
                325                 330                 335

Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
            340                 345                 350

Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
        355                 360                 365

Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
    370                 375                 380
```

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 93
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 93
caggtccagt tggtcgaaag tggcggtggt gtagtgcagc cgggccgcag tttgaggctt
60

tcctgtgcgg cttcaggctt tacttttttcc agctatggaa tgcactgggt gcggcaggcc
120

cccggcaaag gacttgagtg ggtggccgtc atttcttatg acggatcaga taagtactac
180

gtggacagcg tcaagggcag attcaccatc tctagggaca acagtaaaaa tagactctac
240

ctccagatga atagcctcag agctgaagac acggccgtct actattgtgc tcgggagcgg
300

tatagtggca gagactactg ggggcagggc acactcgtta cagtgagtag c
351

<210> 94
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 94
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 95

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 96
Ser Tyr Asp Gly Ser Asp
1 5

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 97
Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr
1 5

<210> 98
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 98
gagattgtta tgacccagag tcctgcgacc ctctcagtca gccccgggga gcgcgcaact
60

ttgtcttgca gagctagtca gtccgtgtcc tctcttctga catggtacca gcaaaagccc
120

gggcaggctc cgcgcctttt gatctttggg gcttcaacaa gagccactgg gattcccgca
180

cgattctctg gctccgggag cggtactggt ttcaccctga cgattagcag tctccagagc
240

gaggacttcg ccgtatacta ctgccagcag tacgatacgt ggccattcac ttttggacca
300

gggactaaag tggattttaa gcgc
324

<210> 99
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 99
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
100 105

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 100
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr
1 5 10

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 101
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 102
Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 103
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 103
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtcc agttggtcga aagtggcggt ggtgtagtgc agccgggccg cagtttgagg
120

ctttcctgtg cggcttcagg ctttactttt tccagctatg gaatgcactg ggtgcggcag
180

gccccccggca aaggacttga gtgggtggcc gtcatttctt atgacggatc agataagtac
240

tacgtggaca gcgtcaaggg cagattcacc atctctaggg acaacagtaa aaatagactc
300

tacctccaga tgaatagcct cagagctgaa gacacggccg tctactattg tgctcgggag
360

cggtatagtg gcagagacta ctgggggcag ggcacactcg ttacagtgag tagcggcgga
420

ggagggagtg ggggcggtgg ctccggtgga ggaggttctg agattgttat gacccagagt
480

cctgcgaccc tctcagtcag ccccggggag cgcgcaactt tgtcttgcag agctagtcag
540

tccgtgtcct ctcttctgac atggtaccag caaaagcccg ggcaggctcc gcgccttttg
600

atctttgggg cttcaacaag agccactggg attcccgcac gattctctgg ctccgggagc
660

ggtactggtt tcaccctgac gattagcagt ctccagagcg aggacttcgc cgtatactac
720

tgccagcagt acgatacgtg gccattcact tttggaccag ggactaaagt ggattttaag
780

cgcgccgccg ctctcgataa cgaaaagtca aatggcacca taatccacgt caaaggcaag
840

cacctgtgcc cttccccgct cttccccgga cccagtaaac cattttgggt gctggttgtt
900

gtgggggggcg tgctggcctg ctatagcctt ttggtcactg tagccttcat tatttttgg
960

gtcagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc
1020

cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat
1080

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac
1140

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc
1200

agaggacggg accctgagat gggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc
1260

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga
1320

gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag
1380

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa
1425

<210> 104
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 104
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr
65 70 75 80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95

Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145 150 155 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
165 170 175

```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala
        195                 200                 205

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225                 230                 235                 240

Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
                245                 250                 255

Val Asp Phe Lys Arg Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
            260                 265                 270

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
        275                 280                 285

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
    290                 295                 300

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
305                 310                 315                 320

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
                325                 330                 335

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
            340                 345                 350

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
        355                 360                 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
    370                 375                 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385                 390                 395                 400
```

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
405 410 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
420 425 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
435 440 445

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 105
<211> 1359
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 105
caggtccagt tggtcgaaag tggcggtggt gtagtgcagc cgggccgcag tttgaggctt
60

tcctgtgcgg cttcaggctt tacttttttcc agctatggaa tgcactgggt gcggcaggcc
120

cccggcaaag gacttgagtg ggtggccgtc atttcttatg acggatcaga taagtactac
180

gtggacagcg tcaagggcag attcaccatc tctagggaca acagtaaaaa tagactctac
240

ctccagatga atagcctcag agctgaagac acggccgtct actattgtgc tcgggagcgg
300

tatagtggca gagactactg ggggcagggc acactcgtta cagtgagtag cggcggagga
360

gggagtgggg gcggtggctc cggtggagga ggttctgaga ttgttatgac ccagagtcct
420

gcgacctct cagtcagccc cggggagcgc gcaactttgt cttgcagagc tagtcagtcc
480

gtgtcctctc ttctgacatg gtaccagcaa aagcccgggc aggctccgcg ccttttgatc
540

tttggggctt caacaagagc cactgggatt cccgcacgat tctctggctc cgggagcggt
600

actggtttca ccctgacgat tagcagtctc cagagcgagg acttcgccgt atactactgc
660

cagcagtacg atacgtggcc attcactttt ggaccaggga ctaaagtgga ttttaagcgc
720

gccgccgctc tcgataacga aaagtcaaat ggcaccataa tccacgtcaa aggcaagcac
780

ctgtgccctt ccccgctctt ccccggaccc agtaaaccat tttgggtgct ggttgttgtg
840

gggggcgtgc tggcctgcta tagccttttg gtcactgtag ccttcattat tttttgggtc
900

agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgccct
960

ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg
1020

agcagggtga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa
1080

ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga
1140

ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaaa acccccagga gggtctctat
1200

aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag
1260

cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat
1320

acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg
1359

<210> 106
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 106

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
    130                 135                 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
            180                 185                 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
        195                 200                 205
```

```
Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
    210                 215                 220

Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
225                 230                 235                 240

Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
                245                 250                 255

Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
            260                 265                 270

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
        275                 280                 285

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
    290                 295                 300

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
305                 310                 315                 320

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
                325                 330                 335

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
            340                 345                 350

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
        355                 360                 365

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
    370                 375                 380

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
                405                 410                 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
            420                 425                 430
```

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 107
<211> 1452
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 107
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agctcgtgga gtctggcggc ggcgtggtcc agcccggccg gtccctgcgc
120

ctgtcctgcg ccgccagcgg gtttactttt tcctcctacg gcatgcactg ggtgcgccag
180

gctcccggca agggcctcga gtgggtcgcc gtgatctcat acgatgggtc agacaaatac
240

tatgtcgatt ctgttaaagg gcggtttacc atttcaagag ataactctaa gaataggctg
300

tatttgcaga tgaacagcct gagggctgaa gataccgcag tgtactattg cgctagggag
360

cggtatagtg gccgcgatta ctggggacag ggtacactgg tgaccgtgag ctctgggggt
420

ggcggaagcg ggggtggcgg aagcggcgga gggggtagtg aaattgtgat gacccagtct
480

ccggctacac tttcagtctc ccctggggag agagctacac tgtcatgcag agcgtcccag
540

tccgtctctt ctctccttac ctggtatcag cagaagcccg gccaggctcc tcgactgctg
600

atcttcggtg cctccacaag ggcgaccggg attccagccc gcttctcagg ttctgggagc
660

ggaactggtt tcactttgac aatcagttca ctgcagtcag aggatttcgc cgtgtactac
720

tgccagcaat acgacacatg gccattcact ttcggacccg gtaccaaagt cgatttcaag
780

agagccgcgg ccatcgaggt tatgtaccca ccaccatatc tggacaatga aaaaagcaat
840

ggaaccatta tccatgtgaa gggtaaacac ctctgcccta gcccactttt ccctggccca
900

tcaaagccct tctgggtctt ggtggtcgtg gggggtgtgc tggcctgtta cagccttctg
960

gtgacggttg ctttcattat cttctgggtt agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc
1020

gattacatga atatgactcc acgccgccct ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac
1080

gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg agcagggtga agttttccag atctgcagat
1140

gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg
1200

gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca
1260

agacgaaaaa acccccagga gggtctctat aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa
1320

gcctattctg aaataggcat gaaaggagag cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg
1380

taccagggac tcagcactgc tacgaaggat acttatgacg ctctccacat gcaagccctg
1440

ccacctaggt aa
1452

<210> 108
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 108
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
            20                  25                  30

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp
        115                 120                 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
145                 150                 155                 160

Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
                165                 170                 175

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys
            180                 185                 190

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala
        195                 200                 205

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
225                 230                 235                 240
```

```
Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
                245                 250                 255

Val Asp Phe Lys Arg Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
            260                 265                 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
        275                 280                 285

Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
    290                 295                 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
305                 310                 315                 320

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
                325                 330                 335

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
            340                 345                 350

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
        355                 360                 365

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
    370                 375                 380

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385                 390                 395                 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
                405                 410                 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
            420                 425                 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
        435                 440                 445
```

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 109
<211> 1386
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 109
caggtgcagc tcgtggagtc tggcggcggc gtggtccagc ccggccggtc cctgcgcctg
60

tcctgcgccg ccagcgggtt tacttttttcc tcctacggca tgcactgggt gcgccaggct
120

cccggcaagg gcctcgagtg ggtcgccgtg atctcatacg atgggtcaga caaatactat
180

gtcgattctg ttaaagggcg gtttaccatt tcaagagata actctaagaa taggctgtat
240

ttgcagatga acagcctgag ggctgaagat accgcagtgt actattgcgc tagggagcgg
300

tatagtggcc gcgattactg gggacagggt acactggtga ccgtgagctc tgggggtggc
360

ggaagcgggg gtggcggaag cggcggaggg ggtagtgaaa ttgtgatgac ccagtctccg
420

gctacacttt cagtctcccc tggggagaga gctacactgt catgcagagc gtcccagtcc
480

gtctcttctc tccttacctg gtatcagcag aagcccggcc aggctcctcg actgctgatc
540

ttcggtgcct ccacaagggc gaccgggatt ccagcccgct tctcaggttc tgggagcgga
600

actggtttca ctttgacaat cagttcactg cagtcagagg atttcgccgt gtactactgc
660

cagcaatacg acacatggcc attcactttc ggacccggta ccaaagtcga tttcaagaga
720

gccgcggcca tcgaggttat gtacccacca ccatatctgg acaatgaaaa aagcaatgga
780

accattatcc atgtgaaggg taaacacctc tgccctagcc cacttttccc tggcccatca
840

aagcccttct gggtcttggt ggtcgtgggg ggtgtgctgg cctgttacag ccttctggtg
900

acggttgctt tcattatctt ctgggttaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat
960

tacatgaata tgactccacg ccgccctggc cccacaagga aacactacca gccttacgca
1020

ccacctagag atttcgctgc ctatcggagc agggtgaagt tttccagatc tgcagatgca
1080

ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa
1140

gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga
1200

cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc
1260

tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac
1320

cagggactca gcactgctac gaaggatact tatgacgctc tccacatgca agccctgcca
1380

cctagg
1386

<210> 110
<211> 462
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 110
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175

Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
210 215 220

Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
225 230 235 240

```
Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu
                245                 250                 255

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
            260                 265                 270

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
        275                 280                 285

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
    290                 295                 300

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
305                 310                 315                 320

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
                325                 330                 335

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
            340                 345                 350

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
        355                 360                 365

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
    370                 375                 380

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385                 390                 395                 400

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
                405                 410                 415

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
            420                 425                 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
        435                 440                 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
```

450 455 460

<210> 111
<211> 1533
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 111
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccgcaggtgc agttggttga atcaggaggg ggtgtggtgc aacccggtcg gtcactgcgc
120

ctcagttgtg ctgcttccgg gtttactttc agctcatatg ggatgcactg ggtacggcag
180

gctccaggta aaggcttgga atgggtggcg gtgatcagct atgacggctc tgacaaatat
240

tatgtggact ccgtgaaagg cagattcacc atcagtcgag acaactcaaa gaatagactc
300

tacttgcaga tgaatagcct ccgggccgaa gatactgcag tctattattg cgcccgggag
360

cgctacagtg gaagagacta ttgggggcaa ggaactcttg tcacagtctc atctggcggc
420

ggcggcagcg gtgggggcgg atctggcggg ggcggcagcg aaatcgttat gactcagagt
480

cctgccacac tgagcgttag ccctggtgag agagcaacac ttagctgcag agctagtcag
540

agtgtttcca gtcttttgac atggtaccaa cagaagcccg gtcaagctcc acgactgctc
600

atcttcggtg catccacccg cgcaaccggg atacccgccc ggttttccgg ttctggaagt
660

ggcacaggat tcacgctcac catttcttct ctgcagtctg aagactttgc cgtgtattac
720

tgccagcagt acgatacctg gcccctttacc tttggcccag gtactaaagt ggattttaaa
780

cgagctgctg cactttccaa tagtattatg tacttttcac attttgtgcc cgtgttcctg
840

cctgcgaagc ctacgacaac cccagcccct aggccgccca caccggcccc aactattgcc
900

tcccagccat tgtctctgag acccgaagct tgcagacctg ctgctggagg cgccgttcac
960

acccgaggat tggatttcgc atgtgacatt tacatctggg ccccttggc cggaacctgc
1020

ggtgtgctgc tgctgtcact cgtgattaca ctttactgca accaccgaaa cagatccaaa
1080

agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgccc tggccccaca
1140

aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg
1200

aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac
1260

gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac
1320

cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggtctcta taatgagctg
1380

cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg
1440

ggaaaagggc acgacggttt gtaccaggga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac
1500

gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa
1533

<210> 112
<211> 509
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 112
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30

```
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr
65                  70                  75                  80

Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
145                 150                 155                 160

Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
                165                 170                 175

Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
            180                 185                 190

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
        195                 200                 205

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr
    210                 215                 220

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
225                 230                 235                 240

Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
                245                 250                 255
```

```
Asp Phe Lys Arg Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser
            260                 265                 270

His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
    290                 295                 300

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
305                 310                 315                 320

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
                325                 330                 335

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
            340                 345                 350

Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr
        355                 360                 365

Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln
    370                 375                 380

Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys
385                 390                 395                 400

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
                405                 410                 415

Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
            420                 425                 430

Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
        435                 440                 445

Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
    450                 455                 460
```

Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
465 470 475 480

Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
485 490 495

Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
500 505

<210> 113
<211> 1467
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 113
caggtgcagt tggttgaatc aggagggggt gtggtgcaac ccggtcggtc actgcgcctc
60

agttgtgctg cttccgggtt tactttcagc tcatatggga tgcactgggt acggcaggct
120

ccaggtaaag gcttggaatg ggtggcggtg atcagctatg acggctctga caaatattat
180

gtggactccg tgaaaggcag attcaccatc agtcgagaca actcaaagaa tagactctac
240

ttgcagatga atagcctccg ggccgaagat actgcagtct attattgcgc ccgggagcgc
300

tacagtggaa gagactattg ggggcaagga actcttgtca cagtctcatc tggcggcggc
360

ggcagcggtg ggggcggatc tggcgggggc ggcagcgaaa tcgttatgac tcagagtcct
420

gccacactga gcgttagccc tggtgagaga gcaacactta gctgcagagc tagtcagagt
480

gtttccagtc ttttgacatg gtaccaacag aagcccggtc aagctccacg actgctcatc
540

ttcggtgcat ccacccgcgc aaccgggata cccgcccggt tttccggttc tggaagtggc
600

acaggattca cgctcaccat ttcttctctg cagtctgaag actttgccgt gtattactgc
660

cagcagtacg atacctggcc ctttaccttt ggcccaggta ctaaagtgga ttttaaacga
720

gctgctgcac tttccaatag tattatgtac ttttcacatt ttgtgcccgt gttcctgcct
780

gcgaagccta cgacaacccc agcccctagg ccgcccacac cggccccaac tattgcctcc
840

cagccattgt ctctgagacc cgaagcttgc agacctgctg ctggaggcgc cgttcacacc
900

cgaggattgg atttcgcatg tgacatttac atctgggccc ctttggccgg aacctgcggt
960

gtgctgctgc tgtcactcgt gattacactt tactgcaacc accgaaacag atccaaaaga
1020

agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccctgg ccccacaagg
1080

aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag
1140

ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag
1200

ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggaccct
1260

gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag
1320

aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga
1380

aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct
1440

ctccacatgc aagccctgcc acctagg
1467

<210> 114
<211> 489
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 114
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
    130                 135                 140

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
            180                 185                 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser
        195                 200                 205

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
    210                 215                 220
```

```
Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg
225                 230                 235                 240

Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
                245                 250                 255

Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
                325                 330                 335

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
            340                 345                 350

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
        355                 360                 365

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
    370                 375                 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385                 390                 395                 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
                405                 410                 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
            420                 425                 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
        435                 440                 445
```

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 115
<211> 1425
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 115
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccggagattg tgatgaccca gtcccctgct accctgtccg tcagtccggg cgagagagcc
120

accttgtcat gccgggccag ccagtccgtc agcagtctcc tgacttggta tcagcaaaaa
180

ccagggcagg caccgcggct tttgattttt ggtgcaagca cacgcgccac tggcattcca
240

gctaggtttt ctggaagtgg atctgggaca ggcttcactc tgacaatcag tagcctgcag
300

agtgaggact ttgctgttta ctactgtcaa cagtacgaca cctggccatt cacattcggg
360

cccggcacca aggtcgactt caagaggggc ggtggaggtt caggtggtgg cgggtcaggc
420

ggcggtgggt ctcaggttca actggtggaa tcaggtggcg gcgttgtcca accggggcga
480

tcacttcgac tttcctgtgc tgcctcaggc tttacttttt catcctatgg gatgcactgg
540

gttcggcagg ctcccggaaa aggactcgag tgggttgcag tgatctctta cgatggctca
600

gacaagtatt atgtggactc agtcaagggg agattcacaa taagccgaga caactccaaa
660

aaccggcttt atctccagat gaacagcctt agagcggaag ataccgcggt atactactgt
720

gcccgcgaga ggtattccgg cagagactac tggggacagg gcacactggt caccgtgagt
780

tctgccgcag cgctcgataa cgaaaagagc aacggaacca ttatccacgt taagggcaag
840

cacctgtgcc ccagtcccct cttcccagga ccatctaaac ccttctgggt tctggtagta
900

gttggagggg tccttgcatg ttactccctt ttggtcaccg tcgccttcat tattttctgg
960

gtgagatcca aaagaagccg cctgctccat agcgattaca tgaatatgac tccacgccgc
1020

cctggcccca caaggaaaca ctaccagcct tacgcaccac ctagagattt cgctgcctat
1080

cggagcaggg tgaagttttc cagatctgca gatgcaccag cgtatcagca gggccagaac
1140

caactgtata acgagctcaa cctgggacgc agggaagagt atgacgtttt ggacaagcgc
1200

agaggacggg accctgagat gggtggcaaa ccaagacgaa aaaaccccca ggagggtctc
1260

tataatgagc tgcagaagga taagatggct gaagcctatt ctgaaatagg catgaaagga
1320

gagcggagaa ggggaaaagg gcacgacggt ttgtaccagg gactcagcac tgctacgaag
1380

gatacttatg acgctctcca catgcaagcc ctgccaccta ggtaa
1425

<210> 116
<211> 474
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 116
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
            20                  25                  30

Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
        35                  40                  45

Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
            100                 105                 110

Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
        115                 120                 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
145                 150                 155                 160

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                165                 170                 175

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            180                 185                 190

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
        195                 200                 205

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
    210                 215                 220
```

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225                 230                 235                 240

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                245                 250                 255

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
            260                 265                 270

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
        275                 280                 285

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
    290                 295                 300

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
305                 310                 315                 320

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
                325                 330                 335

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
            340                 345                 350

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg
        355                 360                 365

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
    370                 375                 380

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
385                 390                 395                 400

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
                405                 410                 415

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
            420                 425                 430

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
        435                 440                 445
```

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
450 455 460

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
465 470

<210> 117
<211> 1359
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 117
gagattgtga tgacccagtc ccctgctacc ctgtccgtca gtccgggcga gagagccacc
60

ttgtcatgcc gggccagcca gtccgtcagc agtctcctga cttggtatca gcaaaaacca
120

gggcaggcac cgcggctttt gatttttggt gcaagcacac gcgccactgg cattccagct
180

aggttttctg gaagtggatc tgggacaggc ttcactctga caatcagtag cctgcagagt
240

gaggactttg ctgtttacta ctgtcaacag tacgacacct ggccattcac attcgggccc
300

ggcaccaagg tcgacttcaa gaggggcggt ggaggttcag gtggtggcgg gtcaggcggc
360

ggtgggtctc aggttcaact ggtggaatca ggtggcggcg ttgtccaacc ggggcgatca
420

cttcgacttt cctgtgctgc ctcaggcttt acttttttcat cctatgggat gcactgggtt
480

cggcaggctc ccggaaaagg actcgagtgg gttgcagtga tctcttacga tggctcagac
540

aagtattatg tggactcagt caaggggaga ttcacaataa gccgagacaa ctccaaaaac
600

cggctttatc tccagatgaa cagccttaga gcggaagata ccgcggtata ctactgtgcc
660

cgcgagaggt attccggcag agactactgg ggacagggca cactggtcac cgtgagttct
720

gccgcagcgc tcgataacga aaagagcaac ggaaccatta tccacgttaa gggcaagcac
780

ctgtgcccca gtcccctctt cccaggacca tctaaaccct tctgggttct ggtagtagtt
840

ggaggggtcc ttgcatgtta ctccctttg gtcaccgtcg ccttcattat tttctgggtg
900

agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc gattacatga atatgactcc acgccgccct
960

ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg
1020

agcagggtga agttttccag atctgcagat gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa
1080

ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga
1140

ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca agacgaaaaa acccccagga gggtctctat
1200

aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa gcctattctg aaataggcat gaaaggagag
1260

cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg taccagggac tcagcactgc tacgaaggat
1320

acttatgacg ctctccacat gcaagccctg ccacctagg
1359

<210> 118
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 118
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

```
Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
    130                 135                 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr
                165                 170                 175

Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
        195                 200                 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr
    210                 215                 220

Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225                 230                 235                 240

Ala Ala Ala Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val
                245                 250                 255
```

Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
260 265 270

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
275 280 285

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
290 295 300

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
305 310 315 320

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
325 330 335

Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
340 345 350

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
355 360 365

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
370 375 380

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
385 390 395 400

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
405 410 415

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
420 425 430

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
435 440 445

Ala Leu Pro Pro Arg
450

<210> 119
<211> 1452

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 119
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccggagatcg tcatgacaca gagtccagct accctgagcg tgtcccctgg agagagagcc
120

accctgtcct gtagggctag tcagagtgtg tccagcctcc tcacctggta tcaacagaag
180

cctggtcaag ctccccggct gcttatcttc ggggccagca cgcgagccac aggcatcccg
240

gccagattct ctggctctgg cagtggcacc gggttcactc tcacgatctc atccctgcag
300

tcagaggatt tcgctgtgta ttactgtcag cagtacgata catggccctt caccttcggc
360

ccgggcacaa aagtagattt caagcgcggc ggcgggggta gtgggggcgg gggatcagga
420

ggaggggget cccaagtaca gctggttgag agcggcggcg gggtggttca gcccgggcgc
480

agcctcaggc tgagttgcgc agcatcagga ttcacattca gttcttatgg aatgcattgg
540

gtcagacagg ctcccgggaa gggccttgaa tgggtggcag tcattagcta cgacggaagc
600

gataagtact atgtggactc agttaaaggg agatttacta tcagccgcga caattccaaa
660

aacagattgt atttgcagat gaactccctc agggcggagg acactgctgt atattactgc
720

gcacgagaga gatactccgg ccgagactat tggggccaag gaacattggt aactgtgagc
780

tccgccgcag ctattgaggt catgtacccc ccaccttatc tcgataatga gaagagtaat
840

gggactataa ttcacgtaaa gggcaaacac ctgtgccctt ccccgctgtt tccaggtcca
900

agtaagccgt tctgggtcct ggttgtggtg ggaggggtgc tggcctgcta ttctctgttg
960

gttaccgtgg cctttatcat tttctgggtg agatccaaaa gaagccgcct gctccatagc
1020

gattacatga atatgactcc acgccgccct ggccccacaa ggaaacacta ccagccttac
1080

gcaccaccta gagatttcgc tgcctatcgg agcagggtga agttttccag atctgcagat
1140

gcaccagcgt atcagcaggg ccagaaccaa ctgtataacg agctcaacct gggacgcagg
1200

gaagagtatg acgttttgga caagcgcaga ggacgggacc ctgagatggg tggcaaacca
1260

agacgaaaaa acccccagga gggtctctat aatgagctgc agaaggataa gatggctgaa
1320

gcctattctg aaataggcat gaaaggagag cggagaaggg gaaaagggca cgacggtttg
1380

taccagggac tcagcactgc tacgaaggat acttatgacg ctctccacat gcaagccctg
1440

ccacctaggt aa
1452

<210> 120
<211> 483
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 120
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

```
Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
                85                  90                  95

Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
            100                 105                 110

Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
        115                 120                 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
145                 150                 155                 160

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                165                 170                 175

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
            180                 185                 190

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
        195                 200                 205

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
    210                 215                 220

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225                 230                 235                 240

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
                245                 250                 255

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro
            260                 265                 270

Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly
        275                 280                 285
```

```
Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe
    290                 295                 300

Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu
305                 310                 315                 320

Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg
                325                 330                 335

Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro
            340                 345                 350

Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala
        355                 360                 365

Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
    370                 375                 380

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385                 390                 395                 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
                405                 410                 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
            420                 425                 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
        435                 440                 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
    450                 455                 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465                 470                 475                 480

Pro Pro Arg
```

<210> 121
<211> 1386
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 121
gagatcgtca tgacacagag tccagctacc ctgagcgtgt cccctggaga gagagccacc
60

ctgtcctgta gggctagtca gagtgtgtcc agcctcctca cctggtatca acagaagcct
120

ggtcaagctc cccggctgct tatcttcggg gccagcacgc gagccacagg catcccggcc
180

agattctctg gctctggcag tggcaccggg ttcactctca cgatctcatc cctgcagtca
240

gaggatttcg ctgtgtatta ctgtcagcag tacgatacat ggcccttcac cttcggcccg
300

ggcacaaaag tagatttcaa gcgcggcggc gggggtagtg ggggcggggg atcaggagga
360

gggggctccc aagtacagct ggttgagagc ggcggcgggg tggttcagcc cgggcgcagc
420

ctcaggctga gttgcgcagc atcaggattc acattcagtt cttatggaat gcattgggtc
480

agacaggctc ccgggaaggg ccttgaatgg gtggcagtca ttagctacga cggaagcgat
540

aagtactatg tggactcagt taaagggaga tttactatca gccgcgacaa ttccaaaaac
600

agattgtatt tgcagatgaa ctccctcagg gcggaggaca ctgctgtata ttactgcgca
660

cgagagagat actccggccg agactattgg ggccaaggaa cattggtaac tgtgagctcc
720

gccgcagcta ttgaggtcat gtacccccca ccttatctcg ataatgagaa gagtaatggg
780

actataattc acgtaaaggg caaacacctg tgcccttccc cgctgtttcc aggtccaagt
840

aagccgttct gggtcctggt tgtggtggga ggggtgctgg cctgctattc tctgttggtt
900

accgtggcct ttatcatttt ctgggtgaga tccaaaagaa gccgcctgct ccatagcgat
960

tacatgaata tgactccacg ccgccctggc cccacaagga aacactacca gccttacgca
1020

ccacctagag atttcgctgc ctatcggagc agggtgaagt tttccagatc tgcagatgca
1080

ccagcgtatc agcagggcca gaaccaactg tataacgagc tcaacctggg acgcagggaa
1140

gagtatgacg ttttggacaa gcgcagagga cgggaccctg agatgggtgg caaaccaaga
1200

cgaaaaaacc cccaggaggg tctctataat gagctgcaga aggataagat ggctgaagcc
1260

tattctgaaa taggcatgaa aggagagcgg agaaggggaa aagggcacga cggtttgtac
1320

cagggactca gcactgctac gaaggatact tatgacgctc tccacatgca agccctgcca
1380

cctagg
1386

<210> 122
<211> 462
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 122
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr
165 170 175

Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr
210 215 220

Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

Ala Ala Ala Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu
245 250 255

Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro
260 265 270

Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val
275 280 285

Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe
290 295 300

Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
305 310 315 320

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
325 330 335

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
340 345 350

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
355 360 365

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
370 375 380

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
385 390 395 400

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
405 410 415

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
420 425 430

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
435 440 445

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
450 455 460

<210> 123
<211> 1533
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 123

atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccggaaatag tgatgactca gtccccggcc accctcagcg tgtcccccgg ggagcgagcg
120

accctgtcat gcagggcttc ccagagtgtc agctccctgc tcacttggta tcagcaaaag
180

ccggggcagg ctccccgcct cctcatcttc ggggcatcaa ctagggccac cggcattcct
240

gcaagatttt ccgggtctgg cagcggcacc ggcttcaccc ttaccattag ctctctgcag
300

tctgaggact tcgccgttta ctattgtcag cagtatgata cttggccctt taccttcggt
360

cccggaacta aggtggactt caagcgcggg gggggtggat ctggaggtgg tggctccggg
420

ggcggtggaa gccaggtcca gttggttgag agcggcggcg gagtggtgca gcccgggagg
480

tccttgcggc tgagctgtgc agcctccggt tttacttttt ctagctatgg aatgcattgg
540

gtaagacagg ctcccggaaa aggcctcgag tgggtggcgg tcattagcta tgatggatct
600

gataaatact atgtggactc agttaagggg cgcttcacaa tctcaagaga caatagcaaa
660

aatagactgt acctgcagat gaatagtctg cgcgccgagg acactgccgt gtactactgc
720

gcccgcgaga gatacagcgg acgggattac tggggccagg gtaccctcgt aacggtgtcc
780

tccgctgccg cccttagcaa cagcattatg tacttttctc atttcgtgcc agtctttctc
840

ccagcaaagc ccaccactac cccggccccc aggccgccta ctcctgcccc cactatcgcg
900

tctcagcctc tctccttgcg gcccgaggcc tgccggccag ccgcaggggg cgccgtacat
960

actcggggtt tggatttcgc ttgcgacata tatatttggg ccccccctcgc cggcacatgt
1020

ggagtgctgc tcctgagtct cgttataacc ctctattgca accatagaaa cagatccaaa
1080

agaagccgcc tgctccatag cgattacatg aatatgactc cacgccgccc tggccccaca
1140

aggaaacact accagcctta cgcaccacct agagatttcg ctgcctatcg gagcagggtg
1200

aagttttcca gatctgcaga tgcaccagcg tatcagcagg gccagaacca actgtataac
1260

gagctcaacc tgggacgcag ggaagagtat gacgttttgg acaagcgcag aggacgggac
1320

cctgagatgg gtggcaaacc aagacgaaaa aacccccagg agggtctcta taatgagctg
1380

cagaaggata agatggctga agcctattct gaaataggca tgaaaggaga gcggagaagg
1440

ggaaaagggc acgacggttt gtaccaggga ctcagcactg ctacgaagga tacttatgac
1500

gctctccaca tgcaagccct gccacctagg taa
1533

<210> 124
<211> 510
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 124
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu
20 25 30

Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Ser Val Ser Ser Leu Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Asp Thr Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
115 120 125

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
145 150 155 160

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
165 170 175

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
180 185 190

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
195 200 205

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
210 215 220

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
225 230 235 240

Ala Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe
260 265 270

Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro
275 280 285

Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
290 295 300

```
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
305                 310                 315                 320

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
                325                 330                 335

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
            340                 345                 350

Cys Asn His Arg Asn Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp
        355                 360                 365

Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr
    370                 375                 380

Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val
385                 390                 395                 400

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
                405                 410                 415

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
            420                 425                 430

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
        435                 440                 445

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
    450                 455                 460

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
465                 470                 475                 480

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
                485                 490                 495

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
            500                 505                 510
```

<210> 125
<211> 1467
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 125
gaaatagtga tgactcagtc cccggccacc ctcagcgtgt cccccgggga gcgagcgacc
60

ctgtcatgca gggcttccca gagtgtcagc tccctgctca cttggtatca gcaaaagccg
120

gggcaggctc cccgcctcct catcttcggg gcatcaacta gggccaccgg cattcctgca
180

agattttccg ggtctggcag cggcaccggc ttcaccctta ccattagctc tctgcagtct
240

gaggacttcg ccgtttacta ttgtcagcag tatgatactt ggccctttac cttcggtccc
300

ggaactaagg tggacttcaa gcgcgggggg ggtggatctg gaggtggtgg ctccgggggc
360

ggtggaagcc aggtccagtt ggttgagagc ggcggcggag tggtgcagcc cgggaggtcc
420

ttgcggctga gctgtgcagc ctccggtttt acttttttcta gctatggaat gcattgggta
480

agacaggctc ccggaaaagg cctcgagtgg gtggcggtca ttagctatga tggatctgat
540

aaatactatg tggactcagt taaggggcgc ttcacaatct caagagacaa tagcaaaaat
600

agactgtacc tgcagatgaa tagtctgcgc gccgaggaca ctgccgtgta ctactgcgcc
660

cgcgagagat acagcggacg ggattactgg ggccagggta ccctcgtaac ggtgtcctcc
720

gctgccgccc ttagcaacag cattatgtac ttttctcatt tcgtgccagt ctttctccca
780

gcaaagccca ccactacccc ggcccccagg ccgcctactc ctgcccccac tatcgcgtct
840

cagcctctct ccttgcggcc cgaggcctgc cggccagccg caggggggcgc cgtacatact
900

cggggtttgg atttcgcttg cgacatatat atttgggccc ccctcgccgg cacatgtgga
960

gtgctgctcc tgagtctcgt tataaccctc tattgcaacc atagaaacag atccaaaaga
1020

agccgcctgc tccatagcga ttacatgaat atgactccac gccgccctgg ccccacaagg
1080

aaacactacc agccttacgc accacctaga gatttcgctg cctatcggag cagggtgaag
1140

ttttccagat ctgcagatgc accagcgtat cagcagggcc agaaccaact gtataacgag
1200

ctcaacctgg gacgcaggga agagtatgac gttttggaca agcgcagagg acgggaccct
1260

gagatgggtg gcaaaccaag acgaaaaaac ccccaggagg gtctctataa tgagctgcag
1320

aaggataaga tggctgaagc ctattctgaa ataggcatga aaggagagcg gagaagggga
1380

aaagggcacg acggtttgta ccagggactc agcactgcta cgaaggatac ttatgacgct
1440

ctccacatgc aagccctgcc acctagg
1467

<210> 126
<211> 489
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 126
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys Arg Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
    130                 135                 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr
                165                 170                 175

Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
        195                 200                 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr
    210                 215                 220

Ser Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225                 230                 235                 240

Ala Ala Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro
                245                 250                 255

Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
            260                 265                 270
```

```
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
        275                 280                 285

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
    290                 295                 300

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305                 310                 315                 320

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn
                325                 330                 335

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
            340                 345                 350

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
        355                 360                 365

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
    370                 375                 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385                 390                 395                 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
                405                 410                 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
            420                 425                 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
        435                 440                 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
    450                 455                 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465                 470                 475                 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                485
```

<210> 127
<211> 63
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 127
atggcactcc ccgtaactgc tctgctgctg ccgttggcat tgctcctgca cgccgcacgc
60

ccg
63

<210> 128
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 129
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<400> 129
ggcggtggag gctccggagg gggggctct ggcggagggg gctcc
45

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 130
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 131
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp

<400> 131
gggtctacat ccggctccgg gaagcccgga agtggcgaag gtagtacaaa gggg
54

<210> 132
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 132
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 133
<211> 152
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133
Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110

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

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro
145 150

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gly, Phe hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ile, Phe hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(7)
<223> Có thể hoặc có thể không có mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Glu, Gly hoặc vắng mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Phe, Leu hoặc Tyr

<400> 134
Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Asp, His, Ser hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> His, Pro hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asp, Glu hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Gly hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> Asp, Glu hoặc vắng mặt

<400> 135
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu hoặc Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Arg, Ser hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Arg hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Cys, Gly hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Gly, Ile hoặc vắng mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(8)
<223> Có thể hoặc có thể không có mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Trp, Tyr hoặc vắng mặt

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> Pro, Ser hoặc vắng mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Gly, Tyr hoặc vắng mặt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Phe hoặc Arg

<400> 136
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Asp Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr
1 5 10

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Asp hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ile hoặc Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(8)
<223> Asn hoặc Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Phe, Leu hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> Asn hoặc Thr

<400> 137
Xaa Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Asp hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asn, Ser hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Leu hoặc Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ala, Glu hoặc Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ser hoặc Thr

<400> 138
Xaa Ala Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp, Gly hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Asn, Ser hoặc Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Leu, Thr hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Phe hoặc Ile

<400> 139
Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 140
<211> 265
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140
Met Ser Glu Glu Val Thr Tyr Ala Asp Leu Gln Phe Gln Asn Ser Ser
1 5 10 15

Glu Met Glu Lys Ile Pro Glu Ile Gly Lys Phe Gly Glu Lys Ala Pro
20 25 30

Pro Ala Pro Ser His Val Trp Arg Pro Ala Ala Leu Phe Leu Thr Leu
35 40 45

Leu Cys Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Gly Val Leu Ala Ser Met Phe
50 55 60

```
His Val Thr Leu Lys Ile Glu Met Lys Lys Met Asn Lys Leu Gln Asn
65                  70                  75                  80

Ile Ser Glu Glu Leu Gln Arg Asn Ile Ser Leu Gln Leu Met Ser Asn
                85                  90                  95

Met Asn Ile Ser Asn Lys Ile Arg Asn Leu Ser Thr Thr Leu Gln Thr
            100                 105                 110

Ile Ala Thr Lys Leu Cys Arg Glu Leu Tyr Ser Lys Glu Gln Glu His
        115                 120                 125

Lys Cys Lys Pro Cys Pro Arg Arg Trp Ile Trp His Lys Asp Ser Cys
    130                 135                 140

Tyr Phe Leu Ser Asp Asp Val Gln Thr Trp Gln Glu Ser Lys Met Ala
145                 150                 155                 160

Cys Ala Ala Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Ile Asn Asn Lys Asn Ala
                165                 170                 175

Leu Glu Phe Ile Lys Ser Gln Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Trp Leu Gly
            180                 185                 190

Leu Ser Pro Glu Glu Asp Ser Thr Arg Gly Met Arg Val Asp Asn Ile
        195                 200                 205

Ile Asn Ser Ser Ala Trp Val Ile Arg Asn Ala Pro Asp Leu Asn Asn
    210                 215                 220

Met Tyr Cys Gly Tyr Ile Asn Arg Leu Tyr Val Gln Tyr Tyr His Cys
225                 230                 235                 240

Thr Tyr Lys Lys Arg Met Ile Cys Glu Lys Met Ala Asn Pro Val Gln
                245                 250                 255

Leu Gly Ser Thr Tyr Phe Arg Glu Ala
            260                 265
```

<210> 141
<211> 126

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 141
aagcgcggca ggaagaagct cctctacatt tttaagcagc cttttatgag gcccgtacag
60

acaacacagg aggaagatgg ctgtagctgc agatttcccg aggaggagga aggtgggtgc
120

gagctg
126

<210> 142
<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 143
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143
Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
20 25 30

Thr Leu Ala Lys Ile
35

<210> 144
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 144
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro
20

<210> 145
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 146
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 147
<211> 6762
<212> ADN
<213> Lentivirut

<400> 147
ctgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga
60

ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct tcctttctcg
120

ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat
180

ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtgatggt tcacgtagtg
240

ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata
300

gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt
360

tataagggat tttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat
420

ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgc ttacaatttg ccattcgcca ttcaggctgc
480

gcaactgttg ggaagggcga tcggtgcggg cctcttcgct attacgccag ctggcgaaag
540

ggggatgtgc tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg gttttcccag tcacgacgtt
600

gtaaaacgac ggccagtgaa ttgtaatacg actcactata gggcgacccg gggatggcgc
660

gccagtaatc aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagttc cgcgttacat
720

aacttacggt aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga cccccgccca ttgacgtcaa
780

taatgacgta tgttcccata gtaacgccaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg
840

agtatttacg gtaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc
900

cccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgcccag tacatgacct
960

tatgggactt tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatgctga
1020

tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg gatagcggtt tgactcacgg ggatttccaa
1080

gtctccaccc cattgacgtc aatgggagtt tgttttggca ccaaaatcaa cgggactttc
1140

caaaatgtcg taacaactcc gccccattga cgcaaatggg cggtaggcgt gtacggtggg
1200

aggtctatat aagcagagct ggtttagtga accggggtct ctctggttag accagatctg
1260

agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc
1320

ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact agagatccct
1380

cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc gcccgaacag ggacttgaaa
1440

gcgaaaggga aaccagagga gctctctcga cgcaggactc ggcttgctga agcgcgcacg
1500

gcaagaggcg aggggcggcg actggtgagt acgccaaaaa ttttgactag cggaggctag
1560

aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgcgatgg
1620

gaaaaaattc ggttaaggcc aggggggaaag aaaaaatata aattaaaaca tatagtatgg
1680

gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc tgttagaaac atcagaaggc
1740

tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga caggatcaga agaacttaga
1800

tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc aaaggataga gataaaagac
1860

accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca aaagtaagac caccgcacag
1920

caagccgccg ctgatcttca gacctggagg aggagatatg agggacaatt ggagaagtga
1980

attatataaa tataaagtag taaaaattga accattagga gtagcaccca ccaaggcaaa
2040

gagaagagtg gtgcagagag aaaaaagagc agtgggaata ggagctttgt tccttgggtt
2100

cttgggagca gcaggaagca ctatgggcgc agcgtcaatg acgctgacgg tacaggccag
2160

acaattattg tctggtatag tgcagcagca gaacaatttg ctgagggcta ttgaggcgca
2220

acagcatctg ttgcaactca cagtctgggg catcaagcag ctccaggcaa gaatcctggc
2280

tgtggaaaga tacctaaagg atcaacagct cctggggatt tggggttgct ctggaaaact
2340

catttgcacc actgctgtgc cttggaatgc tagttggagt aataaatctc tggaacagat
2400

ttggaatcac acgacctgga tggagtggga cagagaaatt aacaattaca caagcttaat
2460

acactcctta attgaagaat cgcaaaacca gcaagaaaag aatgaacaag aattattgga
2520

attagataaa tgggcaagtt tgtggaattg gtttaacata acaaattggc tgtggtatat
2580

aaaattattc ataatgatag taggaggctt ggtaggttta agaatagttt ttgctgtact
2640

ttctatagtg aatagagtta ggcagggata ttcaccatta tcgtttcaga cccacctccc
2700

aaccccgagg ggacccgaca ggcccgaagg aatagaagaa gaaggtggag agagagacag
2760

agacagatcc attcgattag tgaacggatc tcgacggtat cggttaactt ttaaaagaaa
2820

agggggggatt ggggggtaca gtgcagggga aagaatagta gacataatag caacagacat
2880

acaaactaaa gaattacaaa aacaaattac aaaattcaaa attttatcgc gatcgcggaa
2940

tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt tgcaaggcat
3000

ggaaaatata taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg ttaggaacag agagacagca
3060

gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga
3120

acagatggtc cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt
3180

ccagggtgcc ccaaggacct gaaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt
3240

cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc
3300

cctcactcgg cgcgccagtc cttcgaagta gatctttgtc gatcctacca tccactcgac
3360

acacccgcca gcggccgctg ccaagcttcc gagctctcga attaattcac ggtacccacc
3420

atggcctagg gagactagtc gaatcgatat caacctctgg attacaaaat ttgtgaaaga
3480

ttgactggta ttcttaacta tgttgctcct tttacgctat gtggatacgc tgctttaatg
3540

cctttgtatc atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt gtataaatcc
3600

tggttgctgt ctctttatga ggagttgtgg cccgttgtca ggcaacgtgg cgtggtgtgc
3660

actgtgtttg ctgacgcaac ccccactggt tggggcattg ccaccacctg tcagctcctt
3720

tccgggactt tcgctttccc cctcccctatt gccacggcgg aactcatcgc cgcctgcctt
3780

gcccgctgct ggacaggggc tcggctgttg ggcactgaca attccgtggt gttgtcgggg
3840

aagctgacgt ccttttcatg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct gcgcgggacg
3900

tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccttcccg cggcctgctg
3960

ccggctctgc ggcctcttcc gcgtcttcgc cttcgccctc agacgagtcg gatctccctt
4020

tgggccgcct ccccgcctgg ttaattaaag tacctttaag accaatgact tacaaggcag
4080

ctgtagatct tagccacttt ttaaaagaaa aggggggact ggaagggcga attcactccc
4140

aacgaagaca agatctgctt tttgcttgta ctgggtctct ctggttagac cagatctgag
4200

cctgggagct ctctggctaa ctagggaacc cactgcttaa gcctcaataa agcttgcctt
4260

gagtgcttca agtagtgtgt gcccgtctgt tgtgtgactc tggtaactag agatccctca
4320

gacccttta gtcagtgtgg aaaatctcta gcaggcatgc cagacatgat aagatacatt
4380

gatgagtttg gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt
4440

tgtgatgcta ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac
4500

aattgcattc attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt ttggcgcgcc
4560

atcgtcgagg ttccctttag tgagggttaa ttgcgagctt ggcgtaatca tggtcatagc
4620

tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca caattccaca caacatacga gccggaagca
4680

taaagtgtaa agcctggggt gcctaatgag tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct
4740

cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcggccaac
4800

gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gctcttccgc ttcctcgctc actgactcgc
4860

tgcgctcggt cgttcggctg cggcgagcgg tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggt
4920

tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg
4980

ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc ccccctgacg
5040

agcatcacaa aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat
5100

accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta
5160

ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct
5220

gtaggtatct cagttcggtg taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc
5280

ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aacccggtaa
5340

gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg
5400

taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggt ggcctaacta cggctacact agaagaacag
5460

tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt
5520

gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtggtttttt tgtttgcaag cagcagatta
5580

cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt ttctacgggg tctgacgctc
5640

agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggtcatgag attatcaaaa aggatcttca
5700

cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata tatgagtaaa
5760

cttggtctga cagttaccaa tgcttaatca gtgaggcacc tatctcagcg atctgtctat
5820

ttcgttcatc catagttgcc tgactccccg tcgtgtagat aactacgata cgggagggct
5880

taccatctgg ccccagtgct gcaatgatac cgcgagaccc acgctcaccg gctccagatt
5940

tatcagcaat aaaccagcca gccggaaggg ccgagcgcag aagtggtcct gcaactttat
6000

ccgcctccat ccagtctatt aattgttgcc gggaagctag agtaagtagt tcgccagtta
6060

atagtttgcg caacgttgtt gccattgcta caggcatcgt ggtgtcacgc tcgtcgtttg
6120

gtatggcttc attcagctcc ggttcccaac gatcaaggcg agttacatga tcccccatgt
6180

tgtgcaaaaa agcggttagc tccttcggtc ctccgatcgt tgtcagaagt aagttggccg
6240

cagtgttatc actcatggtt atggcagcac tgcataattc tcttactgtc atgccatccg
6300

taagatgctt ttctgtgact ggtgagtact caaccaagtc attctgagaa tagtgtatgc
6360

ggcgaccgag ttgctcttgc ccggcgtcaa tacgggataa taccgcgcca catagcagaa
6420

ctttaaaagt gctcatcatt ggaaaacgtt cttcggggcg aaaactctca aggatcttac
6480

cgctgttgag atccagttcg atgtaaccca ctcgtgcacc caactgatct tcagcatctt
6540

ttactttcac cagcgtttct gggtgagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc gcaaaaaagg
6600

gaataagggc gacacggaaa tgttgaatac tcatactctt cctttttcaa tattattgaa
6660

gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata
6720

aacaaatagg ggttccgcgc acatttcccc gaaaagtgcc ac
6762