(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290817 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.01

(22) Дата подачи заявки
2020.09.11

(51) Int. Cl. ***A61K 35/17*** (2015.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 15/62 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ TCR С ПОМОЩЬЮ СЛИТЫХ БЕЛКОВ

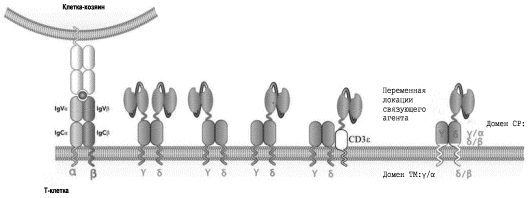
(31) **62/899,563; 62/971,682**
(32) **2019.09.12; 2020.02.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/050503**
(87) **WO 2021/050948 2021.03.18**

(71) Заявитель:
TCP2 ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Баеуерле Патрик, Хофмейстер Роберт, Геттс Дэниэл, Гутиеррез Дарио, Киеффер-Куон Филипп, Донахи Джули (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В., Парамонова К.В., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В данном документе предложены рекомбинантные нуклеиновые кислоты, кодирующие слитые белки (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR) и константный домен TCR, модифицированные Т-клетки, экспрессирующие кодированные молекулы, и способы их применения для лечения заболеваний, включая рак. В данном документе описаны модифицированные Т-клетки, содержащие слитые белки субъединиц TCR, включая CD3 эпсилон-, CD3 гамма-, CD3 дельта-, TCR гамма-, TCR дельта-, TCR альфа- и TCR бета-цепи со связывающими доменами, специфичными к антигенам клеточной поверхности, которые могут потенциально преодолеть ограничения существующих подходов.



202290817 A1

202290817 A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ TCR С ПОМОЩЬЮ СЛИТЫХ БЕЛКОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/899563, поданной 12 сентября 2019 г., и по предварительной заявке на патент США № 62/971682, поданной 7 февраля 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Большинство пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями или солидными опухолями на поздних стадиях не поддаются лечению с помощью стандартной терапии. Кроме того, традиционные методы лечения часто имеют серьезные побочные эффекты. Были предприняты многочисленные попытки с целью задействовать иммунную систему пациента для отторжения раковых клеток — такой подход коллективно именуется иммунотерапией рака. Однако из-за некоторых препятствий достижение клинической эффективности становится достаточно трудным. Несмотря на то, что были выявлены сотни так называемых опухолевых антигенов, они часто являются своими и поэтому могут направить действие иммунотерапии рака против здоровых тканей, или же они являются слабо иммуногенными. Более того, раковые клетки используют множество механизмов для того, чтобы стать невидимыми или враждебными к инициации и распространению иммунной атаки при иммунотерапии рака.

[3] Недавние разработки, которые используют терапию на основе аутологических Т-клеток, модифицированных химерными антигенными рецепторами (CAR), которая основывается на перенаправлении генетически сконструированных Т-клеток на подходящую молекулу клеточной поверхности на раковых клетках, демонстрируют обещающие результаты с точки зрения использования возможностей иммунной системы для лечения В-клеточных злокачественных опухолей (см., *например*, Sadelain et al., Cancer Discovery 3:388-398 (2013)). Клинические результаты для CAR-Т-клеток, специфических к CD19 (которые называются CTL019), продемонстрировали полную ремиссию у пациентов, страдающих от хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), а также у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) (см., *например*, Kalos et al., Sci Transl Med 3:95ra73 (2011), Porter et al., NEJM 365:725-733 (2011), Grupp et al., NEJM 368:1509-1518 (2013)). Альтернативный подход заключается в использовании альфа и бета цепей Т-клеточного рецептора (TCR), выбранных для ассоциированного с опухолью пептидного антигена для генетически сконструированных аутологических Т-клеток. Такие цепи TCR будут образовывать полные комплексы TCR и обеспечивать Т-клетки TCR для второй определенной специфичности. Обнадеживающие результаты были получены для сконструированных аутологических Т-клеток, экспрессирующих альфа и бета цепи TCR, специфические к NY-ESO-1, у пациентов с синовиальной карциномой.

[4] Помимо способности генетически модифицированных Т-клеток, экспрессирующих CAR или второй TCR, распознавать и уничтожать соответствующие клетки-мишени *in vitro*/*ex vivo*, успешная терапия для пациента с использованием сконструированных Т-клеток может требовать, чтобы Т-клетки были способны к сильной активации, размножению, стойкости с течением времени и, в случае рецидива болезни, к обеспечению вторичного иммунного ответа. Высокая и контролируемая клиническая эффективность CAR-Т-клеток на текущий момент ограничена и CD19-положительными В-клеточными злокачественными опухолями и пациентами, экспрессирующими HLA-A2, с экспрессирующими NY-ESO-1-пептид синовиальными саркомами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] Существует очевидная потребность в улучшении генетически сконструированных Т-клеток для более широкого действия против различных злокачественных опухолей у человека.

[6] В данном документе описаны модифицированные Т-клетки, содержащие слитые белки субъединиц TCR, включая CD3 эпсилон-, CD3 гамма-, CD3 дельта-цепи, гамма, дельта, альфа и бета цепи TCR со связывающими доменами, специфичными к антигенам клеточной поверхности, которые могут потенциально преодолеть ограничения существующих подходов. Кроме того, эти модифицированные Т-клетки могут иметь функциональное нарушение эндогенного TCR (например, TCR альфа, бета или обоих). Эти модифицированные Т-клетки могут обладать способностью уничтожать клетки-мишени более эффективно, чем CAR, но высвобождать сопоставимые или более низкие уровни провоспалительных цитокинов. Эти модифицированные Т-клетки и способы их использования могут представлять преимущество для этих клеток по сравнению с CAR поскольку повышенные уровни таких цитокинов связаны с дозолимитирующей токсичностью адоптивной CAR-T терапии.

[7] В данном документе предложены модифицированные Т-клетки, содержащие слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR) и константный домен TCR, способы получения модифицированных Т-клеток и способы их применения для лечения заболеваний. Описанный в данном документе константный домен TCR может представлять собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR. Описанный в данном документе TFP может содержать субъединицу TCR и антитело или его фрагмент. Описанный в данном документе TFP может содержать субъединицу TCR и связывающий лиганд или его фрагмент. Субъединица TCR может быть получена из любой из цепей TCR, таких как альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR, гамма-цепь TCR, дельта-цепь TCR, CD3 эпсилон, CD3 дельта или CD3 гамма. Антитело или его фрагмент могут быть мышиными, человеческими или гуманизированными.

[8] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, и трансмембранный домен, и антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[9] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, трансмембранный домен и связывающий лиганд или его фрагмент, способный связываться с антителом или его фрагментом; и последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется

в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[10] В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR дельта содержит SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая константный домен TCR дельта, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта, посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая константный домен TCR гамма, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR гамма, посредством линкера.

[11] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая константный домен TCR гамма, дополнительно кодирует вариабельный домен TCR гамма, тем самым кодируя полный домен TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления полный домен TCR гамма представляет собой гамма 9 или гамма 4. В некоторых вариантах осуществления полный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:255, его функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR дельта содержит SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая

константный домен TCR дельта, дополнительно кодирует вариабельный домен TCR дельта, тем самым кодируя полный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления полный домен TCR дельта представляет собой дельта 2 или дельта 1. В некоторых вариантах осуществления полный константный домен TCR дельта содержит SEQ ID NO:256, его функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит часть константного домена TCR альфа, часть домена TCR бета или и то, и другое. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, последовательность линкера и последовательность гена TRGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность и последовательность гена TRGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRGC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность первого антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC или ее фрагмент, последовательность гена TRAC или ее фрагмент, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность, последовательность гена TRGC или ее фрагмент и последовательность гена TRBC или ее фрагмент.

[12] В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:242. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:244. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:245. В некоторых вариантах

осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:246. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:248. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:250. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:252. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:257. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:263. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:264.

[13] В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4. В некоторых вариант осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент является мышиным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[14] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, и трансмембранный домен, и антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессированным на поверхности клетки; и последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR или константный домен TCR дельта; или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антигенсвязывающий домен функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс а TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[15] В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или частичную последовательность как константного домена TCR альфа, так и константного домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых вариантах

осуществления лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, содержит рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых вариантах осуществления гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер или димер лиганда или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит CDR. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(ые) домен(ы) TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления кодированный TFP и кодированные константные домены TCR функционально связаны первой линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления первый линкер содержит участок расщепления протеазой. В некоторых вариантах осуществления участок расщепления протеазой представляет собой участок расщепления 2A, например, T2A или P2A. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(ые) домен(ы) TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR и домен антитела, антигенсвязывающий домен или связывающий лиганд или его фрагмент TFP функционально связаны второй линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления вторая линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, при этом по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) относятся к одной и той же субъединице TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы CD3 TCR гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональных фрагментов или их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит (i) по

меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточную часть константного домена гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR представляет собой или содержит константный домен дельта или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления константный домен дельта имеет последовательность SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR, содержащая (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен гамма. В некоторых вариантах осуществления константный домен гамма имеет последовательность SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TFP не содержит вариабельный домен гамма-цепи или дельта-цепи. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR TFP содержит внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR CD3 эпсилон содержит последовательность SEQ ID NO: 258, его функциональные фрагменты или ее аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[16] В некоторых вариантах осуществления TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR гамма, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен VH или домен VL. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен выбран из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигену созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против CD20, связывающего домена

против CD70, связывающего домена против 79b, связывающего домена против HER2, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-L1, связывающего домена против BAFF или рецептору BAFF, связывающего домена против нектина-4, связывающего домена против TROP-2, связывающего домена против GPC3 и связывающего домена против ROR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:60, CDR2 из SEQ ID NO:61 и CDR3 из SEQ ID NO:62. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:63, CDR2 из SEQ ID NO:64 и CDR3 из SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:66, CDR2 из SEQ ID NO:67 и CDR3 из SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 80% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70 или SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления домен связывания к CD19 содержит CDR1 из SEQ ID NO:73, CDR2 из SEQ ID NO:75 и CDR3 из SEQ ID NO:77. В некоторых вариантах осуществления домен связывания против CD19 содержит CDR1 из SEQ ID NO:79, CDR2 из SEQ ID NO:81 и CDR3 из SEQ ID NO:83. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против CD19 содержит последовательность, по меньшей мере около 80% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:85 и/или SEQ ID NO:87. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета.

[17] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и антитело или его фрагмент, содержащее антигенсвязывающий домен; и последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR мыши или константный домен TCR бета мыши, или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[18] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и связывающий лиганд или его фрагмент, способный связываться с антителом или его фрагментом; и последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши, или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется

в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[19] В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа содержит SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа содержит константный домен TCR альфа мыши. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши содержит аминокислоты 2-137 константного домена TCR альфа мыши. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши содержит аминокислоты 2-137 SEQ ID NO:146. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши содержит последовательность SEQ ID NO:207. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши содержит аминокислоты 82-137 SEQ ID NO:146. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши содержит последовательность SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая константный домен TCR альфа, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR альфа, посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета содержит SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета содержит константный домен TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета мыши содержит аминокислоты 2-173 константного домена TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета мыши содержит аминокислоты 2-173 SEQ ID NO:152. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета мыши содержит SEQ ID NO:209. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета содержит аминокислоты 123-173 SEQ ID NO:152. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета содержит SEQ ID NO:18. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая константный домен TCR бета, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR бета, посредством линкера. В некоторых

вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа содержит SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета содержит SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон.

[20] В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит от 5' до 3' первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер и последовательность гена TRBC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит, от 5' до 3', первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRBC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:10. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:204. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:206. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:210. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:211. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:217. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:218. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:219. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:220. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:259. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:261. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:262. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно

содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4. В некоторых вариант осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент является мышиным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[21] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, способный связываться с рецептором или полипептидом, экспрессированным на поверхности клетки; и последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши, или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и антигенсвязывающий домен функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс a TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[22] В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит внеклеточную часть константного домена TCR альфа или константного домена TCR бета или их фрагмент. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или частичную последовательность как константного домена TCR гамма, так и константного домена TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, содержит рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых вариантах осуществления гликопротеин, родственный MHC класса

I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер или димер лиганда или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит CDR. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(ые) домен(ы) TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления TFP и константные домены TCR функционально связаны первой линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления первый линкер содержит участок расщепления протеазой. В некоторых вариантах осуществления участок расщепления протеазой представляет собой участок расщепления 2A, например, T2A или P2A. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(ые) домен(ы) TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR и домен антитела, антигенсвязывающий домен или связывающий лиганд или его фрагмент TFP функционально связаны второй линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления вторая линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из TCR альфа или TCR бета, например, TCR альфа или TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR альфа или TCR бета. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточную часть константного домена альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, их функциональных фрагментов или их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну ее модификацию. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR, содержащая (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен альфа. В некоторых вариантах осуществления константный домен альфа имеет последовательность SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID

NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления кодированный TCR, содержащий (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен бета. В некоторых вариантах осуществления константный домен бета имеет последовательность SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен субъединицы TCR не содержит вариабельный домен альфа-цепи или бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR TFP содержит внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR CD3 эпсилон содержит последовательность SEQ ID NO: 258, его функциональные фрагменты или ее аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления TFP, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR.

[23] В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию;

[24] константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[25] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен VH или домен VL. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен выбран из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигену созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против CD20, связывающего домена против CD70, связывающего домена против 79b, связывающего домена против HER2, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-L1, связывающего домена против BAFF или рецептору BAFF, связывающего домена против нектина-4, связывающего домена против TROP-2, связывающего домена против GPC3 и связывающего домена против ROR-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:60, CDR2 из SEQ ID NO:61 и CDR3 из SEQ ID NO:62. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:63, CDR2 из SEQ ID NO:64 и CDR3 из SEQ ID NO:65. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN

содержит CDR1 из SEQ ID NO:66, CDR2 из SEQ ID NO:67 и CDR3 из SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против MSLN содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 80% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70 или SEQ ID NO:71. В некоторых вариантах осуществления домен связывания к CD19 содержит CDR1 из SEQ ID NO:73, CDR2 из SEQ ID NO:75 и CDR3 из SEQ ID NO:77. В некоторых вариантах осуществления домен связывания против CD19 содержит CDR1 из SEQ ID NO:79, CDR2 из SEQ ID NO:81 и CDR3 из SEQ ID NO:83. В некоторых вариантах осуществления связывающий домен против CD19 содержит последовательность, по меньшей мере около 80% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:85 и/или SEQ ID NO:87.

[26] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой циркРНК. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, причем аналог нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновый аналог выбран из группы, состоящей из 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила (2'-О-MOE), 2'-О-аминопропила, 2'-дезокси, Т-дезокси-2'-фтор, 2'-О-аминопропила (2'-О-AP), 2'-О-диметиламиноэтила (2'-О-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропила (2'-О-DMAP), Т-О-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-О-DMAEOE), модифицированного 2'-О-N-метилацетамидо (2'-О-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1',5'- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2'-фтор N3-P5'-фосфорамидита. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит лидерную последовательность. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит промоторную последовательность. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую поли(А)-хвост. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность 3'UTR. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся в природе нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, транскрибируемую in vitro. В другом аспекте в настоящем изобретении предложен вектор, содержащий рекомбинантную нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления вектор выбран из группы, состоящей из ДНК, РНК, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора (AAV), вектора на основе вируса саркомы Рауса (RSV) или ретровирусного вектора. В некоторых вариант реализации настоящего изобретения вектор представляет собой вектор AAV6. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает промотор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой транскрибированный in vitro вектор.

[27] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена модифицированная Т-клетка, содержащая рекомбинантную нуклеиновую кислоту или вектор, причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

[28] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена модифицированная Т-клетка, содержащая последовательность, кодирующую TFP нуклеиновой кислоты, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей TFP, причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

[29] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена модифицированная аллогенная Т-клетка, содержащая последовательность, кодирующую TFP, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей TFP.

[30] В некоторых вариантах осуществления Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR, например, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, представляет собой константный домен TCR мыши, например, константный домен TCR альфа мыши, константный домен TCR бета мыши или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления эндогенный TCR, который функционально нарушен, представляет собой альфа-цепь эндогенного TCR, бета-цепь эндогенного TCR или альфа-цепь эндогенного TCR и бета-цепь эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления эндогенный TCR, который функционально нарушен, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой. В некоторых вариантах осуществления функциональное нарушение представляет собой нарушение работы гена, кодирующего эндогенный TCR. В некоторых вариантах осуществления нарушение гена, кодирующего эндогенный TCR, представляет собой удаление последовательности гена, кодирующего эндогенный TCR, из генома Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой человеческую Т-клетку, выбранную из клеток CD4, клеток CD8, наивных Т-клеток, стволовых Т-клеток памяти, центральных Т-клеток памяти, дважды отрицательных Т-клеток, эффекторных Т-клеток памяти, эффекторных Т-клеток, клеток ThO, клеток TcO, клеток Th1, клеток Tc1, клеток Th2, клеток Tc2, клеток Th17, клеток Th22, альфа/бета Т-клеток, гамма/дельта Т-клеток, натуральных клеток-киллеров (NK), натуральных Т-клеток-киллеров (NKT), гемопоэтических стволовых клеток и плюрипотентных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD8+ или CD4+ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой аллогенную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает нуклеиновую кислоту, кодирующую ингибирующую молекулу, которая содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть ингибирующей молекулы, связанной со вторым полипептидом, содержащим положительный сигнал от внутриклеточного сигнального домена. В некоторых вариантах осуществления ингибирующая молекула содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

[31] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая: модифицированные Т-клетки; и фармацевтически приемлемый носитель.

[32] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения модифицированной Т-клетки, включающий разрушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR; тем самым продуцируя Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR; и трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой или вектором.

[33] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает нарушение, включающее трансдукцию Т-клетки белком нуклеазы или последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок нуклеазы, нацеленной на эндогенный ген, кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

[34] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения модифицированной Т-клетки, включающий трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой или вектором.

[35] В некоторых вариантах осуществления Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, представляет собой Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

[36] В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой человеческую Т-клетку.

[37] В некоторых вариантах осуществления Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой.

[38] В некоторых вариантах осуществления нуклеаза представляет собой мегануклеазу, цинк-пальцевую нуклеазу (ZFN), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN), нуклеазу CRISPR/Cas или нуклеазу megaTAL.

[39] В некоторых вариантах осуществления последовательность, содержащаяся в рекомбинантной нуклеиновой кислоте или векторе, вставляется в ген эндогенной субъединицы TCR в сайте рестрикции, и при этом вставка последовательности в ген эндогенной субъединицы TCR функционально нарушает эндогенную субъединицу TCR.

[40] В некоторых вариантах осуществления нуклеаза представляет собой мегануклеазу.

[41] В некоторых вариантах осуществления мегануклеаза содержит первую субъединицу и вторую субъединицу, причем первая субъединица связывается с первым полусайтом распознавания последовательности распознавания, а вторая субъединица связывается со вторым полусайтом распознавания последовательности распознавания.

[42] В некоторых вариантах осуществления мегануклеаза представляет собой одноцепочечную мегануклеазу, содержащую линкер, при этом линкер ковалентно соединяет первую субъединицу и вторую субъединицу.

[43] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

[44] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированную Т-клетку, полученную в соответствии со способом, описанным в данном документе; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[45] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированную Т-клетку, полученную в соответствии со способом, описанным в данном документе; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[46] В некоторых вариантах осуществления модифицированная Т-клетка является аллогенной Т-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с

субъектом, которому вводят эффективное количество немодифицированных контрольных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество модифицированной Т-клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту, или вектор. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, повышающим эффективность фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, который ослабляет один или несколько побочных эффектов, связанных с фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидный рак, лимфому или лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичников, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака шейки матки, рака головного мозга, рака печени, рака поджелудочной железы, рака почки и желудка. В некоторых вариантах осуществления у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество аутологичных Т-клеток, экспрессирующих TFP, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ не вызывает развитие болезни «трансплантат против хозяина». В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижен риск развития болезни «трансплантат против хозяина» по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество аутологичных Т-клеток, экспрессирующих TFP, описанный в данном документе.

[47] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, вектор, модифицированная Т-клетка или фармацевтическая композиция для применения в качестве лекарственного средства или для приготовления лекарственного средства.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[48] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[49] **На фиг. 1** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию CD3 (SK7) в сравнении с TCRαβ (IP26) в отредактированных по TRA (слева) и отредактированных по TRB (справа) клетках. Клетки Jurkat дикого типа были отредактированы по генам либо TRAC, либо по TRBC, чтобы нарушить поверхностную экспрессию TRA или TRB. Клетки, отрицательные по CD3 и TCRαβ очищали с помощью активируемой магнитным полем сортировки клеток (MACS). Границы на графиках были нарисованы для разграничения CD3-отрицательной и TCRαβ -отрицательной популяций клеток, а процент клеток, остающихся в каждом квадранте, показан в углах.

[50] **На фиг. 2** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию CD3 (SK7) в сравнении с TCRαβ (IP26) в TRA-/- (слева) и TRB-/- (справа) клетках Jurkat. Первая панель слева представляет собой нетрансдуцированный отрицательный контроль. На второй панели показаны клетки TRB-/-, трансдуцированные полноразмерным TFP TCRβ. На третьей и четвертой панелях показаны TRA-/- и TRB-/-, трансдуцированные конструкцией TFP TCRγδ.

[51] **На фиг. 3** представлено изображение, показывающее различные стратегии получения аллогенных Т-клеток TFP.

[52] **На фиг. 4** представлена схема, показывающая элементы конструкций, используемых для получения аллогенных Т-клеток TFP.

[53] **На фиг. 5** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию CD3 в сравнении с TCRαβ в Т-клетках, трансдуцированных конструкциями TFP TCRγδ после редактирования локуса TRAC в сравнении с клетками дикого типа и нетрансдуцированными Т-клетками, отредактированными по TRAC. На графиках изображены клеточные популяции до очистки с помощью MACS.

[54] **На фиг. 6** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию CD3 в сравнении с TCRαβ в Т-клетках, трансдуцированных конструкциями TFP TCRγδ после редактирования локуса TRAC в сравнении с клетками дикого типа и нетрансдуцированными Т-клетками, отредактированными по TRAC. На графиках изображены клеточные популяции после очистки с помощью MACS.

[55] **На фиг. 7** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию аллогенных Т-клеток, трансдуцированных TFP (TFP+). На левых панелях показан процент TFP+ Т-клеток, трансдуцированных конструкциями TCRγδ TFP. На панелях справа показан процент TFP+ Т-клеток, трансдуцированных полноразмерными конструкциями положительного контроля TCRβ, по сравнению с нетрансдуцированными контрольными клетками.

[56] **На фиг. 8** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию CD4 в сравнении с популяциями CD8 в Т-клетках, трансдуцированных конструкциями TFP TCRγδ, по сравнению с Т-клетками, трансдуцированными полноразмерными конструкциями положительного контроля TCRβ.

[57] **На фиг. 9** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию CD45RA в сравнении с популяциями CCR7 в Т-клетках CD4 или CD8, трансдуцированных конструкциями TFP TCRγδ, по сравнению с Т-клетками, трансдуцированными полноразмерными конструкциями положительного контроля TCRβ.

[58] **На фиг. 10** представлены две графиковы, показывающие анализ Luc-Cyto аллогенных Т-эффекторных клеток, культивируемых с опухолевыми клетками-мишенями в соотношениях 3 к 1, 1 к 1 или 1 к 3 и 1 к 9. Целевые клетки Nalm-6 (CD19-положительные) показаны на левой панели, а CD19-отрицательные клетки (клетки K562) показаны на правой панели. Оси x представляют процентное содержание лизиса опухолевых клеток.

[59] **На фиг. 11** представлены четыре графика, показывающие секрецию цитокинов (в пг/мл) супернатантов, взятых из анализа совместного культивирования Nalm-6 на фиг. 10. Графики показывают секрецию цитокинов для GM-CSF, IFNγ, IL2 и TNFα.

[60] **На фиг. 12** представлена схематическая диаграмма, показывающая конструкции TFP в клетках, отредактированных по TRAC или TRBC, и восстанавливается или TCR при экспрессии конструкции или нет. На фиг. 12 показано, что TCRα или конструкции TFP TCRβ TFP мыши способны восстанавливать TCR, и TCRγ или конструкции TFP TCRδ человека способны восстанавливать TCR.

[61] **На фиг. 13A** и **13B** показана экспрессия на клеточной поверхности конструкций TFP TCRβ человека. На фиг. 13A представлена схематическая диаграмма, показывающая конструкции, экспрессированные на фиг. 13B. Показаны TFP TCRβ к CD19 и TFP TCRβ (константный домен) к CD19 человека. На фиг. 13B показана поверхностная экспрессия CD3 в сравнении с TCRαβ в клетках Jurkat с нокаутом по TRBC, трансдуцированных конструкциями, показанными на фиг. 13A.

[62] **На фиг. 14** представлен ряд графиков, показывающих поверхностную экспрессию (i) SSC-A в сравнении с CD19; (ii) CD3 в сравнении с предварительной очисткой TCRαβ и (i) SSC-A в сравнении с CD19; (ii) CD3 в сравнении с TCRαβ; (iii) CD4 в сравнении с CD8; и (iv) CD45RA в сравнении с CCR7 после очистки

в Т-клетках с нокаутом по TRAC, трансдуцированных показанными конструкциями. В клетках, трансдуцированных анти-CD19-CD3ε, нокаута по TRAC не было.

[63] **На фиг. 15** представлен ряд графиков, показывающих анализ Luc-Cyto Т-клеток с нокаутом по TRAC, трансдуцированных показанными конструкциями, культивируемыми с опухолевыми клетками-мишенями в соотношениях 3 к 1, 1 к 1 или 1 к 3 и 1 к 9 слева направо. В клетках, трансдуцированных анти-CD19-CD3ε, нокаута по TRAC не было. Целевые клетки Nalm-6 (CD19-положительные) показаны на верхней панели, а CD19-отрицательные клетки (клетки K562) показаны на нижней панели. Оси x представляют процентное содержание лизиса опухолевых клеток.

[64] **На фиг. 16** представлена серия из четырех графиков, показывающих секрецию цитокинов (в пг/мл) супернатантов, взятых из анализа совместного культивирования Nalm-6 на фиг. 15, в котором аллогенные Т-эффекторные клетки культивировали с опухолевыми клетками-мишенями в соотношениях 3 к 1, 1 к 1 или 1 к 3 и 1 к 9 слева направо. Графики показывают секрецию цитокинов для GM-CSF, IFNγ, IL2 и TNFα.

[65] **На фиг. 17** представлен ряд графиков, показывающих секрецию (в пг/мл) ГМ-КСФ и IFNγ Т-клеток с нокаутом по TRAC, трансдуцированных конструкциями, показанными без или с (слева направо) несовпадающими по HLA дендритными клетками. В клетках, трансдуцированных анти-CD19-CD3ε, нокаута по TRAC не было.

[66] **На фиг. 18A-18C** представлен ряд графиков, показывающих опухолевую нагрузку, измеренную по люминесценции на мышиной опухолевой модели Nalm6-luc у мышей, которым вводили Т-клетки с нокаутом по TRAC, трансдуцированные показанными конструкциями. В клетках, трансдуцированных анти-CD19-CD3ε, нокаута по TRAC не было.

[67] **На фиг. 19** показана инфильтрация клеток CD7+ в печень у мышей, не несущих опухоль, по результатам анализа in vivo, показанного на фиг. 18. Показана поверхностная экспрессия CD45RA в сравнении с CD7 в печени мыши, а также иммуногистохимия экспрессии CD7 в печени мыши.

[68] **На фиг. 20** представлен ряд графиков, показывающих анализ Luc-Cyto Т-клеток с нокаутом по TRAC, трансдуцированных показанными конструкциями, культивируемыми с опухолевыми клетками-мишенями в соотношении 3 к 1, 1 к 1 или и 1 к 3 соотношений слева направо. Целевые клетки Nalm-6 (CD19-положительные) показаны на левой панели, а CD19-отрицательные клетки (клетки K562) показаны на правой панели. Оси x представляют процентное содержание лизиса опухолевых клеток.

[69] **На фиг. 21** представлена серия из четырех графиков, показывающих секрецию цитокинов (в пг/мл) супернатантов, взятых из анализа совместного культивирования Nalm-6 на фиг. 20, в котором аллогенные Т-эффекторные клетки культивировали с опухолевыми клетками-мишенями в соотношениях 3 к 1, 1 к 1 или 1 к 3 слева направо. Графики показывают секрецию цитокинов для GM-CSF, IFNγ, IL2 и TNFα.

[70] **На фиг. 22** представлен ряд графиков, показывающих анализ Luc-Cyto Т-клеток с нокаутом по TRAC, трансдуцированных показанными конструкциями, культивируемыми с опухолевыми клетками-мишенями в соотношениях 3 к 1, 1 к 1 или 0,1 к 1 слева направо. Целевые клетки Nalm-6 (CD19-положительные) показаны на левой панели, а CD19-отрицательные клетки (клетки K562) показаны на правой панели. Оси x представляют процентное содержание лизиса опухолевых клеток.

[71] **На фиг. 23** представлена серия из четырех графиков, показывающих секрецию цитокинов (в пг/мл) супернатантов, взятых из анализа совместного культивирования Nalm-6 на фиг. 20, в котором аллогенные Т-эффекторные клетки культивировали с опухолевыми клетками-мишенями в соотношениях 3 к 1, 1 к 1 или 0,1 к 1 слева направо. Графики показывают секрецию цитокинов для GM-CSF, IFNγ, IL2 и TNFα.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[72] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), (i) содержащий субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, и (2) трансмембранный домен, и (ii) антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[73] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, способный связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[74] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (ii) антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессированным на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антигенсвязывающий домен функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[75] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши и TCR бета мыши и (2) трансмембранный домен TCR альфа мыши и TCR бета мыши, и (ii) антитело или его фрагмент, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши; или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[76] В данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и (2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, способный связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши; или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[77] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, и (ii) человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, или константный домен TCR дельта и константный домен TCR гамма; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[78] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[79] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, и (ii) домен антигена, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, или константный домен TCR гамма и константный домен TCR

дельта; причем субъединица TCR и домен антигена функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[80] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, и (ii) человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[81] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[82] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, и (ii) домен антигена, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[83] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты векторы, содержащие рекомбинантную нуклеиновую кислоту, раскрытую в данном документе.

[84] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты модифицированные Т-клетки, содержащие рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе, или вектор, описанный в данном документе; причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

[85] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты модифицированные Т-клетки, содержащие последовательность, кодирующую TFP в виде нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном

документе, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

[86] Далее в некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты модифицированные аллогенные Т-клетки, содержащие последовательность, кодирующую TFP, раскрытый в данном документе, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе.

[87] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие: (a) модифицированные Т-клетки согласно данному документу; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[88] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы получения модифицированной Т-клетки согласно раскрытию, включающие (a) нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR; тем самым продуцируя Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR; и (b) трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой по изобретению или вектором, раскрытым в данном документе.

[89] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы получения модифицированной Т-клетки по изобретению, включающие трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой, раскрытой в данном документе, или векторами, раскрытыми в данном документе.

[90] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе.

[91] В данном документе, в некоторых вариантах осуществления, описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированные Т-клетки, полученные в соответствии со способами по изобретению; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

<u>Определенная терминология</u>

[92] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается обычным специалистом в области техники, к которой относится изобретение.

[93] Форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[94] Используемый в данном документе термин «около» может означать плюс или минус меньше 1 или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более 30 процентов, в зависимости от ситуации и от того, что известно специалисту в данной области техники.

[95] Как используется в настоящем описании, «субъект», или «субъекты», или «индивиды» могут включать в себя, помимо прочего, млекопитающих, таких как люди или млекопитающие, не относящиеся к человеку, *например*, одомашненные, сельскохозяйственные или дикие животные, а также птицы и водные животные. «Пациенты» — это субъекты, страдающие от заболевания, нарушения или состояния, подверженные риску их развития либо любым другим образом нуждающиеся в композициях и способах, представленных в данном документе.

[96] Как используется в данном документе, термины «лечить» или «лечение» относятся к любому признаку успеха при лечении или облегчении заболевания или состояния. Лечение может включать в себя, например, снижение, замедление или облегчение тяжести одного или более симптомов заболевания или патологического состояния, или оно может включать в себя снижение частоты проявления симптомов заболевания, дефекта, нарушения, нежелательного состояния или т. п. у пациента. Как используется в данном документе, термин «лечить или предотвратить» иногда используется для обозначения способа, который дает в результате определенный уровень лечения или облегчения заболевания или патологического состояния и предполагает ряд результатов, направленных для достижения этой цели, включая, помимо прочего, полное предотвращение патологического состояния.

[97] Как используется в данном документе, термин «предотвращение» относится к предотвращению заболевания или состояния, *например*, образования опухоли, у пациента. Например, если индивид, подверженный риску развития опухоли или другой формы рака, получает лечение способами по настоящему изобретению, и у него впоследствии не будет развиваться опухоль или другая форма рака, в таком случае у этого индивида заболевание будет предотвращено, по меньшей мере в течение определенного периода времени.

[98] Как используется в данном документе, «терапевтически эффективное количество» представляет собой такое количество композиции или ее активного компонента, которого будет достаточно для обеспечения положительного эффекта или для сокращения любым другим образом пагубного влияния на индивида, которому вводят эту композицию. Под термином «терапевтически эффективная доза» в данном документе понимают дозу, которая обеспечивает один или более желаемых или предпочтительных (*например*, положительных) эффектов, для достижения которых ее вводят, при этом подобное введение происходит один или более раз в течение заданного периода времени. Точная доза будет зависеть от цели лечения и устанавливаться специалистом в данной области техники с использованием известных методик (см., *например*, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); и Pickar, *Dosage Calculations* (1999)).

[99] Используемый в данном документе термин «слитый белок Т-клеточного рецептора (TCR)» или «TFP» включает рекомбинантный полипептид, полученный из различных полипептидов, содержащих TCR, который обычно способен i) связываться с поверхностным антигеном на клетках-мишенях и ii) взаимодействовать с другими полипептидными компонентами интактного комплекса TCR, как правило, когда они совместно расположены внутри или на поверхности Т-клетки.

[100] Термин «стимуляция» относится к первичному ответу, индуцированному связыванием стимулирующего домена или стимулирующей молекулы (*например*, комплекс TCR/CD3) с их распознаваемым лигандом, опосредуя, таким образом, событие передачи сигналов, такое как, помимо прочего, передача сигналов через комплекс TCR/CD3. Стимуляция может опосредовать измененную экспрессию определенных молекул и/или реорганизацию цитоскелетных структур и т. п.

[101] Термин «стимулирующая молекула» или «стимулирующий домен» относится к молекуле или ее части, экспрессируемой Т-клеткой, которая обеспечивает последовательности первичной цитоплазматической сигнализации, которые регулируют первичную активацию комплекса TCR стимулирующим путем для по меньшей мере некоторого аспекта сигнального пути Т-клетки. В одном аспекте первичный сигнал инициируется посредством, например, связывания комплекса TCR/CD3 с молекулой MHC, загруженной пептидом, что приводит к опосредованию Т-клеточного ответа, включая, помимо прочего, пролиферацию, активацию, дифференцировку и т. п. Последовательность первичной цитоплазматической

сигнализации (также называемая «домен первичной сигнализации»), которая действует стимулирующим путем, может содержать мотив сигнализации, который известен как иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив или «ITAM». К примерам последовательности первичной цитоплазматической сигнализации, содержащей ITAM, для конкретного применения в настоящем изобретении относятся, помимо прочего, производные от TCR дзета, FcR гамма, FcR бета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD5, CD22, CD79a, CD79b, CD278 (также известный как «ICOS») и CD66d.

[102] Термин «антигенпрезентирующая клетка» или «APC» относится к клетке иммунной системы, такой как вспомогательная клетка (*например*, B-клетка, дендритная клетка и т. п.), которая демонстрирует чужеродный антиген, входящий в состав основных комплексов гистосовместимости (MHC), на ее поверхности. Т-клетки могут распознавать эти комплексы с помощью своих Т-клеточных рецепторов (TCR). APC процессируют антигены и презентуют их Т-клеткам.

[103] «Молекулы главного комплекса гистосовместимости» (MHC) обычно связываются TCR как часть комплекса пептид:MHC. Молекула MHC может быть молекулой MHC класса I или II. Комплекс может находиться на поверхности антигенпрезентирующей клетки, такой как дендритная клетка или B-клетка, или любой другой клетки, включая раковые клетки, или он может быть иммобилизован, например, путем нанесения покрытия на шарик или планшет.

[104] Система лейкоцитарных антигенов человека (HLA) - это название генного комплекса, который кодирует главный комплекс гистосовместимости (MHC) у человека и включает антигены класса I HLA (A, B и C) и антигены класса II HLA (DP, DQ и DR.). Аллели A, B и C HLA представляют пептиды, полученные в основном из внутриклеточных белков, например, белков, экспрессируемых внутри клетки.

[105] Во время развития Т-клеток *in vivo,* Т-клетки проходят этап положительной селекции, чтобы гарантировать распознавание собственных MHC, за которым следует отрицательный этап, чтобы удалить Т-клетки, которые слишком сильно связываются с MHC, которые представляют аутоантигены. Как следствие, определенные Т-клетки и экспрессируемые ими TCR будут распознавать только пептиды, представленные определенными типами молекул MHC, то есть те, которые кодируются определенными аллелями HLA. Это известно как ограничение HLA.

[106] Одним из представляющих интерес аллелей HLA является HLA-A*0201, который экспрессируется у подавляющего большинства (> 50%) популяции европеоидной расы. Соответственно, TCR, которые связывают пептиды WT1, представленные MHC, кодируемыми HLA-A*0201 (т.е. ограничены HLA-A*0201), являются предпочтительными, поскольку иммунотерапия с использованием таких TCR будет подходящей для лечения большой части популяции европеоидной расы.

[107] Другими представляющими интерес аллелями HLA-A являются HLA-A*0101, HLA-A*2402 и HLA-A*0301.

[108] Представляющими интерес широко экспрессируемыми аллелями HLA-B являются HLA-B*3501, HLA-B*0702 и HLA-B*3502.

[109] Как используется в данном документе, термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к внутриклеточной части молекулы. Внутриклеточный сигнальный домен генерирует сигнал, который вызывает иммунную эффекторную функцию клетки, содержащей TFP, *например*, модифицированной Т-Т-клетки. К примерам иммунной эффекторной функции, *например*, в модифицированной Т-Т-клетке, относится цитолитическая активность и активность хелперных Т-клеток, включая секрецию цитокинов. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен может содержать домен первичной внутриклеточной сигнализации. К примерам доменов первичной внутриклеточной сигнализации относятся

домены, полученные от молекул, которые отвечают за первичную стимуляцию или стимуляцию, зависящую от антигена. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен может содержать костимулирующий внутриклеточный домен. К примерам костимулирующих внутриклеточных сигнальных доменов относятся домены, полученные из молекул, которые отвечают за костимулирующие сигналы или стимуляцию, зависящую от антигена.

[110] Домен первичной внутриклеточной сигнализации может содержать ITAM («иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив»). К примерам последовательностей первичной цитоплазматической сигнализации, содержащих ITAM, относятся, помимо прочего, производные CD3 дзета, FcR гамма, FcR бета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD5, CD22, CD79a, CD79b и CD66d DAP10 и DAP12.

[111] Термин «костимулирующая молекула» относится к распознаваемому партнеру по связыванию на Т-клетке, который специфически связывается с костимулирующим лигандом, опосредуя, таким образом, костимулирующий ответ Т-клетки, такой как, помимо прочего, пролиферация. Костимулирующие молекулы являются молекулами клеточной поверхности, отличными от рецепторов антигенов или их лигандов, которые необходимы для эффективного иммунного ответа. Костимулирующие молекулы включают, помимо прочего, молекулу MHC класса 1, BTLA и рецептор к Толл-лигандам, а также OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18) и 4-1BB (CD137). Костимулирующий внутриклеточный сигнальный домен может представлять собой внутриклеточную часть костимулирующей молекулы. Костимулирующая молекула может быть представлена в следующих семействах белков: Рецепторные белки TNF, иммуноглобулиноподобные белки, рецепторы к цитокинам, интегрины, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM) и активирующие рецепторы NK-клеток. К примерам подобных молекул относится CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, связанный с функцией лимфоцитов антиген-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83 и т. п. Внутриклеточный сигнальный домен может содержать всю внутриклеточную часть или весь нативный внутриклеточный сигнальный домен молекулы, из которой он был получен, или его функциональный фрагмент. Термин «4-1BB» относится к члену суперсемейства TNFR с аминокислотной последовательностью, предоставленной под учетным номером GenBank AAA62478.2, или эквивалентным остаткам отличных от человека видов, *например*, мышей, грызунов, мартышковых, человекообразных обезьян и т. п.; а «костимулирующий домен 4-1BB» определяется как аминокислотные остатки 214–255 учетного номера GenBank AAA62478.2 или эквивалентные остатки отличных от человека видов, *например*, мышей, грызунов, мартышковых, человекообразных обезьян и т. п.

[112] Как используется в данном документе, термин «антитело» относится к белковым или полипептидным последовательностям, полученным из молекулы иммуноглобулина, которая специфически связывается с антигеном. Антитела могут представлять собой интактные иммуноглобулины поликлонального или моноклонального происхождения или их фрагменты и могут быть получены из естественных или рекомбинантных источников.

[113] Термины «фрагмент антитела» относятся к по меньшей мере одной части антитела или его рекомбинантным вариантам, которые содержат антигенсвязывающий домен, т. е. антигенную определяющую вариабельную область интактного антитела, которого будет достаточно для обеспечения распознавания и специфического связывания фрагмента антитела с мишенью, такой как антиген и его определенный эпитоп. К примерам фрагментов антител относятся, помимо прочего, Fab-, Fab'-, $F(ab')_2$- и Fv-фрагменты, одноцепочечные (sc) Fv-фрагменты антител («scFv»), линейные антитела, однодоменные антитела, такие как

sdAb (V_L либо V_H), верблюжьи домены V_{HH} и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[114] Термин «scFv» относится к гибридному белку, содержащему по меньшей мере один фрагмент антитела, содержащий вариабельный участок легкой цепи, и по меньшей мере один фрагмент антитела, содержащий вариабельный участок тяжелой цепи, причем вариабельные участки легкой и тяжелой цепи непрерывно соединены посредством короткого гибкого полипептидного линкера и способны быть экспрессированы как одна полипептидная цепь, и причем scFv сохраняет специфичность интактного антитела, из которого он был получен.

[115] «Вариабельная область тяжелой цепи» или «V_H» в отношении антитела относится к фрагменту тяжелой цепи, который содержит три CDR, перемежающих фланкирующие участки, известные как каркасные области, эти каркасные области, как правило, более высоко консервативные, чем CDR, и образуют каркас для поддержки CDR. Верблюжий домен «V_HH» представляет собой тяжелую цепь, содержащую единственный вариабельный домен антитела.

[116] Как используется в данном документе, если не указано иное, scFv может иметь вариабельные участки V_L и V_H в любом порядке, *например*, по отношению к N-терминальным или C-терминальным концам полипептида scFv может содержать V_L-линкер-V_H или VH-линкер-VL.

[117] Часть композиции TFP по настоящему изобретению, содержащая антитело или фрагмент этого антитела, может существовать в различных формах, где антигенсвязывающий домен экспрессируется как часть непрерывной полипептидной цепи, включая, например, фрагмент однодоменного антитела (sdAb), одноцепочечное антитело (scFv), полученное из мышиного, гуманизированного или человеческого антитела (Harlow et al., 1999, In: Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.; Harlow et al., 1989, In: Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, N.Y.; Houston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Bird et al., 1988, Science 242:423-426). В одном аспекте антигенсвязывающий домен композиции TFP по настоящему изобретению содержит фрагмент антитела. В дополнительном аспекте TFP содержит фрагмент антитела, который содержит scFv или sdAb.

[118] Термин «рекомбинантное антитело» относится к антителу, которое получают с применением технологии рекомбинантной ДНК, такому как, например, антитело, экспрессируемое бактериофагом или экспрессирующей системой дрожжей. Термин также следует воспринимать как обозначающий антитело, которое было получено путем синтеза молекулы ДНК, кодирующей антитело, и которая экспрессирует белок антитела, или аминокислотной последовательности, определяющей антитело, причем ДНК или аминокислотная последовательность были получены с применением технологии рекомбинантной ДНК или аминокислотной последовательности, которая является доступной и хорошо известной в данной области техники.

[119] Термин «антиген» или «Ag» относится к молекуле, которая способна специфически связываться антителом или которая провоцирует иммунный ответ каким-либо другим образом. Такой иммунный ответ может предполагать или выработку антител, или активацию специфичных иммуно-компетентных клеток, или и то, и другое.

[120] Специалисту в данной области техники будет понятно, что любая макромолекула, включая практически все белки или пептиды, может служить в качестве антигена. Более того, антигены могут быть получены из рекомбинантной или геномной ДНК. Специалисту в данной области техники будет понятно, что любая ДНК, которая содержит нуклеотидную последовательность или часть нуклеотидной последовательности, кодирующую белок, который вызывает иммунный ответ, таким образом кодирует

«антиген» в том значении, в котором этот термин используется в данном документе. Более того, специалисту в данной области техники будет понятно, что антиген не обязательно должен кодироваться исключительно полноразмерной нуклеотидной последовательностью гена. Очевидно, что настоящее изобретение включает в себя, помимо прочего, использование частей нуклеотидных последовательностей более одного гена, и что эти нуклеотидные последовательности располагаются в различных комбинациях для того, чтобы кодировать полипептиды, которые вызывают желаемый иммунный ответ. Более того, специалисту в данной области техники будет понятно, что антиген совсем не обязательно должен кодироваться «геном». Очевидно, что антиген может быть образован путем синтеза, или может быть получен из биологического образца, или может представлять собой макромолекулу, помимо полипептида. Подобный биологический образец может включать в себя, помимо прочего, образец тканей, образец опухоли, клетку или жидкость с другими биологическими компонентами.

[121] Как используется в данном документе, «CD19» относится к белку кластера дифференцировки 19, который является антигенной детерминантой, обнаруживаемой на клетках-предшественниках В-клеточного лейкоза, других злокачественных В-клетках и большинстве клеток нормальной В-клеточной линии дифференцировки.

[122] Как используется в данном документе, термин «BCMA» относится к антигену созревания В-клеток, также известному как член 17 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF17), а белок кластера дифференцировки 269 (CD269) представляет собой белок, который у людей кодируется геном TNFRSF17. TNFRSF17 представляет собой рецептор клеточной поверхности суперсемейства рецепторов TNF, который распознает фактор активации В-клеток (BAFF) (см., *например*, Laabi et al., EMBO 11 (11): 3897-904 (1992). Этот рецептор экспрессируется в зрелых В-лимфоцитах и может быть важным для развития В-клеток и аутоиммунного ответа.

[123] Используемый в данном документе термин «CD16» (также известный как FcγRIII) относится к молекуле кластера дифференцировки, обнаруживаемой на поверхности натуральных клеток-киллеров, нейтрофильных полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и макрофагов. CD16 был идентифицирован как Fc-рецепторы FcγRIIIa (CD16a) и FcγRIIIb (CD16b), которые участвуют в передаче сигнала. CD16 представляет собой молекулу суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF), задействованной в антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

[124] «NKG2D» в контексте настоящего документа относится к трансмембранному белку, принадлежащему к семейству CD94/NKG2 лектин-подобных рецепторов С-типа. У человека NKG2D экспрессируется NK-клетками, γδ Т-клетками и CD8+ αβ Т-клетками. NKG2D распознает индуцированные собственные белки из семейств MIC и RAET1/ULBP, которые появляются на поверхности подвергнутых стрессу, злокачественно трансформированных и инфицированных клеток.

[125] Мезотелин (MSLN) относится к антигену дифференцировки опухоли, который обычно присутствует в мезотелиальных клетках, выстилающих плевру, брюшину и перикард. Мезотелин сверхэкспрессируется в нескольких опухолях человека, включая мезотелиому, аденокарциному яичников и поджелудочной железы.

[126] Трансмембранный рецептор тирозин-протеинкиназы ROR1, также известный как нейротрофическая тирозинкиназа, связанная с рецептором 1 (NTRKR1), является членом семейства орфанных рецепторов типа рецепторной тирозинкиназы (ROR). Он играет роль в метастазировании рака.

[127] Термин «MUC16», также известный как «муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью» или «опухолевый маркер CA125, связанный с раком яичников», представляет собой связанный с мембраной муцин, который содержит внеклеточный домен на своем амино-конце, большой тандемный повторяющийся

домен, и трансмембранный домен с коротким цитоплазматическим доменом. Продукты этого гена использовались в качестве маркера для различных видов рака, при этом более высокие уровни экспрессии связаны с худшими результатами.

[128] Термин «CD22», также известный как Ig-подобный лектин 2, связывающий сиаловую кислоту, SIGLEC-2, поверхностный антиген Т-клеток leu-14 и рецептор CD22 В-клеток, представляет собой белок, который опосредует взаимодействия В-клетка/В-клетка, и считается, что он участвует в локализации В-клеток в лимфоидных тканях и связан с заболеваниями, включая резистентную гематологическую злокачественную опухоль и волосатоклеточный лейкоз. Полностью человеческое моноклональное антитело против CD22 («M971»), подходящее для использования с раскрытыми в данном документе способами, описано, например, в Xiao et al., MAbs. 2009 May-Jun; 1(3): 297–303.

[129] Белок программируемой клеточной гибели 1, также известный как «PD-1» и CD279 (кластер дифференцировки 279), представляет собой белок на поверхности клеток, который играет роль в регуляции реакции иммунной системы на клетки человеческого организма путем снижения работы иммунной системы и развития самотолерантности за счет подавления воспалительной активности Т-клеток. Это предотвращает развитие аутоиммунных заболеваний, но также может предотвратить уничтожение иммунной системой раковых клеток. PD-1 является контрольной точкой иммунитета и защищает от аутоиммунитета с помощью двух механизмов. Во-первых, он способствует апоптозу (программируемой гибели клеток) антигенспецифических Т-клеток в лимфатических узлах. Во-вторых, он снижает апоптоз в регуляторных Т-клетках (противовоспалительных, супрессорных Т-клетках). PD-1 представляет собой рецептор клеточной поверхности, который принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и экспрессируется на Т-клетках и про-В-клетках. PD-1 связывает два лиганда, PD-L1 и PD-L2.

[130] Лиганд программируемой гибели 1 («PD-L1») представляет собой трансмембранный белок типа 1 с молекулярной массой 40 кДа, который, как предполагается, играет важную роль в подавлении адаптивной иммунной системы во время определенных событий, таких как беременность, тканевые аллотрансплантаты, аутоиммунные заболевания и другие болезненные состояния, такие как гепатит. Обычно адаптивная иммунная система реагирует на антигены, ассоциированные с активацией иммунной системы, экзогенными или эндогенными сигналами опасности. В свою очередь, происходит клональная экспансия антигенспецифических CD8+ Т-клеток и/или CD4+ хелперных клеток. Связывание PD-L1 с молекулой ингибиторной контрольной точки PD-1 передает сигнал ингибирования, основанный на взаимодействии с фосфатазами (SHP-1 или SHP-2) посредством иммунорецепторного тирозинового мотива переключения (ITSM). Это снижает пролиферацию антигенспецифических Т-клеток в лимфатических узлах, одновременно снижая апоптоз в регуляторных Т-клетках (противовоспалительных, супрессорных Т-клетках), что дополнительно опосредовано снижением регуляции гена Bcl-2.

[131] Гены «CD79α» и «CD79β» кодируют белки, которые составляют рецептор антигена В-лимфоцитов, мультимерный комплекс, который включает антигенспецифический компонент, поверхностный иммуноглобулин (Ig). Поверхностный Ig нековалентно связывается с двумя другими белками, Ig-альфа и Ig-бета (кодируемыми CD79α и его паралогом CD79β, соответственно), которые необходимы для экспрессии и функции рецептора В-клеточного антигена. Нарушение функции этого комплекса может привести, например, к хроническим лимфоцитарным В-клеточным лейкозам человека.

[132] Фактор активации В-клеток, или BAFF, представляет собой цитокин, который принадлежит к семейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF). Этот цитокин является лигандом рецепторов TNFRSF13B/TACI, TNFRSF17/BCMA и TNFRSF13C/BAFF-R. Этот цитокин экспрессируется в клетках В-

клеточной линии дифференцировки и действует как мощный активатор В-клеток. Также было показано, что он играет важную роль в пролиферации и дифференцировке В-клеток.

[133] Термин «противоопухолевый эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться различными способами, включая, помимо прочего, *например*, уменьшение объема опухоли, уменьшение количества опухолевых клеток, уменьшение количества метастаз, увеличение вероятной продолжительности жизни, снижение пролиферации опухолевых клеток, снижение выживаемости опухолевых клеток или облегчение различных физиологических симптомов, связанных с раковым состоянием. «Противоопухолевый эффект» также может проявляться в способности пептидов, полинуклеотидов, клеток и антител по настоящему изобретению в первую очередь предотвращать появление опухоли.

[134] Термин «аутологический» относится к любому материалу, полученному от того же индивида, которому впоследствии он будет вводиться.

[135] Термин «генетически отличающийся» или, альтернативно, «аллогенный» относится к любому материалу, полученному от другого животного того же вида или другого пациента, отличных от того индивида, которому будет вводиться материал. Считается, что два или более индивидов являются аллогенными по отношению друг к другу, когда гены в одном или более локусов не являются идентичными. В некоторых аспектах аллогенный материал, полученный от индивидов одного и того же вида, может достаточно отличаться генетически для антигенного взаимодействия.

[136] Термин «ксеногенный» относится к трансплантату, полученному от животного другого вида.

[137] Термин «рак» относится к заболеванию, которое характеризуется быстрым и неконтролируемым ростом аберрантных клеток. Раковые клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части тела. Примеры различных раковых заболеваний описаны в данном документе, к ним относится, помимо прочего, рак молочных желез, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак кожи, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак почек, рак печени, рак головного мозга, лимфома, лейкоз, рак легкого и т. п.

[138] Термин «кодирующий» относится к присущему свойству конкретных последовательностей нуклеотидов в полинуклеотиде, таком как ген, кДНК или мРНК, служить в качестве матриц для синтеза других полимеров и макромолекул в биологических процессах, имеющих или определенную последовательность нуклеотидов (*например*, рРНК, тРНК и мРНК), или определенную последовательность аминокислот, а также к биологическим свойствам, полученным в результате этого. Таким образом, ген, кДНК или РНК кодируют белок, если в результате транскрипции и трансляции мРНК, соответствующей этому гену, вырабатывается белок в клетке или другой биологической системе. Как кодирующая цепь, нуклеотидная последовательность которой идентична последовательности мРНК и обычно предоставляется в перечнях последовательностей, так и некодирующая цепь, используемая в качестве матрицы для транскрипции гена или кДНК, могут рассматриваться как кодирующие белок или другой продукт этого гена или кДНК.

[139] Если не указано иное, «нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность» включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность. Фраза «нуклеотидная последовательность, которая кодирует белок или РНК» также может включать в себя интроны в той мере, что нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, может в некоторых версиях содержать один или более интронов.

[140] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к количеству соединения, состава, материала или композиции, как описано в данном документе, эффективному для достижения конкретного биологического или терапевтического результата.

[141] Термин «эндогенный» относится к любому материалу, полученному от организма, клетки, ткани или системы либо произведенному внутри них.

[142] Термин «экзогенный» относится к любому материалу, введенному из организма, клетки, ткани или системы либо произведенному за их пределами.

[143] Термин «экспрессия» относится к транскрипции и/или трансляции конкретной нуклеотидной последовательности, управляемой промотором.

[144] Термин «функциональное нарушение» относится к физическому или биохимическому изменению конкретной (например, целевой) нуклеиновой кислоты (например, гена, транскрипта РНК, белка, кодируемого ею), которое предотвращает ее нормальную экспрессию и/или поведение в клетке. В одном варианте осуществления функциональное нарушение относится к модификации гена с помощью метода редактирования генов. В одном варианте осуществления функциональное нарушение предотвращает экспрессию целевого гена (например, эндогенного гена).

[145] Термин «вектор переноса» относится к композиции вещества, которая содержит выделенную нуклеиновую кислоту и которая может использоваться для доставки выделенной нуклеиновой кислоты внутрь клетки. Многочисленные векторы известны в данной области техники, включая, помимо прочего, линейные полинуклеотиды, полинуклеотиды, связанные с ионными или амфифильными соединениями, плазмиды и вирусы. Таким образом, термин «вектор переноса» включает в себя способную к автономной репликации плазмиду или вирус. Термин также следует воспринимать как такой, который дополнительно включает в себя неплазмидные и невирусные соединения, которые способствуют переносу нуклеиновой кислоты в клетки, такие как, например, полилизиновое соединение, липосома и т. п. К примерам вирусных векторов переноса относятся, помимо прочего, аденовирусные векторы, векторы адено-ассоциированного вируса, ретровирусные векторы, лентивирусные векторы и т. п.

[146] Термин «вектор экспрессии» относится к вектору, содержащему рекомбинантный полинуклеотид, который содержит регулирующие экспрессию последовательности, функционально соединенные с нуклеотидной последовательностью, которая подлежит экспрессии. Вектор экспрессии содержит достаточно цис-действующих элементов для экспрессии; другие элементы для экспрессии могут быть обеспечены клеткой-хозяином или в *in vitro* системе экспрессии. Векторы экспрессии включают в себя все известные в данной области техники векторы, включая космиды, плазмиды (*например*, «голые» или содержащиеся в липосомах) и вирусы (*например*, лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы и адено-ассоциированные вирусы), которые содержат рекомбинантный полинуклеотид.

[147] Термин «лентивирус» относится к роду семейства *Retroviridae*. Лентивирусы являются уникальными среди ретровирусов благодаря способности инфицировать неделящиеся клетки; они могут доставлять значительное количество генетической информации в ДНК клетки-хозяина, таким образом, они являются одним из наиболее эффективных вариантов вектора доставки генов. ВИЧ, вирус иммунодефицита обезьян, вирус кошачьего иммунодефицита являются примерами лентивирусов.

[148] Термин «лентивирусный вектор» относится к вектору, полученному из по меньшей мере части лентивирусного генома, включая, в особенности, самоинактивирующий лентивирусный вектор, как предлагается у Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009). К другим примерам лентивирусных векторов,

которые могут использоваться в клинической практике, относится, помимо прочего, *например*, технология доставки генов LENTIVECTOR™ от компании Oxford BioMedica, система векторов LENTIMAX™ от компании Lentigen и т. п. Неклинические типы лентивирусных векторов также доступны и известны специалисту в данной области техники.

[149] Термин «гомологичный» или «идентичность» относится к идентичности последовательности субъединицы между двумя полимерными молекулами, *например*, между двумя молекулами нуклеиновой кислоты, такими как две молекулы ДНК или две молекулы РНК, или между двумя полипептидными молекулами. Когда положение субъединицы в обеих молекулах занимает одна и та же мономерная субъединица, *например*, если положение в каждой из двух молекул ДНК занимает аденин, в таком случае они являются гомологичными или идентичными в этом положении. Гомология между двумя последовательностями прямо пропорциональна количеству совпадающих или гомологичных положений; *например*, если половина (*например*, пять положений в полимере длиной десять субъединиц) положений в двух последовательностях будет гомологичной, две последовательности являются на 50% гомологичными; если 90% положений (*например*, 9 из 10) будут совпадать или будут гомологичными, две последовательности являются на 90% гомологичными.

[150] «Гуманизированные» формы антител нечеловеческого происхождения (*например*, мышиные) представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', $F(ab')_2$ или другие антигенсвязывающие последовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения. В большинстве случаев гуманизированные антитела и фрагменты антител представляют собой иммуноглобулины человека (антитело-реципиент или фрагмент антитела), в которых остатки определяющей комплементарность области (CDR) реципиента замещены остатками CDR видов, отличных от человека (антитело-донор), таких как мышь, крыса или кролик, обладающими желаемой специфичностью, аффинностью и эффективностью. В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Более того, гуманизированное антитело/фрагмент антитела может содержать остатки, которые не обнаружены ни в реципиентном антителе, ни в импортированной CDR или каркасных последовательностях. Данные модификации могут дополнительно улучшать и оптимизировать эффективности антител или фрагментов антител. В целом, гуманизированное антитело или фрагмент антитела будут содержать практически все из по меньшей мере одного, а обычно двух вариабельных доменов, в которых все или практически все области CDR соответствуют таким областям иммуноглобулина нечеловеческого происхождения, а все или значительная часть областей FR являются областями последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело или фрагмент антитела также могут содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, из иммуноглобулина человека. Для получения дополнительной информации см. Jones et al., Nature, 321: 522-525, 1986; Reichmann et al., Nature, 332: 323-329, 1988; Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596, 1992.

[151] «Человеческий» или «полностью человеческий» относится к иммуноглобулину, такому как антитело или фрагмент антитела, где вся молекула будет человеческого происхождения или будет состоять из аминокислотной последовательности, идентичной человеческой форме антитела или иммуноглобулина.

[152] Термин «выделенный» означает измененный или удаленный из естественного состояния. Например, нуклеиновая кислота или пептид, естественно присутствующие в живом существе, не являются «выделенными», однако эта же нуклеиновая кислота или пептид, частично или полностью отделенные от

сосуществующих материалов в естественном состоянии, будут «выделенными». Выделенная нуклеиновая кислота или белок могут существовать в по существу очищенной форме или могут существовать в чужеродной среде, такой как, например, клетка-хозяин.

[153] В контексте настоящего раскрытия для часто встречающихся оснований нуклеиновых кислот используются следующие сокращения. «A» относится к аденозину, «C» относится к цитозину, «G» относится к гуанозину, «T» относится к тимидину, а «U» относится к уридину.

[154] Термин «консервативные модификации в последовательностях» относится к аминокислотным модификациям, которые в значительной степени не влияют и не изменяют характеристики связывания антитела или фрагмента антитела, содержащего аминокислотную последовательность. Такие консервативные модификации включают в себя аминокислотные замещения, вставки и делеции. Модификации могут быть внесены в антитело или фрагмент антитела по настоящему изобретению с помощью стандартных способов, известных в данной области техники, таких как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные аминокислотные замещения — это такие замещения, в которых аминокислотный остаток замещают аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, были определены в данной области техники. Эти семейства включают в себя аминокислоты с основными боковыми цепями (*например*, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (*например*, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (*например*, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (*например*, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (*например*, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (*например*, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Таким образом, один или более аминокислотных остатков в пределах TFP по настоящему изобретению могут быть замещены другими аминокислотными остатками из одного и того же семейства боковых цепей, а измененный TFP может быть протестирован с помощью функциональных анализов, описанных в данном документе.

[155] Термин «функционально соединенный» или «транскрипционный контроль» относится к функциональной связи между регуляторной последовательностью и гетерологичной нуклеотидной последовательностью, которая приводит к экспрессии последней. Например, первая последовательность нуклеиновой кислоты является функционально соединенной со второй последовательностью нуклеиновой кислоты, когда первая последовательность нуклеиновой кислоты попадает в функциональную взаимосвязь со второй последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, промотор является функционально соединенным с кодирующей последовательностью, если промотор влияет на транскрипцию или экспрессию кодирующей последовательности. Функционально соединенные последовательности ДНК могут быть смежными друг с другом и, *например*, если необходимо соединить две кодирующие белок области, находиться в одной и той же рамке считывания.

[156] Термин «парентеральное» введение иммуногенной композиции включает в себя, *например*, подкожную (п/к), внутривенную (в/в), внутримышечную (в/м) или внутригрудинную инъекцию, внутриопухолевое введение или методы инфузии.

[157] Термин «нуклеиновая кислота» или «полинуклеотид» относится к дезоксирибонуклеиновым кислотам (ДНК) или рибонуклеиновым кислотам (РНК) и их полимерам в одно- или двухцепочечной форме. При отсутствии специальных ограничений данный термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги природных нуклеотидов, обладающие свойствами связывания, аналогичными свойствам

эталонной нуклеиновой кислоты, и метаболизирующиеся аналогично нуклеотидам природного происхождения. Если не указано иное, то конкретная последовательность нуклеиновых кислот также неявно включает в себя их консервативно модифицированные варианты (*например,* вырожденные замещения кодонов), аллели, ортологи, ОНП (однонуклеотидный полиморфизм) и комплементарные последовательности, а также последовательность, указанную явно. В частности, замены вырожденных кодонов могут быть достигнуты путем создания последовательностей, в которых третье положение одного или более выбранных (или всех) кодонов заменено остатками смешанного основания и/или дезоксиинозина (Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); и Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91–98 (1994)).

[158] Термины «пептид», «полипептид» и «белок» используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, содержащему аминокислотные остатки, ковалентно связанные пептидными связями. Белок или пептид должен содержать по меньшей мере две аминокислоты и не ограничивается максимальным количеством аминокислот, которые может содержать последовательность белка или пептида. Полипептиды включают в себя любой пептид или белок, содержащий две или более аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями. Как используется в данном документе, этот термин относится как к коротким цепям, которые в данной области техники также часто называются пептидами, олигопептидами и олигомерами, например, так и к более длинным цепям, которые в данной области техники обычно называются белками, которых существует множество типов. К «полипептидам» относятся, например, биологически активные фрагменты, по существу гомологичные полипептиды, олигопептиды, гомодимеры, гетеродимеры, варианты полипептидов, модифицированные полипептиды, производные, аналоги, слитые белки, среди прочих. Полипептид включает в себя природный пептид, рекомбинантный пептид или их комбинацию.

[159] Термин «промотор» относится к последовательности ДНК, распознаваемой клеточным аппаратом транскрипции или введенным синтетическим аппаратом, необходимыми для инициации специфической транскрипции полинуклеотидной последовательности.

[160] Термин «промоторная/регуляторная последовательность» относится к последовательности нуклеиновой кислоты, которая необходима для экспрессии продукта гена, функционально соединенного с промоторной/регуляторной последовательностью. В некоторых случаях эта последовательность может являться коровой промоторной последовательностью, а в других случаях эта последовательность может также включать в себя энхансерную последовательность и другие регуляторные элементы, которые необходимы для экспрессии продукта гена. Промоторная/регуляторная последовательность может, например, быть такой, которая экспрессирует продукт гена тканеспецифическим способом.

[161] Термин «конститутивный» промотор относится к нуклеотидной последовательности, которая, если она функционально соединена с полинуклеотидом, кодирующим или определяющим продукт гена, вызывает выработку продукта гена в клетке при большинстве или всех физиологических условиях клетки.

[162] Термин «индуцибельный» промотор относится к нуклеотидной последовательности, которая, если она функционально соединена с полинуклеотидом, кодирующим или определяющим продукт гена, вызывает выработку продукта гена в клетке по существу только тогда, когда в клетке присутствует индуктор, который соответствует этому промотору.

[163] Термин «тканеспецифический» промотор относится к нуклеотидной последовательности, которая, если она функционально соединена с полинуклеотидом, кодирующим ген или определяющимся геном, вызывает выработку продукта гена в клетке по существу только в том случае, если клетка представляет собой клетку такого типа ткани, который соответствует промотору.

[164] Термины «линкер» и «гибкий полипептидный линкер», употребляемые в контексте scFv, относятся к пептидному линкеру, который состоит из аминокислот, таких как глициновые и/или сериновые остатки, используемые отдельно или в комбинации, для соединения вместе вариабельного участка тяжелой цепи и вариабельного участка легкой цепи. В одном варианте осуществления гибкий полипептидный линкер представляет собой линкер Gly/Ser и содержит аминокислотную последовательность $(Gly\text{-}Gly\text{-}Gly\text{-}Ser)_n$, где n — это положительное целое число, которое равняется или больше 1. Например, n=1, n=2, n=3, n=4, n=5, n=6, n=7, n=8, n=9 и n=10. В одном варианте осуществления гибкий полипептидный линкер включает в себя, помимо прочего, $(Gly_4Ser)_4$ или $(Gly_4Ser)_3$. В другом варианте осуществления линкеры включают в себя множество повторов (Gly_2Ser), (GlySer) или (Gly_3Ser). В объем настоящего изобретения также включены линкеры, описанные в WO2012/138475 (включен в настоящий документ посредством ссылки). В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 2 до 5. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 3.

[165] Как используется в данном документе, 5'-кэп (также называемый кэп РНК, кэп РНК 7-метилгуанозин или кэп РНК m7G) представляет собой модифицированный гуаниновый нуклеотид, который добавили в «переднюю часть» или к 5'-концу эукариотической матричной РНК вскоре после начала транскрипции. 5'-кэп состоит из концевой группы, которая связана с первым транскрибированным нуклеотидом. Его присутствие является критическим для распознавания рибосомой и защиты от РНКаз. Добавление кэпа связано с транскрипцией и происходит сотранскрипционно таким образом, что одно влияет на другое. Вскоре после начала транскрипции 5'-конец синтезируемой мРНК связывается с синтезирующим кэп комплексом, связанным с РНК-полимеразой. Этот ферментный комплекс катализирует химические реакции, необходимые для кэпирования мРНК. Синтез протекает как многоступенчатая биохимическая реакция. Кэпирующий фрагмент может быть модифицирован для модуляции функциональности мРНК, такой как ее стабильность или эффективность трансляции.

[166] Как используется в данном документе, термин «транскрибированная *in vitro* РНК» относится к РНК, предпочтительно мРНК, которая была синтезирована *in vitro*. В целом, транскрибированную *in vitro* РНК получают из *in vitro* транскрипционного вектора. *In vitro* транскрипционный вектор содержит матрицу, которая используется для получения транскрибированной *in vitro* РНК.

[167] Как используется в данном документе, «poly(A)» представляет собой серию аденозинов, присоединенных путем полиаденилирования к мРНК. В предпочтительном варианте осуществления конструкции для временной экспрессии поли(А) находится между 50 и 5000, предпочтительно более чем 64, более предпочтительно более чем 100, наиболее предпочтительно более чем 300 или 400. Последовательности поли(А) могут быть модифицированы химически или ферментативно для модуляции функциональности мРНК, такой как локализация, стабильность или эффективность трансляции.

[168] Используемый в данном документе термин «полиаденилирование» относится к ковалентной связи полиаденилового фрагмента или его модифицированного варианта с молекулой матричной РНК. У эукариот большинство молекул матричной РНК (мРНК) являются полиаденилированными на 3'-конце. 3'-поли(А)-хвост представляет собой длинную последовательность адениновых нуклеотидов (часто несколько сотен), добавленных к пре-мРНК посредством действия фермента полиаденилат-полимеразы. У высших эукариот поли(А)-хвост добавляют на транскрипты, которые содержат конкретную последовательность, сигнал полиаденилирования. Поли(А)-хвост и связанный с ним белок способствуют защите мРНК от деградации экзонуклеазами. Полиаденилирование также является важным для терминации транскрипции, экспорта мРНК из ядра и трансляции. Полиаденилирование происходит в ядре непосредственно после транскрипции ДНК в

РНК, однако может дополнительно происходить позже в цитоплазме. После окончания транскрипции цепь мРНК расщепляется действием комплекса эндонуклеазы, связанного с РНК-полимеразой. Участок расщепления, как правило, характеризуется присутствием последовательности оснований AAUAAA возле участка расщепления. После расщепления мРНК аденозиновые остатки добавляют к свободному 3'-концу на участке расщепления.

[169] Как используется в данном документе, «временный» относится к экспрессии неинтегрированного трансгена в течение периода времени, выраженного в часах, днях или неделях, причем период времени экспрессии меньше, чем период времени для экспрессии гена, интегрированного в геном или содержащегося в стабильном репликоне плазмиды в клетке-хозяине.

[170] Термин «путь передачи сигнала» относится к биохимической взаимосвязи между различными молекулами передачи сигналов, которые играют роль в передаче сигнала от одной части клетки к другой части клетки. Фраза «рецептор клеточной поверхности» включает в себя молекулы и комплексы молекул, способные принимать сигнал и передавать его через мембрану клетки.

[171] Термин «субъект» предназначен для включения в себя живых организмов, у которых может быть вызван иммунный ответ (*например*, млекопитающие, человек).

[172] Термин «по существу очищенная» клетка относится к клетке, которая практически не содержит другие типы клеток. По существу очищенная клетка также относится к клетке, которая была отделена от других типов клеток, с которыми она обычно связана в своем естественном состоянии. В некоторых случаях популяция по существу очищенных клеток относится к гомогенной популяции клеток. В других случаях этот термин относится просто к клеткам, которые были отделены от клеток, с которыми они естественным образом связаны в своем естественном состоянии. В некоторых аспектах эти клетки культивируются *in vitro*. В других аспектах эти клетки не культивируются *in vitro*.

[173] Как используется в данном документе, термин «терапевтический» означает лечение. Терапевтический эффект достигается путем уменьшения, подавления, ремиссии или устранения болезненного состояния.

[174] Как используется в данном документе, термин «профилактика» означает предотвращение заболевания или болезненного состояния либо их профилактическое лечение.

[175] В контексте настоящего раскрытия «опухолевый антиген», или «антиген гиперпролиферативного заболевания», или «антиген, связанный с гиперпролиферативным заболеванием» относится к антигенам, которые характерны для конкретных гиперпролиферативных заболеваний. В определенных аспектах антигены гиперпролиферативного заболевания по настоящему изобретению происходят от рака, включая, помимо прочего, первичную или метастатическую меланому, тимому, лимфому, саркому, рак легкого, рак печени, НХЛ, лейкозы, рак матки, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак почки и аденокарциномы, такие как рак молочной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы и тому подобное.

[176] Термин «трансфицированный», или «трансформированный», или «трансдуцированный» относится к процессу, посредством которого экзогенную нуклеиновую кислоту переносят или вводят в клетку-хозяина. «Трансфицированная», или «трансформированная», или «трансдуцированная» клетка — это клетка, которая была трасфицирована, трансформирована или трансдуцирована с помощью экзогенной нуклеиновой кислоты. Клетка включает первичную клетку субъекта и ее потомство.

[177] Термин «специфически связывается» относится к антителу, фрагменту антитела или конкретному лиганду, который распознает и связывается с распознаваемым партнером по связыванию (*например*, CD19),

присутствующим в образце, однако который не будет обязательно и по существу распознавать и связываться с другими молекулами в этом образце.

[178] Используемый в данном документе термин «мегануклеаза» относится к эндонуклеазе, которая связывает двухцепочечную ДНК с последовательностью распознавания, которая превышает 12 пар оснований. Предпочтительно последовательность распознавания мегануклеазы по настоящему изобретению составляет 22 пары оснований. Мегануклеаза может быть эндонуклеазой, полученной из I-CreI, и может относиться к сконструированному варианту I-CreI, который был модифицирован относительно природного I-CreI, например, в отношении специфичности связывания ДНК, активности расщепления ДНК, ДНК-связывающей аффинности или свойств димеризации. Способы получения таких модифицированных вариантов I-CreI известны в данной области техники (например, WO 2007/047859). Используемая в данном документе мегануклеаза связывается с двухцепочечной ДНК как гетеродимер или как «одноцепочечная мегануклеаза», в которой пара ДНК-связывающих доменов объединена в один полипептид с использованием пептидного линкера. Термин «хоуминг-эндонуклеаза» является синонимом термина «мегануклеаза». Мегануклеазы по настоящему изобретению являются по существу нетоксичными при экспрессии в клетках, особенно в человеческих Т-клетках, так что клетки можно трансфицировать и поддерживать при 37 °C без наблюдения вредного воздействия на жизнеспособность клеток или значительного снижения активности расщепления мегануклеаз при измерении с использованием методов, описанные в данном документе.

[179] Используемый в данном документе термин «одноцепочечная мегануклеаза» относится к полипептиду, содержащему пару субъединиц нуклеазы, соединенных линкером. Одноцепочечная мегануклеаза имеет организацию: N-концевая субъединица - Линкер - С-концевая субъединица. Две субъединицы мегануклеазы обычно не идентичны по аминокислотной последовательности и распознают неидентичные последовательности ДНК. Таким образом, одноцепочечные мегануклеазы обычно расщепляют псевдопалиндромные или непалиндромные последовательности распознавания. Одноцепочечная мегануклеаза может называться «одноцепочечной гетеродимерной» или «одноцепочечной гетеродимерной мегануклеазой», хотя на самом деле она не является димерной. Для ясности, если не указано иное, термин «мегануклеаза» может относиться к димерной или одноцепочечной мегануклеазе.

[180] Используемый в данном документе термин «TALEN» относится к эндонуклеазе, содержащей ДНК-связывающий домен, содержащий 16-22 повторов домена TAL, слитых с любой частью домена нуклеазы FokI.

[181] Используемый в данном документе термин «компактный TALEN» относится к эндонуклеазе, содержащей ДНК-связывающий домен с 16-22 повторами домена TAL, слитыми в любой ориентации с любой каталитически активной частью нуклеазного домена хоуминг-эндонуклеазы I-TevI.

[182] Используемый в данном документе термин «CRISPR» относится к эндонуклеазе на основе каспазы, содержащей каспазу, такую как Cas9, и направляющую РНК, которая направляет расщепление ДНК каспазы путем гибридизации с сайтом узнавания в геномной ДНК.

[183] В контексте настоящего описания термин «мегаTAL» относится к одноцепочечной нуклеазе, содержащей подобный активаторам транскрипции эффекторный (TALE) ДНК-связывающий домен, со сконструированной, последовательность-специфичной хоуминг-эндонуклеазой.

[184] В контексте данного документа термины «Т-клеточный рецептор» и «Т-клеточный рецепторный комплекс» используются взаимозаменяемо для обозначения молекулы, обнаруженной на поверхности Т-клеток, которая, как правило, отвечает за распознавание антигенов. TCR содержит гетеродимер, состоящий из альфа- и бета-цепей TCR, в 95% Т-клеток, тогда как 5% Т-клеток имеют TCR, состоящие из гамма- и дельта-цепей TCR. TCR дополнительно содержит один или юолее из CD3ε, CD3γ, и CD3δ. В некоторых вариантах

осуществления TCR содержит CD3ε. В некоторых вариантах осуществления TCR содержит CD3γ. В некоторых вариантах осуществления TCR содержит CD3δ. В некоторых вариантах осуществления TCR содержит CD3ζ. Взаимодействие TCR с антигеном, например, с антигеном и MHC, приводит к активации его Т-клеток посредством ряда биохимических событий, опосредованных ассоциированными ферментами, корецепторами и специализированными вспомогательными молекулами. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа человека имеет последовательность SEQ ID NO: 142. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа человека имеет домен IgC, имеющий последовательность SEQ ID NO: 143, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 144, и внутриклеточный домен, имеющий последовательность SS. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши имеет последовательность SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR альфа мыши имеет трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 144, и внутриклеточный домен, имеющий последовательность SS. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета человека имеет последовательность SEQ ID NO: 148. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета человека имеет домен IgC, имеющий последовательность SEQ ID NO: 149, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 150, и внутриклеточный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 151. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета мыши имеет последовательность SEQ ID NO: 152. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR бета мыши имеет трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 152, и внутриклеточный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 153. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR дельта человека имеет последовательность SEQ ID NO: 243. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR дельта человека имеет домен IgC, имеющий последовательность SEQ ID NO: 265, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 159, и внутриклеточный домен, имеющий последовательность L. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR гамма человека имеет последовательность SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR гамма человека имеет домен IgC, имеющий последовательность SEQ ID NO: 155, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 156, и внутриклеточный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 157.

[185] В некоторых вариантах осуществления CD3 эпсилон человека имеет последовательность SEQ ID NO: 258. В некоторых вариантах осуществления CD3 эпсилон человека имеет внеклеточный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 126, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 127, и внутриклеточный домен, например, внутриклеточный сигнальный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 128. В некоторых вариантах осуществления CD3 дельта человека имеет последовательность SEQ ID NO: 136. В некоторых вариантах осуществления CD3 дельта человека имеет внеклеточный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 138, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 139, и внутриклеточный домен, например, внутриклеточный сигнальный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 140. В некоторых вариантах осуществления CD3 гамма человека имеет последовательность SEQ ID NO: 130. В некоторых вариантах осуществления CD3 гамма человека имеет внеклеточный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 132, трансмембранный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 133, и внутриклеточный домен, например, внутриклеточный сигнальный домен, имеющий последовательность SEQ ID NO: 134.

[186] Диапазоны: по всему тексту этого описания различные аспекты изобретения могут быть представлены в виде диапазонов. Следует понимать, что описание в виде диапазонов предоставляется

исключительно для удобства и краткости, и его не следует воспринимать как негибкое ограничение объема настоящего раскрытия. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в этом диапазоне. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует считать таким, которое конкретно раскрывает поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. п.; а также отдельные числа в пределах этого диапазона, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. В качестве другого примера, диапазон, такой как 95-99% идентичности, включает что-либо с 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности, а также включает такие поддиапазоны, как 96-99%, 96-98%, 96- 97%, 97-99%, 97-98% и 98-99% идентичности. Это применяется независимо от ширины диапазона.

[187] В данном документе предложены композиции веществ и способы применения для лечения такого заболевания, как рак, с использованием модифицированных Т-клеток, содержащих слитый белок Т-клеточных рецепторов (TCR) (TFP и константный домен TCR, причем модифицированная Т-клетка также имеет функционально нарушенную эндогенную субъединицу TCR. Используемый в данном документе термин «слитый белок Т-клеточного рецептора (TCR)» или «TFP» включает рекомбинантный полипептид, полученный из различных полипептидов, содержащих TCR, который обычно способен i) связываться с поверхностным антигеном на клетках-мишенях и ii) взаимодействовать с другими полипептидными компонентами интактного комплекса TCR, как правило, когда они совместно расположены внутри или на поверхности Т-клетки. Как предлагается в данном документе, TFP обеспечивают значительные преимущества по сравнению с химерными антигенными рецепторами. Термин «химерный антигенный рецептор» или альтернативно «CAR» относится к рекомбинантному полипептиду, содержащему внеклеточный антигенсвязывающий домен в форме, например, однодоменного антитела или scFv, трансмембранный домен и домены цитоплазматической сигнализации (также называемые в данном документе как «внутриклеточные сигнальные домены»), содержащие функциональный сигнальный домен, полученный из стимулирующей молекулы, как определено ниже. В целом, центральный внутриклеточный сигнальный домен CAR получают из дзета-цепи CD3, которая обычно связана с комплексом TCR. Сигнальный домен CD3 дзета может быть конденсирован с одним или более функциональных сигнальных доменов, полученных из по меньшей мере одной костимулирующей молекулы, такой как 4-1BB (т. е., CD137), CD27 и/или CD28.

Слитые белки Т-клеточного рецептора (TCR) (TFP)

[188] Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит связывающий домен, например, антитело или фрагмент антитела, лиганд или лиганд-связывающий белок, причем последовательность связывающего домена является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее раскрытие охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с CD19, *например*, человеческим CD19, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее раскрытие охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с мезотелином, *например*, человеческим мезотелином, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее раскрытие охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с

MUC16, *например*, человеческим MUC16, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с CD20, *например*, человеческим CD20, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с CD70, *например*, человеческим CD70, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с CD79B, *например*, человеческим CD79B, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с HER2, *например*, человеческим HER2, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с PSMA, *например*, человеческим PSMA, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с BCMA, *например*, человеческим BCMA, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с ROR1, *например*, человеческим ROR1, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с CD22, *например*, человеческим CD22, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с GPC3, *например*, человеческим GPC3, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с нектин-4, *например*, человеческим нектин-4, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней

в одной рамке считывания. Настоящее изобретение охватывает конструкции рекомбинантной ДНК, кодирующие TFP, причем TFP содержит фрагмент антитела, который специфически связывается с Trop-2, *например*, человеческим Trop-2, причем последовательность фрагмента антитела является смежной с последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей субъединицу TCR или ее часть, и находится с ней в одной рамке считывания. TFP, представленные в данном документе, способны связываться с одной или более эндогенных (или альтернативно, с одной или более экзогенных или с комбинацией эндогенных и экзогенных) субъединиц TCR с целью образования функционального комплекса TCR.

[189] В одном аспекте TFP по настоящему изобретению содержит мишень-специфический элемент связывания, иначе называемый антигенсвязывающим доменом. Выбор фрагмента зависит от типа и количества антигенов-мишеней, которые определяют поверхность клетки-мишени. Например, антигенсвязывающий домен может выбираться для распознавания антигена-мишени, который выступает в качестве маркера клеточной поверхности на клетках-мишенях, связанных с конкретным болезненным состоянием. Таким образом, примеры маркеров клеточной поверхности, которые могут выступать в качестве антигенов-мишеней для антигенсвязывающего домена в TFP по настоящему изобретению, включают в себя маркеры, связанные с вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями; аутоиммунными заболеваниями и раковыми заболеваниями (*например*, злокачественными заболеваниями).

[190] В одном аспекте TFP-опосредованный Т-клеточный ответ может быть направлен на представляющий интерес антиген путем встраивания антигенсвязывающего домена в TFP, который специфически связывается с желаемым антигеном.

[191] Антигенсвязывающий домен может представлять собой любой домен, который связывается с антигеном, включая, помимо прочего, моноклональное антитело, поликлональное антитело, рекомбинантное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело и их функциональные фрагменты, включая, помимо прочего, однодоменное антитело, такое как вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), вариабельный домен легкой цепи (V_L) и вариабельный домен (V_{HH}) нанотела верблюжьего происхождения, а также с альтернативным каркасом, известным в данной области техники, который функционирует в качестве антигенсвязывающего домена, таким как домен рекомбинантного фибронектина, антикалин, DARPIN и т. п. Аналогично, природный или синтетический лиганд, специфически распознающий и связывающийся с антигеном-мишенью, может использоваться в качестве антигенсвязывающего домена для TFP. В некоторых случаях было бы полезно, чтобы антигенсвязывающий домен был получен от того же вида, в котором TFP будет в конечном итоге использоваться. Например, для использования у людей было бы полезно, чтобы антигенсвязывающий домен TFP содержал человеческие или гуманизированные остатки для антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента антитела.

[192] Таким образом, в одном аспекте антигенсвязывающий домен содержит гуманизированное или человеческое антитело или фрагмент антитела, либо мышиное антитело или фрагмент антитела. В одном варианте осуществления гуманизированный или человеческий связывающий домен против TAA содержит одну или более (*например*, все три) из определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (CDR1 LC), определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (CDR2 LC) и определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (CDR3 LC) гуманизированного или человеческого связывающего домена против TAA, описанного в данном документе, и/или одну или более (*например*, все три) из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (CDR1 HC), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (CDR2 HC) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (CDR3 HC) гуманизированного или человеческого связывающего домена против CD19, описанного в данном документе,

например, гуманизированный или человеческий связывающий домен против TAA содержит одну или более, *например*, все три, CDR LC и одну или более, *например*, все три, CDR HC. В одном варианте осуществления гуманизированный или человеческий связывающий домен против CD19 содержит одну или более (*например*, все три) из определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HC CDR1), определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HC CDR2) и определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HC CDR3) гуманизированного или человеческого связывающего домена против TAA, описанного в данном документе, *например*, гуманизированный или человеческий связывающий домен против TAA имеет два вариабельных участка тяжелой цепи, каждый из которых содержит HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления гуманизированный или человеческий связывающий домен против TAA содержит гуманизированный или человеческий вариабельный участок легкой цепи, описанный в данном документе, и/или гуманизированный или человеческий вариабельный участок тяжелой цепи, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления гуманизированный или человеческий связывающий домен против TAA содержит гуманизированный вариабельный участок тяжелой цепи, описанный в данном документе, *например*, по меньшей мере два гуманизированных или человеческих вариабельных участка тяжелой цепи, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления связывающий домен против TAA представляет собой scFv, содержащий легкую цепь и тяжелую цепь аминокислотной последовательности, представленной в данном документе. В одном варианте осуществления связывающий домен против TAA (*например*, scFv) содержит: вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (*например*, замещения), но не более 30, 20 или 10 модификаций (*например*, замещений) аминокислотной последовательности вариабельного участка легкой цепи, представленной в данном документе, или последовательность с 95–99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в данном документе; и/или вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации (*например*, замещения), но не более 30, 20 или 10 модификаций (*например*, замещений) аминокислотной последовательности вариабельного участка тяжелой цепи, представленной в данном документе, или последовательность с 95–99% идентичности с аминокислотной последовательностью, представленной в данном документе. В одном варианте осуществления гуманизированный или человеческий связывающий домен против TAA представляет собой scFv, а вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, присоединен к вариабельному участку тяжелой цепи, содержащему аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, посредством линкера, *например*, линкера, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления гуманизированный связывающий домен против TAA включает в себя линкер $(Gly_4\text{-}Ser)_n$, где n равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 3 или 4. Вариабельный участок легкой цепи и вариабельный участок тяжелой цепи scFv могут быть, *например*, в любой из следующих ориентаций: вариабельный участок легкой цепи–линкер–вариабельный участок тяжелой цепи или вариабельный участок тяжелой цепи–линкер–вариабельный участок легкой цепи. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит длинную линкерную (ДЛ) последовательность. В некоторых случаях длинная линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 2 до 4. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит короткую линкерную (КЛ) последовательность. В некоторых случаях короткая линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 3.

[193] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит гуманизированное или человеческое антитело к CD19, или фрагмент антитела, или мышиное антитело, или фрагмент антитела, имеющие CDR1 легкой цепи SEQ ID NO:73, CDR2 SEQ ID NO:75 и CDR3 SEQ ID NO:77 и CDR1 тяжелой цепи SEQ ID NO:79, CDR2 SEQ ID NO:81 и CDR3 SEQ ID NO:83. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой мышиный scFv. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD-19 содержит VL из SEQ ID NO:85 и VH из SEQ ID NO:87

[194] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит гуманизированное антитело к мезотелину или человеческое однодоменное антитело или фрагмент антитела, имеющий CDR1 SEQ ID NO:60, CDR2 SEQ ID NO:61 и CDR3 SEQ ID NO:62 или CDR1 SEQ ID NO:63, CDR2 SEQ ID NO:64 и CDR3 SEQ ID NO:65 или CDR1 SEQ ID NO:66, CDR2 SEQ ID NO:67 и CDR3 SEQ ID NO:68. В некоторых вариантах осуществления антитело к мезотелину имеет вариабельный домен SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70 или SEQ ID NO:71.

[195] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит гуманизированное или однодоменное антитело к CD70 человека или фрагмент антитела, имеющий CDR1 SEQ ID NO:88, CDR2 из SEQ ID NO:89 и CDR3 из SEQ ID NO:90 или CDR1 из SEQ ID NO:92, CDR2 из SEQ ID NO:93 и CDR3 из SEQ ID NO:94 или CDR1 из SEQ ID NO:96, CDR2 из SEQ ID NO:97 и CDR3 из SEQ ID NO:98 или CDR1 из SEQ ID NO:100, CDR2 из SEQ ID NO:101 и CDR3 из SEQ ID NO:102 или CDR1 из SEQ ID NO:104, CDR2 из SEQ ID NO:105 и CDR3 из SEQ ID NO:106 или CDR1 из SEQ ID NO:108, CDR2 из SEQ ID NO:109 и CDR3 из SEQ ID NO:110 или CDR1 из SEQ ID NO:112, CDR2 из SEQ ID NO:113 и CDR3 из SEQ ID NO:114 или CDR1 из SEQ ID NO116, CDR2 из SEQ ID NO:117 и CDR3 из SEQ ID NO:118 или CDR1 из SEQ ID NO:120, CDR2 из SEQ ID NO:121 и CDR3 из SEQ ID NO:122.

[196] В некоторых аспектах нечеловеческое антитело является гуманизированным, где конкретные последовательности или участки антитела модифицируют для повышения сходства с антителом, которое естественным образом вырабатывается у человека, или его фрагментом. В одном аспекте антигенсвязывающий домен является гуманизированным.

[197] Гуманизированное антитело может быть получено с помощью различных методик, известных в данной области техники, включая, помимо прочего, CDR-прививки (см., *например*, Европейский патент № EP 239,400; международную публикацию № WO 91/09967 и патенты США №№ 5,225,539, 5,530,101 и 5,585,089, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки), маскировку поверхностных остатков или изменение поверхности (см., *например*, Европейские патенты №№ EP 592,106 и EP 519,596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814 и Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки), перестановку цепей (см., *например*, патент США № 5 565 332, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки), а также методики, описанные, *например*, в публикации заявки на патент США № US2005/0042664, публикации заявки на патент США № US2005/0048617, патенте США № 6 407 213, в патенте США № 5 766 886, международной публикации WO 9317105, Tan et al., *J. Immunol.*, 169:1119-25 (2002), Caldas et al., *Protein Eng.*, 13(5):353-60 (2000), Morea et al., *Methods*, 20(3):267-79 (2000), Baca et al., *J. Biol. Chem.*, 272(16):10678-84 (1997), Roguska et al., *Protein Eng.*, 9(10):895-904 (1996), Couto et al., *Cancer Res.*, 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., *Cancer Res.*, 55(8):1717-22 (1995), Sandhu J S, *Gene*, 150(2):409-10 (1994) и Pedersen et al., *J. Mol. Biol.*, 235(3):959-73 (1994), полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Часто каркасные остатки в каркасных областях будут замещены соответствующим остатком из

антитела-донора CDR для изменения, например, улучшения связывания с антигеном. Эти каркасные замещения идентифицируются с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, *например*, путем моделирования взаимодействий CDR и каркасных остатков для определения каркасных остатков, важных для связывания с антигеном, и сравнения последовательностей для определения необычных каркасных остатков в конкретных положениях (см., *например*, Queen et al., патент США № 5 585 089 и Riechmann et al., 1988, *Nature*, 332:323, полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки).

[198] Гуманизированное антитело или фрагмент антитела имеет один или более аминокислотных остатков, оставшихся в нем из источника нечеловеческого происхождения. Такие аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения часто называются «импортированными» остатками, которые обычно взяты из «импортированного» вариабельного домена. Как представлено в данном документе, гуманизированные антитела или фрагменты антител содержат одну или более CDR из молекул иммуноглобулина и каркасных областей нечеловеческого происхождения, причем аминокислотные остатки, содержащие каркас, получены полностью или в основном из зародышевой линии человека. Различные методики гуманизации антител или фрагментов антител хорошо известны в данной области техники и могут преимущественно осуществляться, следуя методу Винтера с сотрудниками (Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988)), путем замещения CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела, т. е., CDR-прививки (EP 239,400; публикация согласно PCT № WO 91/09967 и патенты США 4 816 567; 6 331 415; 5 225 539; 5 530 101; 5 585 089; 6 548 640, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки). В таких гуманизированных антителах и фрагментах антител по существу менее чем интактный человеческий вариабельный домен был замещен соответствующей последовательностью отличного от человека вида. Гуманизированные антитела часто являются человеческими антителами, в которых некоторые остатки CDR и, вероятно, некоторые каркасные (FR) остатки замещены остатками аналогичных участков антител грызунов. Гуманизация антител и фрагментов антител также может достигаться путем маскировки поверхностных остатков или изменения поверхности (EP 592,106; EP 519,596; Padlan, 1991, *Molecular Immunology*, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., *Protein Engineering*, 7(6):805-814 (1994); и Roguska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:969-973 (1994)) или перестановки цепей (патент США 5 565 332), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[199] Выбор человеческих вариабельных доменов, как легких, так и тяжелых, которые будут использоваться для создания гуманизированных антител, заключается в уменьшении антигенности. Согласно так называемому методу «наилучшего соответствия» проводится скрининг последовательности вариабельного домена антитела грызуна по всей библиотеке известных человеческих последовательностей вариабельного домена. Человеческая последовательность, которая будет ближайшей к последовательности грызуна, затем принимается за человеческий каркас (FR) для гуманизированного антитела (Sims et al., *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки). В другом методе используют конкретный каркас, полученный из консенсусной последовательности всех человеческих антител конкретной подгруппы легких или тяжелых цепей. Аналогичный каркас может использоваться для нескольких различных гуманизированных антител (см., *например*, Nicholson et al., *Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.*, 151:2623 (1993), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления каркасную область, *например*, все

четыре каркасные области, вариабельного участка тяжелой цепи получают из последовательности зародышевой линии V_H4-4-59. В одном варианте осуществления каркасная область может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, *например*, замещений, *например*, из аминокислоты в соответствующей мышиной последовательности. В одном варианте осуществления каркасная область, *например*, все четыре каркасные области вариабельного участка легкой цепи получают из последовательности зародышевой линии VK3-1.25. В одном варианте осуществления каркасная область может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, *например*, замещений, *например*, из аминокислоты в соответствующей мышиной последовательности.

[200] В некоторых аспектах часть композиции TFP по настоящему изобретению, которая содержит фрагмент антитела, является гуманизированной с сохранением высокой аффинности к антигену-мишени и других предпочтительных биологических свойств. В соответствии с одним аспектом изобретения гуманизированные антитела и фрагменты антител получают в процессе анализа исходных последовательностей и различных концептуальных гуманизированных продуктов, используя трехмерные модели исходных и гуманизированных последовательностей. Трехмерные модели иммуноглобулина являются общедоступными и известны специалистам в данной области техники. Доступны компьютерные программы, которые иллюстрируют и отображают возможные трехмерные конформационные структуры выбранных потенциально пригодных последовательностей иммуноглобулина. Изучение таких отображений позволяет провести анализ вероятной роли остатков в функционировании потенциально пригодных последовательностей иммуноглобулина, *например*, анализ остатков, которые влияют на способность потенциально пригодного иммуноглобулина связываться с антигеном-мишенью. Следовательно, FR-остатки могут выбираться и объединяться из реципиентных и импортированных последовательностей, таким образом, что будет достигаться желаемая характеристика антитела или фрагмента антитела, такая как повышенная аффинность к антигену-мишени. В целом, остатки CDR непосредственно и в существенной степени вовлечены в воздействие на связывание с антигеном.

[201] Гуманизированное антитело или фрагмент антитела может сохранять аналогичную антигенную специфичность, что и исходное антитело, *например*, в настоящем раскрытии способность связывать человеческий опухоль-ассоциированный антиген (TAA). В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело или фрагмент антитела может иметь улучшенную аффинность и/или специфичность связывания с, например, человеческим GD19, человеческим BCMA или другим опухоль-ассоциированным антигеном.

[202] В одном аспекте связывающий домен характеризуется конкретными функциональными особенностями или свойствами антитела или фрагмента антитела. Например, в одном аспекте часть композиции TFP по настоящему раскрытию, которая содержит антигенсвязывающий домен, специфически связывается с человеческим CD19. В одном аспекте антигенсвязывающий домен имеет такую же или схожую специфичность связывания с человеческим CD19, что и FMC63 scFv, описанный у Nicholson et al., *Mol. Immun.* 34 (16-17): 1157-1165 (1997). В одном аспекте изобретение относится к антигенсвязывающему домену, содержащему антитело или фрагмент антитела, причем антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком CD 19или BCMA или его фрагментом, причем антитело или фрагмент антитела содержит вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи, которая включает в себя аминокислотную последовательность, представленную в данном документе. В некоторых аспектах scFv является смежным с лидерной последовательностью и находится с ней в одной рамке считывания.

[203] В одном аспекте связывающий домен против опухоль-ассоциированному антигену представляет собой фрагмент, *например*, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv). В одном аспекте связывающий домен против TAA представляет собой Fv, Fab, $(Fab')_2$ или бифункциональное (*например*, биспецифическое) гибридное антитело (*например*, Lanzavecchia et al., *Eur. J. Immunol.* 17, 105 (1987)). В одном аспекте антитела и их фрагменты согласно настоящему изобретению связывают белок CD19 с аффинностью дикого типа или с повышенной аффинностью. В другом аспекте связывающий домен против TAA содержит однодоменное антитело (sdAb или VHH).

[204] Также в данном документе предлагаются способы получения антигенсвязывающего домена антитела, специфического к антигену-мишени (*например*, CD19, BCMA или любому антигену-мишени, описанному в другом месте настоящего документе, для нацеливания связывающих доменов гибридного фрагмента), при этом способ включает в себя обеспечение путем добавления, делеции, замещения или вставки одной или более аминокислот в аминокислотной последовательности домена V_H, указанного в данном документе, причем домен V_H, который является вариантом аминокислотной последовательности домена V_H, необязательно объединяет предоставленный таким образом домен V_H с одним или более доменов V_L, и тестирование домена V_H или комбинации или комбинаций V_H/V_L для выявления конкретного члена связывания или антигенсвязывающего домена антитела, специфического к представляющему интерес антигену-мишени (*например*, MSLN, CD79B и т.д.) и необязательно имеющего одно или более желаемых свойств.

[205] В некоторых случаях домены V_H и scFv могут быть получены в соответствии со способом, известным в данной области техники (см., например, Bird et al., (1988) *Science* 242:423-426 and Huston et al., (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883). Молекулы scFv могут быть получены путем связывания вместе участков V_H и V_L, используя гибкие полипептидные линкеры. Молекулы scFv содержат линкер (*например*, линкер Ser-Gly) с оптимизированной длинной и/или аминокислотной композицией. Длина линкера может в значительной степени повлиять на то, каким образом будут складываться и взаимодействовать вариабельные участки. Фактически, если используется короткий полипептидный линкер (*например*, между 5 и 10 аминокислотами), предотвращается внутрицепочечное складывание. Внутрицепочечное складывание также требуется для того, чтобы соединить два вариабельных участка вместе для образования участка связывания функционального эпитопа. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит линкерную последовательность. В некоторых случаях длинная линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 2 до 4. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 3. Примеры ориентации и размеров линкера см., *например*, в Hollinger et al., 1993 *Proc Natl Acad. Sci. U.S.A.* 90:6444-6448, публикациях заявки на патент США №№. 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794, а также в публикациях согласно PCT №№ WO2006/020258 и WO2007/024715, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

[206] scFv может содержать линкер с около 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 остатками между его участками V_L и V_H. Линкерная последовательность может содержать любую встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит аминокислоты глицин и серин. В другом варианте осуществления линкерная последовательность содержит наборы глициновых и сериновых повторов, таких как $(Gly_4Ser)_n$, где n — это положительное целое число, которое равняется или больше 1. В одном варианте осуществления линкер может представлять собой $(Gly_4Ser)_4$ или $(Gly_4Ser)_3$. Вариации длины линкера могут сохранять или повышать активность, обуславливая превосходную эффективность в исследованиях активности. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 2 до 4. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 3.

Стабильность и мутации

[207] Стабильность связывающего домена опухоль-ассоциированного антигена, *например*, молекул scFv (*например*, растворимого scFv), можно оценивать по отношению к биофизическим свойствам (*например*, термической стабильности) традиционной контрольной молекулы scFv или полноразмерного антитела. В одном варианте осуществления гуманизированный или человеческий scFv обладает термической стабильностью, которая составляет более чем около 0,1, около 0,25, около 0,5, около 0,75, около 1, около 1,25, около 1,5, около 1,75, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 6,5, около 7, около 7,5, около 8, около 8,5, около 9, около 9,5, около 10 градусов, около 11 градусов, около 12 градусов, около 13 градусов, около 14 градусов или около 15 градусов Цельсия по сравнению с родительским scFv в описанных анализах.

[208] Улучшенная термическая стабильность связывающего домена против ТАА, *например*, scFv, впоследствии будет присуща всей конструкции ТАА-TFP, что приведет к улучшению терапевтических свойств конструкции TFP к ТАА. Термическую стабильность связывающего домена, *например*, scFv или sdAb, можно улучшить на по меньшей мере около 2 °C или 3 °C по сравнению с традиционным антителом. В одном варианте осуществления связывающий домен, *например*, имеет улучшенную на 1 °C термическую стабильность по сравнению с традиционным антителом. В другом варианте осуществления связывающий домен, *например*, имеет улучшенную на 2 °C термическую стабильность по сравнению с традиционным антителом. В другом варианте осуществления scFv имеет на 4 °C, 5 °C, 6 °C, 7 °C, 8 °C, 9 °C, 10 °C, 11 °C, 12 °C, 13 °C, 14 °C или 15 °C улучшенную термическую стабильность по сравнению с обычным антителом. Сравнения можно проводить, например, между молекулами scFv, описанными в данном документе, и молекулами scFv или Fab-фрагментами антитела, из которого были получены V_H и V_L scFv. Термическую стабильность можно измерить с помощью способов, известных в данной области техники. Например, в одном варианте осуществления можно измерить T_M. Способы измерения T_M и другие способы определения стабильности белка более подробно описаны ниже.

[209] Мутации в последовательностях антител (возникающие вследствие гуманизации или непосредственно мутагенеза растворимого scFv) изменяют стабильность антитела или его фрагмента и улучшают общую стабильность антитела и конструкции TFP. Стабильность гуманизированного антитело или его фрагмента сравнивают по отношению к мышиному антителу или его фрагменту, используя измерения, такие как T_M, температурная денатурация и температурная агрегация. В одном варианте осуществления связывающий домен, *например*, scFv или sdAb, содержит по меньшей мере одну мутацию, возникающую вследствие процесса гуманизации таким образом, что мутировавший scFv обеспечивает улучшенную стабильность в конструкции TFP к ТАА. В другом варианте осуществления связывающий домен против ТАА, *например*, scFv или sdAb, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мутаций, возникающих вследствие процесса гуманизации таким образом, что мутировавший scFv или sdAb обеспечивает улучшенную стабильность в конструкции ТАА-TFP.

[210] В одном аспекте антигенсвязывающий домен TFP содержит аминокислотную последовательность, которая является гомологичной с аминокислотной последовательностью антигенсвязывающего домена, описанной в данном документе, а антигенсвязывающий домен сохраняет желаемые функциональные свойства фрагментов антител к ассоциированному с опухолью антигену, описанных в данном документе. В одном конкретном аспекте композиция TFP по настоящему изобретению содержит фрагмент антитела. В дополнительном аспекте фрагмент антитела содержит scFv.

[211] В различных аспектах антигенсвязывающий домен TFP конструируется путем модификации одной или более аминокислот в пределах одного или обоих вариабельных участков (*например*, V_H и/или V_L), например, в пределах одной или более областей CDR и/или в пределах одной или более каркасных областей. В одном конкретном аспекте композиция TFP по настоящему изобретению содержит фрагмент антитела. В дополнительном аспекте фрагмент антитела содержит scFv.

[212] Специалисту в данной области техники будет понятно, что антитело или фрагмент антитела по настоящему раскрытию может дополнительно модифицироваться таким образом, что они будут отличаться в отношении аминокислотной последовательности (*например*, от дикого типа), однако не в отношении желаемой активности. Например, дополнительные нуклеотидные замещения, приводящие к аминокислотным замещениям в «заменимых» аминокислотных остатках, могут быть выполнены для белка. Например, заменимый аминокислотный остаток в молекуле может быть замещен другим аминокислотным остатком из того же семейства боковых цепей. В другом варианте осуществления нить аминокислот может быть замещена структурно аналогичной нитью, которая отличается порядком и/или композицией членов семейства боковых цепей, *например*, может быть осуществлено консервативное замещение, в котором аминокислотный остаток замещен аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь.

[213] Семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи, были определены в данной области техники, включая основные боковые цепи (*например*, лизин, аргинин, гистидин), кислые боковые цепи (*например*, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженные полярные боковые цепи (*например*, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин), неполярные боковые цепи (*например*, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан), бета-разветвленные боковые цепи (*например*, треонин, валин, изолейцин) и ароматические боковые цепи (*например*, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин).

[214] Процент идентичности в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относится к двум или более последовательностям, которые являются одинаковыми. Две последовательности являются «по существу идентичными», если две последовательности обладают указанным процентным содержанием аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми (*например*, 60% идентичности, необязательно 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности в указанной области или, если это не указано, во всей последовательности), при сравнении или выравнивании для максимального совпадения в окне сравнения или обозначенной области, как определено с использованием одного из следующих алгоритмов сравнения последовательностей, либо путем выравнивания вручную и при визуальной проверке. Необязательно, идентичность существует в отношении области, составляющей в длину по меньшей мере около 50 нуклеотидов (или 10 аминокислот), или более предпочтительно в отношении области, составляющей в длину от 100 до 500 или 1000 или более нуклеотидов (или 20, 50, 200 или более аминокислот).

[215] Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность служит эталонной последовательностью, с которой сравнивают исследуемые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей исследуемую и эталонную последовательности вводят в компьютер, при необходимости обозначают координаты последовательности и указывают программные параметры алгоритма для работы с последовательностями. Можно использовать программные параметры по умолчанию или указать альтернативные параметры. Алгоритм сравнения последовательностей затем рассчитывает процент идентичности последовательностей для исследуемых последовательностей по

сравнению с эталонной последовательностью на основании программных параметров. Способы выравнивания последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области техники. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения можно выполнять, *например*, посредством алгоритма локальной гомологии согласно Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c, алгоритма гомологичного выравнивания согласно Needleman and Wunsch, (1970) *J. Mol. Biol.* 48:443, поиска по методу сходства согласно Pearson and Lipman, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444, путем компьютеризированной реализации этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., г. Мэдисон, штат Висконсин, США) или ручного выравнивания и визуального осмотра (см., *например*, Brent et al., (2003) *Current Protocols in Molecular Biology*). Двумя примерами алгоритмов, подходящих для определения процента идентичности последовательностей и сходства последовательностей, являются алгоритмы BLAST и BLAST 2.0, описанные в Altschul et al., (1977) *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402; и Altschul et al., (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410, соответственно. Программное обеспечение для осуществления анализов BLAST является общедоступным через Национальный центр биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information).

[216] В одном аспекте настоящее раскрытие предусматривает модификации исходной аминокислотной последовательности антитела или фрагмента (*например*, scFv), которые образовывают функционально эквивалентные молекулы. Например, V_H или V_L связывающего домена, *например*, scFv, входящего в состав TFP, можно модифицировать для сохранения по меньшей мере около 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности исходной каркасной области V_H или V_L связывающего домена против CD19, *например*, scFv. Настоящее изобретение предусматривает модификации всей конструкции TFP, *например*, модификации одной или более аминокислотных последовательностей различных доменов конструкции TFP, чтобы получить функционально эквивалентные молекулы. Конструкцию TFP можно модифицировать, чтобы сохранить по меньшей мере около или 70%, 71%. 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичности исходной конструкции TFP.

Внеклеточный домен

[217] Внеклеточный домен может быть получен либо из природного, либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, то домен может быть получен из любого белка, однако в частности из связанного с мембраной или трансмембранного белка. В одном аспекте внеклеточный домен способен связываться с трансмембранным доменом. Внеклеточный домен для конкретного применения в настоящем изобретении может включать в себя по меньшей мере внеклеточную область(и), *например*, альфа, бета или дзета цепи Т-клеточного рецептора либо CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или в альтернативных вариантах осуществления CD28, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 или CD154. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен представляет собой внеклеточный домен TCR. В некоторых случаях внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональные фрагменты и аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[218] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR или гамма-цепи TCR. В некоторых вариантах

осуществления внеклеточный домен TCR содержит домен IgC альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR или гамма-цепи TCR.

[219] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или содержит по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 , 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 , 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или более последовательных аминокислотных остатков внеклеточного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR или гамма-цепи TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более идентичность последовательности с последовательностью, кодирующей внеклеточный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR или гамма-цепи TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, кодирующую внеклеточный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR или гамма-цепи TCR, имеющую усечение по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5 , 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более аминокислот на N- или C -конце или как на N-, так и на C-конце.

[220] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или содержит по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 , 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 , 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или более последовательных аминокислотных остатков домена IgC TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более идентичность последовательности с последовательностью, кодирующей домен IgC TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, кодирующую домен IgC TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма, имеющую усечение по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более аминокислот на N- или C -конце или как на N-, так и на C-конце.

[221] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит или содержит по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 , 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 , 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или более последовательных аминокислотных остатков внеклеточного домена субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более идентичность последовательности с последовательностью, кодирующей внеклеточный домен субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, кодирующую внеклеточный домен субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта, имеющую усечение по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более аминокислот на N- или C-конце или как на N-, так и на C-конце.

[222] Внеклеточный домен может представлять собой внеклеточный домен TCR. Внеклеточный домен TCR может быть получен из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. Внеклеточный домен может представлять собой полноразмерный внеклеточный домен TCR или его фрагмент (например, функциональный фрагмент). Внеклеточный домен может содержать вариабельный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Внеклеточный домен может содержать вариабельный домен и константный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. В некоторых случаях внеклеточный домен может не содержать вариабельный домен.

[223] Внеклеточный домен может содержать константный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Внеклеточный домен может содержать полноразмерный константный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Внеклеточный домен может содержать фрагмент (например, функциональный фрагмент) полноразмерного константного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Например, внеклеточный домен может содержать по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков константного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR.

[224] Описанные в данном документе альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR, гамма-цепь TCR или дельта-цепь TCR могут быть получены от различных видов. Цепь TCR может быть цепью TCR мыши или человека. Например, внеклеточный домен может содержать константный домен альфа-цепи TCR мыши, бета-цепи TCR мыши, гамма-цепи TCR человека или дельта-цепи TCR человека.

Трансмембранный домен

[225] В целом, последовательность TFP содержит внеклеточный домен и трансмембранный домен, кодируемые одной геномной последовательностью. В альтернативных вариантах осуществления TFP может быть сконструирован с возможностью включения в себя трансмембранного домена, который является гетерологичным внеклеточному домену TFP. Трансмембранный домен может включать одну или более дополнительных аминокислот, смежных с трансмембранной областью, *например*, одну или более аминокислот, связанных с внеклеточной областью белка, из которого был получен трансмембранный белок (*например*, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более аминокислот внеклеточной области) и/или одну или более дополнительных аминокислот, связанных с внутриклеточной областью белка, из которого был получен трансмембранный белок (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более аминокислот внутриклеточной области). В некоторых случаях трансмембранный домен может включать по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или более аминокислот внеклеточной области. В некоторых случаях трансмембранный домен может включать по меньшей мере 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или более аминокислот внутриклеточной области. В одном аспекте применяют трансмембранный домен, который связан с одним из доменов в TFP. В некоторых случаях трансмембранный домен может быть выбран из или модифицирован посредством аминокислотного замещения во избежание связывания таких доменов с трансмембранными доменами аналогичных или различных белков поверхностной мембраны, *например*, для сведения к минимуму взаимодействий с другими членами комплекса рецепторов. В одном аспекте трансмембранный домен способен к гомодимеризации с другим TFP на поверхности TFP-Т-клетки. В другом аспекте аминокислотная последовательность трансмембранного домена может быть модифицирована или

замещена таким образом, чтобы минимизировать взаимодействия со связывающими доменами нативного партнера по связыванию, который присутствует в том же TFP.

[226] Трансмембранный домен может быть получен либо из природного, либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, то домен может быть образован из любого связанного с мембраной или трансмембранного белка. В одном аспекте трансмембранный домен способен к передаче сигналов внутриклеточным доменам каждый раз, когда TFP связался с мишенью. В некоторых случаях TCR-внедряющая субъединица содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа цепи TCR, бета цепи TCR, гамма цепи TCR, дельта цепи TCR, дзета цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[227] В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен включает или содержит по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 , 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 или более последовательных аминокислотных остатков трансмембранного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более идентичность последовательности с последовательностью, кодирующей трансмембранный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3-γ или субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединица TCR дельта, имеющую усечение по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или более аминокислот на N- или C-конце или как на N-, так и на C-конце.

[228] В некоторых случаях трансмембранный домен может быть присоединен к внеклеточной области TFP, *например*, антигенсвязывающему домену TFP посредством шарнира, *например*, шарнира из человеческого белка. Например, в одном варианте осуществления шарнир может представлять собой шарнир человеческого иммуноглобулина (Ig), *например*, шарнир IgG4 или шарнир CD8a.

Линкеры

[229] Необязательно, короткий олиго- или полипептидный линкер длиной от 2 до 10 аминокислот может образовать связь между элементом связывания и внеклеточным доменом TCR TFP. Глицин-сериновый дублет обеспечивает особенно подходящий линкер. В некоторых случаях линкер может иметь длину, по меньшей мере, около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более. Например, в одном аспекте линкер содержит аминокислотную последовательность GGGGSGGGGS или последовательность (GGGGS)x, где X равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или более. В некоторых вариантах осуществления X равно 2. В некоторых вариантах осуществления X равно 4. В некоторых вариантах осуществления линкер кодируется нуклеотидной последовательностью GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC.

Цитоплазматический домен

[230] Цитоплазматический домен TFP может включать внутриклеточный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен происходит из CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, TCR альфа,

TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит сигнальный домен, если TFP содержит гамма-, дельта- или эпсилон-полипептиды CD3; субъединицы TCR альфа, TCR бета, TCR гамма и TCR дельта, как правило, имеют короткие (например, длиной 1-19 аминокислот) внутриклеточные домены и, как правило, не имеют сигнального домена. Внутриклеточный сигнальный домен, как правило, отвечает за активацию по меньшей мере одной из нормальных эффекторных функций иммунной клетки, в которую был введен TFP. Хотя внутриклеточные домены TCR альфа, TCR бета, TCR гамма и TCR дельта не имеют сигнальных доменов, они способны рекрутировать белки, имеющие описанный в данном документе первичный внутриклеточный сигнальный домен, например, CD3 дзета, который функционирует как внутриклеточный сигнальный домен. Термин «эффекторная функция» относится к специализированной функции клетки. Эффекторная функция Т-клетки, например, может представлять собой цитолитическую активность или хелперную активность, в том числе секрецию цитокинов. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к части белка, которая передает сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции. Тогда как обычно может использоваться весь внутриклеточный сигнальный домен, во многих случаях нет необходимости использовать всю цепь. В той мере, в которой используется усеченная часть внутриклеточного сигнального домена, такая усеченная часть может использоваться вместо интактной цепи до тех пор, пока она будет передавать сигнал эффекторной функции. Таким образом, подразумевается, что термин внутриклеточный сигнальный домен включает в себя любую усеченную часть внутриклеточного сигнального домена, достаточную для передачи сигнала эффекторной функции.

[231] К примерам внутриклеточных доменов для использования в TFP по настоящему изобретению относятся цитоплазматические последовательности Т-клеточного рецептора (TCR) и корецепторы, которые способны действовать согласованно для инициации трансдукции сигнала после задействования рецепторов антигенов, а также любое производное или вариант этих последовательностей и любая рекомбинантная последовательность с такой же функциональной способностью. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит внутриклеточный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен включает или содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 или более последовательных аминокислотных остатков внутриклеточного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более идентичность последовательности с последовательностью, кодирующей внутриклеточный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит последовательность, кодирующую внутриклеточный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR, имеющей усечение по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или более аминокислот на N- или С-конце или как на N-, так и на С-конце.

[232] В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит или содержит по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 или 62 или более последовательных аминокислотных остатка внутриклеточного домена субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 50%, 55%, 60%,

65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% или более идентичность последовательности с последовательностью, кодирующей внутриклеточный домен субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит последовательность, кодирующую внутриклеточный домен субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма или субъединицы TCR CD3 дельта, имеющую усечение по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более аминокислот на N- или C-конце или как на N-, так и на C-конце.

[233] Известно, что создаваемых только TCR сигналов недостаточно для полной активации интактных Т-клеток и что требуется вторичный и/или костимулирующий сигнал. Таким образом, можно сказать, что активация наивных Т-клеток может опосредоваться двумя различными классами цитоплазматических последовательностей сигнализации: теми, что инициируют антигензависимую первичную активацию посредством TCR (домены первичной внутриклеточной сигнализации), и теми, что действуют независимым от антигенов образом для обеспечения вторичного или костимулирующего сигнала (вторичный цитоплазматический домен, *например*, костимулирующий домен).

[234] Домен первичной сигнализации регулирует первичную активацию комплекса TCR либо стимулирующим путем, либо ингибирующим путем. Домены первичной внутриклеточной сигнализации, действующие стимулирующим путем, могут содержать мотивы сигнализации, которые известны как иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы (ITAM).

[235] Примеры ITAM, содержащих домены первичной внутриклеточной сигнализации, которые предназначены для конкретного применения по настоящему раскрытию, включают в себя ITAM CD3 дзета, FcR гамма, FcR бета, CD3 гамма, CD3 дельта, CD3 эпсилон, CD5, CD22, CD79a, CD79b и CD66d. В одном варианте осуществления TFP по настоящему изобретению содержит внутриклеточный сигнальный домен, *например*, домен первичной сигнализации CD3 эпсилон. В одном варианте осуществления домен первичной сигнализации содержит модифицированный домен ITAM, *например*, мутировавший домен ITAM, который изменил (*например*, повысил или снизил) активность по сравнению с нативным доменом ITAM. В одном варианте осуществления домен первичной сигнализации содержит модифицированный домен первичной внутриклеточной сигнализации, содержащий ITAM, *например*, оптимизированный и/или усеченный домен первичной внутриклеточной сигнализации, содержащий ITAM. В одном варианте осуществления домен первичной сигнализации содержит один, два, три, четыре или более мотивов ITAM.

[236] Внутриклеточный сигнальный домен TFP может содержать сигнальный домен CD3, например, CD3 эпсилон, CD3 дельта, CD3 гамма или CD3 дзета, сам по себе, или он может быть объединен с любым другим желаемым внутриклеточным(ыми) сигнальным(ыми) доменом(ами), применимыми в контексте TFP по настоящему раскрытию. Например, внутриклеточный сигнальный домен TFP может содержать часть эпсилон-цепи CD3 и костимулирующий сигнальный домен. Костимулирующий сигнальный домен относится к части TFP, содержащей внутриклеточный домен противостимулирующей молекулы. Костимулирующая молекула представляет собой молекулу клеточной поверхности, отличающуюся от рецептора антигена или его лигандов, которая требуется для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. К примерам подобных молекул относится CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, связанный с функцией лимфоцитов антиген-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83, и т. п. Например, было показано, что костимуляция CD27 усиливает размножение, эффекторную функцию и выживаемость человеческих TFP-Т-клеток in vitro и увеличивает стойкость и противоопухолевую активность человеческих Т-клеток in vivo (Song et al., Blood. 2012; 119(3):696-706).

[237] Внутриклеточные сигнальные последовательности в цитоплазматической части TFP по настоящему изобретению могут быть связаны между собой в случайном или определенном порядке. Необязательно, короткий олиго- или полипептидный линкер, например, длиной от 2 до 10 аминокислот (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот) может образовать связь между внутриклеточными сигнальными последовательностями.

[238] В одном варианте осуществления глицин-сериновый дублет может использоваться в качестве подходящего линкера. В одном варианте осуществления одна аминокислота, *например*, аланин, глицин, может использоваться в качестве подходящего линкера.

[239] В одном аспекте TFP-экспрессирующая клетка, описанная в данном документе, может дополнительно содержать второй TFP, например, второй TFP, который включает в себя другой антигенсвязывающий домен, например, для той же мишени (например, MSLN) или для другой мишени (например, CD70, CD19 или MUC16). В одном варианте осуществления, когда TFP-экспрессирующая клетка содержит два или более различных TFP, антигенсвязывающие домены различных TFP могут быть такими, которые не будут взаимодействовать друг с другом. Например, клетка, экспрессирующая первый и второй TFP, может иметь антигенсвязывающий домен первого TFP, например, в качестве фрагмента, например, scFv, который не образует связи с антигенсвязывающим доменом второго TFP, например, антигенсвязывающий домен второго TFP представляет собой VHH.

[240] В другом аспекте TFP-экспрессирующая клетка, описанная в данном документе, может дополнительно экспрессировать другое вещество, например, вещество, которое повышает активность модифицированных Т-клеток. Например, в одном варианте осуществления вещество может быть таким, которое ингибирует ингибирующую молекулу. Ингибирующие молекулы, *например*, PD1, могут в некоторых вариантах осуществления снижать способность модифицированной Т-клетки установить иммунный эффекторный ответ. К примерам ингибирующих молекул относится PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В одном варианте осуществления вещество, ингибирующее ингибирующую молекулу, содержит первый полипептид, *например*, ингибирующую молекулу, связанный со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал для клетки, *например*, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления вещество содержит первый полипептид, *например*, ингибирующей молекулы, такой как PD1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4 и TIGIT, или фрагмент любого из них (*например*, по меньшей мере часть внеклеточного домена любого из них), и второй полипептид, который представляет собой внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе (*например*, содержащий костимулирующий домен (*например*, 4-1BB, CD27 или CD28, *например*, как было описано в данном документе) и/или домен первичной сигнализации (*например*, сигнальный домен CD3 дзета, описанный в данном документе). В одном варианте осуществления вещество содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент (*например*, по меньшей мере часть внеклеточного домена PD1) и второй полипептид внутриклеточного сигнального домена, описанного в данном документе (*например*, сигнальный домен CD28, описанный в данном документе, и/или сигнальный домен CD3 дзета, описанный в данном документе). PD1 представляет собой ингибирующий член семейства CD28 рецепторов, которое также включает в себя CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al., 1996, *Int. Immunol* 8:765-75). Было продемонстрировано, что два лиганда для PD1, PD-L1 и PD-L2 снижают активацию Т-клеток при связывании с PD1 (Freeman et al., 2000 *J. Exp. Med.* 192:1027-34; Latchman et al., 2001 *Nat. Immunol.* 2:261-8; Carter et al., 2002 *Eur. J. Immunol.* 32:634-43). PD-L1 является распространенным в раковых заболеваниях человека (Dong

et al., 2003 *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al., 2005 *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al., 2004 *Clin. Cancer Res.* 10:5094). Иммуносупрессия может быть обратима путем ингибирования локального взаимодействия PD1 с PD-L1.

[241] В одном варианте осуществления вещество содержит внеклеточный домен (ECD) ингибирующей молекулы, *например*, белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) могут сливать с трансмембранным доменом и необязательно внутриклеточным сигнальным доменом, таким как 41BB и CD3 дзета (также называемый в данном документе как PD1 TFP). В одном варианте осуществления PD1 TFP при использовании в комбинации с TFP к TAA, описанным в данном документе, улучшает стойкость Т-клетки. В одном варианте осуществления TFP представляет собой PD1 TFP, содержащий внеклеточный домен PD 1. Альтернативно, предложены TFP, содержащие антитело или фрагмент антитела, такой как scFv, который специфически связывается с лигандом запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) или лигандом запрограммированной гибели клеток 2 (PD-L2).

[242] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена популяция TFP-экспрессирующих Т-клеток, *например*, TFP-Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления популяция TFP-экспрессирующих Т-клеток содержит смесь клеток, экспрессирующих различные TFP. Например, в одном варианте осуществления популяция TFP-Т-клеток может включать в себя первую клетку, экспрессирующую TFP, имеющий связывающий домен, описанный в данном документе, и вторую клетку, экспрессирующую TFP, имеющий другой связывающий домен против TAA, *например*, связывающий домен, описанный в данном документе, который отличается от связывающего домена в TFP, экспрессируемого первой клеткой. В качестве другого примера, популяция TFP-экспрессирующих клеток может включать в себя первую клетку, экспрессирующую TFP, который включает в себя связывающий домен, *например*, как описано в данном документе, и вторую клетку, экспрессирующую TFP, который включает в себя антигенсвязывающий домен для мишени, отличной от связывающего домена первой клетки (*например*, другой ассоциированный с опухолью антиген).

[243] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена популяция клеток, причем по меньшей мере одна клетка в популяции экспрессирует TFP, имеющий домен против мезотелину, описанный в данном документе, а вторая клетка экспрессирует другой агент, *например*, агент, который повышает активность модифицированных Т-клеток. Например, в одном варианте осуществления вещество может быть таким, которое ингибирует ингибирующую молекулу. Ингибирующие молекулы, *например*, могут в некоторых вариантах осуществления снижать способность модифицированной Т-клетки установить иммунный эффекторный ответ. К примерам ингибирующих молекул относится PD1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В одном варианте осуществления вещество, ингибирующее ингибирующую молекулу, содержит первый полипептид, *например*, ингибирующую молекулу, связанный со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал для клетки, *например*, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе.

[244] В данном документе описаны способы получения транскрибированной *in vitro* РНК, кодирующей TFP. Настоящее изобретение также включает в себя кодирующую TFP конструкцию РНК, которую можно непосредственно трансфицировать в клетку. Способ получения мРНК для применения при трансфекции может включать в себя *in vitro* транскрипцию (IVT) матрицы с помощью специально разработанных праймеров с последующим добавлением поли(А) для получения конструкции, содержащей 3' и 5' нетранслированную последовательность («UTR»), 5'-кэп и/или участок внутренней посадки рибосомы (IRES), нуклеиновую кислоту, подлежащую экспрессии, и полиА-хвост, как правило, длиной 50–2000 оснований.

Полученная таким образом РНК может эффективно трансфицировать различные типы клеток. В одном аспекте матрица включает в себя последовательности для TFP.

[245] В одном аспекте TFP против TAA кодируется матричной РНК (мРНК). В одном аспекте мРНК, кодирующая TFP против TAA, вводится в Т-клетку для получения TFP-Т-клетки. В одном варианте осуществления транскрибированная *in vitro* РНК TFP может вводиться в клетку как форма временной трансфекции. РНК получают путем транскрипции *in vitro*, используя матрицу, созданную в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Представляющую интерес ДНК из любого источника можно непосредственно преобразовать методом ПЦР в матрицу для *in vitro* синтеза мРНК с помощью соответствующих праймеров и РНК-полимеразы. Источником ДНК может быть, например, геномная ДНК, плазмидная ДНК, фаговая ДНК, кДНК, последовательность синтетической ДНК или любой другой подходящий источник ДНК. Желаемой матрицей для транскрипции *in vitro* является TFP по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления ДНК для использования в ПЦР содержит открытую рамку считывания. ДНК может быть получена из встречающейся в природе последовательности ДНК из генома организма. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота может включать в себя некоторые или все из 5' и/или 3' нетранслированных областей (UTR). Нуклеиновая кислота может включать в себя экзоны и интроны. В одном варианте осуществления ДНК для использования в ПЦР представляет собой человеческую последовательность нуклеиновой кислоты. В другом варианте осуществления ДНК для использования в ПЦР представляет собой человеческую последовательность нуклеиновой кислоты, включая 5' и 3' UTR. ДНК может альтернативно представлять собой последовательность искусственной ДНК, которая обычно не экспрессируется у встречающихся в природе организмов. Примером последовательности искусственной ДНК является последовательность, которая содержит часть генов, которые лигируются вместе для образования открытой рамки считывания, которая кодирует гибридный белок. Части ДНК, которые лигируются вместе, могут быть получены от одного организма или от более чем одного организма.

[246] ПЦР применяется для создания матрицы для *in vitro* транскрипции мРНК, которая используется для трансфекции. Способы проведения ПЦР хорошо известны в данной области техники. Праймеры для использования в ПЦР разработаны таким образом, чтобы они содержали области, по существу комплементарные областям ДНК, которые будут использоваться в качестве матрицы для ПЦР. Как используется в данном документе, «по существу комплементарный» относится к последовательностям нуклеотидов, в которых большинство или все основания в последовательности праймеров являются комплементарными, или одно или более оснований не являются комплементарными или не совпадают. По существу комплементарные последовательности способны к ренатурации или гибридизации с предполагаемой ДНК-мишенью в условиях ренатурации, используемых для ПЦР. Праймеры могут быть разработаны таким образом, чтобы быть по существу комплементарными любой части матрицы ДНК. Например, праймеры могут быть разработаны таким образом, чтобы усиливать часть нуклеиновой кислоты, которая обычно транскрибируется в клетках (открытая рамка считывания), включая 5' и 3' UTR. Праймеры также могут быть разработаны таким образом, чтобы усиливать часть нуклеиновой кислоты, которая кодирует конкретный домен, представляющий интерес. В одном варианте осуществления праймеры разработаны таким образом, чтобы усиливать кодирующий участок человеческой кДНК, включая все или часть 5' и 3' UTR. Праймеры, применяемые в ПЦР, могут быть получены способами синтеза, которые хорошо известны в данной области техники. «Прямые праймеры» — это праймеры, которые содержат участок нуклеотидов, которые по существу комплементарны нуклеотидам на матрице ДНК, которые расположены выше в последовательности ДНК, которая должна быть усилена. «Расположенный выше» используется в данном документе для

обозначения места 5 в последовательности ДНК, которая должна быть усилена, по отношению к кодирующей цепи. «Обратные праймеры» — это праймеры, которые содержат участок нуклеотидов, которые по существу комплементарны матрице двухцепочечной ДНК, которые расположены ниже в последовательности ДНК, которая должна быть амплифицирована. «Расположенный ниже» используется в данном документе для обозначения места 3' в последовательности ДНК, которая должна быть усилена, по отношению к кодирующей цепи.

[247] Любая ДНК-полимераза, используемая в ПЦР, может применяться в способах, описанных в данном документе. Реагенты и полимераза коммерчески доступны из различных источников.

[248] Также могут использоваться химические структуры, способные обеспечивать стабильность и/или эффективность трансляции. РНК предпочтительно имеет 5' и 3' UTR. В одном варианте осуществления 5' UTR имеет длину от одного до 3000 нуклеотидов. Длину последовательностей 5' и 3' UTR, которые будут добавлены к кодирующему участку, можно изменить различными способами, включая, помимо прочего, разработку праймеров для ПЦР, которые ренатурируются с различными участками UTR. Используя такой подход, специалист в данной области техники сможет модифицировать длину 5' и 3' UTR, необходимую для достижения оптимальной эффективности трансляции после трансфекции транскрибированной РНК.

[249] 5' и 3' UTR могут быть природными, эндогенными 5' и 3' UTR для представляющей интерес нуклеиновой кислоты. Альтернативно, последовательности UTR, которые не являются эндогенными по отношению к представляющей интерес нуклеиновой кислоте, могут быть добавлены путем введения последовательностей UTR в прямые и обратные праймеры либо с помощью любых других модификаций матрицы. Использование последовательностей UTR, которые не являются эндогенными по отношению к представляющей интерес нуклеиновой кислоте, может быть полезным при модификации стабильности и/или эффективности трансляции РНК. Например, известно, что богатые AU элементы в последовательностях 3'UTR могут снижать стабильность мРНК. Таким образом, 3' UTR могут выбираться или разрабатываться таким образом, чтобы повышать стабильность транскрибированной РНК, исходя из свойств UTR, которые хорошо известны в данной области техники.

[250] В одном варианте осуществления 5' UTR может содержать последовательность Козак эндогенной нуклеиновой кислоты. Альтернативно, при добавлении 5' UTR, которая не является эндогенной по отношению к представляющей интерес нуклеиновой кислоте, путем ПЦР, как было описано выше, консенсусная последовательность Козак может быть переделана путем добавления последовательности 5' UTR. Последовательность Козак может повышать эффективность трансляции некоторых транскриптов РНК, однако похоже, что она не требуется для всех РНК, чтобы обеспечить эффективную трансляцию. Необходимость последовательностей Козак для многих мРНК известна в данной области техники. В других вариантах осуществления 5' UTR может представлять собой 5' UTR РНК-вируса, чей геном РНК является стабильным в клетках. В других вариантах осуществления различные нуклеотидные аналоги могут использоваться в 3' или 5' UTR, чтобы воспрепятствовать деградации мРНК экзонуклеазами.

[251] Чтобы обеспечить синтез РНК из матрицы ДНК без необходимости использовать клонирование генов, промотор транскрипции следует присоединить к матрице ДНК выше транскрибируемой последовательности. Когда последовательность, которая действует в качестве промотора для РНК-полимеразы, добавляют к 5'-концу прямого праймера, промотор РНК-полимеразы становится включенным в продукт ПЦР выше транскрибируемой открытой рамки считывания. В одном предпочтительном варианте осуществления промотор представляет собой промотор полимеразы Т7, как описано в любом другом месте настоящего документа. К другим пригодным для использования промоторам относятся, помимо прочего, промоторы РНК-

полимеразы T3 и SP6. Консенсусные нуклеотидные последовательности для промоторов T7, T3 и SP6 известны в данной области техники.

[252] В предпочтительном варианте осуществления мРНК содержит кэп на 5'-конце и 3'-поли(A)-хвост, которые определяют связывание рибосомы, инициацию трансляции и стабильность мРНК в клетке. На матрице кольцевой ДНК, например, плазмидной ДНК, РНК-полимераза вырабатывает длинный конкатемерный продукт, не пригодный для экспрессии в эукариотических клетках. Транскрипция плазмидной ДНК, линеаризованной на конце 3' UTR, приводит к получению мРНК нормального размера, которая не является эффективной при эукариотической трансфекции, даже если после транскрипции она будет полиаденилирована.

[253] На матрице линейной ДНК РНК-полимераза фага T7 может расширять 3'-конец транскрипта за пределы последнего основания матрицы (Schenborn and Mierendorf, *Nuc Acids Res.*, 13:6223-36 (1985); Nacheva and Berzal-Herranz, *Eur. J. Biochem.*, 270:1485-65 (2003).

[254] Традиционным способом интеграции polyA/T-участков в матрицу ДНК является молекулярное клонирование. Однако, полиA/T последовательность, интегрированная в плазмидную ДНК, может привести к нестабильности плазмиды, что является причиной того, почему матрицы плазмидной ДНК, полученные из бактериальных клеток, часто в значительной степени загрязнены делециями и другими аберрациями. Это делает процедуры клонирования не только трудоемкими и занимающими много времени, но часто и ненадежными. Поэтому крайне желательным является способ, который позволяет конструировать матрицы ДНК с polyA/T 3'-участком без применения клонирования.

[255] ПолиA/T-сегмент транскрипционной матрицы ДНК может быть получен в процессе ПЦР, используя обратный праймер, содержащий polyT-хвост, такой как хвост 100 T (размер может составлять 50–5000 T), или после ПЦР с помощью любого другого способа, включая, помимо прочего, лигирование ДНК или рекомбинацию *in vitro*. Поли(A)-хвосты также обеспечивают стабильность РНК и снижают их деградацию. В целом, длина поли(A)-хвоста положительно коррелирует со стабильностью транскрибированной РНК. В одном варианте осуществления поли(A)-хвост составляет от 100 до 5000 аденозинов.

[256] Poly(A)-хвосты РНК могут быть дополнительно расширены после транскрипции *in vitro*, используя poly(A)-полимеразу, такую как poly(A)-полимераза E. Coli (E-PAP). В одном варианте осуществления увеличение длины поли(A)-хвоста со 100 нуклеотидов до от 300 до 400 нуклеотидов приводит приблизительно к двукратному повышению эффективности трансляции РНК. Кроме того, присоединение различных химических групп к 3'-концу может увеличить стабильность мРНК. Такое присоединение может содержать модифицированные/искусственные нуклеотиды, аптамеры и другие соединения. Например, аналоги ATP могут быть включены в поли(A)-хвост с помощью поли(A)-полимеразы. Аналоги ATP могут дополнительно увеличивать стабильность РНК.

[257] 5'-кэпы также обеспечивают стабильность молекул РНК. В некоторых вариантах осуществления РНК, полученные с помощью способов, описанных в данном документе, включают в себя 5'-кэп. 5'-кэп получают с помощью методик, известных в данной области техники и описанных в данном документе (Cougot, et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 29:436-444 (2001); Stepinski, et al., *RNA*, 7:1468-95 (2001); Elango, et al., *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 330:958-966 (2005)).

[258] РНК, полученные с помощью способов, описанных в данном документе, могут также содержать последовательность участка внутренней посадки рибосомы (IRES). Последовательность IRES может представлять собой любую вирусную, хромосомную или искусственно созданную последовательность, которая инициирует кэп-независимое связывание рибосомы с мРНК и способствует инициации трансляции.

Могут быть добавлены любые растворенные вещества для клеточной электропорации, которые могут содержать факторы, способствующие клеточной проницаемости и жизнеспособности, такие как сахара, пептиды, липиды, белки, антиоксиданты и поверхностно-активные вещества.

[259] РНК могут вводить в клетки-мишени, используя любой из целого ряда различных способов, например, коммерчески доступные способы, которые включают в себя, помимо прочего, электропорацию (Amaxa Nucleofector®-II (Amaxa Biosystems, Кельн, Германия)), ECM 830 (BTX) (Harvard Instruments, Бостон, штат Массачусетс) или электропоратор Gene Pulser® II (BioRad, Денвер, штат Колорадо), Multiporator® (Эппендорф, Гамбург, Германия), опосредованную катионными липосомами трансфекцию с использованием липофекции, инкапсуляцию полимерами, опосредованную пептидами трансфекцию или биолистические системы доставки частиц, такие как «генные пушки» (см., например, Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001).

Рекомбинантная нуклеиновая кислота, кодирующая TFP и константный домен TCR

[260] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты молекулы рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащие последовательность, кодирующую слитый белок Т-клеточного рецептора (TCR) (TFP). TFP может содержать субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR. Субъединица TCR может дополнительно содержать трансмембранный домен. Субъединица TCR может дополнительно содержать внутриклеточный домен TCR гамма, TCR дельта, TCR альфа или TCR бета или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта. TFP может дополнительно содержать антитело (например, человеческое, гуманизированное или мышиное антитело),содержащее антигенсвязывающий домен. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты может дополнительно содержать последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта. Субъединица TCR и антитело могут быть функционально связаными. TFP может функционально внедряться в комплекс TCR (например, эндогенный комплекс TCR) при экспрессии в Т-клетке.

[261] Константный домен может содержать константный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Константный домен может содержать полноразмерный константный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Константный домен может содержать фрагмент (например, функциональный фрагмент) полноразмерного константного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Например, константный домен может содержать по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков константного домена альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может дополнительно кодировать трансмембранный домен и/или внутриклеточную область альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может кодировать полноразмерную константную область альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Константная область цепи TCR может содержать константный домен, трансмембранный домен и внутриклеточную область. Константная область цепи TCR может также исключать трансмембранный домен и внутриклеточную область альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR.

[262] Описанные в данном документе альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR, гамма-цепь TCR или дельта-цепь TCR могут быть получены от различных видов. Цепь TCR может быть цепью TCR мыши или человека.

Например, константный домен может содержать константный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR мыши или человека.

[263] Константный домен может включать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, константный домен может содержать усеченную версию описанного в данном документе константного домена, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265. Константный домен может содержать последовательность или ее фрагмент из SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265. Константный домен может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265. Константный домен может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265. Константный домен может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 или SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265.

[264] Константный домен TCR альфа мыши может содержать положения 2-137 из SEQ ID NO:146. Константный домен TCR альфа мыши может содержать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, константный домен может содержать усеченную версию описанного в данном документе константного домена, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков из положений 2-137 SEQ ID NO:146. Например, константный домен может

содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков из положений 2-137 SEQ ID NO:146. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен из положений 2-137 SEQ ID NO:146. Константный домен может содержать последовательность или ее фрагмент из положений 2-137 SEQ ID NO:146. Константный домен может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модификаций, мутаций или делеций последовательности из положений 2-137 SEQ ID NO:146. Константный домен может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности из положений 2-137 SEQ ID NO:146. Константный домен может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью из положений 2-137 SEQ ID NO:146.

[265] Константный домен TCR бета мыши может содержать положения 2-173 из SEQ ID NO:152. Константный домен TCR бета мыши может содержать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, константный домен может содержать усеченную версию описанного в данном документе константного домена, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков из положений 2-173 SEQ ID NO:152. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков из положений 2-173 SEQ ID NO:152. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен из положений 2-173 SEQ ID NO:152. Константный домен может содержать последовательность или ее фрагмент из положений 22-173 SEQ ID NO:152. Константный домен может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модификаций, мутаций или делеций последовательности из положений 2-173 SEQ ID NO:152. Константный домен может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности из положений 2-173 SEQ ID NO:152. Константный домен может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью из положений 2-173 SEQ ID NO:152.

[266] В некоторых случаях константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта. Константный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты и аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:243. Константный домен TCR дельта мыши может содержать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, константный домен может содержать усеченную версию описанного в данном документе константного домена, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков SEQ ID NO:243. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков SEQ ID NO:243. Например,

константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен SEQ ID NO:243. Константный домен может содержать последовательность или ее фрагмент из SEQ ID NO:243. Константный домен может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:243. Константный домен может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:243. Константный домен может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью SEQ ID NO:243.

[267] Константный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты или аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях, кодирующая константный домен TCR дельта, дополнительно кодирует вариабельный домен TCR дельта, тем самым кодируя полный домен TCR дельта. Полный домен TCR дельта может представлять собой дельта 2 или дельта 1. Полный константный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:256, его функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[268] Полный домен TCR дельта может содержать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, домен дельта может содержать усеченную версию описанного в данном документе домена дельта, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков SEQ ID NO: 256. Например, домен дельта может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков SEQ ID NO:256. Например, домен дельта может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен SEQ ID NO:256. Константный домен дельта может содержать последовательность или ее фрагмент из SEQ ID NO:256. Домен дельта может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:256. Домен дельта может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:256. Домен дельта может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью SEQ ID NO:256.

[269] Константный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:21. Константный домен TCR гамма может содержать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, константный домен может содержать усеченную версию описанного в данном документе константного домена, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков SEQ ID NO:21. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков SEQ ID NO:21. Например, константный домен может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен SEQ ID NO:21. Константный домен может содержать последовательность или ее фрагмент из SEQ ID NO:21. Константный домен может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более

модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:21. Константный домен может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:21. Константный домен может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью SEQ ID NO:243.

[270] В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR гамма может содержать SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях последовательность, кодирующая константный домен TCR гамма, дополнительно кодирует вариабельный домен TCR гамма, тем самым кодируя полный домен TCR гамма. Полный домен TCR гамма может представлять собой гамма 9 или гамма 4. Полный константный домен TCR гамма может содержать SEQ ID NO:255, его функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[271] Полный домен TCR гамма может содержать усечения, добавления или замены последовательности константного домена, описанной в данном документе. Например, домен гамма может содержать усеченную версию описанного в данном документе домена гамма, имеющую по меньшей мере около 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных остатков SEQ ID NO: 255. Например, домен гамма может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более дополнительных аминокислотных остатков SEQ ID NO:255. Например, домен гамма может содержать последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более аминокислотных замен SEQ ID NO:255. Домен гамма может содержать последовательность или ее фрагмент из SEQ ID NO:255. Домен гамма может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:255. Домен гамма может содержать не более 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 модификаций, мутаций или делеций последовательности SEQ ID NO:255. Домен гамма может содержать последовательность, имеющую идентичность последовательности по меньшей мере около 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% с последовательностью SEQ ID NO:255.

[272] Бета-цепь TCR (Homo sapiens): VEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALN DSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID NO: 16).

[273] Каноническая последовательность константной области бета-цепи TCR мыши: EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (SEQ ID NO:152).

[274] Константная область TCR альфа (Mus musculus) (или [mm]TRAC (82-137)): ATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO: 17).

[275] Каноническая последовательность константной области альфа-цепи TCR мыши (mTRAC): XIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFT CQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:146).

[276] Константная область TCR бета (Mus musculus) (или [mm]TRBC1(123-173)): GRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (SEQ ID NO: 18).

[277] Каноническая последовательность константной области бета-цепи TCR мыши: EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (SEQ ID NO:152).

[278] Бета-цепь TCR (Homo sapiens): PVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVSWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFP DLHSELNLSSLELGDSALYFCASSPRTGLNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQ FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM AMVKRKDF (SEQ ID NO: 19).

[279] Константная область TCR дельта версии 1 (Homo sapiens): SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAV NFLLTAKLFF (SEQ ID NO: 20).

[280] Константная область TCR гамма (Homo sapiens) (или [hs]TRGC(1-173)): DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKF SWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLL LLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS (SEQ ID NO: 21).

[281] Константная область TCR дельта версии 2 (Homo sapiens): SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAV NFLLTAK (SEQ ID NO: 22).

[282] В некоторых случаях константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта. Последовательность, кодирующая константный домен TCR дельта, может дополнительно кодировать второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта. Второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP.

[283] В некоторых случаях константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма. Последовательность, кодирующая константный домен TCR гамма, может дополнительно кодировать второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR гамма. Второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP.

[284] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR гамма может содержать SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Последовательность, кодирующая константный домен TCR гамма, может дополнительно кодировать вариабельный домен TCR гамма, тем самым кодируя полный домен TCR гамма.

Домен TCR гамма может представлять собой гамма 9 или гамма 4. Полный константный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:255, его функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Константный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Последовательность, кодирующая константный домен TCR дельта, может дополнительно кодировать вариабельный домен TCR дельта, тем самым кодируя полный домен TCR дельта. Домен TCR дельта может представлять собой дельта 2 или дельта 1. Полный домен TCR дельта может содержать SEQ ID NO:256, его функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[285] В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот. Последовательность может дополнительно кодировать участок расщепления (например, участок расщепления протеазой) между кодируемым TFP и константным доменом TCR. Участок расщепления может представлять собой участок расщепления протеазой. Участок расщепления может представлять собой саморасщепляющийся пептид, такой как участок расщепления T2A, P2A, E2A или F2A. Участок расщепления может содержать последовательность SEQ ID NO: 23.

[286] Участок расщепления T2A: EGRGSLLTCGDVEENPGP (SEQ ID NO: 23).

[287] Субъединица TCR TFP и константный домен могут содержать последовательность, происходящую из той же цепи TCR или из другой цепи TCR. В некоторых случаях субъединица TCR TFP и константный домен происходят из разных цепей TCR. Например, субъединица TCR может содержать (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен, причем внеклеточный домен TCR, трансмембранный домен и внутриклеточный домен получены из альфа-цепи TCR, а константный домен может содержать константный домен бета-цепи TCR. Например, субъединица TCR может содержать (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен, причем внеклеточный домен TCR, трансмембранный домен и внутриклеточный домен получены из альфа-цепи TCR, а константный домен может содержать константный домен альфа-цепи TCR. В другом примере, субъединица TCR может содержать (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен, причем внеклеточный домен TCR, трансмембранный домен и внутриклеточный домен получены из гамма-цепи TCR, а константный домен может содержать константный домен дельта-цепи TCR. В еще одном примере, субъединица TCR может содержать (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен, причем внеклеточный домен TCR, трансмембранный домен и внутриклеточный домен получены из дельта-цепи TCR, а константный домен может содержать константный домен гамма-цепи TCR.

[288] В некоторых случаях субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4.

[289] В некоторых случаях трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR гамма, TCR дельта, TCR альфа или TCR бета. В некоторых случаях внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR гамма, только из TCR дельта, только из TCR альфа или только из TCR бета.

[290] В некоторых случаях субъединица TCR включает (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, причем по меньшей мере два или все из (i), (ii) и (iii) относятся к одной и той же субъединице TCR.

[291] В некоторых случаях внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональные фрагменты и аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[292] В некоторых случаях субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дзета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[293] В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR или их фрагмента. В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию.

[294] В некоторых случаях субъединица TCR может содержать (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. Внеклеточный домен TCR может содержать внеклеточную часть константного домена гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR, содержащая (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен дельта или его фрагмент, например, константный домен дельта, описанный в данном документе. Константный домен может иметь последовательность SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR, содержащая (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен гамма, например, константный домен гамма, описанный в данном документе. Константный домен гамма может иметь последовательность SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Внеклеточный домен TFP может не содержать вариабельный домен гамма-цепи или дельта-цепи.

[295] Субъединица TCR TFP может содержать внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная

нуклеиновая кислота содержит TFP, содержащий внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта и константные домены TCR бета и TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит TFP, содержащий внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон и константные домены TCR гамма и TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит TFP, содержащий внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон, а также полноразмерный TCF гамма и полноразмерную TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR TFP содержит CD3 эпсилон. Субъединица TCR CD3 эпсилон может содержать последовательность ее функциональных фрагментов SEQ ID NO:258 и ее аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

В некоторых случаях субъединица TCR, содержащая по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши и трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, представляет собой или содержит константный домен TCR альфа или константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR может содержать внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши. Константный домен TCR может представлять собой константный домен TCR альфа, например, константный домен TCR альфа, описанный в данном документе. Константный домен TCR альфа может содержать SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Последовательность, кодирующая константный домен TCR альфа, может дополнительно кодировать второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR альфа. Второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP. Константный домен TCR альфа может содержать константный домен TCR альфа мыши. Константный домен TCR альфа мыши может содержать аминокислоты 2-137 константного домена TCR альфа мыши. Константный домен TCR альфа мыши может содержать аминокислоты 2-137 из SEQ ID NO:146. Константный домен TCR альфа мыши может содержать последовательность SEQ ID NO:207. Константный домен TCR альфа мыши может содержать аминокислоты 82-137 из SEQ ID NO:146. Константный домен TCR альфа мыши содержит последовательность SEQ ID NO:17. Константный домен TCR может представлять собой константный домен TCR бета, например, константный домен TCR бета, описанный в данном документе. Константный домен TCR бета может содержать SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Последовательность, кодирующая константный домен TCR бета, может дополнительно кодировать второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR бета. Второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP. Константный домен TCR бета может содержать константный домен TCR бета мыши. Константный домен TCR бета мыши может содержать аминокислоты 2-173 константного домена TCR бета мыши. Константный домен TCR бета мыши может содержать аминокислоты 2-173 из SEQ ID NO:152. Константный домен TCR бета мыши может содержать SEQ ID NO:209. Константный домен TCR бета мыши может содержать аминокислоты 123-173 из SEQ ID NO:152. Константный домен TCR бета может содержать SEQ ID NO:18

[296] Рекомбинантная нуклеиновая кислота может содержать последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. Константный домен TCR альфа может содержать SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Константный домен TCR бета может содержать SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. Внутриклеточный сигнальный домен может представлять собой CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. Внутриклеточный сигнальный домен может представлять собой CD3 эпсилон.

[297] Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может содержать с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может содержать с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может содержать с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер и последовательность гена TRBC. Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может содержать с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер и последовательность гена TRBC. Последовательность, кодирующая константный домен TCR, может содержать с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRBC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон.

[298] Как описано в данном документе по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций последовательности, описанной в данном документе, может содержать модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP.

[299] В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

[300] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых случаях костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[301] В некоторых случаях субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, дзета-цепи TCR, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых случаях ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта.

[302] В некоторых случаях TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR. В случаях (a) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; (b) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR гамма, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или (c) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[303] В некоторых случаях по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP.

[304] Антитело или антигенсвязывающий домен могут представлять собой фрагмент антитела. Антитело или антигенсвязывающий домен могут быть мышиными, человеческими или гуманизированными. В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых случаях фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен VH или домен VL. В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен, выбранное из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигена созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-1, связывающего домена против рецептора BAFF или BAFF, и связывающего домена против ROR-1.

[305] Антигенсвязывающий домен, описанный в данном документе, может быть выбран из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигену созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелину (MSLN), связывающего домена против CD20, связывающего домена против CD70, связывающего домена против 79b, связывающего домена против HER2, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-L1, связывающий домен против BAFF или рецептору BAFF,

связывающего домена против нектину-4, связывающего домена против TROP-2, связывающего домена против GPC3 и связывающего домена против ROR-1.

[306] В некоторых случаях нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, где аналог нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях нуклеиновый аналог выбран из группы, состоящей из 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила (2'-О-MOE), 2'-О-аминопропила, 2'-дезокси, Т-дезокси-2'-фтор, 2'-О-аминопропила (2'-О-AP), 2'-О-диметиламиноэтила (2'-О-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропила (2'-О-DMAP), Т-О-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-О-DMAEOE), модифицированного 2'-О-N-метилацетамидо (2'-О-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1',5'- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2'-фтор N3-P5'-фосфорамидита.

[307] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит лидерную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит промоторную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую поли(А)-хвост. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность 3'UTR. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся в природе нуклеиновую кислоту. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, транскрибируемую *in vitro*.

[308] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета.

[309] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты рекомбинантные нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую слитый белок Т-клеточного рецептора (TCR) (TFP). TFP может содержать субъединицу TCR, содержащую по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR. Субъединица TCR может дополнительно содержать трансмембранный домен. Субъединица TCR может дополнительно содержать внутриклеточный домен альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR или их фрагмента. В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта или содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. TFP может дополнительно содержать связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты может содержать последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR

при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых случаях связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых случаях связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG1. В некоторых случаях антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых случаях антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых случаях связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых случаях связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых случаях связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых случаях связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых случаях связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых случаях антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[310] В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот.

[311] В некоторых случаях субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)n$, где n = от 1 до 4.

[312] В некоторых случаях трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых случаях внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа или только из TCR бета.

[313] В некоторых случаях субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, причем по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) относятся к одной субъединице TCR.

[314] В некоторых случаях внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональные фрагменты и аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[315] В некоторых случаях субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дзета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[316] В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию.

[317] В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

[318] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых случаях костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[319] В некоторых случаях субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, дзета-цепи TCR, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых случаях ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта.

[320] В некоторых случаях TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR. В некоторых случаях (a) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR бета, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинации; (b) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR альфа, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; (c) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; (d) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR бета, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или (e) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR альфа, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[321] В некоторых случаях по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP.

[322] В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых случаях фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела (sdAb), домен VH или домен VL. В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен, выбрано из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигена созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-1, связывающего домена против PD-L1, связывающего домена против IL13Rα2, связывающего домена против BAFF или BAFFR, и связывающего домена против ROR-1.

[323] В некоторых случаях нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, где аналог нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях нуклеиновый аналог выбран из группы, состоящей из 2'-O-метила, 2'-O-метоксиэтила (2'-O-MOE), 2'-O-аминопропила, 2'-дезокси, T-дезокси-2'-фтор, 2'-O-аминопропила (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтила (2'-O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропила (2'-O-DMAP), T-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-O-DMAEOE), модифицированного 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1',5'- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2'-фтор N3-P5'-фосфорамидита.

[324] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит лидерную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит промоторную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую поли(A)-хвост. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность 3'UTR. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся в природе нуклеиновую кислоту. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, транскрибируемую in vitro.

[325] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. Альтернативно рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую домен TCR гамма или TCR дельта, например, трансмембранный домен.

[326] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты рекомбинантные нуклеиновые кислоты, содержащие последовательность, кодирующую слитый белок Т-клеточного рецептора (TCR) (TFP). TFP может содержать субъединицу TCR. Субъединица TCR может содержать по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR. Субъединица TCR может дополнительно содержать трансмембранный домен.

Субъединица TCR может дополнительно содержать внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. TFP может содержать домен антигена, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты может содержать последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, причем субъединица TCR и домен антигена функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях домен антигена включает лиганд. В некоторых случаях лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых случаях лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых случаях рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, включает рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых случаях рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых случаях гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых случаях домен антигена включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых случаях домен антигена включает мономер или димер лиганда или его фрагмент. В некоторых случаях лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых случаях лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых случаях домен антигена не включает антитело или его фрагмент. В некоторых случаях домен антигена не содержит вариабельную область. В некоторых случаях домен антигена не содержит CDR. В некоторых случаях лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент.

[327] В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот.

[328] В некоторых случаях субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4.

[329] В некоторых случаях трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма. В некоторых случаях внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа, только из TCR бета, только из TCR дельта или только из TCR гамма.

[330] В некоторых случаях субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, причем по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) относятся к одной субъединице TCR.

[331] В некоторых случаях внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR, гамма-цепи TCR, субъединицу TCR CD3 эпсилон, субъединицу TCR CD3 гамма, субъединицу TCR CD3 дельта, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[332] В некоторых случаях субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дельта-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дзета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[333] В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию.

[334] В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

[335] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых случаях костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

[336] В некоторых случаях субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, дзета-цепи TCR, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых случаях ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта.

[337] В некоторых случаях TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR. В некоторых случаях (a) константный домен TCR представляет собой константный домен

TCR гамма, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR бета, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинации; (b) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR гамма, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; (c) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; (d) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR бета, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или (e) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета, а TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR альфа, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[338] В некоторых случаях по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP.

[339] В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых случаях фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен VH или домен VL. В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен, выбрано из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против CD20, связывающего домена против мезотелина, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против CD70, связывающего домена против CD79b, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против антигена созревания B-клеток (BCMA), дсвязывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против IL13Rα2, связывающего домена против CD22, связывающего домена против BAFF или связывающего домена против BAFFR, связывающего домена против PD-1, связывающего домена против PD-L1 и связывающего домена против ROR-1.

[340] В некоторых случаях нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, где аналог нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях нуклеиновый аналог выбран из группы, состоящей из 2’-O-метила, 2’-O-метоксиэтила (2’-O-MOE), 2’-O-аминопропила, 2’-дезокси, T-дезокси-2’-фтор, 2’-O-аминопропила (2’-O-AP), 2’-O-диметиламиноэтила (2’-O-DMAOE), 2’-O-диметиламинопропила (2’-O-DMAP), T-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2’-O-DMAEOE), модифицированного 2’-O-N-метилацетамидо (2’-O-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1’,5’- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2’-фтор N3-P5’-фосфорамидита.

[341] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит лидерную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит промоторную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую поли(A)-хвост. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность 3’UTR. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся

в природе нуклеиновую кислоту. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, транскрибируемую in vitro.

[342] В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR гамма. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR дельта. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR гамма, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR дельта.

[343] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты векторы, содержащие рекомбинантную нуклеиновую кислоту, раскрытую в данном документе. В некоторых случаях вектор выбран из группы, состоящей из ДНК, РНК, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора (AAV), вектора на основе вируса саркомы Рауса (RSV) или ретровирусного вектора. В некоторых случаях вектор является вектором AAV6. В некоторых случаях вектор дополнительно содержит промотор. В некоторых случаях вектор представляет собой транскрибированный in vitro вектор.

[344] Последовательности нуклеиновой кислоты, ориентированные на желаемые молекулы, могут быть получены с помощью рекомбинантных способов, известных в данной области техники, как, например, путем скрининга библиотек из клеток, экспрессирующих ген, путем получения гена из вектора, известного как содержащий этот ген, или путем непосредственного выделения из клеток и тканей, содержащих его, используя стандартные методики. Альтернативно, представляющий интерес ген может быть получен синтетическим путем, а не клонированием.

[345] В настоящем изобретении также предложены векторы, в которые встраивается ДНК по настоящему изобретению. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются пригодными инструментами для достижения длительного переноса генов, поскольку они обеспечивают длительную стабильную интеграцию трансгена и его распространение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом перед векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкоза мышей, в том отношении, что они могут трансдуцировать неразмножающиеся клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности.

[346] В другом варианте осуществления вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую желаемый TFP по настоящему изобретению, представляет собой аденовирусный вектор (A5/35). В другом варианте осуществления экспрессия нуклеиновых кислот, кодирующих TFP, может быть осуществлена с помощью транспозонов, таких как «спящая красавица», «криспер», CAS9 и нуклеаза с цинковыми пальцами. См. ниже June et al. 2009 Nature Reviews Immunology 9.10: 704-716, включенную в настоящее описание посредством ссылки.

[347] Экспрессирующие конструкции по настоящему раскрытию также могут использоваться для иммунизации нуклеиновой кислоты и генной терапии, используя стандартные протоколы доставки генов.

Способы доставки генов известны в данной области техники (см., *например*, патенты США № 5 399 346, 5 580 859, 5 589 466, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки). В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предложен вектор для генной терапии.

[348] Нуклеиновая кислота может быть клонирована в целый ряд типов векторов. Например, нуклеиновая кислота может быть клонирована в вектор, включая, помимо прочего, плазмиду, фагмид, производное фага, вирус животного и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают в себя векторы экспрессии, векторы репликации, векторы получения зондов и векторы секвенирования.

[349] Более того, вектор экспрессии можно доставлять в клетку в форме вирусного вектора. Технологии вирусных векторов хорошо известны в данной области техники и описаны, например, у Sambrook et al., 2012, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY), и в других справочниках по вирусологии и молекулярной биологии. Вирусы, используемые в качестве векторов, включают, но не ограничиваются этим, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, вирусы герпеса и лентивирусы. В основном, подходящий вектор содержит сайт начала репликации, функциональный по меньшей мере в одном организме, промоторную последовательность, подходящие участки узнавания рестрикционных эндонуклеаз и один или более селектируемых маркеров, (*например*, WO 01/96584; WO 01/29058 и патент США №6 326 193).

[350] Для переноса генов в клетки млекопитающих был разработан ряд вирусных систем. Например, ретровирусы обеспечивают удобную платформу для систем доставки генов. Выбранный ген может быть встроен в вектор и упакован в ретровирусные частицы, используя методики, известные в данной области техники. Рекомбинантный вирус затем может быть выделен и доставлен в клетки субъекта *in vivo* или *ex vivo*. Ряд ретровирусных систем известен в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления используются аденовирусные векторы. Ряд аденовирусных векторов известен в данной области техники. В одном варианте осуществления используются лентивирусные векторы.

[351] Дополнительные элементы промотора, *например*, энхансеры, регулируют частоту инициации транскрипции. Как правило, они расположены в области на 30–110 п. о. выше сайта начала, хотя было продемонстрировано, что ряд промоторов также содержит функциональные элементы ниже сайта начала. Часто интервал между элементами промотора является гибким, таким образом, промоторная функция сохраняется, когда элементы инвертируются или перемещаются относительно друг друга. В промоторе тимидинкиназы (ТК) интервал между элементами промотора можно увеличить до 50 п. о., прежде чем активность начнет снижаться. В зависимости от промотора оказывается, что отдельные элементы могут функционировать либо совместно, либо независимо для активации транскрипции.

[352] Примером промотора, способного к экспрессии трансгена TFP в Т-клетке млекопитающего, является промотор EF1a. Нативный промотор EF1a управляет экспрессией альфа-субъединицы комплекса фактора элонгации-1, который отвечает за ферментативную доставку аминоацил тРНК к рибосоме. Промотор EF1a широко используется в экспрессионных плазмидах млекопитающих и продемонстрировал эффективность при стимуляции экспрессии TFP из трансгенов, клонированных в лентивирусный вектор (см., *например*, Milone et al., Mol. Ther. 17(8): 1453–1464 (2009)). Другой пример промотора представляет собой промоторную последовательность гена немедленного раннего ответа цитомегаловируса (CMV). Эта последовательность промотора является последовательностью сильного конститутивного промотора, способной стимулировать высокие уровни экспрессии любой полинуклеотидной последовательности, функционально с ней связанной. Однако могут также использоваться и другие последовательности конститутивного промотора, включая, помимо прочего, ранний промотор вируса обезьян 40 (SV40), промотор вируса опухоли молочной железы

мышей (MMTV), промотор длинных концевых повторов (ДКП) вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), промотор MoMuLV, промотор вируса лейкоза птиц, немедленно ранний промотор вируса Эпштейна-Барр, промотор вируса саркомы Рауса, а также промоторы человеческого гена, такие как, помимо прочего, промотор актина, промотор миозина, промотор фактора элонгации-1, промотор гемоглобина и промотор креатинкиназы. Более того, настоящее изобретение не должно ограничиваться использование конститутивных промоторов. Индуцибельные промоторы также рассматриваются как часть настоящего изобретения. Использование индуцибельных промоторов обеспечивает молекулярный переключатель, способный запускать экспрессию полинуклеотидной последовательности, с которой он функционально связан, когда подобная экспрессия является желаемой, или останавливать экспрессию, когда она не является желаемой. К примерам индуцибельных промоторов относится, помимо прочего, промотор металлотионина, промотор глюкокортикоидов, промотор прогестерона и регулируемый тетрациклином промотор.

[353] Чтобы оценить экспрессию полипептида TFP или его частей, вектор экспрессии, вводимый в клетку, может также содержать выбираемый маркерный ген, репортерный ген или и тот, и другой, чтобы способствовать идентификации и выбору экспрессирующих клеток из популяции клеток, которые необходимо подвергнуть трансфекции или инфицировать вирусными векторами. В других аспектах селективный маркер может переноситься отдельным участком ДНК и использоваться в процедуре совместной трансфекции. Как селективные маркеры, так и репортерные гены могут быть фланкированы соответствующими регуляторными последовательностями, чтобы обеспечить экспрессию в клетке-хозяине. К пригодным для использования селективным маркерам относятся, например, устойчивые к антибиотикам гены, такие как neo и т. п.

[354] Репортерные гены используются для идентификации потенциально трансфицированных клеток и для оценки функциональности регуляторных последовательностей. В целом, репортерный ген представляет собой ген, который не присутствует или не экспрессируется в реципиентном организме или ткани и который кодирует полипептид, экспрессия которого проявляется каким-либо легко определяемым свойством, *например*, ферментной активностью. Экспрессию репортерного гена анализируют в подходящее время после введения ДНК в реципиентные клетки. Подходящие репортерные гены могут включать в себя гены, кодирующие люциферазу, бета-галактозидазу, хлорамфеникол-ацетилтрансферазу, секретируемую щелочную фосфатазу или ген зеленого флуоресцентного белка (*например*, Ui-Tei et al., 2000 FEBS Letters 479: 79-82). Подходящие системы экспрессии хорошо известны и могут быть получены, используя известные методики, или приобретены на коммерческой основе. В целом, конструкция с минимальным 5' фланкирующим участком, демонстрирующая самый высокий уровень экспрессии репортерного гена, идентифицируется как промотор. Такие промоторные участки могут быть связаны с репортерным геном и использоваться для оценки способности веществ модулировать активированную промотором транскрипцию.

[355] Способы введения и экспрессии генов в клетке известны в данной области техники. В контексте вектора экспрессии вектор может быть легко введен в клетку-хозяина, *например*, клетку млекопитающего, бактериальную, дрожжевую клетку или клетку насекомого с помощью любого способа в данной области техники. Например, вектор экспрессии может быть перенесен в клетку-хозяина физическим, химическим или биологическим путем.

[356] К физическим способам введения полинуклеотида в клетку-хозяин относятся осаждение фосфатом кальция, липофекция, бомбардировка частицами, микроинъекция, электропорация и т. п. Способы получения клеток содержащих векторы и/или экзогенные нуклеиновые кислоты хорошо известны в данной области техники. См., например, Sambrook et al., 2012, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, volumes 1-4, Cold Spring

Harbor Press, NY). Предпочтительным способом введения полинуклеотида в клетку-хозяина является трансфекция фосфатом кальция

[357] К биологическим способам введения представляющего интерес полинуклеотида в клетку-хозяин относится использование векторов ДНК и РНК. Вирусные векторы и особенно ретровирусные векторы стали наиболее широко используемым способом внедрения генов в клетки млекопитающих, *например*, клетки человека. Другие вирусные векторы могут быть получены из лентивируса, поксвирусов, вируса простого герпеса I типа, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов и т. п. (см., *например*, патенты США № 5 350 674 и 5 585 362.

[358] К химическим способам введения полинуклеотида в клетку-хозяина относятся системы коллоидной дисперсии, такие как макромолекулярные комплексы, нанокапсулы, микросферы, гранулы, и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Примером коллоидной системы, используемой в качестве средства доставки *in vitro* и *in vivo*, является липосома (*например*, искусственная мембранная везикула). Доступны другие способы направленной доставки нуклеиновых кислот существующего уровня техники, такие как доставка полинуклеотидов с нацеленными наночастицами или другая подходящая система доставки субмикронных элементов.

[359] В случае, когда используется невирусная система доставки, типичное средство доставки представляет собой липосому. Предусмотрено использование липидных составов для введения нуклеиновых кислот в клетку-хозяина (*in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*). В другом аспекте изобретения нуклеиновая кислота может быть связана с липидом. Нуклеиновая кислота, связанная с липидом, может быть инкапсулирована в водном внутреннем пространстве липосомы, рассеяна по липидному бислою липосомы, присоединена к липосоме посредством линкерной молекулы, которая связана как с липосомой, так и с олигонуклеотидом, заключена в липосоме, связана в комплекс с липосомой, диспергирована в растворе, содержащем липид, смешана с липидом, объединена с липидом, может содержаться в виде суспензии в липиде, содержатся или быть связана в комплекс с мицеллой или любым другим образом связана с липидом. Композиции, связанные с липидом, липидом/ДНК или липидом/вектором экспрессии, не ограничиваются какой-либо конкретной структурой в растворе. Например, они могут присутствовать в бислойной структуре, такой как мицеллы, или иметь «разрушенную» структуру. Также они могут быть просто рассеяны в растворе, предположительно образуя агрегаты, не имеющие одинаковых размера или формы. Липиды представляют собой жиры, которые могут быть природными или синтетическими липидами. Например, липиды включают в себя жировые капли, которые встречаются естественным образом в цитоплазме, и также класс соединений, которые содержат длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные, такие как жирные кислоты, спирты, амины, аминоспирты и альдегиды.

[360] Подходящие для использования липиды можно получить из коммерческих источников. Например, димиристилфосфатидилхолин («DMPC») можно получить от компании Sigma, Сент-Луис, штат Миссури; дицетилфосфат («DCP») можно получить от компании K & K Laboratories (Плейнвью, штат Нью-Йорк); холестерин («Choi») можно получить от компании Calbiochem-Behring; димиристилфосфатидилглицерин («DMPG») и другие липиды можно получить от компании Avanti Polar Lipids, Inc. (Бирмингем, штат Алабама). Исходные растворы липидов в хлороформе или хлороформе/метаноле можно хранить приблизительно при температуре –20°C. Хлороформ используют в качестве единственного растворителя, поскольку он легче испаряется, чем метанол. «Липосома» представляет собой общий термин, охватывающий различные однослойные и многослойные липидные носители, получаемые посредством образования заключенных липидных бислоев или агрегатов. Липосомы можно охарактеризовать, как содержащие везикулярные

структуры с фосфолипидной бислойной мембраной и внутренней водной средой. Многослойные липосомы содержат много липидных слоев, разделенных водной средой. Они образуются спонтанно, когда фосфолипиды суспендируют в избытке водного раствора. Липидные компоненты подвергаются самоперестройке до образования замкнутых структур и захватывают воду и растворенные вещества между липидными бислоями (Ghosh et al., 1991, Glycobiology 5: 505–10). Однако также охватываются композиции, которые имеют структуры в растворе, отличные от нормальной везикулярной структуры. Например, липиды могут принимать мицеллярную структуру или существовать только в виде неоднородных агрегатов липидных молекул. Также предусмотрены комплексы липофектамин-нуклеиновая кислота.

[361] Независимо от способа, используемого для введения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку-хозяина или иным образом подвергания клетки воздействию ингибитора по настоящему раскрытию, с целью подтверждения наличия последовательности рекомбинантной ДНК в клетке-хозяине можно проводить ряд анализов. Такие анализы включают в себя, например, «молекулярно-биологические» анализы, хорошо известные специалистам в данной области техники, такие как саузерн- и нозерн-блоттинг, ОТ-ПЦР и ПЦР; «биохимические» анализы, такие как выявление наличия или отсутствия конкретного пептида, *например*, иммунологическими способами (ИФА и вестерн-блоттинги) или путем анализов, описываемых в данном документе, для идентификации веществ, входящих в объем настоящего изобретения.

[362] В настоящем раскрытии дополнительно предложен вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую TFP. В одном аспекте вектор TFP может быть непосредственно трансдуцирован в клетку, *например*, Т-клетку. В одном аспекте вектор представляет собой вектор клонирования или экспрессии, *например*, вектор, включающий в себя, помимо прочего, одну или более плазмид (*например*, экспрессионные плазмиды, векторы клонирования, миникольца, минивекторы, двойные микрохромосомы), конструкции ретровирусных и лентивирусных векторов. В одном аспекте вектор способен экспрессировать конструкцию TFP в Т-клетках млекопитающих. В одном аспекте Т-клетка млекопитающего представляет собой Т-клетку человека.

[363] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащую (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта и (ii) антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[364] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен

TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, включающей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[365] В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен гамма. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана как с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта или его фрагмент, так и с константным доменом TCR гамма или его фрагментом. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит часть константного домена TCR альфа, часть домена TCR бета или и то, и другое. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, последовательность линкера и последовательность гена TRGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность и последовательность гена TRGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRGC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность первого антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC или ее фрагмент, последовательность гена TRAC или ее фрагмент, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность, последовательность гена TRGC или ее фрагмент и последовательность гена

TRBC или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:2. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:5. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4. В некоторых вариант осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент является мышиным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[366] В другом аспекте в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, и (ii) антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антигенсвязывающий домен функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащий функциональное нарушение эндогенного TCR.

[367] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или частичную последовательность как константного домена TCR альфа, так и константного домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, содержит рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых вариантах осуществления рецептор или

полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых вариантах осуществления гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер или димер лиганда или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит CDR. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления кодируемая субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, где по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) получены из одной и той же субъединицы TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы CD3 TCR гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит константный домен или его часть гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, дзета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3-эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий

домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию. В некоторых вариант осуществления субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

[368] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, дзета-цепи TCR, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR.

[369] В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR гамма, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[370] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен VH или домен VL. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен выбран из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигену созревания B-клеток (BCMA),

связывающего домена против мезотелину (MSLN), связывающего домена против CD20, связывающего домена против CD70, связывающего домена против 79b, связывающего домена против HER2, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-L1, связывающий домен против BAFF или рецептору BAFF и связывающего домена против ROR-1. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета.

[371] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащую (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта и (ii) антитело или его фрагмент, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[372] В одном аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен и (3) внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа или константный домен TCR бета, или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, включающей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[373] В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен альфа. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен бета. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC,

последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4. В некоторых вариант осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент является мышиным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[374] В другом аспекте в данном документе предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, и (ii) антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа или константный домен TCR бета, или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета; причем субъединица TCR и антигенсвязывающий домен функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащий функциональное нарушение эндогенного TCR.

[375] В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR мыши, например, константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши, или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа или внеклеточного домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR альфа или внеклеточный домен TCR бета представляет собой внеклеточный домен TCR альфа мыши или внеклеточный домен TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит по меньшей мере часть константного домена TCR альфа или константного домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный

домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или частичную последовательность как константного домена TCR гамма, так и константного домена TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, содержит рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых вариантах осуществления гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер или димер лиганда или его фрагмент.

[376] В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит CDR. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма. В некоторых вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления кодируемая субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, где по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) получены из одной и той же субъединицы TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы CD3 эпсилон TCR, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В

некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, дзета-цепи TCR, CD3-эпсилон-, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию. В некоторых вариант осуществления субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

[377] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, дзета-цепи TCR, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления TFP, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR.

[378] В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[379] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, (2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, (3) внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и (ii) антитело или его фрагмент, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR мыши или константный домен TCR бета мыши или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[380] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, (2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, (3) внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, способный связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[381] В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен альфа. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен бета. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR альфа. В некоторых вариантах осуществления последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC. В некоторых вариантах осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых вариант осуществления связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4. В некоторых вариант осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент является мышиным, человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых вариантах

осуществления связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых вариантах осуществления связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[382] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, (2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, (3) внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и (ii) антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессированным на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши; причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

[383] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен содержит по меньшей мере часть константного домена TCR альфа или константного домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или частичную последовательность как константного домена TCR гамма, так и константного домена TCR дельта. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит лиганд. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых вариантах осуществления лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, содержит рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых вариантах осуществления рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых вариантах осуществления гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен содержит мономер или димер лиганда или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен не содержит CDR.

В некоторых вариантах осуществления лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит (G4S)n, где n = от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из TCR альфа или TCR бета, например, TCR альфа или TCR бета мыши.

[384] В некоторых вариантах осуществления, кодируемая субъединица кодируется TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, при этом по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) относятся к одной и той же субъединице TCR.

[385] В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть константного домена альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну ее модификацию. В некоторых вариант осуществления субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

[386] В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, дзета-цепи TCR, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи

Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых вариантах осуществления ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых вариантах осуществления ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых вариантах осуществления TFP, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

[387] В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой циркРНК. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, причем аналог нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновый аналог выбран из группы, состоящей из 2'-О-метила, 2'-О-метоксиэтила (2'-О-MOE), 2'-О-аминопропила, 2'-дезокси, Т-дезокси-2'-фтор, 2'-О-аминопропила (2'-О-AP), 2'-О-диметиламиноэтила (2'-О-DMAOE), 2'-О-диметиламинопропила (2'-О-DMAP), Т-О-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-О-DMAEOE), модифицированного 2'-О-N-метилацетамидо (2'-О-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1',5'- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2'-фтор N3-P5'-фосфорамидита. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит лидерную последовательность. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит промоторную последовательность. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую поли(А)-хвост. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность 3'UTR. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся в природе нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, транскрибируемую in vitro.

[388] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен вектор, содержащий рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе.

[389] В некоторых вариантах осуществления вектор выбран из группы, состоящей из ДНК, РНК, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора (AAV), вектора на основе вируса саркомы Рауса (RSV) или ретровирусного вектора. В некоторых вариант реализации настоящего изобретения вектор представляет собой вектор AAV6. В некоторых вариантах осуществления вектор дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой транскрибированный in vitro вектор.

[390] В другом аспекте в настоящем раскрытии предложена модифицированная Т-клетка, содержащая рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе, или вектор, описанный в данном документе, причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

[391] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена-клетка, содержащая последовательность, кодирующую TFP нуклеиновой кислоты, описанной в данном документе, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, описанной в данном документе, кодирующей TFP, и модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

[392] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена модифицированная аллогенная Т-клетка, содержащая последовательность, кодирующую TFP, описанный в данном документе, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, описанной в данном документе, кодирующей TFP.

[393] В некоторых вариантах осуществления Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. В некоторых вариантах осуществления константный домен TCR, например, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, представляет собой константный домен TCR мыши, например, константный домен TCR альфа мыши, константный домен TCR бета мыши или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши. В некоторых вариантах осуществления эндогенный TCR, который функционально нарушен, представляет собой альфа-цепь эндогенного TCR, бета-цепь эндогенного TCR или альфа-цепь эндогенного TCR и бета-цепь эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления эндогенный TCR, который функционально нарушен, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой. В некоторых вариантах осуществления функциональное нарушение представляет собой нарушение работы гена, кодирующего эндогенный TCR. В некоторых вариантах осуществления нарушение гена, кодирующего эндогенный TCR, представляет собой удаление последовательности гена, кодирующего эндогенный TCR, из генома Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой человеческую Т-клетку, выбранную из клеток CD4, клеток CD8, наивных Т-клеток, стволовых Т-клеток памяти, центральных Т-клеток памяти, дважды отрицательных Т-клеток, эффекторных Т-клеток памяти, эффекторных Т-клеток, клеток ThO, клеток TcO, клеток Thl, клеток Tc1, клеток Th2, клеток Tc2, клеток Th17, клеток Th22, альфа/бета Т-клеток, гамма/дельта Т-клеток, натуральных клеток-киллеров (NK), натуральных Т-клеток-киллеров (NKT), гемопоэтических стволовых клеток и плюрипотентных стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой CD8+ или CD4+ Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой аллогенную Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления модифицированные Т-клетки содержат

нуклеиновую кислоту, кодирующую ингибирующую молекулу, которая содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть ингибирующей молекулы, связанной со вторым полипептидом, содержащим положительный сигнал от внутриклеточного сигнального домена. В некоторых вариантах осуществления ингибирующая молекула содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

[394] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая: модифицированные Т-клетки, описанные в данном документе; и фармацевтически приемлемый носитель.

[395] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения модифицированной Т-клетки, описанной в данном документе, включающий разрушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR; тем самым продуцируя Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR; и трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой, описанной в данном документе, или вектором, описанным в данном документе.

[396] В некоторых вариантах осуществления нарушение включает трансдукцию Т-клетки белком нуклеазы или последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок нуклеазы, нацеленной на эндогенный ген, кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

[397] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения модифицированной Т-клетки, описанной в данном документе, включающий трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой, описанной в данном документе, или вектором, описанным в данном документе.

[398] В некоторых вариантах осуществления Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, представляет собой Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой человеческую Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой. В некоторых вариантах осуществления нуклеаза представляет собой мегануклеазу, цинк-пальцевую нуклеазу (ZFN), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN), нуклеазу CRISPR/Cas или нуклеазу megaTAL. В некоторых вариантах осуществления последовательность, содержащаяся в рекомбинантной нуклеиновой кислоте или векторе, вставляется в ген эндогенной субъединицы TCR в сайте рестрикции, и при этом вставка последовательности в ген эндогенной субъединицы TCR функционально нарушает эндогенную субъединицу TCR. В некоторых вариантах осуществления нуклеаза представляет собой мегануклеазу. В некоторых вариантах осуществления мегануклеаза содержит первую субъединицу и вторую субъединицу, причем первая субъединица связывается с первым полусайтом распознавания последовательности распознавания, а вторая субъединица связывается со вторым полусайтом распознавания последовательности распознавания. В некоторых вариантах осуществления мегануклеаза представляет собой одноцепочечную мегануклеазу, содержащую линкер, при этом линкер ковалентно соединяет первую субъединицу и вторую субъединицу.

[399] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[400] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированную Т-клетку, полученную в соответствии со способом, описанным в данном документе; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[401] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированную Т-клетку, полученную в соответствии со способом, описанным в данном документе; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[402] В некоторых вариантах осуществления модифицированная Т-клетка является аллогенной Т-клеткой. В некоторых вариантах осуществления у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество немодифицированных контрольных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество модифицированной Т-клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе, или вектор, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, повышающим эффективность фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, который ослабляет один или несколько побочных эффектов, связанных с фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидный рак, лимфому или лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичников, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака шейки матки, рака головного мозга, рака печени, рака поджелудочной железы, рака почки и желудка. В некоторых вариантах осуществления у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество аутологичных Т-клеток, экспрессирующих TFP, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ не вызывает развитие болезни «трансплантат против хозяина». В некоторых вариантах осуществления у субъекта снижен риск развития болезни «трансплантат против хозяина» по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество аутологичных Т-клеток, экспрессирующих TFP, описанный в данном документе.

[403] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена рекомбинантная нуклеиновая кислота, описанная в данном документе, вектор, описанный в данном документе, модифицированная Т-клетка, описанная в данном документе, или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства или для приготовления лекарственного средства.

[404] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR гамма, TCR дельта, TCR альфа или TCR бета, и (ii) человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта; причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

[405] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, и (ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта , причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и где TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке, что приводит к функциональному нарушению эндогенного TCR.

[406] В одном варианте осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связана с последовательностью, кодирующей константный домен дельта. В другом варианте осуществления последовательность, кодирующая антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, функционально связана как с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта или его фрагмент, так и с константным доменом TCR гамма или его фрагментом. В другом варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3ε. В другом варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3γ. В другом варианте осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер. В другом варианте осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит часть константного домена TCR альфа, часть домена TCR бета или и то, и другое.

[407] В другом варианте осуществления последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты содержит с 5’ по 3’, первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRGC.

[408] В другом варианте осуществления последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, последовательность линкера и последовательность гена TRGC.

[409] В другом варианте осуществления последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность и последовательность гена TRGC.

[410] В другом варианте осуществления последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRGC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон.

[411] В другом варианте осуществления последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты содержит с 5' по 3' первую лидерную последовательность, последовательность первого антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC или ее фрагмент, последовательность гена TRAC или ее фрагмент, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность, последовательность гена TRGC или ее фрагмент и последовательность гена TRBC или ее фрагмент.

[412] В одном варианте осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:1. В другом варианте осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:2. В другом варианте осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:3. В другом варианте осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:4. В другом варианте осуществления последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:5. В одном варианте осуществления последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты дополнительно содержит по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или частичную последовательность как константного домена TCR альфа, так и константного домена TCR бета.

[413] В некоторых случаях связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела. В некоторых случаях связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1. В некоторых случаях связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG1. В некоторых случаях антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности. В некоторых случаях антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки. В некоторых случаях связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых случаях связывающий лиганд не включает антитело или его фрагмент. В некоторых случаях связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент. В некоторых случаях связывающий лиганд содержит CD16-связывающий полипептид. В некоторых случаях связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом. В некоторых случаях антитело или его фрагмент могут секретироваться из клетки.

[414] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая (a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий (i) субъединицу TCR, содержащую (1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (2) трансмембранный домен, и (3) внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта, и (ii) домен антигена, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и (b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, причем субъединица TCR и домен антигена функционально связаны, и при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке, что приводит к функциональному нарушению эндогенного TCR. В некоторых случаях домен антигена включает лиганд. В некоторых случаях лиганд связывается с рецептором клетки. В некоторых случаях лиганд связывается с полипептидом,

экспрессируемым на поверхности клетки. В некоторых случаях рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, включает рецептор или полипептид стрессовой реакции. В некоторых случаях рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I. В некоторых случаях гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций. В некоторых случаях домен антигена включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых случаях домен антигена включает мономер или димер лиганда или его фрагмент. В некоторых случаях лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер. В некоторых случаях лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер. В некоторых случаях домен антигена не включает антитело или его фрагмент. В некоторых случаях домен антигена не содержит вариабельную область. В некоторых случаях домен антигена не содержит CDR. В некоторых случаях лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент.

[415] В некоторых вариантах осуществления для рекомбинантных нуклеиновых кислот, раскрытых выше, константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновых кислот. В некоторых случаях субъединица TCR и домен антитела, домен антигена или связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны линкерной последовательностью. В некоторых случаях линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 4. В некоторых случаях трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта. В некоторых случаях внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа, только из TCR бета, только из TCR гамма или только из TCR дельта. В некоторых случаях субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, причем по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) относятся к одной субъединице TCR. В некоторых случаях внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональные фрагменты и аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, дзета-цепи CD3, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну модификацию. В некоторых случаях субъединица TCR содержит внутриклеточный домен,

содержащий стимулирующий домен белка, выбранный из функционального сигнального домена 4-1BB и/или функционального сигнального домена CD3 дзета, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую костимулирующий домен. В некоторых случаях костимулирующий домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), и 4-1BB (CD137), и их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях субъединица TCR содержит иммунорецепторный тирозиновый активирующий мотив (ITAM) субъединицы TCR, который содержит ITAM или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, цепи Fc-эпсилон-рецептора 1, цепи Fc-эпсилон-рецептора 2, цепи Fc-гамма-рецептора 1, цепи Fc-гамма-рецептора 2a, цепи Fc-гамма-рецептора 2b1, цепи Fc-гамма-рецептора 2b2, цепи Fc-гамма-рецептора 3a, цепи Fc-гамма-рецептора 3b, цепи Fc-бета-рецептора 1, TYROBP (DAP12), CD5, CD16a, CD16b, CD22, CD23, CD32, CD64, CD79a, CD79b, CD89, CD278, CD66d, их функциональных фрагментов и их аминокислотных последовательностей, имеющих к тому же по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций. В некоторых случаях ITAM замещает ITAM CD3 гамма, CD3 дельта или CD3 эпсилон. В некоторых случаях ITAM выбран из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта, и замещает другой ITAM, выбранный из группы, состоящей из субъединицы TCR CD3 дзета, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма и субъединицы TCR CD3 дельта. В некоторых случаях TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR. В случаях (a) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; (b) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR гамма, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или (c) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию. В некоторых случаях по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP. В некоторых случаях антитело представляет собой фрагмент антитела. В некоторых случаях фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен V_H или домен $_L$. В некоторых случаях человеческое или гуманизированное антитело, содержащее антигенсвязывающий домен, выбранное из группы, состоящей из связывающего домена против CD 19, связывающего домена против антигена созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против MUC16, связывающего домена против IL13Rα2, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-1, связывающего домена против PD-L1, связывающего домена против BAFF или рецептора BAFF, и связывающего домена против ROR-1. В некоторых случаях нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой мРНК. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, где аналог

нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях нуклеиновый аналог выбран из группы, состоящей из 2'-O-метила, 2'-O-метоксиэтила (2'-O-MOE), 2'-O-аминопропила, 2'-дезокси, T-дезокси-2'-фтор, 2'-O-аминопропила (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтила (2'-O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропила (2'-O-DMAP), T-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-O-DMAEOE), модифицированного 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1',5'- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2'-фтор N3-P5'-фосфорамидита. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит лидерную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит промоторную последовательность. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую поли(A)-хвост. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность 3'UTR. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся в природе нуклеиновую кислоту. В некоторых случаях нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту, транскрибируемую *in vitro*. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета. В некоторых случаях рекомбинантная нуклеиновая кислота дополнительно содержит последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета.

[416] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты векторы, содержащие рекомбинантную нуклеиновую кислоту, раскрытую в данном документе. В некоторых случаях вектор выбран из группы, состоящей из ДНК, РНК, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора (AAV), вектора на основе вируса саркомы Рауса (RSV) или ретровирусного вектора. В некоторых случаях вектор является вектором AAV6. В некоторых случаях вектор дополнительно содержит промотор. В некоторых случаях вектор представляет собой транскрибированный *in vitro* вектор.

[417] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты модифицированные Т-клетки, содержащие рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную выше, или вектор, описанный выше; причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR. Кроме того, в данном документе в некоторых вариантах осуществления описаны модифицированные Т-клетки, содержащие последовательность, кодирующую TFP в виде нуклеиновой кислоты, описанной выше, или TFP, кодируемый последовательностью раскрытой выше нуклеиновой кислоты, кодирующей TFP, где модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR. В данном документе также раскрыты модифицированные аллогенные Т-клетки, содержащие последовательность, кодирующую TFP, описанную выше, или TFP, кодируемый последовательностью описанной выше нуклеиновой кислоты, кодирующей TFP. В некоторых случаях Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета. В некоторых случаях эндогенный TCR, который функционально нарушен, представляет собой эндогенную альфа-цепь TCR, эндогенную бета-цепь TCR или эндогенную альфа-цепь TCR и эндогенную бета-цепь TCR.

В некоторых случаях эндогенный TCR, который функционально нарушен, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой. В некоторых случаях функциональное нарушение представляет собой нарушение работы гена, кодирующего эндогенный TCR. В некоторых случаях нарушение гена, кодирующего эндогенный TCR, представляет собой удаление последовательности гена, кодирующего эндогенный TCR, из генома Т-клетки. В некоторых случаях Т-клетка является Т-клеткой человека. В некоторых случаях Т-клетка представляет собой CD8+ Т-клетку, CD4+ Т-клетку, наивную Т-клетку, стволовую Т-клетку памяти, центральную Т-клетку памяти, дважды отрицательную Т-клетку, эффекторную Т-клетку памяти, эффекторную Т-клетку, клетку ThO, клетку TcO, клетку Th1, клетку Tc1, клетку Th2, клетку Tc2, клетку Th17, клетку Th22, гамма-дельта-Т-клетку, натуральную клетку-киллер (NK), Т-натуральную клетку-киллер (NKT), гемопоэтические стволовые клетки или плюрипотентные стволовые клетки. В некоторых случаях Т-клетка является CD8+ или CD4+ Т-клеткой. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой CD4+ CD8+ Т-клетку. В некоторых случаях Т-клетка является аллогенной Т-клеткой. В некоторых случаях модифицированные Т-клетки дополнительно содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую ингибирующую молекулу, которая содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть ингибирующей молекулы, связанной со вторым полипептидом, содержащим положительный сигнал от внутриклеточного сигнального домена. В некоторых случаях ингибирующая молекула содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

[418] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие: (a) модифицированные Т-клетки согласно данному документу; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[419] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы получения модифицированной Т-клетки согласно раскрытию, включающие (a) нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR; тем самым продуцируя Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR; и (b) трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой или вектором, раскрытыми в данном документе. В некоторых случаях нарушение включает трансдукцию Т-клетки белком нуклеазы или последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок нуклеазы, нацеленной на эндогенный ген, кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR. В некоторых вариантах осуществления в данном документе описан способ получения модифицированной Т-клетки по изобретению, который включает трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR рекомбинантной нуклеиновой кислотой или вектором, раскрытыми в данном документе. В некоторых случаях Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, представляет собой Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR. В некоторых случаях Т-клетка является Т-клеткой человека. В некоторых случаях Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой. В некоторых случаях нуклеаза представляет собой мегануклеазу, цинк-пальцевую нуклеазу (ZFN), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN), нуклеазу CRISPR/Cas или нуклеазу megaTAL. В некоторых случаях последовательность, содержащаяся в рекомбинантной нуклеиновой кислоте или векторе, вставляется в ген эндогенной субъединицы TCR в сайте рестрикции, и при этом вставка последовательности в ген эндогенной субъединицы TCR функционально нарушает эндогенную

субъединицу TCR. В некоторых случаях нуклеаза представляет собой мегануклеазу. В некоторых случаях мегануклеаза содержит первую субъединицу и вторую субъединицу, причем первая субъединица связывается с первым полусайтом распознавания последовательности распознавания, а вторая субъединица связывается со вторым полусайтом распознавания последовательности распознавания. В некоторых случаях мегануклеаза представляет собой одноцепочечную мегануклеазу, содержащую линкер, при этом линкер ковалентно соединяет первую субъединицу и вторую субъединицу.

[420] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе. Также в данном документе, в некоторых вариантах осуществления, описан способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированные Т-клетки, полученные в соответствии со способами по изобретению; и (b) фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых случаях модифицированная Т-клетка является аллогенной Т-клеткой. В некоторых случаях у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество немодифицированных контрольных Т-клеток. В некоторых случаях у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество модифицированной Т-клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе, или вектор, описанный в данном документе. В некоторых случаях способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, повышающим эффективность фармацевтической композиции. В некоторых случаях способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, который ослабляет один или несколько побочных эффектов, связанных с фармацевтической композицией. В некоторых случаях рак представляет собой солидный рак, лимфому или лейкоз. В некоторых случаях рак выбран из группы, состоящей из почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичников, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака шейки матки, рака головного мозга, рака печени, рака поджелудочной железы, рака почки и желудка.

[421] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты рекомбинантная нуклеиновая кислота, вектор, модифицированная Т-клетка или фармацевтическая композиция для применения в качестве лекарственного средства или для приготовления лекарственного средства.

Модифицированные Т-клетки

[422] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты модифицированные Т-клетки, содержащие рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе, или вектор, описанный в данном документе; причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления в данном документе также раскрыты модифицированные Т-клетки, содержащие последовательность, кодирующую TFP в виде нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, причем модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR. Далее в некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты модифицированные аллогенные Т-клетки, содержащие последовательность, кодирующую TFP, раскрытый в данном документе, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе.

[423] В некоторых случаях Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный

домен TCR альфа, константный домен TCR бета, константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта. В некоторых случаях эндогенный TCR, который функционально нарушен, представляет собой эндогенную альфа-цепь TCR, эндогенный константный домен TCR бета, эндогенный константный домен TCR альфа и эндогенный константный домен TCR бета, эндогенную гамма-цепь TCR, эндогенную дельта-цепь TCR или эндогенную гамма-цепь TCR и эндогенную дельта-цепь TCR. В некоторых случаях эндогенный TCR, который функционально нарушен, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой. В некоторых случаях функциональное нарушение представляет собой нарушение работы гена, кодирующего эндогенный TCR. В некоторых случаях нарушение гена, кодирующего эндогенный TCR, представляет собой удаление последовательности гена, кодирующего эндогенный TCR, из генома Т-клетки. В некоторых случаях Т-клетка является Т-клеткой человека. В некоторых случаях Т-клетка является CD8+ или CD4+ Т-клеткой. В некоторых случаях Т-клетка является аллогенной Т-клеткой. В некоторых случаях модифицированные Т-клетки дополнительно содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую ингибирующую молекулу, которая содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть ингибирующей молекулы, связанной со вторым полипептидом, содержащим положительный сигнал от внутриклеточного сигнального домена. В некоторых случаях ингибирующая молекула содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

Источники Т-клеток

[424] Перед размножением и генетической модификацией у субъекта получают источник Т-клеток. Термин «субъект» предназначен для включения в себя живых организмов, у которых может быть вызван иммунный ответ (*например*, млекопитающие). К примерам субъектов относятся люди, собаки, кошки, мыши, крысы и их трансгенные виды. Т-клетки могут быть получены из ряда источников, включая мононуклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань области инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. В определенных аспектах настоящего изобретения можно использовать любое количество линий Т-клеток, доступных в данной области техники. В некоторых аспектах настоящего раскрытия Т-клетки могут быть получены из единицы крови, собранной у субъекта с использованием ряда методик, известных специалисту в данной области техники, таких как отделение Ficoll™. В одном предпочтительном аспекте клетки из циркулирующей крови индивидуума получают посредством афереза. Продукт афереза обычно содержит лимфоциты, в том числе Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие образованные ядром белые клетки крови, эритроциты и тромбоциты. В одном аспекте клетки, собранные посредством афереза, могут быть промыты для удаления фракции плазмы и помещения клеток в соответствующий буфер или среду для дальнейших этапов обработки. В одном аспекте настоящего изобретения клетки промывают фосфатно-солевым буфером (PBS). В альтернативном аспекте раствор для промывания не содержит кальций и может не содержать магний или может не содержать многие, если не все, двухвалентные катионы. Начальные этапы активации при отсутствии кальция могут привести к усиленной активации. Как будет понятно специалистам в данной области техники, этап промывания можно осуществить способами, известными специалистам в данной области техники, такими как с использованием полуавтоматической «проточной» центрифуги (например, клеточного процессора Cobe® 2991, Baxter Oncology CytoMate™ или Haemonetics® Cell Saver® 5) в соответствии с инструкциями производителя. После промывания клетки могут быть повторно суспендированы в различных биосовместимых буферах, таких как, например, не содержащий Ca, не содержащий Mg PBS, PlasmaLyte A,

или другом солевом растворе с буфером или без него. Альтернативно, можно удалять нежелательные компоненты образца для афереза , и непосредственно ресуспендировать клетки в культуральной среде.

[425] В одном аспекте Т-клетки выделяют из лимфоцитов периферической крови посредством лизиса эритроцитов и деплеции моноцитов, например, посредством центрифугирования в градиенте PERCOLL®или противоточной центрифужной элютриации. Конкретная субпопуляция Т-клеток, таких как CD3+, CD28+, CD4+, CD8+, CD45RA+ и CD45RO+ Т-клетки, может быть дополнительно выделена посредством методик положительной или отрицательной селекции. Например, в одном аспекте Т-клетки выделяют посредством инкубации с гранулами, конъюгированными с антителами к CD3/CD28 (*например*, 3x28), такими как DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T, в течение периода времени, достаточного для позитивной селекции желаемых Т-клеток. В одном аспекте период времени составляет около 30 минут. В дополнительном аспекте период времени находится в диапазоне от 30 минут до 36 часов или более для всех целых значений в этом диапазоне. В дополнительном аспекте период времени составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов. В еще одном предпочтительном аспекте период времени составляет от 10 до 24 часов. В одном аспекте время инкубации составляет 24 часа. Большее время инкубации можно использовать для выделения Т-клеток в любой ситуации, когда Т-клеток меньше по сравнению с другими типами клеток, как при выделении проникающих в опухоль лимфоцитов (TIL) из опухолевой ткани или у иммунокомпрометированных индивидов. Более того, использование большего времени инкубации может повышать эффективность захвата CD8+ Т-клеток. Таким образом, простым уменьшением или увеличением времени связывания Т-клеток с гранулами CD3/CD28 и/или увеличением или уменьшением соотношения гранул к Т-клеткам (как описано ниже в данном документе) можно предпочтительно проводить положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие моменты времени в течение процесса. Кроме того, повышая или понижая соотношение антител к CD3 и/или к CD28 на гранулах или другой поверхности, можно предпочтительно проводить положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клетки в начале культивирования или в другие желаемые моменты времени. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в контексте настоящего изобретения также можно использовать многочисленные этапы селекции. В определенных аспектах может быть желательным проведение процедуры селекции и использование «неотобранных» клеток в процессе активации и размножения. «Неотобранные» клетки также можно подвергать дополнительным этапам селекции.

[426] Обогащение популяции Т-клеток посредством негативного отбора можно осуществлять с помощью комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для негативно отбираемых клеток. Одним из методов является сортировка и/или отбор клеток с помощью негативной магнитной иммунной адгезии или проточной цитометрии, в которых используется коктейль моноклональных антител, направленных на маркеры клеточной поверхности, присутствующие на негативно отбираемых клетках. Например, для обогащения в отношении CD4+ клеток посредством негативного отбора коктейль моноклональных антител, как правило, включает антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8. В определенных аспектах может быть желательным обогащение или положительная селекция регуляторных Т-клеток, которые обычно экспрессируют CD4+, CD25+, CD62Lhi, GITR+ и FoxP3+. Альтернативно, в определенных аспектах регуляторные Т-клетки деплецируют посредством гранул, конъюгированных с антителом к CD25, или другим аналогичным способом селекции.

[427] В одном варианте осуществления можно выбрать такую популяцию Т-клеток, которая экспрессирует один или более из IFN-γ, TNF-альфа, IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, гранзима B и перфорина, или другие соответствующие молекулы, *например*, другие цитокины. Способы скрининга на экспрессию

клеток можно определить, *например*, с помощью способов, описанных в публикации согласно PCT №: WO 2013/126712.

[428] Для выделения желаемой популяции клеток посредством положительной или негативного отбора можно изменять концентрацию клеток и поверхность (*например*, частиц, таких как гранулы). В определенных аспектах может быть желательным существенное уменьшение объема, в котором гранулы и клетки смешивают друг с другом (*например*, увеличение концентрации клеток) для обеспечения максимального контактирования клеток и гранул. Например, в одном аспекте используют концентрацию 2 миллиарда клеток/мл. В одном аспекте используют концентрацию 1 миллиард клеток/мл. В дополнительном аспекте используют концентрацию более чем 100 миллионов клеток/мл. В дополнительном аспекте используют концентрацию клеток 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 миллионов клеток/мл. В еще одном аспекте используют концентрацию клеток от 75, 80, 85, 90, 95 или 100 миллионов клеток/мл. В дополнительных аспектах могут использовать концентрацию 125 или 150 миллионов клеток/мл. Использование высоких концентраций может приводить к увеличенному выходу клеток, активации клеток и экспансии клеток. Более того, использование высоких концентраций клеток обеспечивает более эффективный захват клеток, которые могут слабо экспрессировать представляющие интерес антигены-мишени, такие как CD28-отрицательные Т-клетки, или из образцов, где содержится много опухолевых клеток (*например*, кровь больного лейкозом, опухолевая ткань и т. д.). Такие популяции клеток могут иметь терапевтическое значение, и их получение является желательным. Например, использование высокой концентрации клеток обеспечивает более эффективную селекцию CD8+ Т-клеток, которые обычно слабо экспрессируют CD28.

[429] В родственном аспекте может быть желательным использование более низких концентраций клеток. За счет существенного разведения смеси Т-клеток и поверхности (например, частиц, таких как гранулы) минимизируются взаимодействия между частицами и клетками. Это обеспечивает отбор в отношении клеток, которые экспрессируют высокие количества необходимых антигенов для связывания с частицами. Например, CD4+ Т-клеток экспрессируют высокие уровни CD28, и их можно более эффективно захватывать по сравнению с CD8+ Т-клетками в разведенных концентрациях. В одном аспекте используемая концентрация клеток составляет $5x10^6$/мл. В других аспектах используемая концентрация может составлять от около $1x10^5$/мл до $1x10^6$/мл и любое целое значение в этом диапазоне. В других аспектах клетки можно инкубировать на ротационном шейкере в течение периодов времени различной продолжительности при различных скоростях при температуре 2–10°C или при комнатной температуре.

[430] Т-клетки для стимуляции также можно замораживать после этапа промывки. Не ограничиваясь теорией, этап заморозки и последующей разморозки обеспечивает более однородный продукт за счет удаления гранулоцитов и, в некоторой степени, моноцитов из популяции клеток. После этапа промывки, который обеспечивает удаление плазмы и тромбоцитов, клетки можно суспендировать в замораживающем растворе. Несмотря на то, что многие замораживающие растворы и параметры известны в данной области техники и будут являться пригодными в этом контексте, один из способов включает в себя использование PBS, содержащего 20% DMSO и 8% сывороточного альбумина человека, или культуральной среды, содержащей 10% декстрана 40 и 5% декстрозы, 20% сывороточного альбумина человека и 7,5% DMSO, или 31,25% Plasmalyte-A, 31,25% декстрозы 5%, 0,45% NaCl, 10% декстрана 40 и 5% декстрозы, 20% сывороточного альбумина человека и 7,5% DMSO, или других подходящих для замораживания клеток сред, содержащих, например, Hespan и PlasmaLyte A, затем клетки замораживают до –80°C при скорости 1 в минуту и хранят в газовой фазе в резервуаре для хранения жидкого азота. Можно использовать другие способы контролируемого замораживания, а также неконтролируемого замораживания непосредственно при

температуре –20°C или в жидком азоте. В определенных аспектах криоконсервированные клетки размораживают и промывают, как описано в настоящем документе, и оставляют отстаиваться в течение одного часа при комнатной температуре перед активацией способами по настоящему изобретению.

[431] В контексте настоящего раскрытия также предусмотрен сбор образцов крови или продукта афереза у субъекта в течение периода времени перед тем, когда могут потребоваться размноженные клетки, как описано в данном документе. В связи с этим, источник клеток, подлежащих размножению, можно собирать в любой необходимый момент времени, и желаемые клетки, такие как Т-клетки, можно выделять и замораживать для дальнейшего использования в Т-клеточной терапии для любого количества заболеваний или патологических состояний, для которых Т-клеточная терапия будет эффективной, таких как заболевания, описанные в данном документе. В одном аспекте образец крови или продукт афереза получают, как правило, у здорового субъекта. В определенных аспектах образец крови или продукт афереза получают, как правило, у здорового субъекта, который подвержен риску развития заболевания, но у которого еще не развилось заболевание, и представляющие интерес клетки выделяют и замораживают для дальнейшего использования. В определенных аспектах Т-клетки можно подвергать размножению, замораживать и использовать позже. В определенных аспектах образцы собирают у пациента сразу же после диагностики конкретного заболевания, как описано в данном документе, но до начала какого-либо лечения. В дополнительном аспекте клетки выделяют из образца крови или продукта афереза у субъекта до начала проведения любого количества подходящих способов лечения, включая, помимо прочего, лечение средствами, такими как натализумаб, эфализумаб, противовирусные средства, химиотерапию, облучение, иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат и микофенолат, антитела или другие иммунодеструктивные средства, такие как алемтузумаб, антитела к CD3, цитоксан, флударабин, циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, ромидепсин и облучение.

[432] В дополнительном аспекте настоящего раскрытия Т-клетки получают у пациента непосредственно после лечения, в результате которого у субъекта остаются функциональные Т-клетки. В связи с этим наблюдали, что после определенных видов лечения раковых заболеваний, в частности, видов лечения с использованием лекарственных средств, которые повреждают иммунную систему, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно восстанавливаются после лечения, качество получаемых Т-клеток может являться оптимальным или улучшенным в отношении их способности к размножению *ex vivo*. Аналогичным образом, после манипуляций *ex vivo* с использованием способов, описываемых в данном документе, эти клетки могут находиться в предпочтительном состоянии для повышенного прививания и размножения *in vivo*. Таким образом, в контексте настоящего изобретения предусмотрен сбор клеток крови, включая Т-клетки, дендритные клетки или другие клетки гемопоэтической линии, во время этой фазы восстановления. Более того, в определенных аспектах можно использовать мобилизацию (например, мобилизацию с GM-CSF) и схемы симптоматического лечения для создания состояния у субъекта, при котором благоприятной является репопуляция, рециркуляция, регенерация и/или размножение конкретных типов клеток, особенно в течение определенного временного окна после терапии. Иллюстративные типы клеток включают в себя Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и другие клетки иммунной системы.

<u>Активация и размножение Т-клеток</u>

[433] Т-клетки можно активировать и подвергать размножению, как правило, используя способы, как описано, например, в патентах США № 6 352 694; 6 534 055; 6 905 680; 6 692 964; 5 858 358; 6 887 466;

6 905 681; 7 144 575; 7 067 318; 7 172 869; 7 232 566; 7 175 843; 5 883 223; 6 905 874; 6 797 514; 6 867 041; и 7 572 631.

[434] Как правило, Т-клетки по настоящему изобретению можно подвергать размножению путем приведения в контакт с поверхностью, содержащей прикрепленное к ней вещество, которое стимулирует ассоциированный с комплексом CD3/TCR сигнал, и лиганд, который стимулирует костимулирующую молекулу на поверхности Т-клеток. В частности, популяции Т-клеток можно стимулировать, как описано в данном документе, например, посредством контакта с анти-CD3 антителом или его антигенсвязывающим фрагментом или анти-CD2 антителом, иммобилизованным на поверхности, или посредством контакта с активатором протеинкиназы С (например, бриостатином) в сочетании с кальциевым ионофором. Для костимуляции вспомогательной молекулы на поверхности Т-клеток используют лиганд, который связывает вспомогательную молекулу. Например, популяцию Т-клеток можно приводить в контакт с антителом к CD3 и антителом к CD28 в условиях, подходящих для стимуляции пролиферации Т-клеток. Для стимуляции пролиферации CD4+ Т-клеток или CD8+ Т-клеток можно использовать антитело к CD3 и антитело к CD28. Можно использовать примеры антитела к CD28, включающие в себя 9.3, B-T3, XR-CD28 (Diaclone, Besangon, Франция), как и другие способы, общеизвестные в данной области техники (Berg et al., *Transplant Proc.* 30(8):3975-3977, 1998; Haanen et al., *J. Exp. Med.* 190(9):13191328, 1999; Garland et al., *J. Immunol. Meth.* 227(1-2):53-63, 1999). Т-клетки могут дополнительно активироваться и размножаться в присутствии цитокина с антителом против CD3 и/или CD28 или без него. Примеры цитокинов включают IL-2, IL-7, IL-15 и IL-21.

[435] Т-клетки, которые подвергали стимуляции в течение разного времени, могут демонстрировать разные характеристики. Например, типичные продукты мононуклеарных клеток крови или продукты мононуклеарных клеток периферической крови после афереза содержат популяцию хелперных Т-клеток (TH, CD4+), которая больше, чем популяция цитотоксических или супрессорных Т-клеток (TC, CD8+). Размножение Т-клеток *ex vivo* посредством стимуляции рецепторов CD3 и CD28 приводит к получению популяции Т-клеток, которая до приблизительно 8–9 суток состоит преимущественно из TH-клеток, тогда как приблизительно через 8–9 суток популяция Т-клеток содержит возрастающую популяцию TC-клеток. Соответствующим образом, в зависимости от цели лечения предпочтительной может являться инфузия субъекту популяции Т-клеток, содержащей преимущественно TH-клетки. Подобным образом, если была выделена антигенспецифическая субпопуляция TC-клеток, может быть полезно размножение этой субпопуляции до большего количества.

[436] Более того, в дополнение к маркерам CD4 и CD8 во время процесса размножения клеток значительно изменяются другие фенотипические маркеры, но в значительной степени воспроизводимо. Таким образом, воспроизводимость обеспечивает возможность подбирать активированный продукт Т-клеток для конкретных целях.

[437] После конструирования TFP против CD19, против BCMA, против CD22, против ROR1, против PD-1 или против BAFF, против MUC16, против мезотелина, против HER2, против PMSA, против CD20, против CD70, против GPC3, против нектина-4, против Trop2 или против CD79b можно использовать различные анализы для оценки активности молекулы, такой как, помимо прочего, способность к размножению Т-клеток после стимуляции антигеном, сохранению размножения Т-клеток в отсутствие рестимуляции, а также противораковой активности в соответствующих моделях *in vitro* и животных моделях. Анализы для оценки эффектов TFP против CD19, против BCMA, против GPC3, против нектина-4, против Trop2, против CD22, против MSLN, против CD79B, против ROR1, против PD-1, против IL13Ra2, против PD-L1, против CD20, против CD70 или против BAFF или BAFFR более подробно описаны ниже.

[438] Анализ вестерн-блоттинга экспрессии TFP в первичных Т-клетках может быть использован для выявления присутствия мономеров и димеров (см., *например*, Milone et al., *Molecular Therapy* 17(8): 1453-1464 (2009)). Если описывать очень кратко, Т-клетки (смесь 1:1 $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток), экспрессирующие TFP, размножаются *in vitro* в течение более чем 10 дней с последующим лизисом и ДСН-ПААГ-электрофорезом в восстанавливающих условиях. TFP выявляют с помощью вестерн-блоттинга, используя антитело к цепи TCR. Аналогичные субпопуляции Т-клеток используют для анализа ДСН-ПААГ-электрофореза в невосстанавливающих условиях, чтобы обеспечить оценку формирования ковалентного димера.

[439] Размножение TFP^+ Т-клеток *in vitro* после стимуляции антигеном может быть измерено с помощью проточной цитометрии. Например, смесь $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток стимулируют с помощью альфа-CD3/альфа-CD28 и APC с последующей трансдукцией лентивирусными векторами, экспрессирующими GFP, под контролем промоторов, подлежащих анализу. К примерам промоторов относятся промоторы гена CMV IE, EF-1альфа, убиквитина C или фосфоглицерокиназы (ФГК). Флуоресценцию ЗФБ оценивают на 6 день культивирования в субпопуляциях CD4+ и/или CD8+ Т-клеток с помощью проточной цитометрии (см., *например*, Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)). Альтернативно, смесь CD4+ и CD8+ Т-клеток стимулируют с помощью магнитных гранул, покрытых альфа-CD3/альфа-CD28 на 0 сутки и трансдуцируют с помощью TFP на 1 сутки, используя бицистронный лентивирусный вектор, экспрессирующий TFP, вместе с eGFP с помощью последовательности ухода с рибосомы 2A. Культуры повторно стимулируют TAA+ клетками K562 (K562-TAA), клетками K562 дикого типа (K562 дикого типа) или клетками K562, экспрессирующими hCD32 и 4-1BBL, в присутствии антитела к CD3 и CD28 (K562-BBL-3/28) после промывания. Экзогенный IL-2 добавляют к культурам через день в концентрации 100 МЕ/мл. ЗФБ+ Тклетки подсчитывают с помощью проточной цитометрии, используя подсчет на основе гранул (см., *например*, Milone et al., *Molecular Therapy* 17(8): 1453-1464 (2009)).

[440] Устойчивое размножение TFP+ Т-клеток в отсутствие повторной стимуляции также может быть измерено (см., *например*, Milone et al., *Molecular Therapy* 17(8): 1453-1464 (2009)). Вкратце, средний объем Т-клеток (fl) измеряют на 8 день культивирования, используя счетчик частиц Coulter Multisizer III, после стимуляции с помощью магнитных гранул, покрытых альфаCD3/альфаCD28, на день 0 и трансдукции с помощью указанного TFP на день 1.

[441] Для измерения активности TFP-T также можно использовать животные модели. Например, ксенотрансплантатная модель с использованием, например, человеческих TFP+ Т-клеток, специфических к CD19, для лечения первичного человеческого пре-B-ОЛЛ у мышей с иммунодефицитом (см., *например*, Milone et al., Molecular Therapy 17(8): 1453-1464 (2009)). После установления ОЛЛ мышей рандомизируют в группы лечения. Различное количество сконструированных Т-клетки совместно инъецируют в соотношении 1:1 мышам NOD/SCID/γ-/- с B-ALL. Количество копий каждого вектора в ДНК селезенки, полученное у мышей, оценивают в различные моменты времени после инъекции Т-клеток. Животных оценивают на наличие лейкоза с еженедельными интервалами. Количество CD19+ B-ОЛЛ бластных клеток периферической крови измеряют у мышей, которым вводили альфа CD19-дзета TFP + Т-клетки или ложнотрансдуцированные Т-клетки. Кривые выживаемости в группах сравнивают посредством логарифмического рангового теста. Кроме того, также можно проанализировать абсолютные значения CD4+ и CD8+ Т-клеток периферической крови через 4 недели после инъекции Т-клеток мышам NOD/SCID/γ-/- . Мышам инъецируют лейкозные клетки, а через 3 недели инъецируют Т-клетки, сконструированные с возможностью экспрессии TFP с помощью бицистронного линтивирусного вектора, который кодирует TFP, связанный с УЗФБ. Т-клетки нормализуют к 45–50% введенных GFP+ Т-клеток путем смешивания с ложнотрансдуцированными клетками перед

инъекцией и подтверждают с помощью проточной цитометрии. Животных оценивают на наличие лейкоза с еженедельными интервалами. Кривые выживаемости в группах TFP+ Т-клеток сравнивают посредством логарифмического рангового теста.

[442] Можно оценить дозозависимый ответ на лечение TFP (см., *например*, Milone et al., *Molecular Therapy* 17(8): 1453-1464 (2009)). Например, периферическую кровь получают через 35-70 дней после установления лейкоза у мышей, инъецированных на 21 день TFP-Т-клетками, эквивалентным количеством ложнотрансдуцированных Т-клеток или неиъецированных Т-клетками. У мышей из каждой группы случайным образом берут кровь для определения количества CD19+ ОЛЛ бластных клеток в периферической крови, а затем животных умерщвляют на 35 и 49 день. Оставшихся животных оценивают на 57 и 70 день.

[443] Оценка пролиферации клеток и выработки цитокинов была описана ранее, *например*, у Milone et al., *Molecular Therapy* 17(8): 1453-1464 (2009). Вкратце, оценка TFP-опосредованной пролиферации осуществляется на планшетах для микротитрования путем смешивания промытых Т-клеток с клетками K562, экспрессирующими опухолеассоциированный антиген (TAA, например, CD19) CD19 (K19) или CD32 и CD137 (KT32-BBL) для получения конечного соотношения Т-клетки:K562, равного 2:1. Клетки K562 перед использованием облучают гамма-излучением. Моноклональные антитела к CD3 (клон OKT3) и CD28 (клон 9.3) добавляют к культурам с клетками KT32-BBL в качестве положительного контроля для стимуляции пролиферации Т-клеток, поскольку эти сигналы поддерживают длительное размножение CD8+ Т-клеток *ex vivo*. Т-клетки в культурах подсчитывают с помощью флуоресцирующих гранул CountBright™ (Invitrogen) и проточной цитометрии, как описано у производителя. TFP+ Т-клетки идентифицируют путем экспрессии GFP, используя Т-клетки, которые были сконструированы с помощью экспрессирующих TFP лентивирусных векторов, связанных с eGFP-2A. В случае TFP+ Т-клеток, которые не экспрессируют ЗФБ, TFP+ Т-клетки определяют с помощью биотинилированного рекомбинантного белка CD19 и вторичного конъюгата авидин-PE. Экспрессию CD4+ и CD8+ на Т-клетках также одновременно определяют с помощью специфических моноклональных антител (BD Biosciences). Измерения цитокинов выполняют на надосадочных жидкостях, собранных через 24 часа после повторной стимуляции, используя набор для количественного определения растворимых форм цитокинов human TH1/TH2 cytokine cytometric bead array kit (BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя. Флуоресценцию оценивают с помощью проточного цитометра FACScalibur™ (BD Biosciences), а данные анализируют в соответствии с инструкциями производителя.

[444] Цитотоксичность могут оценивать с помощью стандартного анализа высвобождения ^{51}Cr (см., *например*, Milone et al., *Molecular Therapy* 17(8): 1453-1464 (2009)). Клетки-мишени (линии K562 и первичные pro-B-ОЛЛ клетки) загружают ^{51}Cr (в качестве $NaCrO_4$, New England Nuclear) при температуре 37 °C в течение 2 часов с частым перемешиванием, дважды промывают в полной RPMI и высевают на планшеты для микротитрования. Эффекторные Т-клетки смешивают с клетками-мишенями в лунках в полной среде RPMI в различных соотношениях эффекторных клеток с клетками-мишенями (E:T). Готовят также дополнительные лунки, содержащие только среду (спонтанное высвобождение, СВ) или 1% раствор детергента Тритон-X 100 (полное высвобождение, ПВ). Через 4 часа инкубации при температуре 37 °C собирают супернатант из каждой лунки. Затем измеряют высвобожденный ^{51}Cr с помощью счетчика гамма-частиц (Packard Instrument Co., Уолтем, штат Массачусетс). Каждое условие выполняют по меньшей мере в трех повторностях, а процентное содержание лизиса подсчитывают, используя следующую формулу: % лизиса = (ЭВ-СВ)/(ПВ-СВ), где ЭВ представляет среднее значение высвобожденного ^{51}Cr для каждого экспериментального условия.

[445] Технологии визуализации могут использоваться для оценки специфической миграции и пролиферации TFP в животных моделях опухоленосителей. Такие анализы были описаны, *например*, у Barrett

et al., *Human Gene Therapy* 22:1575-1586 (2011). Мышам NOD/SCID/γc-/- (NSG) в/в инъецируют клетки Nalm-6 (ATCC® CRL-3273™), затем через 7 дней — Т-клетки через 4 часа после электропорации конструкциями TFP. Т-клетки стабильно трансфицируют лентивирусной конструкцией, чтобы экспрессировать люциферазу светлячка, и мышей визуализируют на предмет биолюминесценции. Альтернативно, терапевтическую эффективность и специфичность одной инъекции TFP+ Т-клеток в раковой ксенотрансплантатной модели Nalm-6 можно измерить следующим образом: Мышам NSG инъецируют клетки Nalm-6, трансдуцированные с возможностью стабильно экспрессировать люциферазу светлячка, с последующей одной инъекцией в хвостовую вену Т-клеток, электропорируемых TAA-TFP 7 через 7 дней. Животных визуализируют в различные моменты времени после инъекции. Например, можно получить тепловые карты плотности фотонов лейкоза, положительного на люциферазу светлячка, у репрезентативных мышей на 5 день (за 2 дня до лечения) и на 8 день (через 24 часа после TFP+ лейкоцитов периферической крови).

[446] Другие анализы, в том числе те, которые описаны в разделе «Примеры», а также те, которые известны в данной области, также могут быть использованы для оценки конструкций TFP против CD19, против BCMA, против CD22, против MSLN, против CD79B, против GPC3, против нектина-4, против Trop2, против IL13Ra2, против PD-1, против ROR1, против PD-L1 или против BAFF или BAFFR, раскрытых в данном документе.

Фармацевтические композиции

[447] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие: (a) модифицированные Т-клетки согласно данному документу; и (b) фармацевтически приемлемый носитель. Такие композиции могут содержать буферы, такие как нейтральный забуференный физиологический раствор, фосфатно-солевой буфер и т. п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие агенты, такие как ЭДТК или глутатион; адъюванты (*например*, гидроксид алюминия) и консерванты. Композиции по настоящему изобретению в одном аспекте составлены для внутривенного введения.

[448] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию могут вводиться таким способом, который соответствует заболеванию, подлежащему лечению (или предотвращению). Количество и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, а также тип и степень тяжести заболевания пациента, хотя соответствующие дозы могут быть установлены в клинических исследованиях.

[449] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по существу не содержит, *например*, отсутствуют определяемые уровни загрязняющего вещества, *например*, выбранного из группы, состоящей из эндотоксина, микоплазмы, компетентного по репликации лентивируса (RCL), p24, нуклеиновой кислоты VSV-G, ВИЧ gag, остаточных гранул, покрытых антителами к CD3/CD28, мышиных антител, смешанной сыворотки человека, бычьего сывороточного альбумина, бычьей сыворотки, компонентов культуральной среды, упаковывающей вектор клетки или плазмидных компонентов, а также бактерии и грибка. В одном варианте осуществления бактерия представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из *Alcaligenes faecalis, Candida albicans, Escherichia coli, Haemophilus influenza, Neisseria meningitides, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia* и *Streptococcus pyogenes* группы A.

[450] Когда указывается «иммунологически эффективное количество», «противоопухолевое эффективное количество», «ингибирующее опухоль эффективное количество» или «терапевтическое количество», точное количество композиции по настоящему раскрытию, подлежащее введению, может быть определено врачом с

учетом индивидуальных различий по возрасту, весу, размеру опухоли, степени инфекции или метастазирования, а также состояния пациента (субъекта). В целом, можно отметить, что фармацевтическая композиция, содержащая Т-клетки, описанные в данном документе, может вводиться в дозах от 10^4 до 10^9 клеток/кг массы тела, в некоторых случаях — от 10^5 до 10^6 клеток/кг массы тела, включая все целые значения в этих диапазонах. Композиции Т-клеток также могут вводиться несколько раз в этих дозах. Клетки могут вводиться с помощью методов инфузии, которые широко известны в области иммунотерапии (см., *например*, Rosenberg et al., *New Eng. J. Med.* 319:1676, 1988).

[451] В некоторых аспектах может быть необходимым введение активированных Т-клеток субъекту, затем повторное взятие крови впоследствии (или осуществление афереза), активация полученных Т-клеток в соответствии с настоящим раскрытием и повторная инфузия пациенту этих активированных и размноженных Т-клеток. Этот процесс может выполняться несколько раз каждые несколько недель. В некоторых аспектах Т-клетки могут быть активированы во взятой крови объемом от 10 куб. см до 400 куб. см. В некоторых аспектах Т-клетки активируют во взятой крови объемом 20 куб. см, 30 куб. см, 40 куб. см, 50 куб. см, 60 куб. см, 70 куб. см, 80 куб. см, 90 куб. см или 100 куб. см.

[452] Ведение субъекту композиций может осуществляться любым удобным способом, включая ингаляцию аэрозолем, инъекцию, пероральное поступление, трансфузию, имплантацию или трансплантацию. Композиции, описанные в данном документе, могут вводиться пациенту трансартериально, подкожно, внутрикожно, внутриопухолево, интранодально, интрамедуллярно, внутримышечно, путем внутривенной (в/в) инъекции или внутрибрюшинно. В одном аспекте композиции Т-клетки по настоящему изобретению вводят пациенту путем внутрикожной или подкожной инъекции. В одном аспекте композиции Т-клеток по настоящему изобретению вводят путем в/в инъекции. Композиции Т-клеток могут инъецировать непосредственно в опухоль, лимфатический узел или в область инфекции.

[453] В конкретном иллюстративном аспекте субъект может подвергаться лейкаферезу, при этом лейкоциты собирают, обогащают или деплецируют *ex vivo*, чтобы отобрать и/или выделить представляющие интерес клетки, *например*, Т-клетки. Такие Т-клеточные изоляты могут быть размножены известными в данной области техники способами и обработаны таким образом, что может быть введена одна или более конструкций TFP по настоящему изобретению, таким образом, создавая модифицированные Т-Т-клетку по настоящему изобретению. Нуждающиеся в этом субъекты могут впоследствии подвергаться стандартному лечению высокодозной химиотерапией с последующей трансплантацией стволовых клеток периферической крови. В некоторых аспектах после трансплантации или одновременно с ней субъектам выполняют инфузию размноженных модифицированных Т-клеток по настоящему изобретению. В дополнительном аспекте размноженные клетки вводят до операции или после нее.

[454] Дозировка вышеприведенных требующих введения пациенту видов лечения будет варьироваться в зависимости от точной природы состояния, подлежащего лечению, и реципиента лечения. Масштабирование доз для введения человеку можно выполнять в соответствии с принятыми в данной области практиками. Доза алемтузумаба, например, обычно будет варьироваться в диапазоне от 1 до около 100 мг для взрослых пациентов, как правило, ее вводят ежедневно в течение периода времени от 1 до 30 дней. Предпочтительная дневная доза составляет от 1 до 10 мг в день, хотя в некоторых случаях могут использоваться большие дозы до 40 мг в день (описано в патенте США № 6 120 766).

[455] В одном варианте осуществления TFP вводят в Т-клетки, *например*, с использованием транскрипции *in vitro*, и субъект (*например*, человек) получает начальное введение TFP-Т-клеток по настоящему изобретению и одно или более последующих введений TFP-Т-клеток по настоящему изобретению, причем

одно или более последующих введений выполняют менее чем через 15 дней, *например*, через 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 дня после предыдущего введения. В одном варианте осуществления субъекту (*например*, человеку) выполняют более одного введения TFP-Т-клеток по настоящему изобретению в неделю, *например*, выполняют 2, 3 или 4 введения TFP-Т-клеток по настоящему изобретению в неделю. В одном варианте осуществления субъекту (*например*, человеку) выполняют более одного введения TFP-Т-клеток в неделю (*например*, 2, 3 или 4 введения в неделю) (также называется в данном документе как цикл) с последующим перерывом введения TFP-Т-клеток на одну неделю, а затем субъекту выполняют одно или более дополнительных введений TFP-Т-клеток (*например*, более одного введения TFP-Т-клеток в неделю). В другом варианте осуществления субъекту (*например*, человеку) выполняют введение более одного цикла TFP-Т-клеток, а период времени между каждым циклом составляет менее чем 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 дня. В одном варианте осуществления TFP-Т-клетки вводят через день за 3 введения в неделю. В одном варианте осуществления TFP-Т-клетки по настоящему изобретению вводят в течение по меньшей мере двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми или более недель.

[456] В одном аспекте CD19 TFP Т-клетки против мезотелина получают с помощью лентивирусных вирусных векторов, таких как лентивирус. Полученные таким образом TFP-Т-клетки будут иметь устойчивую экспрессию TFP.

[457] В одном аспекте TFP-Т-клетки временно экспрессируют векторы TFP в течение 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 дней после трансдукции. На временную экспрессию TFP может повлиять доставка вектора TFP РНК. В одном аспекте РНК TFP трансдуцируют в Т-клетку путем электропорации.

[458] Потенциальной проблемой, которая может возникнуть у пациентов, получающих лечение с помощью Т-клеток, временно экспрессирующих TFP (в частности с помощью мышиных TFP-Т-клеток, несущих scFv), является анафилаксия после нескольких лечений.

[459] Не ограничиваясь данной теорией, считается, что подобный анафилактический ответ может быть вызван развивающимся гуморальным ответом против TFP у пациента, т. е. антителами к TFP, имеющими изотип против IgE. Полагают, что клетки пациента, вырабатывающие антитела, подвергаются переключению класса с изотипа IgG (который не вызывает анафилаксию) на изотип IgE, когда существует перерыв в воздействии антигеном, составляющий от десяти до четырнадцати дней.

[460] Если пациент подвержен высокому риску развития ответа на антитела к TFP в ходе лечения временной терапией TFP (например, полученные путем трансдукции РНК), перерывы в инфузии TFP-Т-клеток не должны длиться более, чем от десяти до четырнадцати дней.

Способы получения модифицированных Т-клеток

[461] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы получения модифицированной Т-клетки согласно раскрытию, включающие (a) нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR, гамма-цепь TCR, TCR дельта или любая их комбинация; тем самым продуцируя Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR; и (b) трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой по изобретению или вектором, раскрытым в данном документе. В некоторых случаях нарушение включает трансдукцию Т-клетки белком нуклеазы или последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок нуклеазы, нацеленной на эндогенный ген, кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

[462] В некоторых вариантах осуществления в данном документе дополнительно раскрыты способы получения модифицированной Т-клетки по изобретению, включающие трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой, раскрытой в данном документе, или векторами, раскрытыми в данном документе. В некоторых случаях Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, представляет собой Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

[463] В некоторых случаях Т-клетка является Т-клеткой человека. В некоторых случаях Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению с немодифицированной контрольной Т-клеткой.

[464] В некоторых случаях нуклеаза представляет собой мегануклеазу, цинк-пальцевую нуклеазу (ZFN), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN), нуклеазу CRISPR/Cas, никазу CRISPR/Cas или нуклеазу megaTAL. В некоторых случаях последовательность, содержащаяся в рекомбинантной нуклеиновой кислоте или векторе, вставляется в ген эндогенной субъединицы TCR в сайте рестрикции, и при этом вставка последовательности в ген эндогенной субъединицы TCR функционально нарушает эндогенную субъединицу TCR. В некоторых случаях нуклеаза представляет собой мегануклеазу. В некоторых случаях мегануклеаза содержит первую субъединицу и вторую субъединицу, причем первая субъединица связывается с первым полусайтом распознавания последовательности распознавания, а вторая субъединица связывается со вторым полусайтом распознавания последовательности распознавания. В некоторых случаях мегануклеаза представляет собой одноцепочечную мегануклеазу, содержащую линкер, при этом линкер ковалентно соединяет первую субъединицу и вторую субъединицу.

Технологии редактирования генов

[465] В некоторых вариантах реализации модифицированные Т-клетки, раскрытые в данном документе, сконструированы с использованием методики редактирования генов, такой как методы: короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (CRISPR®, см., например, патент США 8697359), эффекторные нуклеазы, подобные активатору транскрипции (TALE) (TALEN, см., например, патент США 9393257), мегануклеазы (эндодезоксирибонуклеазы, имеющие большие сайты распознавания, содержащие последовательности двухцепочечной ДНК из 12-40 пар оснований), нуклеаза с цинковыми пальцами (ZFN, см., например, Urnov et al., Nat Rev. Genetics (2010) v11, 636-646), или нуклеазами megaTAL (слитый белок мегануклеазы с повторами TAL). Таким образом, химерная конструкция может быть сконструирована для объединения желаемых характеристик каждой субъединицы, таких как конформация или возможности передачи сигналов. Смотрите также Sander & Joung, Nat. Biotech. (2014) v32, 347-55; и June et al., 2009 Nature Reviews Immunol. 9.10: 704-716, каждая включена в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации один или более из внеклеточного домена, трансмембранного домена или цитоплазматического домена субъединицы TFP сконструированы так, чтобы иметь признаки более чем одного домена природной субъединицы TCR (т.е. являются химерными).

[466] Недавние разработки технологий для постоянного изменения генома человека и внесения сайт-специфических модификаций генома в гены, связанные с заболеванием, закладывают основу для терапевтических применений. Эти технологии сейчас широко известны как «редактирование генома».

[467] Эндогенный ген TCR, кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR, может быть инактивирован в модифицированной клетке (например, модифицированной Т-клетке),

описанной в данном документе. Инактивация может включать нарушение локуса геномного гена, сайлесинг генов, ингибирование или снижение транскрипции или ингибирование или снижение трансляции. Эндогенный ген TCR может подвергаться сайленсингу, например, ингибирующими нуклеиновыми кислотами, такими как миРНК и кшРНК. Трансляцию эндогенного гена TCR может быть ингибирована с помощью ингибирующих нуклеиновых кислот, таких как микроРНК. В некоторых вариантах осуществления методики редактирования генов применяются для разрушения эндогенного гена TCR. В некоторых вариантах осуществления упомянутый эндогенный ген TCR кодирует альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR. В некоторых вариантах реализации методики редактирования генов открывают путь для множественного редактирования генома, которое позволяет одновременно разрушать несколько геномных локусов в эндогенном гене TCR. В некоторых вариантах осуществления методики мультиплексного геномного редактирования применяются для создания Т-клеток с нарушенным геном, которые имеют дефицит в экспрессии эндогенного TCR, и/или лейкоцитарных антигенов человека (HLA), и/или белка программируемой гибели клеток 1 (PD1), и/или других генов.

[468] Современные методики редактирования генов включают мегануклеазы, цинк-пальцевые нуклеазы (ZFN), эффекторные нуклеазы TAL (TALEN) и короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (CRISPR)/CRISPR-связанные (Cas) системы. Эти четыре основных класса методик редактирования генов имеют общий способ действия при связывании заданной пользователем последовательности ДНК и опосредовании разрыва двухцепочечной ДНК (DSB). Затем DSB может быть репарирован либо негомологичным соединением концов (NHEJ), либо, при наличии донорной ДНК, гомологичной рекомбинацией (HR), событием, которое вводит гомологичную последовательность из фрагмента донорной ДНК. Кроме того, нуклеазы никазы генерируют разрывы одноцепочечной ДНК (SSB). DSB можно репарировать путем включения одноцепочечной ДНК (ssDI) или репарации одноцепочечной матрицы (ssTR), события, при котором вводится гомологичная последовательность из донорной ДНК.

[469] Генетическая модификация геномной ДНК может быть выполнена с использованием сайт-специфичных, редкощепящих эндонуклеаз , которые сконструированы для распознавания последовательностей ДНК в интересующем локусе. Способы получения сконструированных сайт-специфических эндонуклеаз известны в данной области техники. Например, цинк-пальцевые нуклеазы «цинковые пальцы» (ZFN) могут быть сконструированы для распознавания и разрезания заранее определенных участков в геноме. ZFN представляют собой химерные белки, содержащие ДНК-связывающий домен цинкового пальца, слитый с нуклеазным доменом рестрикционного фермента FokI. Домен цинкового пальца может быть изменен с помощью рациональных или экспериментальных средств для получения белка, который связывается с заранее определенной последовательностью ДНК длиной 18 пар оснований. Путем слияния этого сконструированного белкового домена с нуклеазой FokI можно воздействовать на разрывы ДНК со специфичностью на уровне генома. ZFN широко используются для нацеливания для добавления, удаления и замены генов в широком спектре эукариотических организмов (рассмотрено в Durai et al. (2005), Nucleic Acids Res 33, 5978). Аналогичным образом, TAL-эффекторные нуклеазы (TALEN) могут быть созданы для расщепления определенных сайтов в геномной ДНК. Подобно ZFN, TALEN содержит сконструированный сайт-специфический ДНК-связывающий домен, слитый с доменом нуклеазы FokI (рассмотрено в Mak et al. (2013), Curr Opin Struct Biol. 23:93-9). Однако в этом случае ДНК-связывающий домен включает тандемный массив TAL-эффекторных доменов, каждый из которых специфически распознает одну пару оснований ДНК. Компактные TALEN имеют альтернативную архитектуру эндонуклеаз, которая позволяет избежать димеризации (Beurdeley et al. (2013), Nat Commun. 4: 1762). Компактный TALEN содержит

сконструированный сайт-специфический TAL-эффекторный ДНК-связывающий домен, слитый с нуклеазным доменом хоуминг-эндонуклеазы I-TevI. В отличие от FokI, I-TevI не нуждается в димеризации для образования двухцепочечного разрыва ДНК, поэтому компактный TALEN функционирует как мономер.

[470] Сконструированные эндонуклеазы на основе системы CRISPR/Cas9 также известны в данной области техники (Ran et al. (2013), Nat Protoc. 8:2281-2308; Mali et al. (2013), Nat Methods 10:957-63). Технология редактирования генов CRISPR состоит из белка эндонуклеазы, специфичность ДНК-нацеливания и режущая активность которой могут быть запрограммированы с помощью короткой направляющей РНК или дуплекса crРНК/tracrРНК. Эндонуклеаза CRISPR состоит из двух компонентов: (1) эффекторной нуклеазы каспазы, обычно микробной Cas9; и (2) короткой «направляющей РНК» или дуплекса РНК, включающего целевую последовательность из 18-20 нуклеотидов, которая направляет нуклеазу в интересующее место в геноме. Экспрессируя несколько направляющих РНК в одной и той же клетке, каждая из которых имеет различную целевую последовательность, можно нацеливать разрывы ДНК одновременно на несколько участков генома (мультиплексное редактирование генома).

[471] Существует два класса систем CRISPR, известных в данной области техники (Adli (2018) Nat. Commun. 9:1911), каждый из которых содержит несколько типов CRISPR. Класс 1 содержит системы CRISPR типа I и типа III, которые обычно встречаются у архей. А класс II содержит системы CRISPR типов II, IV, V и VI. Хотя наиболее широко используемой системой CRISPR/Cas является система CRISPR-Cas9 типа II, исследователи перепрофилировали системы CRISPR/Cas для редактирования генома. За последние несколько лет было реконструировано более 10 различных белков CRISPR/Cas (Adli (2018) Nat. Commun. 9:1911). Среди них особенно интересны такие белки как Cas12a (Cpf1) из Acidaminococcus sp. (AsCpf1) и бактерии Lachnospiraceae (LbCpf1).

[472] Хоуминг-эндонуклеазы представляют собой группу встречающихся в природе нуклеаз, которые распознают сайты расщепления на 15-40 пар оснований, обычно встречающиеся в геномах растений и грибов. Они часто связаны с паразитическими элементами ДНК, такими как самосплайсинговые интроны и интеины группы 1. Они естественным образом способствуют гомологичной рекомбинации или встраиванию гена в определенные места в геноме хозяина, производя двухцепочечный разрыв в хромосоме, который задействует механизм репарации клеточной ДНК (Stoddard (2006), Q. Rev. Biophys. 38: 49–95). Определенные аминокислотные замены могут перепрограммировать специфичность расщепления ДНК хоуминг-нуклеаз (Niyonzima (2017), Protein Eng Des Sel. 30(7): 503–522). Мегануклеазы (MN) - это мономерные белки с врожденной нуклеазной активностью, которые получены из бактериальных хоуминг-эндонуклеаз и сконструированы для уникального целевого сайта (Gersbach (2016), Molecular Therapy. 24: 430–446). В некоторых вариантах осуществления мегануклеаза представляет собой сконструированную хоуминг-эндонуклеазу I-CreI. В других вариантах осуществления мегануклеаза представляет собой сконструированную хоуминг-эндонуклеазу I-SceI.

[473] В дополнение к упомянутым четырем основным методикам редактирования генов, были сконструированы химерные белки, содержащие слитые мегануклеазы, ZFN и TALEN, для создания новых мономерных ферментов, которые используют аффинность связывания ZFN и TALEN и специфичность расщепления мегануклеаз (Gersbach (2016), *Molecular Therapy* 24: 430–446). Например, megaTAL представляет собой отдельный химерный белок, который представляет собой комбинацию легко адаптируемых ДНК-связывающих доменов из TALEN с высокой эффективностью расщепления мегануклеаз.

[474] Чтобы выполнить методику редактирования генов, нуклеазы, а в случае системы CRISPR/Cas9 — гРНК, должны быть эффективно доставлены в представляющие интерес клетки. Способы доставки, такие как

физические, химические и вирусные методы, также известны в данной области техники (Mali (2013). *Indian J. Hum. Genet.* 19: 3-8.). В некоторых случаях способы физической доставки могут быть выбраны из способов электропорации, микроинъекции или использования баллистических частиц, но не ограничиваются ими. С другой стороны, химические способы доставки требуют использования сложных молекул, таких как фосфат кальция, липид или белок. В некоторых вариантах осуществления способы доставки вирусов применяются для методик редактирования генов с использованием вирусов, таких как аденовирус, лентивирус и ретровирус, но не ограничиваясь ими.

[475] Например, эндогенный ген TCR (например, локус TRAC или локус TRBC), кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR, может быть инактивирован системой CRISPR/Cas9. гРНК, используемая для инактивации (например, разрушения) локуса TRAC, может содержать последовательность SEQ ID: 196. гРНК, используемая для разрушения локуса TRBC, может содержать последовательность SEQ ID: 197.

[476] CTCGACCAGCTTGACATCAC (SEQ ID NO: 196).

[477] ACACTGGTGTGCCTGGCCAC (SEQ ID NO: 197).

Способы лечения

[478] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе. Дополнительно в данном документе, в некоторых вариантах осуществления, описаны способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированные Т-клетки, полученные в соответствии со способами по изобретению; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

[479] В некоторых случаях модифицированная Т-клетка является аллогенной Т-клеткой. В некоторых случаях у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество немодифицированных контрольных Т-клеток. В некоторых случаях у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество модифицированной Т-клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту, описанную в данном документе, или вектор, описанный в данном документе.

[480] В некоторых случаях способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, повышающим эффективность фармацевтической композиции. В некоторых случаях способ включает введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, который ослабляет один или несколько побочных эффектов, связанных с фармацевтической композицией.

[481] В некоторых случаях рак представляет собой солидный рак, лимфому или лейкоз. В некоторых случаях рак выбран из группы, состоящей из почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичников, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака шейки матки, рака головного мозга, рака печени, рака поджелудочной железы, рака почки и желудка.

[482] Настоящее изобретение также включает тип клеточной терапии, при которой Т-клетки генетически модифицируют для экспрессии TFP и константного домена TCR гамма и/или дельта, и модифицированную Т-клетку вводят нуждающемуся в этом реципиенту. Вводимая клетка способна уничтожать опухолевые клетки у реципиента. В отличие от терапии антителами, модифицированные Т-клетки способны к репликации *in vivo,* что приводит к длительной стойкости, что может привести к устойчивому контролю над опухолью. В

различных аспектах вводимые пациенту Т-клетки или их потомство сохраняются у пациента в течение по меньшей мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев, четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев, семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев, двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев, двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет после введения Т-клетки пациенту.

[483] Настоящее изобретение также включает тип клеточной терапии, при которой Т-клетки модифицируют, *например*, с помощью *in vitro* транскрибированной РНК, для временной экспрессии TFP и константного домена TCR гамма и/или дельта, и модифицированную Т-клетку вводят нуждающемуся в этом реципиенту. Вводимая клетка способна уничтожать опухолевые клетки у реципиента. Таким образом, в различных аспектах вводимые пациенту Т-клетки сохраняются в течение менее чем одного месяца, *например*, в течение трех недель, двух недель или одной недели, после введения Т-клетки пациенту.

[484] Без привязки к какой-либо конкретной теории противоопухолевый иммунный ответ, вызываемый модифицированными Т-клетками, может представлять собой активный или пассивный иммунный ответ или, альтернативно, может быть обусловлен прямым или непрямым иммунным ответом.

[485] В одном аспекте человеческие модифицированные Т-клетки по настоящему изобретению могут представлять собой вид вакцины для иммунизации *ex vivo* и/или терапии *in vivo* у млекопитающего. В одном аспекте млекопитающее является человеком.

[486] В отношении иммунизации *ex vivo* перед введением клетки млекопитающему происходит *in vitro* по меньшей мере одно из следующего: i) размножение клеток; ii) введение в клетки нуклеиновой кислоты, кодирующей TFP и константный домен TCR гамма и/или дельта, или iii) криоконсервация клеток.

[487] Процедуры *ex vivo* хорошо известны в данной области техники и более подробно описываются ниже. Вкратце, клетки выделяют у млекопитающего (*например*, у человека) и генетически модифицируют (т. е. трансдуцируют или трансфицируют *in vitro*) с помощью вектора, описанного в данном документе. Модифицированную Т-клетку могут вводить млекопитающему-реципиенту для обеспечения терапевтической пользы. Млекопитающее-реципиент может быть человеком, а модифицированная клетка может быть аутологической по отношению к реципиенту. Альтернативно, клетки могут быть аллогенными, сингенными или ксеногенными по отношению к реципиенту.

[488] Процедура размножения *ex vivo* гемопоэтических стволовых клеток и прогениторных клеток описана в патенте США 5199942, включенном в настоящий документ посредством ссылки, и может применяться к клеткам по настоящему изобретению. Другие подходящие способы известны в данной области техники, таким образом, настоящее изобретении не ограничивается каким-либо конкретным способом размножения клеток ex vivo. Вкратце, культивирование и размножение Т-клеток *ex vivo* включает в себя: (1) выделение CD34+ гемопоэтических стволовых клеток и прогениторных клеток у млекопитающего из отбора периферической крови или эксплантатов костного мозга; и (2) размножение таких клеток *ex vivo*. Помимо клеточных факторов роста, описанных в патенте США № 5 199 942, для культивирования и размножения клеток можно использовать другие факторы, такие как flt3-L, IL-1, IL-3 и лиганд c-kit.

[489] Помимо использования вакцины на основе клеток с точки зрения иммунизации *ex vivo*, в настоящем раскрытии также предлагаются композиции и способы иммунизации *in vivo* с целью вызвать иммунный ответ, направленный против антигена у пациента.

[490] В целом, клетки, активированные и размноженные так, как описано в данном документе, могут использоваться для лечения и предотвращения заболеваний, которые возникают у иммунокомпрометированных индивидов.

[491] Модифицированные Т-клетки по настоящему изобретению можно вводить либо отдельно, либо в виде фармацевтической композиции в комбинации с разбавителями и/или другими компонентами, такими как IL-2, или другими цитокинами, или популяциями клеток.

Комбинированные терапии

[492] Модифицированная Т-клетка, описанная в данном документе, может использоваться в комбинации с другими известными веществами и методами лечения. Введение «в комбинации», как используется в данном документе, означает, что два (или более) различных средства лечения доставляют субъекту в ходе заболевания, *например*, два или более средств лечения доставляют после того, как у субъекта диагностировали нарушение, и перед тем, как нарушение было вылечено, или устранено, или лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления доставка одного средства лечения все еще происходит, когда начинается доставка второго средства лечения, таким образом, существует перекрытие с точки зрения введения. Иногда в данном документе это называется как «одновременная» или «сопутствующая доставка». В других вариантах осуществления доставка одного средства лечения заканчивается до начала доставки другого средства лечения. В некоторых вариантах осуществления в любом из случаев лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе средство лечения является более эффективным, *например*, эквивалентный эффект наблюдается при меньшей дозе второго средства лечения, или же второе средство лечения снижает симптомы в большей степени, чем наблюдалось бы в том случае, если бы второе средство лечения вводили в отсутствие первого средства лечения, или же аналогичная ситуация наблюдается для первого средства лечения. В некоторых вариантах осуществления доставка осуществляется таким образом, что снижение симптома или другого параметра, связанного с заболеванием, является более значительным, чем наблюдалось бы в том случае, если бы одно средство лечения доставляли в отсутствие другого. Эффект двух средств лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или большим чем аддитивный. Доставка может осуществляться таким образом, что эффект первого вводимого средства лечения все еще будет определяться во время доставки второго средства.

[493] В некоторых вариантах осуществления «по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое вещество» включает в себя модифицированные Т-клетки. Также предлагаются Т-клетки, которые экспрессируют множество TFP, которые связываются с одними и теми же или различными антигенами-мишенями либо с одними и теми же или различными эпитопами на одном и том же антигене-мишени. Также предложены популяции Т-клеток, в которых первая субпопуляция Т-клеток экспрессирует первый TFP и константный домен TCR гамма и/или дельта, а вторая субпопуляция Т-клеток экспрессирует второй TFP и константный домен гамма и/или TCR дельта.

[494] Модифицированная Т-клетка, описанная в данном документе, и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое вещество могут вводиться одновременно в одной или в отдельных композициях, либо вводиться последовательно. В случае последовательного введения модифицированная Т-клетка, описанная в данном документе, может вводиться первой, а дополнительное вещество может вводиться вторым, либо же порядок введения может быть противоположным.

[495] В дополнительных аспектах модифицированная Т-клетка, описанная в данном документе, может использоваться в схеме лечения в комбинации с оперативным вмешательством, химиотерапией, лучевой терапией, иммунодепрессивными средствами, такими как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат,

микофенолат и такролимус, антителами или другими иммунодеструктивными средствами, такими как алемтузумаб, антитела к CD3 или другие виды терапии антителами, цитоксан, флударабин, циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, ромидепсин, цитокины, и облучение, пептидная вакцина, такая как описанная у Izumoto et al., 2008 *J. Neurosurg*. 108:963-971.

[496] В одном варианте осуществления субъекту могут вводить вещество, которое снижает или облегчает побочный эффект, связанный с введением модифицированной Т-клетки. Побочные эффекты, связанные с введением модифицированной Т-клетки, включают в себя, помимо прочего, синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), также называемый синдромом активации макрофагов (САМ). К симптомам СВЦ относится высокая температура, тошнота, преходящая гипотензия, гипоксия и т. п. Соответствующим образом, способы, описанные в данном документе, могут включать в себя введение модифицированной Т-клетки, описанной в данном документе, субъекту и дополнительное введение вещества для сдерживания повышенных уровней растворимого фактора, возникающих вследствие лечения модифицированной Т-клеткой. В одном варианте осуществления растворимый фактор, повышенный у субъекта, представляет собой один или более из IFN-γ, TNFα, IL-2 и IL-6. Таким образом, вещество, вводимое для лечения этого побочного эффекта, может представлять собой вещество, которое нейтрализует один или более из этих растворимых факторов. К таким веществам относится, помимо прочего, стероид, ингибитор TNFα и ингибитор IL-6. Примером ингибитора TNFα является энтанерсепт. Примером ингибитора IL-6 является тоцилизумаб (toc).

[497] В одном варианте осуществления субъекту могут вводить вещество, которое повышает активность модифицированной Т-клетки. Например, в одном варианте осуществления вещество может быть таким, которое ингибирует ингибирующую молекулу. Ингибирующие молекулы, *например*, белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD1), могут в некоторых вариантах осуществления снижать способность модифицированной Т-клетки устанавливать иммунный эффекторный ответ. К примерам ингибирующих молекул относится PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. Ингибирование ингибирующей молекулы, *например*, путем ингибирования ДНК, РНК или уровня белка, может оптимизировать эффективность модифицированной Т-клетки. В вариантах осуществления ингибирующая нуклеиновая кислота, *например*, ингибирующая нуклеиновая кислота, *например*, дцРНК, *например*, миРНК или мшРНК, может использоваться для ингибирования экспрессии ингибирующей молекулы в TFP-экспрессирующей клетке. В одном варианте осуществления ингибитор представляет собой мшРНК. В одном варианте осуществления ингибирующая молекула ингибируется внутри модифицированной Т-клетки. В этих вариантах осуществления молекула дцРНК, которая ингибирует экспрессию ингибирующей молекулы, соединена с нуклеиновой кислотой, которая кодирует компонент, *например*, все компоненты, TFP. В одном варианте осуществления ингибитор ингибирующего сигнала может представлять собой, *например*, антитело или фрагмент антитела, который связывается с ингибирующей молекулой. Например, вещество может представлять собой антитело или фрагмент антитела, который связывается с PD1, PD-L1, PD-L2 или CTLA4 (*например*, ипилимумаб (также называемый MDX-010 и MDX-101 и представленный на рынке как Yervoy®; Bristol-Myers Squibb; тремелимумаб (моноклональное антитело IgG2, доступное от компании Pfizer, ранее известный как тицилимумаб, CP-675,206)). В одном варианте осуществления вещество представляет собой антитело или фрагмент антитела, который связывается с TIM3. В одном варианте осуществления вещество представляет собой антитело или фрагмент антитела, который связывается с LAG3.

[498] В некоторых вариантах осуществления вещество, которое повышает активность модифицированной Т-клетки, может представлять собой, *например*, слитый белок, содержащий первый домен и второй домен, причем первый домен представляет собой ингибирующую молекулу или ее фрагмент, а второй домен представляет собой полипептид, который связан с положительным сигналом, *например*, полипептид, содержащий внутриклеточный сигнальный домен, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления полипептид, который связан с положительным сигналом, может включать в себя костимулирующий домен CD28, CD27, ICOS, *например*, внутриклеточный сигнальный домен CD28, CD27 и/или ICOS и/или домен первичной сигнализации, *например*, CD3 дзета, *например*, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления гибридный белок экспрессируется той же клеткой, которая экспрессирует TFP. В другом варианте осуществления гибридный белок экспрессируется клеткой, *например*, Т-клеткой, которая не экспрессирует TFP против TAA.

ПРИМЕРЫ

[499] Далее будет подробно описано изобретение со ссылкой на следующие экспериментальные примеры. Эти примеры предоставлены только в целях иллюстрации, и их не следует интерпретировать как ограничивающие, если не указано иное. Таким образом, изобретение не должно восприниматься как такое, которое ограничивается следующими примерами, оно должно восприниматься скорее как такое, которое охватывает любые и все варианты, которые станут очевидными в результате идей, представленных в данном документе. Без дополнительного описания, полагают, что с использованием предшествующего описания и следующих ниже иллюстративных примеров специалист в данной области техники может получать и использовать соединения по настоящему изобретению и осуществлять на практике заявленные способы. Следующие демонстрационные примеры конкретно указывают различные аспекты данного изобретения, и их не следует интерпретировать как ограничивающие каким-либо образом остальную часть описания.

Предпосылки для примеров

[500] Т-клеточный рецептор (TCR) образуется комплексом димеров TCRα/β, CD3γ/ε, CD3δ/ε и гомодимера CD3ζ/ζ. В некоторых конкретных Т-клетках TCRγ/δ экспрессируются вместо TCRα/β с образованием функционального TCR. TCRα/β/γ/δ имеют константный домен, общий для всех Т-клеток, и вариабельный домен, специфичный для антигена. Гены TRAC, TRBC, TRGC и TRDC кодируют константную С-концевую область TCRα, TCRβ, TCRγ и TCRδ, соответственно. Несмотря на высокую структурную гомологию между этими молекулами TCRα спаривается только с TCRβ, а TCRγ спаривается только с TCRδ. Следовательно, комплекс TCR образуется с TCRα/β в клетках α/β Т или с TCRγ/δ в γ/δ Т-клетках.

[501] Нарушение константной(ых) области(ей) TCRα/β/γ/δ блокирует транслокацию белка(ов) TCR на поверхность клетки. Таким образом, ингибируя сборку рецепторного комплекса TCR. Нарушения транслокации TCRα или TCRβ достаточно, чтобы ингибировать сборку всего рецептора TCR в Т-клетках TCRα/β. Подобным образом, нарушения транслокации TCRγ или TCRδ достаточно, чтобы ингибировать сборку всего рецептора TCR в Т-клетках TCRγ/δ. Следовательно, инактивация комплекса TCR может быть осуществлена путем нацеливания на гены TRAC или TRBC с помощью методики редактирования генов с использованием метода коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR), эффекторных нуклеаз, подобных активатору транскрипции (TALEN), нуклеаз «цинковый палец» или мегануклеаз. Однако, Т-клетки TFP, основанные на слитых белках CD3ε или CD3γ или CD3δ требуют поверхностной экспрессии TCRα/β или TCRγ/δ для включения в функциональный комплекс TCR.

[502] Активация комплекса TCR на поверхности аллореактивных донорных Т-клеток несовпадающими молекулами HLA и когнатными антигенами (т.е. распознавание антигенов, представленных основным комплексом гистосовместимости (MHC) на антиген-презентирующих клетках) может вызвать нежелательные эффекты, такие как болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) и синдром высвобождения цитокинов (CRS). Таким образом, в следующих примерах описаны способы введения трансгена в клетки с нокаутом по TCRα или TCRβ, кодирующие усеченную версию TCRα (мыши) и TCRβ (мыши), имеющие связывающий агент на одном или обоих из них, или на TFP CD3 или усеченный или полноразмерный TCRγ или TCRδ, , имеющие связывающий агент на одном или обоих усеченных TCR или на TFP CD3 с самим слитым белком, разделенным сигналом саморасщепления (например, T2A). В одном варианте осуществления усеченная версия TCRγ или TCRδ включает трансмембранный домен и домен соединительного пептида (CP), а также константный домен TCRγ или TCRδ. В одном варианте осуществления усеченная версия TCRγ или TCRδ включает трансмембранный домен и домен соединительного пептида (CP), а также константный домен TCRα или TCRβ. В другом варианте осуществления антигенсвязывающий домен TFP слит с N-концом одного или обоих усеченных TCRγ и/или TCRδ.

Пример 1. Создание crРНК (РНК CRISPR)

[503] crРНК для инактивации TRA были разработаны с использованием алгоритма «Dunne 2017», доступного на веб-сайте библиотеки DeskGen™ CRISPR (www.deskgen.com). Любые crРНК, связывающие локус TRA, способны эффективно генерировать двухцепочечные разрывы в гене TRA. Чтобы свести к минимуму нецелевую активность эндонуклеазы CRISPR, используемые crRNA имеют оценку нецелевого связывания > 90%, содержащую по меньшей мере 3 несовпадения с ближайшей гомологичной последовательностью в версии генома человека 38 Консорциума референсного генома (GRCh38/hg38). В предпочтительном варианте осуществления одно несовпадение расположено на 8 п.н. выше мотива, примыкающего к протоспейсеру (PAM). В таблицах 1-2 показаны иллюстративные последовательности crРНК, выбранные для инактивации гена TRA (таблица 1) и прогнозируемая нецелевая активность (таблица 2).

Таблица 1: crРНК, выбранные для инактивации гена TRA:

ID	**crРНК**	**PAM**	**Мишень**	**Геномное расположение**	**Оценка нецелевого связывания (%)**
TRAC1-4894	TCTCTCAGCTGGTACACGGC	AGG	TRAC1	chr14: 22547526 - 22547545	94
TRAC2-4598	CTCGACCAGCTTGACATCAC	AGG	TRAC2	chr14: 22549647 - 22549666	98
TRAC3-2998	GATTAAACCCGGCCACTTTC	AGG	TRAC3	chr14: 22550612 - 22550631	98

Таблица 2: Прогнозируемые нецелевые сайты; несовпадения между целевыми и нецелевыми выделены жирным шрифтом

crРНК	**Нецелевые**	**PAM**	**Несовпадения**	**Экзон**	**Геномное расположение**

TRAC1 - 4894	TC**C**CTCAGCTGGTACAA**G**G**A**	TGG	3,17,20	**Да**	chr1: 186070730 - 186070753
	TCT**G**TCA**A**CTGGTACA**T**GGC	AAG	4,8,17	Нет	chrX: 83244396 - 83244419
	TCTCATAGCTGGTACA**T**GGC	GGG	5,6,17	Нет	chr15: 100865579 - 100865602
	T**T**TCTCAGCTGGTACA**T**GG**A**	GGG	2,17,20	Нет	chr1: 247923608 - 247923631
	GC**A**CTCAGCTGGTAC**C**CGGC	AAG	1,3,16	Нет	chr16: 8713603 - 8713626
	TC**A**CTCAGCTGGTACA**T**GG**G**	CAG	3,17,20	Нет	chr4: 130310607 - 130310630
	TCTC**C**CAGCTGG**G**ACACGG**T**	GAG	5,13,20	Нет	chr1: 55167399 - 55167422
	TCA**AT**CAGCTGGT**G**CACGGC	TGG	3,4,14	Нет	chr1: 236924538 - 236924561
	TCTC**A**CAGCTG**A**TA**T**ACGGC	TGG	5,12,15	Нет	chr12: 49641344 - 49641367
TRAC2 - 4598	CTC**C**ACCA**C**CTTGAC**C**TCAC	CGG	4,9,16	**Да**	chr10: 102422239 - 102422262
	CTC**A**ACCAG**AA**TGACATCAC	CAG	4,10,11	Нет	chr2: 55715822 - 55715845
	CT**A**GACCAGCTTGAC**C**TC**C**C	CAG	3,16,19	Нет	chr4: 89585943 - 89585966
	CT**A**GACCAGCTTG**G**CA**A**CAC	AGG	3,14,17	Нет	chr5: 82123725 - 82123748
TRAC3 - 2998	GA**A**TAAA**A**CCGGCCACTTT**G**	GGG	3,8,20	Нет	chr5: 128101267 - 128101290
	GATTA**T**ACC**T**GGCCAC**A**TTC	AAG	6,10,17	Нет	chr2: 145719958 - 145719981

[504] crРНК для инактивации генов TRBC были разработаны с применением алгоритма Dunne 2017, как описано выше. Поскольку константная область TCRβ кодируется двумя генами, TRBC1 и TRBC2, crРНК направлены против последовательностей, идентичных как TRBC1, так и TRBC2. Следовательно, оценка нецелевого связывания, полученная по DeskGen ™, составляет ниже 94%. Однако, помимо нацеливания на TRBC1 и TRBC2, другие гомологичные последовательности между crРНК и геномом GRCh38/hg38 несут по крайней мере 3 несовпадения. В предпочтительном варианте осуществления одно их этих несовпадение расположено на 8 п.н. выше мотива, примыкающего к протоспейсеру (PAM). В таблицах 3-4 показаны иллюстративные последовательности crРНК, выбранные для инактивации гена TRB (таблица 3) и прогнозируемая нецелевая активность (таблица 4).

Таблица 3: crРНК, выбранные для инактивации гена TRB

ID	crРНК	PAM	Мишень	Место нахождения	Оценка нецелевого связывания (%)
TRBC-44345	ACACTGGTGTGCCTGGCCAC	AGG	TRBC1	chr7: 142801121 - 142801140	45
			TRBC2	chr7_KI270803v1_alt: 814747 - 814766	
TRBC-45447a	AGGGCGGGCTGCTCCTTGAG	GGG	TRBC1	chr7: 142791879 - 142791898	47
			TRBC2	chr7: 142801226 - 142801245	
TRBC-45246	CTGCCTGAGCAGCCGCCTGA	GGG	TRBC1	chr7: 142791914 - 142791933	46
			TRBC2	chr7: 142801261 - 142801280	
TRBC-45447b	GCGGGGGTTCTGCCAGAAGG	TGG	TRBC1	chr7: 142791946 - 142791965	47
			TRBC2	chr7: 142801293 - 142801312	

Таблица 4: Прогнозируемые нецелевые сайты; несовпадения между целевыми и нецелевыми выделены жирным шрифтом

crРНК	Нецелевые	PAM	Несовпадения	Экзон	Локус
TRBC-44345	AC**T**CTGG**GC**TGCCTGGCCAC	GGG	3,8,9	Да	chr14: 105601630-105601653
	AC**T**CTG**T**TGTGCCTGG**A**CAC	CGG	3,7,17	Да	chr20: 62963310-62963333
	TCAC**A**GGTG**A**GCCTGGCCAC	AGG	1,5,10	Нет	chr14: 98950719-98950742
	GCAC**G**GGTG**G**GCCTGGCCAC	TGG	1,5,10	Нет	chr12: 108839394-108839417
	GCA**GG**GGTGTGCCTGGCCAC	TGG	1,4,5	Нет	chr16: 3010877-3010900
	A**T**CCTG**C**TGTGCCTGGCCAC	AGG	2,3,7	Нет	chr6: 37655368-37655391
	TCT**C**TGGTGTGCCTGGCCAA	GAG	1,3,20	Нет	chrX: 138046658-138046681
	ACAC**AT**GTG**G**GCCTGGCCAC	GGG	5,6,10	Нет	chr16: 2438272-2438295
	A**GC**CTGGTGTG**T**CTGGCCAC	TGG	2,3,12	Нет	chr2: 162055950-162055973
	CCT**C**TGGTGTGCCTGGCC**C**C	AGG	1,3,19	Нет	chr2: 239228091-239228114
	CCACT**T**GTGTGC**A**TGGCCAC	TAG	1,6,13	Нет	chr1: 101657244-101657267

	A**T**A**A**TGGTGTGCCTGGC**A**AC	T**A**G	2,4,18	Нет	chr1: 230924183-230924206
	ACACTGG**CC**TGCCTGG**G**CAC	T**A**G	8,9,17	Нет	chr1: 155926881-155926904
TRBC-45447a	AG**C**GCGGGCT**C**CTCCTTGA**C**	GGG	3,11,20	Да	chr8: 143598506-143598529
	AGGGC**CT**GCTGCTCCTT**C**AG	CA**G**	6,7,18	Да	chr3: 45030894-45030917
	AGGGC**T**G**A**CA**G**CTCCTTGAG	TGG	6,8,10	Нет	chr20: 683139-683162
	GGGG**T**GGGCTGCTCCT**G**GAG	CA**G**	1,5,17	Нет	chr20: 63440195-63440218
	AG**A**GCGG**C**CTGCTCCT**C**GAG	GGG	3,8,17	Нет	chr17: 50124057-50124080
	GGGG**T**GGGCTGC**A**CCTTGAG	GGG	1,5,13	Нет	chr12: 3189255-3189278
	A**A**GGC**A**GGCT**C**CTCCTTGAG	AGG	2,6,11	Нет	chr5: 176733401-176733424
	AGGAAGGGCTGCTC**T**TTGAG	G**A**G	4,5,15	Нет	chr10: 100783415-100783438
	AGG**CT**GGGCTGCTC**T**TTGAG	CA**G**	4,5,15	Нет	chr1: 226617392-226617415
	AG**T**GC**C**GGCTGCTCCT**G**GAG	TGG	3,6,17	Нет	chr15: 74624787-74624810
	AGGG**T**GGG**G**TGCTCCT**C**GAG	GGG	5,9,17	Нет	chr7: 99165433-99165456
	TGGGC**T**GGCTGC**A**CCTTGAG	TA**G**	1,6,13	Нет	chr12: 92396203-92396226
	TGGGCGGGCTG**T**TCCTTG**G**G	GA**G**	1,12,19	Нет	chr5: 179287136-179287159
TRBC-45246	CT**T**CCTGAGCAGCCG**T**CTG**C**	AGG	3,16,20	Да	chr5: 177525051-177525074
	CTGCCTGAGCAGC**T**GCC**AC**A	AGG	14,18,19	Да	chr21: 42085445-42085468
	C**A**GC**G**T**T**AGCAGCCGCCTGA	GGG	2,5,7	Нет	chr6: 24719514-24719537
	C**AC**CC**A**GAGCAGCCGCCTGA	CA**G**	2,3,6	Нет	chr8: 58226030-58226053
	CTGCCTG**GG**A**A**GCCGCCTG**C**	CA**G**	8,10,20	Нет	chr1: 41873106-41873129

	CTGCCT**CCT**CAGCCGCCTGA	GGG	7,8,9	Нет	chr15: 89663036-89663059
	CTG**T**CTGA**C**CAGCCGCCTG**C**	CGG	4,9,20	Нет	chr1: 9401937-9401960
	C**A**GCCTGAGC**T**GCCGCCTG**C**	GGG	2,11,20	Нет	chr17: 36923765-36923788
	C**AA**CCTGAGCAGCC**T**CCTGA	GAG	2,3,15	Нет	chr8: 127075998-127076021
	CT**C**CCTGA**T**CAGCCGC**A**TGA	GGG	3,9,17	Нет	chr20: 63598726-63598749
	C**G**GCC**G**GAGCAGCCGCCT**C**A	GGG	2,6,19	Нет	chr1: 204685196-204685219
	CTGCCT**C**AA**C**A**T**CCGCCTGA	A**A**G	7,9,12	Нет	chrX: 58268037-58268060
TRBC-44547b	G**TT**GGG**A**TTCTGCCAGAAGG	C**A**G	2,3,7	Нет	chr17: 52505137-52505160
	G**A**GGGGG**GC**CTGCCAGAAGG	AGG	2,8,9	Нет	chr8: 1547518-1547541
	GCGGAAGATCTGCCAGAAGG	GGG	5,6,8	Нет	chr16: 1946717-1946740
	G**GT**GGGGTTCTGCCAG**G**AGG	AGG	2,3,17	Нет	chr9: 135224974-135224997
	G**C**GGGGG**A**TGTGCCAG**G**AGG	AGG	8,10,17	Нет	chr11: 62414927-62414950
	G**A**GGGG**A**TTCTGCCAG**C**AGG	CGG	2,7,17	Нет	chr5: 133192714-133192737
	G**A**GGGGGT**C**CTGCCAG**C**AGG	G**A**G	2,9,17	Нет	chr6: 13415078-13415101
	G**A**GGG**T**GTTCTGCCAG**C**AGG	C**A**G	2,6,17	Нет	chr8: 23039425-23039448
	GC**A**GGGGTTC**A**GCCAG**G**AGG	C**A**G	3,11,17	Нет	chr11: 60938213-60938236
	G**A**GGGGGTTC**A**G**A**CAGAAGG	C**A**G	2,11,13	Нет	chr18: 13654430-13654453
	GC**A**GGGGTTCT**C**CCAG**T**AGG	C**A**G	3,12,17	Нет	chr3: 18516713-18516736
	G**T**GGGGGTTCTGCCAG**C**AG**C**	TGG	2,17,20	Нет	chr17: 68030673-68030696

Пример 2: Редактирование эндогенного TCRα или β в клетках Jurkat

[505] Инактивацию генов TRA или TRB в клетках Jurkat проводили путем электропорации рибонуклеопротеидов (RNP) SpCas9, направленных против генов TRAC или TRBC. Клетки поддерживали в концентрации $0,2\times10^6$ клеток на мл в среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 300 мг/л L-глутамина до электропорации. Рибонуклеопротеины SpCas9, нацеленные на гены TRA или TRB, получали путем отжига crРНК, нацеленной на TRAC (TRAC2-4598) или TRBC (TRBC-44345), с tracrРНК в молекулярном соотношении 1:1. Отожженные дуплексы смешивали с белком SpCas9 в молекулярном соотношении 1,5:1. 0,61 μM RNP смешивали с Т-клетками в количестве $2,5\times10^6$ и подвергали электропорации в соответствии с протоколом производителя для системы трансфекции Neon (Thermo Fisher Scientific). Электропорацию проводили при 1600 В, 10 мс, 3 импульса. После импульса клетки немедленно переносили в теплую среду и инкубировали при 37°C в течение трех дней.

[506] Эффективность редактирования оценивали, наблюдая за потерей поверхностной экспрессии TCRαβ и CD3ε с помощью проточной цитометрии. Результаты представлены на фигуре 1 для клеток, отредактированных по TRA (левая панель), и клеток, отредактированных по TRB (правая панель). Отредактированные клетки Jurkat очищали с помощью системы разделения клеток активируемой магнитным полем сортировки клеток (MACS, Miltenyi Biotec). Отредактированные клетки Jurkat отрицательно отбирали к антителу против TCRαβ (клон: IP27) (eBioscience #17-9986-42) и антителу против CD3ε (клон:SK7) (eBioscience #25-0036-42). Клетки, экспрессирующие на своей поверхности TCRαβ или CD3ε, иммобилизовали на колонках MACS MS (номер по кат. 130-041-301) или LS (номер по кат. α130-041-306), в то время как отредактированные клетки Jurkat, отрицательные как по TCRαβ, так и по CD3ε,, собирали в проточной части колонки и поддерживали в культуре в концентрации $0,4x10^6$ клеток/мл в среде, указанной выше. Клетки с нокаутом по TCRα и TCRβ в даннном документе называются TRA-/- или TRB-/- клетками Jurkat.

Пример 3: Создание аллогенных Т-клеток слитого белка Т-клеточног рецептора

Трансдукция клеток Jurkat

[507] TFP-трансгены вводили в клетки Jurkat с использованием лентивирусов, как описано, например, в совместно рассматриваемой публикации патентной заявки США № 2017-0166622. Клетки Jurkat инкубировали с вирусом при множественности заражения (MOI), равной пяти. Среду заменяли через двадцать четыре часа после инкубации. Эффективность трансдукции и экспрессию TFP оценивали с помощью проточной цитометрии с использованием лиганда, специфического для связующего агента TFP, представляющего интерес, и/или поверхностной экспрессии TCRαβ и CD3ε. TRAC-/- и TRBC-/- клетки Jurkat трансдуцировали с помощью TFP TCRγδ, и восстановление поверхностного TCR обозначалось высокоположительным окрашиванием CD3ε (фиг. 2). TRBC-/- клетки Jurkat также трансдуцировали с помощью TFP TCRβ–против CD19 или TFP TCRβ–против CD19, имеющих только константный домен TCRβ (фиг. 12B). Результаты показывают, что в то время как TFP, имеющий весь TCRβ человека, экспрессируется на поверхности клетки, TFP, имеющий только константный домен TCRβ человека, не экспрессируется на клеточной поверхности (фиг. 13). Это связано с тем, что константный домен TCRβ не способен локализоваться на клеточной поверхности, тогда как известно, что константный домен TCRβ мыши и мышино-человеческих химер TCRβ способны локализоваться на клеточной поверхности.

Трансдукция Т-клеток

[508] TFP-трансгены вводили в клетки Jurkat с использованием лентивирусов, как описано, например, в совместно рассматриваемой публикации патентной заявки США № 2017-0166622. Т-клетки смешивали вместе

с вирусами при множественности заражения (MOI) пять плюс 100 нг/мл LentiBOOST™ (Sirion Biotech). Эффективность трансдукции и экспрессию TFP оценивали с помощью проточной цитометрии с использованием лиганда, специфического для связующего агента TFP, представляющего интерес, и/или поверхностной экспрессии TCRαβ и CD3ε.

Описание трансгенов

[509] В α/β Т-клетках инактивация TRAC или TRBC блокирует транслокацию на клеточную поверхность всех субъединиц TCR. TCRα или TCRβ не могут спариваться с TCRγ или TCRδ. Следовательно, экзогенные трансгены TRGC и TRDC или трансгены TRAC и TRBC экспрессируются в $TRAC^{-/-}$ или $TRBC^{-/-}$ клетках для восстановления функциональности Т-клетки TFP.

Экспрессия TCRγ/δ TFP мыши

[510] TCRα-отрицательные клетки все еще экспрессируют TCRβ и, наоборот, TCRα экспрессируется в TCRβ-отрицательных клетках; однако, TCRα или TCRβ не могут спариваться с TCRγ или TCRδ.. Следовательно, TCRγ TFP и TCRδ TFP экспрессировались вместе в $TRAC^{-/-}$ клетках или в $TRB^{-/-}$ клетках. Несколько форматов TCRγ/δ TFP были протестированы в TCR-отрицательных клетках для определения оптимальной конструкции для восстановления транслокации всего комплекса TCR (см. схематическое изображение на фиг. 3). В одном варианте осуществления TCRγ/δTFP были созданы путем сборки константных доменов TCRγ и/или TCRδ с антигенсвязывающим агентом (например, scFv или sdAb). В другом варианте осуществления константные домены TCRγ/δ экспрессируются вместе с TFP CD3ε (фиг. 4). Остатки TRGC1 и TRDC пронумерованы в соответствии с последовательностями, представленными в данном документе, и в соответствии с международной информационной системой ImMunoGeneTics (IMGT).

Источники субъединиц TCR

[511] Комплекс TCR содержит полипептид CD3 эпсилон, полипептид CD3 гамма, полипептид CD3 дельта и полипептид альфа-цепи TCR, и полипептид бета-цепи TCR или полипептид дельта-цепи TCR, и полипептид гамма-цепи TCR. TCR альфа, TCR бета, TCR гамма и TCR дельта рекрутируют полипептид CD3 дзета. Каноническую полипептидную последовательность CD3-эпсилон человека можно найти под учетным номером Uniprot P07766. Каноническую полипептидную последовательность CD3-гамма человека можно найти под учетным номером Uniprot P09693. Каноническую полипептидную последовательность CD3-дельта человека можно найти под учетным номером Uniprot P043234. Каноническую полипептидную последовательность CD3-дзета человека можно найти под учетным номером Uniprot P20963. Каноническую последовательность альфа-цепи TCR человека можно найти под учетным номером Uniprot Q6ISU1. Каноническую последовательность альфа-цепи TCR мыши можно найти под учетным номером Uniprot A0A075B662. Каноническую последовательность константной области бета-цепи TCR человека можно найти под учетным номером Uniprot P01850. Каноническую последовательность константной области бета-цепи TCR мыши можно найти под учетным номером Uniprot P01852.

[512] Каноническая полипептидная последовательность CD3-эпсилон человека: MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDE DDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICIT GGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO:124).

[513] Полипептидная последовательность зрелого CD3-эпсилон человека:

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGY YVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRG AGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO:258).

[514] Сигнальный пептид CD3ε человека:
MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQ (SEQ ID NO:125).

[515] Внеклеточный домен CD3ε человека:
DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGY YVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD (SEQ ID NO:126).

[516] Трансмембранный домен CD3ε человека:
VMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWS (SEQ ID NO:127).

[517] Внутриклеточный домен CD3ε человека:
KNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO:128).

[518] Каноническая полипептидная последовательность CD3-гамма человека:
MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKK WNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGV RQSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN (SEQ ID NO:129).

[519] Полипептидная последовательность зрелого CD3-эпсилон человека:
QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQ NKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPL KDREDDQYSHLQGNQLRRN (SEQ ID NO:130).

[520] Сигнальный пептид CD3γ человека:
MEQGKGLAVLILAIILLQGTLA (SEQ ID NO:131).

[521] Внеклеточный домен CD3γ человека:
QSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQ NKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATIS (SEQ ID NO:132).

[522] Трансмембранный домен CD3γ человека:
GFLFAEIVSIFVLAVGVYFIA (SEQ ID NO:133).

[523] Внутриклеточный домен CD3γ человека:
GQDGVRQSRASDKQTLLPNDQLYQPLKDREDDQYSHLQGNQLRRN (SEQ ID NO:134).

[524] Каноническая полипептидная последовательность CD3-дельта человека:
MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCN GTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRN DQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNKS (SEQ ID NO:135).

[525] Полипептидная последовательность зрелого CD3-дельта человека:
FKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQ SCVELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGG NWARNKS (SEQ ID NO:136).

[526] Сигнальный пептид CD3δ человека:
MEHSTFLSGLVLATLLSQVSP (SEQ ID NO:137).

[527] Внеклеточный домен CD3δ человека:
FKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQ SCVELDPATVA (SEQ ID NO:138).

[528] Трансмембранный домен CD3δ человека:
GIIVTDVIATLLLALGVFCFA (SEQ ID NO:139).

[529] Внутриклеточный домен CD3δ человека:
GHETGRLSGAADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK (SEQ ID NO:140).

[530] Каноническая полипептидная последовательность CD3-дзета человека: MKWKALFTAAILQAQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPQRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:141).

[531] Каноническая последовательность константной области альфа-цепи TCR человека: IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:142).

[532] Последовательность IgC альфа-цепи TCR человека:
IQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLS (SEQ ID NO:143)

[533] Трансмембранный домен альфа-цепи TCR человека:
VIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLW (SEQ ID NO:144).

[534] Внутриклеточный домен альфа-цепи TCR человека: SS (SEQ ID NO:145)

[535] Каноническая последовательность константной области альфа-цепи TCR мыши (mTRAC):
XIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFT CQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS (SEQ ID NO:146).

[536] Трансмембранный домен альфа-цепи TCR мыши:
MGLRILLLKVAGFNLLMTLRLW (SEQ ID NO:147).

[537] Внутриклеточный домен альфа-цепи TCR мыши: SS

[538] Каноническая последовательность константной области бета-цепи TCR (mTRBC) человека: EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALND SRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID NO:148).

[539] Последовательность IgC человека бета-цепи TCR человека:
EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALND SRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYE (SEQ ID NO: 149)

[540] Трансмембранный домен бета-цепи TCR человека:
ILLGKATLYAVLVSALVLMAM (SEQ ID NO:150).

[541] Внутриклеточный домен бета-цепи TCR человека:
VKRKDF (SEQ ID NO: 151)

[542] Каноническая последовательность константной области бета-цепи TCR мыши:
EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS (SEQ ID NO:152).

[543] Трансмембранный домен бета-цепи TCR мыши:

ILYEILLGKATLYAVLVS TLVVMAMVK (SEQ ID NO:153).

[544] Внутриклеточный домен бета-цепи TCR мыши:

KRKNS (SEQ ID NO:154)

[545] Каноническая последовательность константной области гамма-цепи TCR человека:

DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKF SWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLL LLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS (SEQ ID NO:21).

[546] Последовательность IgC человека TCR гамма человека:

DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKF SWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSA (SEQ ID NO: 155)

[547] Трансмембранный домен гамма-цепи TCR человека:

YYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLL (SEQ ID NO:156).

[548] Внутриклеточный домен гамма-цепи TCR человека:

RRTAFCCNGEKS (SEQ ID NO: 157)

[549] Каноническая последовательность С-области дельта-цепи TCR человека:

SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAV NFLLTAKLFFL (SEQ ID NO:243).

[550] Последовательность IgC человека TCR дельта человека:

SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTV (SEQ ID NO: 265)

[551] Трансмембранный домен дельта-цепи TCR человека:

LGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFF (SEQ ID NO:158).

[552] Внутриклеточный домен дельта-цепи TCR человека: L

TCRγ/δ FMC63 TFP экспрессируемый в клетках TRA$^{-/-}$ или TRB$^{-/-}$

Nt-FMC63-TRDC(1-153)-T2A-TRGC1(1-173)-Ct, включая сигнальный пептид (Nt-FMC63-TRDC(-6, 189)-2A-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT):

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTK GEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL ESQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCS VQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVA VNFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDKQLDADVSPKPTIFLPSI AETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIV RHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLR RTAFCCNGEKS (SEQ ID NO:1)

Nt-FMC63-TRDC(1-153)-T2A-FMC63-TRGC1(1-173)-Ct (Nt-FMC63-TRDC(-6,1 89)-2A-FMC63-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT):

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTK
GEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL
ESQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCS
VQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVA
VNFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDR
VTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG
NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIR
QPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMD
YWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFP
DVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTD
VITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS (SEQ ID NO:2)

Nt-TRDC(1-153)-T2A-TRGC1(1-173)-T2A-FMC63-CD3ε(1-185)-Ct (Nt-TRDC(-6, 189)-2A-TRGC1(1.8, 189)-2A-FMC63-CD3ε(1, 186)-Ct согласно нумерации IMGT):

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSG
KYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVN
MMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLI
PDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMK
FSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYL
LLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPD
IQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLT
ISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTC
TVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYY
CAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLEDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTV
ILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRAR
VCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPD
YEPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO:3)

Nt- TRDC(1-153)-T2A-FMC63-TRGC1(1-173)-Ct-(Nt-TRDC(-6,189)-2A-FMC63-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT) (с сигнальным пептидом):

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSG
KYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVN
MMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLI
PDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS
LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSV
TCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAI
YYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAE
TKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRH
ENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTA
FCCNGEKS (SEQ ID NO:4)

Nt- FMC63-TRDC(1-129)-TRAC(116-140)-T2A-FMC63-TRGC1(1-106)-TRBC1(145-177)-Ct (Nt- FMC63-TRDC(-6, 165)-TRAC(150, 174)-2A-FMC63-TRGC1(1.8, 189)-TRBC1(142, 173)-Ct согласно нумерации IMGT):

MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTK
GEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL
ESQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCS
VQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVVIGFRILLLKVAGF
NLLMTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRV
TISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGN
TLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP
PRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW
GQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVI
KIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPTILYEILL
GKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID NO:5)

Nt-FMC63-TRDC(1-153)-T2A-TRGC1(1-173)-Ct без сигнального пептида (аминокислотная последовательность) (Nt-FMC63-TRDC(-6, 189)-2A-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT):

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT
CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMKNGTNVACL
VKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDH
VKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTC
GDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIK
IHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITM
DPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS (SEQ ID NO:6)

Nt-FMC63-TRDC(1-153)-T2A-TRGC1(1-173)-Ct без сигнального пептида (нуклеотидная последовательность) (Nt-FMC63-TRDC(-6, 189)-2A-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT):

GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGC
AGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACT
CCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAA
CAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTA
ATACGCTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACTAAGTTGGAAATAACAGGCTCCACCTCTGGATCCGGC
AAGCCCGGATCTGGCGAGGGATCCACCAAGGGCGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGG
TGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAA
GCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACA
TACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTA
AAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGG

TAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCGGCCGCAGGTGGAG
GAGGTTCTGGAGGTGGTGGATCAGGTGGTGGAGGATCTTTAGAAAGTCAGCCTCATACCAAACCATCC
GTTTTTGTCATGAAAAATGGAACAAATGTCGCTTGTCTGGTGAAGGAATTCTACCCCAAGGATATAAG
AATAAATCTCGTGTCATCCAAGAAGATAACAGAGTTTGATCCTGCTATTGTCATCTCTCCCAGTGGGAA
GTACAATGCTGTCAAGCTTGGTAAATATGAAGATTCAAATTCAGTGACATGTTCAGTTCAACACGACA
ATAAAACTGTGCACTCCACTGACTTTGAAGTGAAGACAGATTCTACAGATCACGTAAAACCAAAGGAA
ACTGAAAACACAAAGCAACCTTCAAAGAGCTGCCATAAACCCAAAGCCATAGTTCATACCGAGAAGG
TGAACATGATGTCCCTCACAGTGCTTGGGCTACGAATGCTGTTTGCAAAGACTGTTGCCGTCAATTTTC
TCTTGACTGCCAAGTTATTTTTCTTGGGGTCAGGCGAGGGCAGAGGAAGTCTGCTAACATGCGGTGAC
GTCGAGGAGAATCCTGGACCTATGCTACTACTTGTGACCTCACTATTGTTATGCGAACTCCCTCATCCC
GCATTCTTGCTGATTCCAGATAAACAACTTGATGCAGATGTTTCCCCCAAGCCCACTATTTTTCTTCCTT
CAATTGCTGAAACAAAGCTCCAGAAGGCTGGAACATACCTTTGTCTTCTTGAGAAATTTTTCCCTGATG
TTATTAAGATACATTGGCAAGAAAAGAAGAGCAACACGATTCTGGGATCCCAGGAGGGGAACACCAT
GAAGACTAACGACACATACATGAAATTTAGCTGGTTAACGGTGCCAGAAAAGTCACTGGACAAAGAA
CACAGATGTATCGTCAGACATGAGAATAATAAAAACGGAGTTGATCAAGAAATTATCTTTCCTCCAAT
AAAGACAGATGTCATCACAATGGATCCCAAAGACAATTGTTCAAAAGATGCAAATGATACACTACTGC
TGCAGCTCACAAACACCTCTGCATATTACATGTACCTCCTCCTGCTCCTCAAGAGTGTGGTCTATTTTGC
CATCATCACCTGCTGTCTGCTTAGAAGAACGGCTTTCTGCTGCAATGGAGAGAAATCA (SEQ ID NO: 7)

Nt-TRDC(1-153)-T2A-FMC63-TRGC1(1-173)-Ct (без сигнального пептида; аминокислотная последовательность) (Nt-TRDC(-6,189)-2A-FMC63-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT):
SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV
QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAV
NFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRV
TISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGN
TLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP
PRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW
GQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVI
KIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVIT
MDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS (SEQ ID NO: 8)

Nt-TRDC(1-153)-T2A-FMC63-TRGC1(1-173)-Ct (с сигнальным пептидом; нуклеотидная последовательность) (Nt-TRDC(-6,189)-2A-FMC63-TRGC1(1.8, 189)-Ct согласно нумерации IMGT):
AGTCAGCCTCATACCAAACCATCCGTTTTTGTCATGAAAAATGGAACAAATGTCGCTTGTCTGGTGAAG
GAATTCTACCCCAAGGATATAAGAATAAATCTCGTGTCATCCAAGAAGATAACAGAGTTTGATCCTGC
TATTGTCATCTCTCCCAGTGGGAAGTACAATGCTGTCAAGCTTGGTAAATATGAAGATTCAAATTCAGT
GACATGTTCAGTTCAACACGACAATAAAACTGTGCACTCCACTGACTTTGAAGTGAAGACAGATTCTA
CAGATCACGTAAAACCAAAGGAAACTGAAAACACAAAGCAACCTTCAAAGAGCTGCCATAAACCCAA
AGCCATAGTTCATACCGAGAAGGTGAACATGATGTCCCTCACAGTGCTTGGGCTACGAATGCTGTTTG
CAAAGACTGTTGCCGTCAATTTTCTCTTGACTGCCAAGTTATTTTTCTTGGGGTCAGGCGAGGGCAGAG
GAAGTCTGCTAACATGCGGTGACGTCGAGGAGAATCCTGGACCTATGCTACTACTTGTGACCTCACTAT
TGTTATGCGAACTCCCTCATCCCGCATTCTTGCTGATTCCAGACATTCAGATGACTCAAACAACTTCCA

GCCTCTCCGCCTCACTCGGCGACCGCGTAACAATAAGCTGTCGGGCCTCGCAAGATATTAGTAAGTAC
CTGAATTGGTATCAGCAAAAACCCGATGGTACAGTCAAGCTTCTGATCTACCATACCAGTCGTCTGCAC
AGCGGTGTCCCCAGCAGGTTCAGCGGCTCAGGATCTGGTACCGATTATTCACTGACGATTTCCAACCTT
GAGCAGGAGGACATCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGGGTAATACTCTGCCGTACACATTCGGGGGCGG
TACCAAGCTCGAGATCACGGGTTCAACAAGCGGTTCTGGCAAGCCAGGCAGCGGCGAGGGGAGTACA
AAGGGGGAGGTGAAGTTGCAGGAAAGTGGCCCTGGATTGGTGGCCCCGAGCCAGAGTCTGTCTGTCAC
CTGCACAGTTTCCGGAGTAAGTCTGCCTGATTACGGAGTGTCCTGGATCAGACAGCCACCTCGAAAGG
GCTTGGAGTGGCTTGGGGTCATTTGGGGCAGTGAAACCACATACTACAACAGCGCTCTTAAGTCCAGG
CTCACTATCATCAAGGACAATTCAAAGAGCCAAGTATTCTTGAAAATGAATTCCCTGCAGACTGATGA
CACCGCTATTTATTATTGCGCTAAACATTATTACTATGGAGGTTCTTATGCCATGGACTACTGGGGGCA
GGGTACCTCTGTGACAGTGAGTTCAGCTGCAGCTGGAGGTGGAGGTAGCGGAGGCGGTGGTAGTGGA
GGGGGTGGTTCTCTGGAAGATAAACAACTTGATGCAGATGTTTCCCCCAAGCCCACTATTTTTCTTCCT
TCAATTGCTGAAACAAAGCTCCAGAAGGCTGGAACATACCTTTGTCTTCTTGAGAAATTTTTCCCTGAT
GTTATTAAGATACATTGGCAAGAAAAGAAGAGCAACACGATTCTGGGATCCCAGGAGGGGAACACCA
TGAAGACTAACGACACATACATGAAATTTAGCTGGTTAACGGTGCCAGAAAAGTCACTGGACAAAGA
ACACAGATGTATCGTCAGACATGAGAATAATAAAAACGGAGTTGATCAAGAAATTATCTTTCCTCCAA
TAAAGACAGATGTCATCACAATGGATCCCAAAGACAATTGTTCAAAAGATGCAAATGATACACTACTG
CTGCAGCTCACAAACACCTCTGCATATTACATGTACCTCCTCCTGCTCCTCAAGAGTGTGGTCTATTTTG
CCATCATCACCTGCTGTCTGCTTAGAAGAACGGCTTTCTGCTGCAATGGAGAGAAATCA (SEQ ID NO: 9)

Экспрессия TCRβ/α TFP мыши

[553] TCRα-отрицательные клетки все еще экспрессируют TCRβ, и, наоборот, TCRα экспрессируется в TCRβ-отрицательных клетках; однако, TCRα или TCRβ TFP, полученные путем сборки константных доменов TCRα и/или TCRβ с антигенсвязывающим агентом (например, scFv или sdAb) могут спариваться с константным доменом TCRα или TCRβ.. Однако, константный домен TCRα человека и TCRβ не способны мигрировать на поверхность клетки. Могут быть использованы мышино-человеческие химеры TCRα и константных доменов TCRβ . На фиг. 12A представлена схематическая диаграмма, показывающая, какие TFP могут, а какие не могут реконструироваться на клеточной поверхности. TCRα TFP против CD19 мыши, выключая константный, внутриклеточный и трансмембранный домены TCRα мыши и белок, содержащий константный, внутриклеточный и трансмембранный домены TCRβ, экспрессировались вместе в $TRA^{-/-}$ клетках или в $TRB^{-/-}$ клетках. В одном варианте осуществления TCRα TFP были созданы путем сборки константного домена TCR с антигенсвязывающим агентом (например, scFv или sdAb).

TCRγ/δ FMC63 TFP экспрессируемый в клетках $TRA^{-/-}$ или $TRB^{-/-}$

Nt-pLRPO FMC63-mTRAC(82-137) T2A mTRBC(123-173)-Ct (Nt-pLRPO FMC63-mTRAC(197-252) T2A mTRBC(233-283)-Ct согласно нумерации IMGT) (аминокислотная последовательность)**:**
DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT
VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYY
CAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKV
AGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL
VSTLVVMAMVKRKNS (SEQ ID NO:10)

Nt-pLRPO FMC63-mTRAC(82-137) T2A mTRBC(123-173)-Ct (Nt-pLRPO FMC63-mTRAC(197-252) T2A mTRBC(233-283)-Ct согласно нумерации IMGT) (нуклеотидная последовательность)**:**

GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGC
AGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACT
CCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAA
CAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTA
ATACGCTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACTAAGTTGGAAATAACAGGAGGTGGAGGTTCTGGTGGA
GGAGGTTCAGGAGGTGGTGGAAGTGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCT
CACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAGCTGGATTC
GCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAAT
TCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTAAAAATGAA
CAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGC
TATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGGAGCCACCTACCCCAGTTCAGACG
TTCCCTGTGATGCCACGTTGACTGAGAAAAGCTTTGAAACAGATATGAACCTAAACTTTCAAAACCTGT
CAGTTATGGGACTCCGAATCCTCCTGCTGAAAGTAGCCGGATTTAACCTGCTCATGACGCTGAGGCTGT
GGTCCAGTGGCAGCGGCGAGGGCAGAGGAAGTCTGCTAACATGCGGTGACGTCGAGGAGAATCCTGG
ACCTGGTCGAGCAGACTGTGGTATTACCTCAGCATCCTATCAACAAGGAGTCTTGTCTGCCACCATCCT
CTATGAGATCCTGCTAGGGAAAGCCACCCTGTATGCTGTGCTTGTCAGTACACTGGTGGTGATGGCTAT
GGTCAAAAGAAAGAATTCA (SEQ ID NO:11)

pLRPO FMC63-TCRbeta1 (аминокислотная последовательность)

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT
CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLELGAGPVDSGVTQTPKHLITAT
GQRVTLRCSPRSGDLSVSWYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSA
LYFCASSPRTGLNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW
WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA
KPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID
NO:12)

pLRPO FMC63-TCRbeta1 (нуклеотидная последовательность)

GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGC
AGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACT
CCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAA
CAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTA
ATACGCTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACTAAGTTGGAAATAACAGGCTCCACCTCTGGATCCGGC
AAGCCCGGATCTGGCGAGGGATCCACCAAGGGCGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGG
TGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAA
GCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACA
TACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTA

AAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGG
TAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCGGCCGCAGGTGGAG
GAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCAGGTGGAGGTGGTTCACTCGAGCTGGGAGCAGGCCCAGTGGATTCT
GGAGTCACACAAACCCCAAAGCACCTGATCACAGCAACTGGACAGCGAGTGACGCTGAGATGCTCCC
CTAGGTCTGGAGACCTCTCTGTGTCATGGTACCAACAGAGCCTGGACCAGGGCCTCCAGTTCCTCATTC
AGTATTATAATGGAGAAGAGAGAGCAAAAGGAAACATTCTTGAACGATTCTCCGCACAACAGTTCCCT
GACTTGCACTCTGAACTAAACCTGAGCTCTCTGGAGCTGGGGGACTCAGCTTTGTATTTCTGTGCCAGC
AGCCCCCGGACAGGCCTGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGAGGA
CCTGAACAAGGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCC
AAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG
AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCA
ATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAAC
CACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAA
ACCCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCT
ACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCT
GTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTC (SEQ ID NO:13)

pLRPO FMC63 endoL TRBC1 (126-177) (pLRPO FMC63 endoL TRBC1 (132-309) согласно нумерации IMGT) (аминокислотная последовательность)

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT
CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWT
QDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
(SEQ ID NO:14)

pLRPO FMC63 endoL TRBC1 (126-177) (pLRPO FMC63 endoL TRBC1 (132-309) согласно нумерации IMGT) (нуклеотидная последовательность)

GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGC
AGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACT
CCTGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAA
CAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTA
ATACGCTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACTAAGTTGGAAATAACAGGCTCCACCTCTGGATCCGGC
AAGCCCGGATCTGGCGAGGGATCCACCAAGGGCGAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGG
TGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAA
GCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACA
TACTATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTA
AAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTTACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGG
TAGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGGAGTAGAGGACCTGA
ACAAGGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAG
GCCACTCTAGTATGTCTAGCTACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGG

AAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGCAGCCACTTAAAGAACAGCCAGCTCTCAATGACT
CCAGATACTGTCTAAGCAGTCGACTTAGAGTCTCGGCTACATTTTGGCAAAATCCTCGAAACCACTTCC
GCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTC
ACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCA
AGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGT
CAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTTC (SEQ ID NO:15)

Редактирование первичных Т-клеток человека

[554] Затем гены TRA или TRB инактивируют в первичных Т-клетках от человека-донора. За четыре дня до электропорации Т-клетки активировали TransAct® (Milltenyi) с добавлением IL7/IL15 в среде TexMac, содержащей 3% сыворотки человека. Рибонуклеопротеины SpCas9 (RNP), нацеленные на гены TRA или TRB, получали путем отжига crРНК, нацеленной на TRAC (TRAC2-4598) или TRBC (TRBC-44345), с tracrРНК в молекулярном соотношении 1:1. Отожженные дуплексы смешивали с белком SpCas9 в молекулярном соотношении 1,5:1. 0,61 μM RNP смешивали с Т-клетками в количестве $2,5\times10^6$ и подвергали электропорации в соответствии с протоколом производителя для системы трансфекции Neon, электропорация проводили при 1600 В, 10 мс, 3 импульса. Клетки немедленно переносили в теплую среду и инкубировали при 37°C, чтобы обеспечить размножение отредактированных Т-клеток с приблизительным временем удвоения от 3 до 5 дней. Эффективность редактирования оценивали, измеряя уменьшение поверхностной экспрессии TCRαβ и CD3ε с помощью проточной цитометрии. Отредактированные Т-клетки очищали через десять дней после активации с использованием активируемой магнитным полем сортировка клеток (MACS®, Miltenyi Biotec) в соответствии с системой разделения клеток производителя и подвергали отрицательному отбору к антителу против TCRαβ (клон: IP27) antibody (eBioscience #14-9986-82) и антителам против CD3ε (клон: SK7) (eBioscience #16-0036-81). Клетки, экспрессирующие на своей поверхности TCRαβ или CD3ε, иммобилизовали на колонках MACS MS (номер по кат. 130-041-301) или LS (номер по кат. 130-041-306), в то время как отредактированные Т-клетки, отрицательные как по TCRαβ, так и по CD3ε, собирали в проточной части колонки и поддерживали в культуре в концентрации 10^6 клеток/мл в среде, указанной выше.

Фенотипическая характеристика аллогенных Т-клеток TFP

[555] Аллогенные Т-клетки TFP исследовали на предмет их экспрессии TCRαβ человека (с античеловеческим TCR, Miltenyi Bio, клон BW242/412), CD3ε человека (с античеловеческим CD3ε BioLegend, клон UCHT1), CD4 человека (с античеловеческим CD4, BioLegend, клон RPA-T4), CD8 человека (с античеловеческим CD8, BioLegend, клон SK-1), CD45RA человека и CCR7 человека и TFP (с обнаружением связівающего CD19 агента FMC63биотинилированным CD19 (номер по кат. CD9-H8259, AcroBio). Т-клетки дикого типа и трансдуцированные TFP с контрольными полноразмерными конструкциями (FL) TCRβ (не отредактированными) от одного и того же донора исследовали с той же панелью в качестве сравнения.

[556] Результаты показаны на фиг. 5-9. После трансдукции TFP и редактирования TRAC Т-клетки остаются дважды положительными в отношении поверхностной экспрессии TCRαβ и CD3ε человекаε (верхняя правая панель). Т-клетки, которые отредактированы для удаления гена TRAC, напротив, демонстрируют две популяции клеток (нижняя правая панель). В большинстве клеток наблюдалась потеря поверхностной экспрессии TCRαβ и CD3ε. Т-клетки, трансдуцированные с помощью TFP TCRγδ (клетки, трансдуцированные вектором, экспрессирующим SEQ ID NO, 1, 2 или 4), напротив, демонстрируют три различные популяции (левые панели). В то время как большинство клеток утратили поверхностную экспрессию TCRαβ, существует новое подмножество клеток, которые теперь экспрессируют CD3ε без экспрессии TCRαβ, что свидетельствует

об успешной повторной сборке полного комплекса TCR. Эта популяция соответствует клеткам, которые редактируются для удаления TCRαβ и трансдуцируются для экспрессии TCRγδ. На фигуре 6 показаны клетки после очистки MACS для удаления остаточных клеток, которые экспрессировали TCRαβ. Т-клетки, трансдуцированные с помощью TFP TCRγδ, теперь имеют две популяции клеток. Обе являются отрицательными по TCRαβ, и одна популяция экспрессирует высокие уровни CD3ε. На фигуре 7 показана экспрессия TFP трансдуцированных с помощью TFP TCRγδ по сравнению с полноразмерными (FL) контрольными TFP TCR β, а также с нетрансдуцированными контрольными Т-клетками. Экспрессия CD4 и CD8 человека существенно не различается между контрольными Т-клетками FL TFP TCRβ и Т-клетками TFP TCRγδ; также нет различий в статусе памяти, определяемом экспрессией CD45RA и CCR7 (фиг. 8 и 9, соответственно).

[557] На фигуре 14 показаны первичные Т-клетки, трансдуцированные через 24 часа после активации лентивирусом, содержащим конструкцию α-CD19 scFv TFP: αCD19-CD3ε, αCD19-TCRγ(константный)-2A-TCRδ (константный) (FMC63-TRDC(1-153)-T2A-TRGC1(1-173) или FMC63-TRDC(-6, 189)-2A-TRGC1(1.8, 189) согласно нумерации IMGT), TCRγ(константный)-2A-αCD19-TCRδ (константный) (TRDC(1-153)-T2A-FMC63-TRGC1(1-173) или TRDC(-6,189)-2A-FMC63-TRGC1(1.8, 189) согласно нумерации IMGT) или αCD19-TCRα(мышиный константный)-2A-мышинныйTCRβ (константный)(pLRPC FMC63mTRAC_T2A_mTRBC). Во всех клетках, экспрессирующих TFP, за исключением клеток, экспрессирующих αCD19-CD3ε, эндогенный TCR инактивировали с помощью CRISPR/Cas9 через 72 часа после активации путем нацеливания на локус константной области TCRα. Т-клетки очищали для удаления оставшихся Т-клеток, которые все еще экспрессировали эндогенный TCR, путем отрицательного отбора. Показанная панель проточной цитометрии была выполнена в дни 9 и 10 для оценки трансдукции, эффективности редактирования и фенотипа Т-клеток. Результаты демонстрируют, что аллогенные клетки, экспрессирующие TFP, были успешно сконструированы путем замены субъединиц α и β эндогенных Т-клеточных рецепторов трансгенами TCR, содержащими константные области TCRα и TCRβ мыши или TCRγ и TCRδ человека.

MLR TCR-отрицательных Т-клеток человека, экспрессирующих TFP

[558] TCR-отрицательные Т-клетки человека, экспрессирующие TFP, оценивают на аллогенность с помощью реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR). МКПК от несовпадающего донора сначала истощают от В-клеток с помощью активируемой магнитным полем сортировки CD19-отрицательных клеток. Облученные МКПК (Astarte Biologics) метят красителем для клеточной маркировки CellTrace™ (Thermo Fisher Scientific). Одновременно с этим в Т-клетки-мишени вводят краситель CellTrace другого цвета. TCR-отрицательные Т-клетки человека, экспрессирующие TFP, и Т-клетки дикого типа от одного и того же донора впоследствии совместно культивируют либо в соотношении 1:1 (МКПК к Т-клеткам), либо Т-клетки отдельно. За пролиферацией донорских Т-клеток следят путем отслеживания маркирующего красителя в течение шести-двенадцати дней. Краситель разбавляют наполовину при делении клеток, и, таким образом, степень пролиферации Т-клеток оценивают и сравнивают с контролями дикого типа.

Пример 4: Цитотоксичность и продукция цитокинов аллогенными Т-клетками TCR, экспрессирующими TFP

[559] Анализ цитотоксичности на основе люциферазы (анализ «Luc-Cyto») оценивает цитотоксичность TFP-Т-клеток путем косвенного измерения ферментной активности люциферазы в остаточных живых клетках-мишенях после совместного культивирования.

Получение опухолевых клеток, экспрессирующих люциферазу светлячка (Luc)

[560] Клетками-мишенями, используемыми в анализе Luc-Cyto, были Nalm6-Luc (положительный по CD19) и K562-Luc (отрицательный по CD19, полученный путем стабильной трансдукции клеток Nalm6 (DSMZ номер по кат. ACC 128) и K562 (ATCC® номер по кат. CCL-243™)) для экспрессии люциферазы светлячка. ДНК, кодирующую люциферазу светлячка, синтезировали с помощью GeneArt® (Thermo Fisher Scientific) и вставляли во множество участков клонирования лентивирусного вектора с одним промотором pCDH527A-1 (System Biosciences). Лентивирусы упаковывали согласно инструкции производителя. Затем опухолевые клетки трансдуцировали лентивирусом в течение 24 часов и затем отбирали с помощью пуромицина (5 мкг/мл). Успешное получение клеток Nalm6-Luc и K562-Luc подтверждали путем измерения ферментной активности люциферазы в клетках с помощью системы для анализа люциферазы Bright-Glo™ Luciferase Assay System (Promega).

Анализ Luc-Cyto для оценки цитотоксичности и продукции цитокинов аллогенными Т-клетками

[561] Анализ Luc-Cyto проводили путем смешивания Т-клеток с опухолевыми клетками в различных соотношениях эффекторных клеток (Т-клеток) и клеток-мишеней (опухолевых клеток) (Е к Т). Клетки-мишени (Nalm6-Luc или K562-Luc) высевали по 10000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты со средой RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированного нагреванием (HI) FBS. Аллогенные Т-клетки TFP добавляли к опухолевым клеткам в количестве 30 000, 10 000, 3333 или 1111 клеток на лунку для достижения соотношений Е к Т на уровне 3 к 1, 1 к 1 или 1 к 3, или 1 к 9. Смеси клеток инкубировали в течение 24 часов при 37°C с 5 % CO_2. Ферментативную активность люциферазы измеряли с использованием системы анализа люциферазы Bright-Glo™ (Promega), которая измеряет активность остаточных живых клеток-мишеней в совместной культуре Т-клеток и опухолевых клеток.

[562] Результаты показаны на Фиг. 10. Аллогенные Т-клетки TFP TCRγδ показали устойчивый и специфический лизис в отношении CD19-положительных опухолевых клеток Nalm6-Luc, но не CD19-отрицательных опухолевых клеток K562-Luc.

[563] Супернатанты были взяты из тех же анализов совместной культуры через 24 часа для оценки продукции аллогенными Т-клетками следующих цитокинов: GM-CSF, IFNγ, IL2 и TNFα. Продукцию цитокинов анализировали с использованием технологии Meso Scale Discovery (MesoScale Diagnostics, LLC) с анализами биомаркеров U-PLEX Biomarker Group I (hu) (номер по каталогу: K15067L-4). Устойчивая секреция цитокинов наблюдалась из всех конструкций в зависимости от дозы (фиг. 11).

[564] Результаты дополнительных экспериментов показаны на фигурах 15 и 16 с теми же конструкциями, что и на фигуре 14. Аллогенные Т-клетки TCRγδ TFP и Т-клетки TCRαβ мыши показали устойчивый и специфический лизис в отношении CD19-положительных опухолевых клеток Nalm6-Luc но не CD19-отрицательных опухолевых клеток K562-Luc (фиг. 15). Устойчивая секреция цитокинов наблюдалась из всех конструкций в зависимости от дозы (фиг. 16). Процент TFP+ популяции отображается на графике для учета различий в эффективности трансдукции TFP среди конструкций. Аллогенные клетки TFP с αCD19 scFv эффективно лизировали опухолевые клетки CD19+ in vitro и продуцировали цитокины на тех же уровнях, что и неотредактированные клетки TFP αCD19.

[565] Результаты дополнительных экспериментов показаны на фигурах 20-23. Аллогенные Т-клетки TCRα мыши (FMC63mTRAC_P2A_mTRBC U5; FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5; FMC63mTRAC_T2A_mTRBC; FMC63mTRAC_T2A_mTRBC U5) и TCRαβ (FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5) TFP показали устойчивый и специфический лизис в отношении CD19-положительных опухолевых клеток Nalm6-Luc, но не в отношении CD19-отрицательных опухолевых клеток K562-Luc (фиг. 20). Процент TFP+ популяции отображается на графике для учета различий в эффективности трансдукции TFP среди конструкций.

Устойчивая секреция цитокинов наблюдалась из всех конструкций в зависимости от дозы (фиг. 21). Аллогенные Т-клетки TCRδ (FMC63TRDC T2A TRGC1), TCRγδ (FMC63TRDC_T2A_FM63opTRGC1) и TCRε FMC63TCR γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε) TFP показали устойчивый и специфический лизис в отношении CD19-положительных опухолевых клеток Nalm6-Luc, но не в отношении CD19-отрицательных опухолевых клеток K562-Luc (фиг. 22). Процент TFP+ популяции отображается на графике для учета различий в эффективности трансдукции TFP среди конструкций. Устойчивая секреция цитокинов наблюдалась из всех конструкций в зависимости от дозы (фиг. 23). На фигурах 22 и 23 Т-клетки TFP добавляли к клеткам-мишеням в соотношении 3:1, 1:1 и 0,1:1. На фигурах 21 и 23 продукция цитокинов показана нормализованной по отношению к продукции цитокинов в неотредактированных Т-клетках, имеющих анти-CD19-CD3ε TFP.TFP.*MLR TCR-отрицательных Т-клеток человека, экспрессирующих TFP для экспрессии цитокинов*

[566] TCR-отрицательные или TCR-положительные Т-клетки человека, экспрессирующие TFP, оценивали на аллогенность с помощью реакции смешанной культуры лимфоцитов (MLR). Несовпадающие по HLA дендритные клетки, полученные in vitro, совместно культивировали с TCR-отрицательными или TCR-положительными клетками, экспрессирующими TFP, в соотношении 1:3 (T:DC) в течение 72 часов. Секретируемые цитокины измеряли в супернатантах с помощью анализа MSD, как описано выше. TCR-отрицательные TFP-экспрессирующие Т-клетки секретировали значительно меньше цитокинов по сравнению с неотредактированными TFP-экспрессирующими Т-клетками и не проявляли аллореактивности в смешанной лейкоцитарной реакции с несовпадающими по HLA дендритными клетками. (Фиг. 17).

Пример 5: Эффективность in vivo аллогенных Т-клеток TCR, экспрессирующих TFP

[567] Мышиную модель опухоли Nalm6-luc использовали для оценки in vivo эффективности аллогенных Т-клеток TCR, экспрессирующих TFP. Опухолевые клетки вводили мышам NSG в день -10. После установления наличия опухолей мышам выполняли одну инъекцию $2{,}2\times10^6$ неотредактированных или аллогенных клеток TFP в день 0. Мышам проводили визуализационные исследования каждые 3 дня после инъекции клеток TFP для оценки опухолевой нагрузки. In vivo неотредактированные клетки, экспрессирующие TFP, проявляли полную противоопухолевую активность, тогда как аллогенные клетки, экспрессирующие TFP, демонстрировали регрессию опухоли (фиг. 18).

[568] В день 50 после инъекции Т-клеток, экспрессирующих TFP, у мышей, не несущих опухоль, проводили забор печени и их оценивали на предмет наличия болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ) посредством инфильтрации тканей человеческими клетками. Анализ методом проточный цитометрии клеток CD7+ человека в печени мыши выявил инфильтрацию человеческими клетками у животных, получавших неотредактированные Т-клетки, экспрессирующие αCD19-CD3ε (левые панели). Инфильтрация не наблюдалась в аллогенных клетках, экспрессирующих TFP, и у мышей, получавших аллогенные клетки, не было признаков БТПХ. Анализ инфильтрации был подтвержден анализом методом IHC для окрашивания клеток CD7+ (n=2; правые панели).

[569] **Таблица 5**. Последовательности антигенсвязывающего домена.

SEQ ID NO.	**Наименование**	**Последовательность**
24	аминокислота легкой цепи	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDLGVFFCSQSTH VPFTFGSGTKLEIK

	против MSLN (MHC1445LC.1)	
25	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1445LC.1)	gatgttgtgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgcagatctagt cagagccttgtacacagtaatggaaacacctatttacattggtacctgcagaagccaggccagtctccaaagctc ctgatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggactgatttcac actcaagatcaccagagtggaggctgaggatctgggagtttttttctgctctcaaagtacacatgttccattcacgtt cggctcggggacaaagttggaaataaaa
26	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1445HC.1)	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFFDYEMHWVKQTPVHGLE WIGAIDPEIDGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYY CTDYYGSSYWYFDVWGTGTTVTVSS
27	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1445HC.1)	caggttcaactgcagcagtctggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgacgctgtcctgcaaggcttc gggctacacatttttttgactatgaaatgcactgggtgaagcagacacctgtgcatggcctggaatggattggagct attgatcctgaaattgatggtactgcctacaatcagaagttcaagggcaaggccatactgactgcagacaaatcct ccagcacagcctacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtctattactgtacagattactacgg tagtagctactggtacttcgatgtctggggcacagggaccacggtcaccgtctcctc
28	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1446LC.1)	DVMMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWFLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQTTH VPLTFGAGTKLELK
29	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1446LC.1)	gatgttatgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgcagatctagt cagagccttgtacacagtaatggaaacacctatttacattggttcctgcagaagccaggccagtctccaaagctcc tgatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcac actcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttatttctgctctcaaactacacatgttccgctcacgt tcggtgctgggaccaagctggagctgaaa
30	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1446HC.3)	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLE WIGAIDPEIAGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYY CSRYGGNYLYYFDYWGQGTTLTVSS
31	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1446HC.3)	caggttcaactgcagcagtctggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgacgctgtcctgcaaggcttc gggctacacttttactgactatgaaatgcactgggtgaagcagacacctgtccatggcctggaatggattggagct attgatcctgaaattgctggtactgcctacaatcagaagttcaagggcaaggccatactgactgcagacaaatcct ccagcacagcctacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtctattactgttcaagatacggtg gtaactacctttactactttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctca
32	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1447LC.5)	DVLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVYSNGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSH VPFTFGSGTKLEIK
33	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1447LC.5)	gatgttttgatgacccaaattccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccatctcttgcagatctagtc agaacattgtgtatagtaatggaaacacctatttagagtggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcct gatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcaca

		ctcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgctttcaaggttcacatgttccattcacgttc ggctcggggacaaagttggaaataaaa
34	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1447HC.5)	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLE WIGAIDPEIGGSAYNQKFKGRAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYY CTGYDGYFWFAYWGQGTLVTVSS
35	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1447HC.5)	caggttcaactgcagcagtccggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgacgctgtcctgcaaggcttc gggctacacatttactgactatgaaatgcactgggtgaagcagacacctgtgcatggcctggaatggattggagc tattgatcctgaaattggtggttctgcctacaatcagaagttcaagggcagggccatattgactgcagacaaatcct ccagcacagcctacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtctattattgtacgggctatgatgg ttacttttggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctcttca
36	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1448LC.4)	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSSTSPKLWIY DTSKLASGVPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPLTF GSGTKLEIK
37	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1448LC.4)	gaaaatgttctcacccagtctccagcaatcatgtccgcatctccaggggaaaaggtcaccatgacctgcagtgct agctcaagtgtaagttacatgcactggtaccagcagaagtcaagcacctcccccaaactctggatttatgacacat ccaaactggcttctggagtcccaggtcgcttcagtggcagtgggtctggaaactcttactctctcacgatcagcag catggaggctgaagatgttgccacttattactgttttcaggggagtgggtacccactcacgttcggctcggggaca aagttggaaataaaa
38	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1448HC.3)	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLE WIGGIDPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVY YCTSYYGSRVFWGTGTTVTVSS
39	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1448HC.3)	caggttcaactgcagcagtctggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgacgctgtcctgcaaggcttc gggctacacatttactgactatgaaatgcactgggtgaaacagacacctgtgcatggcctggaatggattggagg tattgatcctgaaactggtggtactgcctacaatcagaagttcaagggtaaggccatactgactgcagacaaatcc tccagcacagcctacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtctattactgtacaagttactatg gtagtagagtcttctggggcacagggaccacggtcaccgtctcctca
40	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1449LC.3)	QIVLSQSPAILSAFPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPWIYA TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQWSSNPPTLT FGAGTKLELK
41	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1449LC.3)	caaattgttctctcccagtctccagcaatcctgtctgcatttccaggggagaaggtcactatgacttgcagggccag ctcaagtgtaagttacatgcactggtaccagcagaagccaggatcctcccccaaaccctggatttatgccacatcc aacctggcttctggagtcccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggacctcttactctctcacaatcagcagtgt ggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcagtggagtagtaacccacccacgctcacgttcggtgctgg gaccaagctggagctgaaa
42	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1449HC.3)	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQRTGQGLEWI GEIYPRSGNTYYNESFKGKVTLTADKSSGTAYMELRSLTSEDSAVYFC ARWGSYGSPPFYYGMDYWGQGTSVTVSS

43	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1449HC.3)	caggttcagctgcagcagtctggagctgagctggcgaggcctggggcttcagtgaagctgtcctgcaaggcttc tggctacaccttcacaagctatggtataagctgggtgaagcagaggactggacagggccttgagtggattggag agatttatcctagaagtggtaatacttactacaatgagagcttcaagggcaaggtcacactgaccgcagacaaatc ttccggcacagcgtacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagatgggg ctcctacggtagtccccccttttactatggtatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
44	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1450LC.3)	DVLMTQTPLSLPVSLGNQASISCRSSQSIVHSSGSTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSH VPYTFGGGTKLEIK
45	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1450LC.3)	gatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggaaatcaagcctccatctcttgcagatctagtc agagcattgtacatagtagtggaagcacctatttagaatggtacctgcagaaaccaggccagtctccaaagctcct gatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcaca ctcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgctttcaaggctcacatgttccatacacgtt cggaggggggaccaagctggaaataaaa
46	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1450HC.5)	QVQLQQSGAELARPGTSVKVSCKASGYTFTSYGISWVKQRIGQGLEWI GEIHPRSGNSYYNEKIRGKATLTADKSSSTAYMELRSLISEDSAVYFCA RLITTVVANYYAMDYWGQGTSVTVSS
47	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1450HC.5)	caggttcagctgcagcagtctggagctgagctggcgaggcctgggacttcagtgaaggtgtcctgcaaggcttc tggctataccttcacaagttatggtataagctgggtgaagcagagaattggacagggccttgagtggattggaga gattcatcctagaagtggtaatagttactataatgagaagatcaggggcaaggccacactgactgcagacaaatc ctccagcacagcgtacatggagctccgcagcctgatatctgaggactctgcggtctatttctgtgcaaggctgatt actacggtagttgctaattactatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
48	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1451LC.1)	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPG QSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQ SYNLVTFGAGTKLELK
49	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1451LC.1)	gacattgtgatgtcacagtctccatcctccctggctgtgtcagcaggagagaaggtcactatgagctgcaaatcca gtcagagtctgctcaacagtagaacccgaaagaactacttggcttggtaccagcagaaaccagggcagtctcct aaactgctgatctactgggcatccactagggaatctggggtccctgatcgcttcacaggcagtggatctgggaca gatttcactctcaccatcagcagtgtgcaggctgaagacctggcagtttattactgcaaacaatcttataatctggtc acgttcggtgctgggaccaagctggagctgaaa
50	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1451HC.2)	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFFDYEMHWVKQTPVHGLE WIGAIDPEIDGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYY CTDYYGSSYWYFDVWGTGTTVTVSS
51	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1451HC.2)	caggttcaactgcagcagtctggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgacgctgtcctgcaaggcttc gggctacacatttttgactatgaaatgcactgggtgaagcagacacctgtgcatggcctggaatggattggagct attgatcctgaaattgatggtactgcctacaatcagaagttcaagggcaaggccatactgactgcagacaaatcct ccagcacagcctacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtctattactgtacagattactacgg tagtagctactggtacttcgatgtctggggcacagggaccacggtcaccgtctcctc

52	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1452LC.1)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTISCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPKPWIYR TSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQYHSYPLTFG AGTKLELK
53	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1452LC.1)	caaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctccaggggagaaggtcaccatatcctgcagtgcca gctcaagtgtaagttacatgtactggtaccagcagaagccaggatcctcccccaaaccctggatttatcgcacatc caacctggcttctggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggacctcttactctctcacaatcagcagc atggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcagtatcatagttacccactcacgttcggtgctgggacca agctggagctgaaa
54	аминокислота легкой цепи против MSLN (MHC1452LC.6)	QIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCSASSSVSSSYLYWYQQKSGSSPKLWI YSISNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTINSMEAEDAATYYCQQWSSNPQL TFGAGTKLELK
55	ДНК легкой цепи против MSLN (MHC1452LC.6)	caaattgttctcacccagtctccagcaatcatgtctgcatctcctggggaacgggtcaccatgacctgcagtgcca gctcaagtgtaagttccagctacttgtactggtaccagcagaagtcaggatcctccccaaaactctggatttatagc atatccaacctggcttctggagtcccagctcgcttcagtggcagtgggtctgggacctcttactctctcacaatcaa cagcatggaggctgaagatgctgccacttattactgccagcagtggagtagtaacccacagctcacgttcggtgc tgggaccaagctggagctgaaa
56	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1452HC.2)	QVQLKQSGAELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPGQGLEW IGKIGPGSGSTYYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC ARTGYYVGYYAMDYWGQGTSVTVSS
57	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1452HC.2)	caggtccagctgaagcagtctggagctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttct ggctacaccttcactgactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggccttgagtggattggaaa gattggtcctggaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacactgactgcagacaaatc ctccagcacagcctacatgcagctcagcagcctgacatctgaggactctgcagtctatttctgtgcaagaactggt tactacgttggttactatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
58	аминокислота тяжелой цепи против MSLN (MHC1452HC.4)	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTIYGISWVKQRTGQGLEWI GEIYPRSDNTYYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYFC ARWYSFYAMDYWGQGTSVTVSS
59	ДНК тяжелой цепи против MSLN (MHC1452HC.4)	caggttcagctgcagcagtctggagctgagctggcgaggcctggggcttcagtgaagctgtcctgcaaggcttc tggctacaccttcacaatctatggtataagctgggtgaaacagagaactggacagggccttgagtggattggaga gatttatcctagaagtgataatacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacactgactgcagacaaatcc tccagcacagcgtacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagatggtact cgttctatgctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca
60	CDR1 против MSLN (SD1)	GGDWSANFMY
61	CDR2 против MSLN (SD1)	RISGRGVVDYVESVKGRFT
62	CDR3 против MSLN (SD1)	ASY

63	CDR1 против MSNL (SD4)	GSTSSINTMY
64	CDR2 против MSNL (SD4)	FISSGGSTNVRDSVKGRFT
65	CDR3 против MSNL (SD4)	YIPYGGTLHDF
66	CDR1 против MSNL (SD6)	GSTFSIRAMR
67	CDR2 против MSNL (SD6)	VIYGSSTYYADAVKGRFT
68	CDR3 против MSNL (SD6)	DTIGTARDY
69	Однодоменное связующее антитело 1 против MSLN (SD1)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRGVVDYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVSS
70	Однодоменное связующее антитело 4 против MSLN (SD4)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGGSTNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWGQGTLVTVSS
71	Однодоменное связующее антитело 6 против MSLN (SD6)	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSSTYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGTLVTVSS
72	Кодирующая последовательность CDR1 легкой цепи анти-CD19	AGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAA
73	CDR1 легкой цепи анти-CD19	RASQDISK
74	Кодирующая последовательность CDR2 легкой цепи анти-CD19	ATCTACCATACATCAAGATTA
75	CDR2 легкой цепи анти-CD19	IYHTSRL

76	Кодирующая последовательность CDR3 легкой цепи анти-CD19	CAACAGGGTAATACGCTTCCGTACACG
77	CDR3 легкой цепи анти-CD19	QQGNTLPYT
78	Кодирующая последовательность CDR1 тяжелой цепи анти-CD19	GGGGTCTCATTACCCGACTATGGTGTAAGC
79	CDR1 тяжелой цепи анти-CD19	GVSLPDYGVS
80	Кодирующая последовательность CDR2 тяжелой цепи анти-CD19	GTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTCAGCTCTC
81	CDR2 тяжелой цепи анти-CD19	VIWGSETTYYNSAL
82	Кодирующая последовательность CDR3 тяжелой цепи анти-CD19	CATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGACTAC
83	CDR3 тяжелой цепи анти-CD19	HYYYGGSYAMDY
84	Кодирующая последовательность вариабельной области легкой цепи анти-CD19	GACATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGG AGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAAA TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCC TGATCTACCATACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAAC CTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATA CGCTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACTAAGTTGGAAATAACA
85	Вариабельная область легкой цепи анти-CD19	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIY HTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFG GGTKLEIT
86	Кодирующая последовательность вариабельной области тяжелой	GAGGTGAAACTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCAC AGAGCCTGTCCGTCACATGCACTGTCTCAGGGGTCTCATTACCCGAC TATGGTGTAAGCTGGATTCGCCAGCCTCCACGAAAGGGTCTGGAGT GGCTGGGAGTAATATGGGGTAGTGAAACCACATACTATAATTCAGC TCTCAAATCCAGACTGACCATCATCAAGGACAACTCCAAGAGCCAA

	цепи анти-CD19	GTTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTGATGACACAGCCATTT ACTACTGTGCCAAACATTATTACTACGGTGGTAGCTATGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
87	Вариабельная область тяжелой цепи анти-CD19	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAK HYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSS
88	CD70 CDR1	SIFDIVRGS
89	CD70 CDR2	AIITSGGATNYA
90	CD70 CDR3	CNMESVRYRNYW
91	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCTASGSIFDIVRGSWYRQAPGNQRELV AIITSGGATNYADSVAGRFTISRDSAWKALYLQMNSLKPEDTAVYFCN MESVRYRNYWGQGTQVTVSS
92	CD70 CDR1	FTLEHYSIG
93	CD70 CDR2	SCITSSGGIPKYA
94	CD70 CDR3	CGAATPDDDCSVPGHYGLNYW
95	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLEHYSIGWFRQAPGKDLEGV SCITSSGGIPKYADSVKGRFIISRDNAKNTGYLQMNSLKPEDTAVYYCG AATPDDDCSVPGHYGLNYWGKGTQVTVSS
96	CD70 CDR1	FTFDAYAIG
97	CD70 CDR2	ICLSPSDGSTYYA
98	CD70 CDR3	CATPSWCSLKADFGSW
99	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGFTFDAYAIGWFRQAPGKEREG VICLSPSDGSTYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYY CATPSWCSLKADFGSWGQGTQVTVSS
100	CD70 CDR1	SIFSATRME
101	CD70 CDR2	AIVTSGGRTNYA
102	CD70 CDR3	CKFERYDYVNYW
103	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGSIFSATRMEWYRQAPGKQRELV AIVTSGGRTNYADSVNGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYC KFERYDYVNYWGRGTQVTVSS
104	CD70 CDR1	SIFSIARMN
105	CD70 CDR2	AILNRAGRTDYA
106	CD70 CDR3	CNLQTISYHDFW
107	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVASGSIFSIARMNWYRQAPGKQRELV AILNRAGRTDYADSVKGRFTISSDNAKTTVYLQMNSLKPEDTALYYCN LQTISYHDFWGQGTQVTVSS
108	CD70 CDR1	SIFDIARGN
109	CD70 CDR2	AIITSGGATNYA
110	CD70 CDR3	CNMESLSYRHYW

111	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCTASGSIFDIARGNWYRQAPGKQRELV AIITSGGATNYADSVAGRFTISRDDAKNTVYLQMNGLKPEDTAVYFCN MESLSYRHYWGQGTQVTVSS
112	CD70 CDR1	SIIRDNVMA
113	CD70 CDR2	AIINTGGSANVD
114	CD70 CDR3	CNVYYRDLW
115	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASKSIIRDNVMAWHRQAPGKQREL VAIINTGGSANVDDSVKGRFTISRDNAKNMVYLQMNNLKPEDTAVYY CNVYYRDLWGQGTQVTVSS
116	CD70 CDR1	FTLDRYAVG
117	CD70 CDR2	SCISSSGDIIKYA
118	CD70 CDR3	CTAADPKDDCSVPGYYGLNYW
119	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTLDRYAVGWFRQAPGKELEG VSCISSSGDIIKYADSAKGRFTIARDNAKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYC TAADPKDDCSVPGYYGLNYWGKGTQVTVSS
120	CD70 CDR1	FTLDKYAIG
121	CD70 CDR2	SCITSSSGVVKYA
122	CD70 CDR3	CAAAGPPDDCSVPGYYGLNYW
123	Вариабельный домен CD70	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTLDKYAIGWFRQAPGKELEG VSCITSSSGVVKYADSVKGRFIISRDNTNNRAFLQMSSLKPEDTAVYYC AAAGPPDDCSVPGYYGLNYWGKGTQVTVSS

[570] **Таблица 6**. Последовательности конструкций.

Конструкция	**SEQ ID NO:**	**Компонент**	**Последовательность**
pLRPO V5-mTRAC$_{(82-137)}$ T2A mTRBC$_{(123-173)}$	**200**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPGKPIPNPLLG LDSTGATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNL NFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLW SSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPGRADCGI TSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV STLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	202	Метка V5	GKPIPNPLLGLDST
	17	[mm]TRAC(82-137)	ATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	18	[mm]TRBC1(123-173)	GRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSTLVVMAMVKRKNS

pLRPO FMC63-mTRAC$_{(82-137)}$ T2A mTRBC$_{(123-173)}$	**204**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTII KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGATYPSS DVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGL RILLLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGSL LTCGDVEENPGPGRADCGITSASYQQGVLS ATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVK RKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	205	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL G4S vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGG GSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	17	[mm]TRAC(82-137)	ATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	18	[mm]TRBC1(123-173)	GRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLRPO FMC63mTRAC_P2A_mTRBC	**206**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTII KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGIQNPEPA VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM ESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSN QTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEK

			SFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPR NHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNI SAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEI LLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	205	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL G4S vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGG GSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLRPO Jet_FMC63mTRAC_T2A_mTRBC	**210**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTII KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGIQNPEPA VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM ESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSN

			QTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEK SFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPG PDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLV CLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRN HFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNIS AEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	205	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL G4S vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGG GSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLRPC FMC63SLmTRAC$_{(82-137)}$ T2A optiFMC63SLmTRBC$_{(123-173)}$	**211**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEGATYPSSDVPCDA

			TLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKV AGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDV EENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQ MTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLN WYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP YTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKG EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLP DYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYY NSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDD TAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVT VSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLEGRADC GITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	213	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLEG
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT

			DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL (короткий линкер)	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	18	[mm]TRBC1(123-173)	GRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLRPC FMC63mTRAC _T2A_mTRBC	**215**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTII KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGIQNPEPA VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM ESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSN QTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEK SFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPG PDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLV CLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRN HFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNIS AEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	205	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL G4S vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGG GSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP

	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLRPC FMC63mTRAC _T2A_mTRBC U5	**216**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQ PPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTII KDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGIQNPEPA VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM ESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSN QTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEK SFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNL LMTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPG PDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLV CLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRN HFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNIS AEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	205	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL G4S vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGG GSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS

	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLCUS FMC63mTRAC _P2A_mTRBC	**217**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSIQNP EPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVP KTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIA WSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDAT LTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVA GFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDV EENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDLR NVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLAR GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQA YKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFR CQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEA WGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC

			DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC	**218**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEIQNPEPAVYQLKD PRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT DKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETD MNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTL RLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPML LLVTSLLLCELPHPAFLLIPDLRNVTPPKVS LFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVE LSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSY CLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGI TSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV STLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT

			DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL (короткий линкер)	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLCUS FMC63SLmTR AC_P2A_FMC6 3SLmTRBC	**219**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEIQNPEPAVYQLKD PRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT DKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETD MNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTL RLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPML LLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLS ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPD GTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGT KLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEDLRNVTPPKVSLF

			EPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCL SSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEE DKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITS ASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVST LVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL (короткий линкер)	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL (короткий линкер)	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS

pLKaUS FMC63mTRAC _P2A_FMC63m TRBC	**220**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSIQNP EPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVP KTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIA WSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDAT LTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVA GFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDV EENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQ MTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLN WYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSG SGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP YTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKG EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLP DYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYY NSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDD TAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVT VSSDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKAT LVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQ NISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG

			AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLRPO FMC63 endoL TRBC1(126-177)	**221**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSALVLMAMVKRKDF
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT

			DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	222	[hs]TRBC1(126-177)	WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
pLRPO FMC63 SL TRBC1(131-177)	**223**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLECGFTSVSYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV KRKDF
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	224	[hs]TRBC1(131-177)	CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
pLRPO FMC63 endoL TRBC1	**225**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGVED LNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR

			NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQI VSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	226		VE
	227	[hs]TRBC1(2-177)	DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQ IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
pLRPO V5-TRAC(94-140) T2A PuroR	**228**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPGKPIPNPLLG LDSTGCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIG FRILLLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGS LLTCGDVEENPGPMTEYKPTVRLATRDDV PRAVRTLAAAFADYPATRHTVDPDRHIER VTELQELFLTRVGLDIGKVWVADDGAAVA VWTTPESVEAGAVFAEIGPRMAELSGSRLA AQQQMEGLLAPHRPKEPAWFLATVGVSPD HQGKGLGSAVVLPGVEAAERAGVPAFLET SAPRNLPFYERLGFTVTADVEVPEGPRTWC MTRKPGA
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	202	Метка V5	GKPIPNPLLGLDST
	269	[hs]TRAC(94-140)	CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	229	PuroR	MTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP MTEYKPTVRLATRDDVPRAVRTLAAAFAD YPATRHTVDPDRHIERVTELQELFLTRVGL DIGKVWVADDGAAVAVWTTPESVEAGAV

			FAEIGPRMAELSGSRLAAQQQMEGLLAPH RPKEPAWFLATVGVSPDHQGKGLGSAVVL PGVEAAERAGVPAFLETSAPRNLPFYERLG FTVTADVEVPEGPRTWCMTRKPGA
pLRPO V5-TRAC(7-140) T2A PuroR	**230**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPGKPIPNPLLG LDSTGAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNS AVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE SSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGSLLT CGDVEENPGPMTEYKPTVRLATRDDVPRA VRTLAAAFADYPATRHTVDPDRHIERVTEL QELFLTRVGLDIGKVWVADDGAAVAVWT TPESVEAGAVFAEIGPRMAELSGSRLAAQQ QMEGLLAPHRPKEPAWFLATVGVSPDHQG KGLGSAVVLPGVEAAERAGVPAFLETSAP RNLPFYERLGFTVTADVEVPEGPRTWCMT RKPGA
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	202	Метка V5	GKPIPNPLLGLDST
	270	[hs]TRAC(7-140)	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVA GFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	229	PuroR	MTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP MTEYKPTVRLATRDDVPRAVRTLAAAFAD YPATRHTVDPDRHIERVTELQELFLTRVGL DIGKVWVADDGAAVAVWTTPESVEAGAV FAEIGPRMAELSGSRLAAQQQMEGLLAPH RPKEPAWFLATVGVSPDHQGKGLGSAVVL PGVEAAERAGVPAFLETSAPRNLPFYERLG FTVTADVEVPEGPRTWCMTRKPGA
pLRPO FMC63 endoL TRBC1(126-177) T2AW trEGFR	**231**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR

			LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSGWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGEGRGS LLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPA FLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFK NCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQE LDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFEN LEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSL KEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGT SGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPE GCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLL EGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTG RGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGE NNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTG PGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVV ALGIGLFM
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	222	[hs]TRBC1(126-177)	WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	232	trEGFR	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSI SGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILK TVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIR GRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISD GDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKT KIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGP EPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRE FVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDN CIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLV

			WKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEG CPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGL FM
pLRPO FMC63-TCRbeta1 (37GRK)	**233**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLELGAGPVDSGVTQT PKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVSWYQQ SLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSPRTG LNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	234	[hs]TRB1(37GRK)	LGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVSWYQQSLDQGLQFLIQYYNGE ERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELG DSALYFCASSPRTGLNTEAFFGQGTRLTVV EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN

			PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
pLRPO FMC63-HAP17(1-258)	**235**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEVNGENVEQHPSTL SVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWYKQEL GKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTA KHFSLHITETQPEDSAVYFCAASRKDSGGY QKVTFGTGTKLQVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMT LRLWSS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	236	[hs]TRA HAP17(1-258)	VNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDS ASNYFPWYKQELGKRPQLIIDIRSNVGEKK DQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDSAVY FCAASRKDSGGYQKVTFGTGTKLQVIPNIQ NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES

			SCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS
pLRPO FMC63-HAP17(35-258)	**237**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEEKKDQRIAVTLNK TAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAASRKDSG GYQKVTFGTGTKLQVIPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVY ITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSF ETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLM TLRLWSS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	238	[hs]TRA HAP17(35-258)	EKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDS AVYFCAASRKDSGGYQKVTFGTGTKLQVI PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGF RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
pLRPO FMC63-HAP17(79-258)	**239**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG

			TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLEYQKVTFGTGTKLQ VIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVI GFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	240	[hs]TRA HAP17(102-258)	YQKVTFGTGTKLQVIPNIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSF ETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLM TLRLWSS
pLRPC FMC63-TCRbeta1 (устойчивый к CRISPR)	**241**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLELGAGPVDSGVTQT PKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVSWYQQ SLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQ QFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSPRTG

			LNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD CGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	234	[hs]TRB1(37GRK)	LGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCS PRSGDLSVSWYQQSLDQGLQFLIQYYNGE ERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELG DSALYFCASSPRTGLNTEAFFGQGTRLTVV EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
pLRPO FMC63 TRDC T2AW FMC63op TRGC1	**242**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMK NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENT

			KQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGL RMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGEGRGSL LTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAF LLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKM NSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL EDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTY LCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGN TMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIV RHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDN CSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKS VVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG

			NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLKaUS FMC63 TRDC P2AW FMC63op TRGC1	**244**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMK NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENT KQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGL RMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPA FLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKM NSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL EDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTY LCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGN TMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIV RHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDN

			CSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKS VVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPC TRDC T2AW	**245**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSV FVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKK ITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT

FMC63op TRGC1			CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGE GRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCEL PHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTS RLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDI ATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGS GKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGG GGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQK AGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGS QEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKE HRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMD PKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLL LLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT

			MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPC FMC63 TRDC T2AW TRGC1	**246**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMK NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENT KQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGL RMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGEGRGSL LTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAF LLIPDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKA GTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQ EGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEH RCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDP KDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLL LKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE

			KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPCU TRDC T2AW FMC63op TRGC1	**247**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSV FVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKK ITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGE GRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCEL PHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC RASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTS RLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDI ATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGS GKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGG GGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQK AGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGS QEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKE HRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMD PKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLL LLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP

	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPC_TRDC P2AW FMC63op TRGC1	**248**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSV FVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKK ITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGA TNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLVTSLLLCE LPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQED IATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGS GKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGG GGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQK AGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGS QEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKE HRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMD PKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLL LLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP

	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPCU TRDC P2AW FMC63op TRGC1	**249**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSV FVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKK ITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGA TNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLVTSLLLCE LPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQED IATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGS GKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGG GGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQK

			AGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGS QEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKE HRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMD PKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLL LLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLCUS FMC63 TRDC P2AW TRGC1	**250**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMK

			NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENT KQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGL RMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPA FLLIPDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKA GTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQ EGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEH RCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDP KDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLL LKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLCUS FMC63 TRDC P2AW	**251**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD

FMC63op TRGC1			YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMK NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENT KQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLGL RMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPA FLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKM NSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL EDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTY LCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGN TMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIV RHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDN CSKDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKS VVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG

			KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPC m971 TRDC T2AW m971op TRGC1	**252**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLQQSGP GLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWI RQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSV KSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTVSSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTI WSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGV PSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQ QSYSIPQTFGQGTKLEIKAAAGGGGSGGGG SGGGGSLESQPHTKPSVFVMKNGTNVACL VKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSG KYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVH STDFEVKTDSTDHVKPKETENTKQPSKSCH KPKAIVHTEKVNMMSLTVLGLRMLFAKTV AVNFLLTAKLFFLGSGEGRGSLLTCGDVEE NPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPQVQLQ QSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDY AVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDT

			AVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQGTMVTV SSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLIYAASSL QSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQAEDFAT YYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIKAAAGGGGS GGGGSGGGGSLEDKQLDADVSPKPTIFLPSI AETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEK KSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVP EKSLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIK TDVITMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSA YYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCC NGEKS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	253	m971 vH G4S vL	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS SNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSK WYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNS VTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLI YAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQ AEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	253	m971 vH G4S vL	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVS SNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSK WYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNS VTPEDTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQTIWSYLNWYQQRPGKAPNLLI YAASSLQSGVPSRFSGRGSGTDFTLTISSLQ AEDFATYYCQQSYSIPQTFGQGTKLEIK
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE

	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
pLRPS TCR γ9G115 T2A δ2cl5	**254**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPAGHLEQPQI SSTKTLSKTARLECVVSGITISATSVYWYRE RPGEVIQFLVSISYDGTVRKESGIPSGKFEV DRIPETSTSTLTIHNVEKQDIATYYCALWEA QQELGKKIKVFGPGTKLIITDKQLDADVSP KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVI KIHWEEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMK FSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVD QEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLL QLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLL RRTAFCCNGEKSGSGEGRGSLLTCGDVEE NPGPMQRISSLIHLSLFWAGVMSAIELVPEH QTVPVSIGVPATLRCSMKGEAIGNYYINWY RKTQGNTMTFIYREKDIYGPGFKDNFQGDI DIAKNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDALK RTDTDKLIFGKGTRVTVEPRSQPHTKPSVF VMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKI TEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	255	TCRγ9G115	AGHLEQPQISSTKTLSKTARLECVVSGITIS ATSVYWYRERPGEVIQFLVSISYDGTVRKE SGIPSGKFEVDRIPETSTSTLTIHNVEKQDIA TYYCALWEAQQELGKKIKVFGPGTKLIITD KQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLC LLEKFFPDVIKIHWEEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	256	TCRδ2cl5	MQRISSLIHLSLFWAGVMSAIELVPEHQTV PVSIGVPATLRCSMKGEAIGNYYINWYRKT

			QGNTMTFIYREKDIYGPGFKDNFQGDIDIA KNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDALKRT DTDKLIFGKGTRVTVEPRSQPHTKPSVFVM KNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEF DPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETEN TKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLG LRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL
pLRPS TCR γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε	**257**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPAGHLEQPQI SSTKTLSKTARLECVVSGITISATSVYWYRE RPGEVIQFLVSISYDGTVRKESGIPSGKFEV DRIPETSTSTLTIHNVEKQDIATYYCALWEA QQELGKKIKVFGPGTKLIITDKQLDADVSP KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVI KIHWEEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMK FSWLTVPEKSLDKEHRCIVRHENNKNGVD QEIIFPPIKTDVITMDPKDNCSKDANDTLLL QLTNTSAYYMYLLLLLKSVVYFAIITCCLL RRTAFCCNGEKSGSGEGRGSLLTCGDVEE NPGPMQRISSLIHLSLFWAGVMSAIELVPEH QTVPVSIGVPATLRCSMKGEAIGNYYINWY RKTQGNTMTFIYREKDIYGPGFKDNFQGDI DIAKNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDALK RTDTDKLIFGKGTRVTVEPRSQPHTKPSVF VMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKI TEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGA TNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLVTSLLLCE LPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTIS CRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQED IATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGS GKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSL SVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVF LKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAM DYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGG GGSLEDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT CPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSD EDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDA

			NFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVD ICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGA GAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQ RDLYSGLNQRRI
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	255	TCRγ9G115	AGHLEQPQISSTKTLSKTARLECVVSGITIS ATSVYWYRERPGEVIQFLVSISYDGTVRKE SGIPSGKFEVDRIPETSTSTLTIHNVEKQDIA TYYCALWEAQQELGKKIKVFGPGTKLIITD KQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLC LLEKFFPDVIKIHWEEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	256	TCRδ2cl5	MQRISSLIHLSLFWAGVMSAIELVPEHQTV PVSIGVPATLRCSMKGEAIGNYYINWYRKT QGNTMTFIYREKDIYGPGFKDNFQGDIDIA KNLAVLKILAPSERDEGSYYCACDALKRT DTDKLIFGKGTRVTVEPRSQPHTKPSVFVM KNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEF DPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSV QHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETEN TKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVLG LRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFL
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) vL wt vH	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	258	Зрелый CD3ε	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLS

			LKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGG LLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSG LNQRRI
pLKaUS mTRAC(82-137) T2A mTRBC(123-173) P2A MH1CD3ε	**259**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPATYPSSDVP CDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILL LKVAGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGSLLTC GDVEENPGPGRADCGITSASYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKN SGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLVTS LLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQ RELVARISGRGVVDYVESVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWG QGTLVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLE DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLS LKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGG LLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSG LNQRRI
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	17	[mm]TRAC(82-137)	ATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	18	[mm]TRBC1(123-173)	GRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	260	MH1 (против мезотелина) vL wt vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDW SANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRGVV DYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTV
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	258	Зрелый CD3ε	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLS LKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGG

			LLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSG LNQRRI
pLKaUS MH1mTRAC(2-137) P2A MH1mTRBC(2-173)	**261**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWY RQAPGKQRELVARISGRGVVDYVESVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AVASYWGQGTLVTVSSIQNPEPAVYQLKD PRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT DKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETD MNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTL RLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPML LLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQ APGKQRELVARISGRGVVDYVESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAV ASYWGQGTLVTVSSDLRNVTPPKVSLFEPS KAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSR LRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDK WPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVV MAMVKRKNS
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	260	MH1 vL wt vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDW SANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRGVV DYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTV
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	260	MH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDW SANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRGVV DYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTV

	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
pLKaUS mTRAC(2-137) T2A mTRBC(2-173) P2A MH1CD3ε	**262**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPIQNPEPAVY QLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMES GTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQT SFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF ETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLL MTLRLWSSGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDLRNVTPPK VSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNY SYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFH GLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRAD CGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQA GDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDW SANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRGVV DYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVSSAAA GGGGSGGGGSGGGGSLEDGNEEMGGITQT PYKVSISGTTVILTCPQYPGSDILWQHNDK NIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSG YYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCM EMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSK NRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPP PVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	207	[mm]TRAC(2-137)	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNG AIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPC DATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLL KVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP

	209	[mm]TRBC1(2-173)	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVC LARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISA EAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
	208	P2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	260	MH1 vL wt vH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDW SANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRGVV DYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTV
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	258	Зрелый CD3ε	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLS LKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGG LLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSG LNQRRI
TRDC(1-153)-T2A-TRGC1(1-173)-T2A-FMC63-CD3e(1-185)	**263**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPSQPHTKPSV FVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKK ITEFDPAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVT CSVQHDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKE TENTKQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLT VLGLRMLFAKTVAVNFLLTAKLFFLGSGE GRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCEL PHPAFLLIPDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETK LQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNT ILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEKSL DKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVI TMDPKDNCSKDANDTLLLQLTNTSAYYM YLLLLLKSVVYFAIITCCLLRRTAFCCNGEK SGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMLLLVTSL LLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGD RVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLL IYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNL EQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITG STSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRK GLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDN

			SKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGG GGSGGGGSLEDGNEEMGGITQTPYKVSISG TTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDD KNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRG SKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSV ATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAK PVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYE PIRKGQRDLYSGLNQRRI
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	243	[hs]TRDC(1-153)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTVLGLRMLFAKTVAVNFLLTA KLFFL
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	21	[hs]TRGC(1-173)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMDPKDNCS KDANDTLLLQLTNTSAYYMYLLLLLKSVV YFAIITCCLLRRTAFCCNGEKS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) VHwtVL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	258	Зрелый CD3ε	DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYP GSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLS LKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLY

			LRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGG LLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR QRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSG LNQRRI
FMC63-TRDC(1-129)-TRAC(116-140)-T2A-FMC63-TRGC1(1-106)-TRBC1(145-177)	**264**	Полная последовательность	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTS SLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQK PDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTD YSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQES GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWI RQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSR LTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAG GGGSGGGGSGGGGSLESQPHTKPSVFVMK NGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQ HDNKTVHSTDFEVKTDSTDHVKPKETENT KQPSKSCHKPKAIVHTEKVNMMSLTVVIGF RILLLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGEGRGSL LTCGDVEENPGPMLLLVTSLLLCELPHPAF LLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQ DISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGS GEGSTKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIW GSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKM NSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYW GQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSL EDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTY LCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGN TMKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIV RHENNKNGVDQEIIFPTILYEILLGKATLYA VLVSALVLMAMVKRKDF
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) VHwtVL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT

			YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	265	[hs]TRDC(1-129)	SQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKD IRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFEVKTD STDHVKPKETENTKQPSKSCHKPKAIVHTE KVNMMSLTV
	266	hTRAC(116-140)	VIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
	203	T2A	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
	201	Сигнальный пептид GM-CSFRa	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIP
	212	FMC63 (АНТИ-CD19 SCFV) VHwtVL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISK YLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQG NTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGS TKGEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGV SLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQT DDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTS VTVSS
	214	SL	AAAGGGGSGGGGSGGGGSLE
	267	[hs]TRGC(1-106)	DKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYL CLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNT MKTNDTYMKFSWLTVPEKSLDKEHRCIVR HENNKNGVDQEIIFP
	268	hTRBC(145-177)	TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKR KDF

Векторные последовательности:

pLRPO V5-mTRAC$_{(82-137)}$ T2A mTRBC$_{(123-173)}$ (SEQ ID NO:159)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT

61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA

121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA

2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG

5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAggtaag cctatcccta accctctcct cggtctcgat tctacgGGAG
5281 CCACCTACCC CAGTTCAGAC GTTCCCTGTG ATGCCACGTT GACTGAGAAA AGCTTTGAAA
5341 CAGATATGAA CCTAAACTTT CAAAACCTGT CAGTTATGGG ACTCCGAATC CTCCTGCTGA
5401 AAGTAGCCGG ATTTAACCTG CTCATGACGC TGAGGCTGTG GTCCAGTGGC AGCGGCGAGG
5461 GCAGAGGAAG TCTGCTAACA TGCGGTGACG TCGAGGAGAA TCCTGGACCT GGTCGAGCAG
5521 ACTGTGGTAT TACCTCAGCA TCCTATCAAC AAGGAGTCTT GTCTGCCACC ATCCTCTATG
5581 AGATCCTGCT AGGGAAAGCC ACCCTGTATG CTGTGCTTGT CAGTACACTG GTGGTGATGG
5641 CTATGGTCAA AAGAAAGAAT TCATGAGATA TCGAGCATCT TACCGCCATT TATACCCATA
5701 TTTGTTCTGT TTTTCTTGAT TTGGGTATAC ATTTAAATGT TAATAAAACA AAATGGTGGG
5761 GCAATCATTT ACATTTTTAG GGATATGTAA TTACTAGTTC AGGTGTATTG CCACAAGACA
5821 AACATGTTAA GAAACTTTCC CGTTATTTAC GCTCTGTTCC TGTTAATCAA CCTCTGGATT
5881 ACAAAATTTG TGAAAGATTG ACTGATATTC TTAACTATGT TGCTCCTTTT ACGCTGTGTG
5941 GATATGCTGC TTTATAGCCT CTGTATCTAG CTATTGCTTC CCGTACGGCT TTCGTTTTCT
6001 CCTCCTTGTA TAAATCCTGG TTGCTGTCTC TTTTAGAGGA GTTGTGGCCC GTTGTCCGTC
6061 AACGTGGCGT GGTGTGCTCT GTGTTTGCTG ACGCAACCCC CACTGGCTGG GGCATTGCCA
6121 CCACCTGTCA ACTCCTTTCT GGGACTTTCG CTTTCCCCCT CCCGATCGCC ACGGCAGAAC
6181 TCATCGCCGC CTGCCTTGCC CGCTGCTGGA CAGGGGCTAG GTTGCTGGGC ACTGATAATT
6241 CCGTGGTGTT GTCAGTACTG GTACCTTTAA GACCAATGAC TTACAAGGCA GCTGTAGATC
6301 TTAGCCACTT TTTAAAAGAA AAGGGGGGAC TGGAAGGGCT AATTCACTCC CAAAGAAGAC
6361 AAGATCTGCT TTTTGCCTGT ACTGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC
6421 TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTTC
6481 AATGATCATA ATCAAGCCAT ATCACATCTG TAGAGGTTTA CTTGCTTTAA AAAACCTCCA
6541 CACCTCCCCC TGAACCTGAA ACATAAAATG AATGCAATTG TTGTTGTTAA CTTGTTTATT
6601 GCAGCTTATA ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTCACAAA TAAAGCATTT
6661 TTTTCACTGC ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACTCATCA ATGTATCTTA TCATGTCTGG
6721 ATCTGCGTCG ACACGAAGAG ACGACTGACT GACTGACTGG AAAGAGGAAG GGCTGGAAGA
6781 GGAAGGAGCT TGATCCAGAT CCCGATCTCG ATCCAGATCC GGATCGCAGC TTGGCGTAAT
6841 CATGGTCATA GCTGTTTCCT GTGTGAAATT GTTATCCGCT CACAATTCCA CACAACATAC
6901 GAGCCGGAAG CATAAAGTGT AAAGCCTGGG GTGCCTAATG AGTGAGCTAA CTCACATTAA
6961 TTGCGTTGCG CTCACTGCCC GCTTTCCAGT CGGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAT
7021 GAATCGGCCA ACGCGCGGGG AGAGGCGGTT TGCGTATTGG GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC
7081 TCACTGACTC GCTGCGCTCG GTCGTTCGGC TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG
7141 CGGTAATACG GTTATCCACA GAATCAGGGG ATAACGCAGG AAAGAACATG TGAGCAAAAG
7201 GCCAGCAAAA GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG CCGCGTTGCT GGCGTTTTTC CATAGGCTCC
7261 GCCCCCCTGA CGAGCATCAC AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCCGACAG
7321 GACTATAAAG ATACCAGGCG TTTCCCCCTG GAAGCTCCCT CGTGCGCTCT CCTGTTCCGA
7381 CCCTGCCGCT TACCGGATAC CTGTCCGCCT TTCTCCCTTC GGGAAGCGTG GCGCTTTCTC
7441 ATAGCTCACG CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG
7501 TGCACGAACC CCCCGTTCAG CCCGACCGCT GCGCCTTATC CGGTAACTAT CGTCTTGAGT
7561 CCAACCCGGT AAGACACGAC TTATCGCCAC TGGCAGCAGC CACTGGTAAC AGGATTAGCA
7621 GAGCGAGGTA TGTAGGCGGT GCTACAGAGT TCTTGAAGTG GTGGCCTAAC TACGGCTACA

7681 CTAGAAGAAC AGTATTTGGT ATCTGCGCTC TGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG
7741 TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA CCGCTGGTAG CGGTGGTTTT TTTGTTTGCA
7801 AGCAGCAGAT TACGCGCAGA AAAAAAGGAT CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG
7861 GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACTCAC GTTAAGGGAT TTTGGTCATG AGATTATCAA
7921 AAAGGATCTT CACCTAGATC CTTTTAAATT AAAAATGAAG TTTTAAATCA ATCTAAAGTA
7981 TATATGAGTA AACTTGGTCT GACAGTTACC AATGCTTAAT CAGTGAGGCA CCTATCTCAG
8041 CGATCTGTCT ATTTCGTTCA TCCATAGTTG CCTGACTCCC CGTCGTGTAG ATAACTACGA
8101 TACGGGAGGG CTTACCATCT GGCCCCAGTG CTGCAATGAT ACCGCAGCTT GGGAAACCAT
8161 AAGAGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA
8221 CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAAG
8281 GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG AACGAAAACT
8341 CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGCTTGC GCCGTCCCGT CAAGTCAGCG TAATGCTCTG
8401 CCAGTGTTAC AA

pLRPO FMC63-mTRAC$_{(82\text{-}137)}$ T2A mTRBC$_{(123\text{-}173)}$ (SEQ ID NO:160)
1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT
61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA

1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA

4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
5281 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
5341 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
5401 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
5461 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT
5521 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGAGG TGGAGGTTCT GGTGGAGGAG
5581 GTTCAGGAGG TGGTGGAAGT GAGGTGAAAC TGCAGGAGTC AGGACCTGGC CTGGTGGCGC
5641 CCTCACAGAG CCTGTCCGTC ACATGCACTG TCTCAGGGGT CTCATTACCC GACTATGGTG
5701 TAAGCTGGAT TCGCCAGCCT CCACGAAAGG GTCTGGAGTG GCTGGGAGTA ATATGGGGTA
5761 GTGAAACCAC ATACTATAAT TCAGCTCTCA AATCCAGACT GACCATCATC AAGGACAACT
5821 CCAAGAGCCA AGTTTTCTTA AAAATGAACA GTCTGCAAAC TGATGACACA GCCATTTACT
5881 ACTGTGCCAA ACATTATTAC TACGGTGGTA GCTATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA
5941 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GGAGCCACCT ACCCCAGTTC AGACGTTCCC TGTGATGCCA
6001 CGTTGACTGA GAAAAGCTTT GAAACAGATA TGAACCTAAA CTTTCAAAAC CTGTCAGTTA
6061 TGGGACTCCG AATCCTCCTG CTGAAAGTAG CCGGATTTAA CCTGCTCATG ACGCTGAGGC
6121 TGTGGTCCAG TGGCAGCGGC GAGGGCAGAG GAAGTCTGCT AACATGCGGT GACGTCGAGG
6181 AGAATCCTGG ACCTGGTCGA GCAGACTGTG GTATTACCTC AGCATCCTAT CAACAAGGAG
6241 TCTTGTCTGC CACCATCCTC TATGAGATCC TGCTAGGGAA AGCCACCCTG TATGCTGTGC
6301 TTGTCAGTAC ACTGGTGGTG ATGGCTATGG TCAAAAGAAA GAATTCATGA GATATCGAGC
6361 ATCTTACCGC CATTTATACC CATATTTGTT CTGTTTTTCT TGATTTGGGT ATACATTTAA
6421 ATGTTAATAA AACAAAATGG TGGGGCAATC ATTTACATTT TTAGGGATAT GTAATTACTA
6481 GTTCAGGTGT ATTGCCACAA GACAAACATG TTAAGAAACT TTCCCGTTAT TTACGCTCTG
6541 TTCCTGTTAA TCAACCTCTG GATTACAAAA TTTGTGAAAG ATTGACTGAT ATTCTTAACT
6601 ATGTTGCTCC TTTTACGCTG TGTGGATATG CTGCTTTATA GCCTCTGTAT CTAGCTATTG

6661 CTTCCCGTAC GGCTTTCGTT TTCTCCTCCT TGTATAAATC CTGGTTGCTG TCTCTTTTAG
6721 AGGAGTTGTG GCCCGTTGTC CGTCAACGTG GCGTGGTGTG CTCTGTGTTT GCTGACGCAA
6781 CCCCCACTGG CTGGGGCATT GCCACCACCT GTCAACTCCT TTCTGGGACT TTCGCTTTCC
6841 CCCTCCCGAT CGCCACGGCA GAACTCATCG CCGCCTGCCT TGCCCGCTGC TGGACAGGGG
6901 CTAGGTTGCT GGGCACTGAT AATTCCGTGG TGTTGTCAGT ACTGGTACCT TTAAGACCAA
6961 TGACTTACAA GGCAGCTGTA GATCTTAGCC ACTTTTTAAA AGAAAAGGGG GGACTGGAAG
7021 GGCTAATTCA CTCCCAAAGA AGACAAGATC TGCTTTTTGC CTGTACTGGG TCTCTCTGGT
7081 TAGACCAGAT CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG CTTAAGCCTC
7141 AATAAAGCTT GCCTTGAGTG CTTCAATGAT CATAATCAAG CCATATCACA TCTGTAGAGG
7201 TTTACTTGCT TTAAAAAACC TCCACACCTC CCCCTGAACC TGAAACATAA AATGAATGCA
7261 ATTGTTGTTG TTAACTTGTT TATTGCAGCT TATAATGGTT ACAAATAAAG CAATAGCATC
7321 ACAAATTTCA CAAATAAAGC ATTTTTTTCA CTGCATTCTA GTTGTGGTTT GTCCAAACTC
7381 ATCAATGTAT CTTATCATGT CTGGATCTGC GTCGACACGA AGAGACGACT GACTGACTGA
7441 CTGGAAAGAG GAAGGGCTGG AAGAGGAAGG AGCTTGATCC AGATCCCGAT CTCGATCCAG
7501 ATCCGGATCG CAGCTTGGCG TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC
7561 CGCTCACAAT TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT
7621 AATGAGTGAG CTAACTCACA TTAATTGCGT TGCGCTCACT GCCCGCTTTC CAGTCGGGAA
7681 ACCTGTCGTG CCAGCTGCAT TAATGAATCG GCCAACGCGC GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA
7741 TTGGGCGCTC TTCCGCTTCC TCGCTCACTG ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC
7801 GAGCGGTATC AGCTCACTCA AAGGCGGTAA TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG
7861 CAGGAAAGAA CATGTGAGCA AAAGGCCAGC AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCGCGT
7921 TGCTGGCGTT TTTCCATAGG CTCCGCCCCC CTGACGAGCA TCACAAAAAT CGACGCTCAA
7981 GTCAGAGGTG GCGAAACCCG ACAGGACTAT AAAGATACCA GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT
8041 CCCTCGTGCG CTCTCCTGTT CCGACCCTGC CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC
8101 CTTCGGGAAG CGTGGCGCTT TCTCATAGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG
8161 TCGTTCGCTC CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT
8221 TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC CGGTAAGACA CGACTTATCG CCACTGGCAG
8281 CAGCCACTGG TAACAGGATT AGCAGAGCGA GGTATGTAGG CGGTGCTACA GAGTTCTTGA
8341 AGTGGTGGCC TAACTACGGC TACACTAGAA GAACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA
8401 AGCCAGTTAC CTTCGGAAAA AGAGTTGGTA GCTCTTGATC CGGCAAACAA ACCACCGCTG
8461 GTAGCGGTGG TTTTTTTGTT TGCAAGCAGC AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG
8521 AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG ACGCTCAGTG GAACGAAAAC TCACGTTAAG
8581 GGATTTTGGT CATGAGATTA TCAAAAAGGA TCTTCACCTA GATCCTTTTA AATTAAAAAT
8641 GAAGTTTTAA ATCAATCTAA AGTATATATG AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT
8701 TAATCAGTGA GGCACCTATC TCAGCGATCT GTCTATTTCG TTCATCCATA GTTGCCTGAC
8761 TCCCCGTCGT GTAGATAACT ACGATACGGG AGGGCTTACC ATCTGGCCCC AGTGCTGCAA
8821 TGATACCGCA GCTTGGGAAA CCATAAGAGC TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG
8881 GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA CAAACCACCG CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC
8941 AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT
9001 CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT AAGGGATTTT GGTCATGAGC TTGCGCCGTC
9061 CCGTCAAGTC AGCGTAATGC TCTGCCAGTG TTACAA

pLRPO FMC63mTRAC_P2A_Mtrbc (SEQ ID NO:161)

1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGCGTAATCA
361 TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA
421 GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT
481 GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAATGA
541 ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC
601 ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG
661 GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
721 CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC
781 CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
841 CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC TGTTCCGACC
901 CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT
961 AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
1021 CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG TCTTGAGTCC
1081 AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
1141 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
1201 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
1261 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
1321 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
1381 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
1441 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
1501 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
1561 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA
1621 CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT GCAATGATAC CGCAGCTTGG GAAACCATAA
1681 GAGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC
1741 ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG AAAAAAAGGA
1801 TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG CTCAGTGGAA CGAAAACTCA
1861 CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGCTTGCGC CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC
1921 AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT
1981 GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG
2041 AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA
2101 TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT
2161 CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA
2221 TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT
2281 CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT
2341 TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT
2401 CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG

2461 GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG
2521 GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG
2581 CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC
2641 GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT
2701 CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA
2761 CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT
2821 TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC
2881 CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC
2941 GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC
3001 TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA
3061 CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG
3121 AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG
3181 AAAGCGAAAG GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC
3241 ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA
3301 TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC
3361 CATTCAGGCT GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC
3421 AGCTGGCGAA AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC
3481 AGTCACGACG TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA
3541 TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG
3601 TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG
3661 TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG
3721 CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA
3781 GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC
3841 CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC
3901 GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG
3961 CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC
4021 AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC
4081 AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC
4141 GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT
4201 CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA
4261 ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG
4321 TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG
4381 GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG
4441 ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA
4501 CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG
4561 AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG
4621 GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT
4681 CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT
4741 ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT
4801 CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT
4861 AGAGGAAGAG CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCAGACCTGGAGG
4921 AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA

4981 AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA
5041 AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA
5101 TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC
5161 AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG
5221 TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC
5281 AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT
5341 GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG
5401 AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC
5461 AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT
5521 GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG
5581 GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC
5641 AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC
5701 AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG
5761 GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA
5821 TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG
5881 CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA
5941 GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA
6001 CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA
6061 TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA
6121 GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT
6181 GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG
6241 TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT
6301 GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG
6361 CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA
6421 CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT
6481 CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA
6541 GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC
6601 CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG
6661 CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA
6721 GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA
6781 AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT
6841 CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG
6901 GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT
6961 GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC
7021 TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC
7081 CCCTCAGAGC CGCCACCATG CTTCTCCTGG TGACAAGCCT TCTGCTCTGT GAGTTACCAC
7141 ACCCAGCATT CCTCCTGATC CCAGACATCC AGATGACACA GACTACATCC TCCCTGTCTG
7201 CCTCTCTGGG AGACAGAGTC ACCATCAGTT GCAGGGCAAG TCAGGACATT AGTAAATATT
7261 TAAATTGGTA TCAGCAGAAA CCAGATGGAA CTGTTAAACT CCTGATCTAC CATACATCAA
7321 GATTACACTC AGGAGTCCCA TCAAGGTTCA GTGGCAGTGG GTCTGGAACA GATTATTCTC
7381 TCACCATTAG CAACCTGGAG CAAGAAGATA TTGCCACTTA CTTTTGCCAA CAGGGTAATA
7441 CGCTTCCGTA CACGTTCGGA GGGGGGACTA AGTTGGAAAT AACAGGAGGT GGAGGTTCTG

7501 GTGGAGGAGG TTCAGGAGGT GGTGGAAGTG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC
7561 TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG
7621 ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA
7681 TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA
7741 AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG
7801 CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG
7861 GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG GAATTCAGAA CCCTGAGCCT GCCGTGTACC
7921 AGCTGAAGGA CCCTAGAAGC CAGGACAGCA CCCTGTGCCT GTTCACCGAC TTCGACAGCC
7981 AGATCAACGT GCCCAAGACC ATGGAAAGCG GCACCTTCAT CACCGATAAG ACTGTGCTGG
8041 ACATGAAGGC CATGGACAGC AAGAGCAACG GCGCCATTGC NTGGTCCAAT CAGACCAGCT
8101 TTACCTGCCA AGACATCTTC AAAGAGACAA ACGCCACCTA CCCCAGTTCA GACGTTCCCT
8161 GTGATGCCAC GTTGACTGAG AAAAGCTTTG AAACAGATAT GAACCTAAAC TTTCAAAACC
8221 TGTCAGTTAT GGGACTCCGA ATCCTCCTGC TGAAAGTAGC CGGATTTAAC CTGCTCATGA
8281 CGCTGAGGCT GTGGTCCAGT GGCAGCGGCG CTACTAACTT CAGCCTGCTG AAGCAGGCTG
8341 GAGACGTGGA GGAGAACCCT GGACCTGATC TGAGAAATGT GACTCCACCC AAGGTCTCCT
8401 TGTTTGAGCC ATCAAAAGCA GAGATTGCAA ACAAACAAAA GGCTACCCTC GTGTGCTTGG
8461 CCAGGGGCTT CTTCCCTGAC CACGTGGAGC TGAGCTGGTG GGTGAATGGC AAGGAGGTCC
8521 ACAGTGGGGT CAGCACGGAC CCTCAGGCCT ACAAGGAGAG CAATTATAGC TACTGCCTGA
8581 GCAGCCGCCT GAGGGTCTCT GCTACCTTCT GGCACAATCC TCGCAACCAC TTCCGCTGCC
8641 AAGTGCAGTT CCATGGGCTT TCAGAGGAGG ACAAGTGGCC AGAGGGCTCA CCCAAACCTG
8701 TCACACAGAA CATCAGTGCA GAGGCCTGGG GTCGAGCAGA CTGTGGTATT ACCTCAGCAT
8761 CCTATCAACA AGGAGTCTTG TCTGCCACCA TCCTCTATGA GATCCTGCTA GGGAAAGCCA
8821 CCCTGTATGC TGTGCTTGTC AGTACACTGG TGGTGATGGC TATGGTCAAA AGAAAGAATT
8881 CATGAGATAT CGAGCATCTT ACCGCCATTT ATACCCATAT TTGTTCTGTT TTTCTTGATT
8941 TGGGTATACA TTTAAATGTT AATAAAACAA AATGGTGGGG CAATCATTTA CATTTTTAGG
9001 GATATGTAAT TACTAGTTCA GGTGTATTGC CACAAGACAA ACATGTTAAG AAACTTTCCC
9061 GTTATTTACG CTCTGTTCCT GTTAATCAAC CTCTGGATTA CAAAATTTGT GAAAGATTGA
9121 CTGATATTCT TAACTATGTT GCTCCTTTTA CGCTGTGTGG ATATGCTGCT TTATAGCCTC
9181 TGTATCTAGC TATTGCTTCC CGTACGGCTT TCGTTTTCTC CTCCTTGTAT AAATCCTGGT
9241 TGCTGTCTCT TTTAGAGGAG TTGTGGCCCG TTGTCCGTCA ACGTGGCGTG GTGTGCTCTG
9301 TGTTTGCTGA CGCAACCCCC ACTGGCTGGG GCATTGCCAC CACCTGTCAA CTCCTTTCTG
9361 GGACTTTCGC TTTCCCCCTC CCGATCGCCA CGGCAGAACT CATCGCCGCC TGCCTTGCCC
9421 GCTGCTGGAC AGGGGCTAGG TTGCTGGGCA CTGATAATTC CGTGGTGTTG TCAGTACTGG
9481 TACCTTTAAG ACCAATGACT TACAAGGCAG CTGTAGATCT TAGCCACTTT TTAAAAGAAA
9541 AGGGGGGACT GGAAGGGCTA ATTCACTCCC AAAGAAGACA AGATCTGCTT TTTGCCTGTA
9601 CTGGGTCTCT CTGGTTAGAC CAGATCTGAG CCTGGGAGCT CTCTGGCTAA CTAGGGAACC
9661 CACTGCTTAA GCCTCAATAA AGCTTGCCTT GAGTGCTTCA A

pLRPO Jet_FMC63mTRAC_T2A_mTRBC (SEQ ID NO:162)

1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT

181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGCGTAATCA
361 TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA
421 GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT
481 GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAATGA
541 ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC
601 ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG
661 GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
721 CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC
781 CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
841 CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC TGTTCCGACC
901 CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT
961 AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
1021 CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG TCTTGAGTCC
1081 AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
1141 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
1201 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
1261 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
1321 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
1381 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
1441 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
1501 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
1561 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA
1621 CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT GCAATGATAC CGCAGCTTGG GAAACCATAA
1681 GAGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC
1741 ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG AAAAAAAGGA
1801 TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG CTCAGTGGAA CGAAAACTCA
1861 CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGCTTGCGC CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC
1921 AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT
1981 GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG
2041 AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA
2101 TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT
2161 CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA
2221 TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT
2281 CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT
2341 TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT
2401 CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG
2461 GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG
2521 GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG
2581 CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC
2641 GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT

2701 CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA
2761 CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT
2821 TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC
2881 CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC
2941 GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC
3001 TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA
3061 CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG
3121 AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG
3181 AAAGCGAAAG GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC
3241 ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA
3301 TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC
3361 CATTCAGGCT GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC
3421 AGCTGGCGAA AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC
3481 AGTCACGACG TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA
3541 TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG
3601 TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG
3661 TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG
3721 CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA
3781 GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC
3841 CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC
3901 GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG
3961 CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC
4021 AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC
4081 AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC
4141 GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT
4201 CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA
4261 ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG
4321 TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG
4381 GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG
4441 ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA
4501 CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG
4561 AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG
4621 GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT
4681 CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT
4741 ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT
4801 CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT
4861 AGAGGAAGAG CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCAGACCTGGAGG
4921 AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA
4981 AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA
5041 AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA
5101 TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC
5161 AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG

5221 TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC
5281 AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT
5341 GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG
5401 AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC
5461 AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT
5521 GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG
5581 GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC
5641 AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC
5701 AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG
5761 GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA
5821 TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG
5881 CTGAGCTAGC GGGCGGAGTT AGGGCGGAGC CAATCAGCGT GCGCCGTTCC GAAAGTTGCC
5941 TTTTATGGCT GGGCGGAGAA TGGGCGGTGA ACGCCGATGA TTATATAAGG ACGCGCCGGG
6001 TGTGGCACAG CTAGTTCCGT CGCAGCCGGG ATTTGGGTCG CGGTTCTTGT TTGTTCAGAG
6061 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
6121 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
6181 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
6241 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
6301 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
6361 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT
6421 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGAGG TGGAGGTTCT GGTGGAGGAG
6481 GTTCAGGAGG TGGTGGAAGT GAGGTGAAAC TGCAGGAGTC AGGACCTGGC CTGGTGGCGC
6541 CCTCACAGAG CCTGTCCGTC ACATGCACTG TCTCAGGGGT CTCATTACCC GACTATGGTG
6601 TAAGCTGGAT TCGCCAGCCT CCACGAAAGG GTCTGGAGTG GCTGGGAGTA ATATGGGGTA
6661 GTGAAACCAC ATACTATAAT TCAGCTCTCA AATCCAGACT GACCATCATC AAGGACAACT
6721 CCAAGAGCCA AGTTTTCTTA AAAATGAACA GTCTGCAAAC TGATGACACA GCCATTTACT
6781 ACTGTGCCAA ACATTATTAC TACGGTGGTA GCTATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA
6841 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GGAATTCAGA ACCCTGAGCC TGCCGTGTAC CAGCTGAAGG
6901 ACCCTAGAAG CCAGGACAGC ACCCTGTGCC TGTTCACCGA CTTCGACAGC CAGATCAACG
6961 TGCCCAAGAC CATGGAAAGC GGCACCTTCA TCACCGATAA GACTGTGCTG GACATGAAGG
7021 CCATGGACAG CAAGAGCAAC GGCGCCATTG CNTGGTCCAA TCAGACCAGC TTTACCTGCC
7081 AAGACATCTT CAAAGAGACA AACGCCACCT ACCCCAGTTC AGACGTTCCC TGTGATGCCA
7141 CGTTGACTGA GAAAAGCTTT GAAACAGATA TGAACCTAAA CTTTCAAAAC CTGTCAGTTA
7201 TGGGACTCCG AATCCTCCTG CTGAAAGTAG CCGGATTTAA CCTGCTCATG ACGCTGAGGC
7261 TGTGGTCCAG TGGCAGCGGC GAGGGCAGAG GAAGTCTGCT AACATGCGGT GACGTCGAGG
7321 AGAATCCTGG ACCTGATCTG AGAAATGTGA CTCCACCCAA GGTCTCCTTG TTTGAGCCAT
7381 CAAAAGCAGA GATTGCAAAC AAACAAAAGG CTACCCTCGT GTGCTTGGCC AGGGGCTTCT
7441 TCCCTGACCA CGTGGAGCTG AGCTGGTGGG TGAATGGCAA GGAGGTCCAC AGTGGGGTCA
7501 GCACGGACCC TCAGGCCTAC AAGGAGAGCA ATTATAGCTA CTGCCTGAGC AGCCGCCTGA
7561 GGGTCTCTGC TACCTTCTGG CACAATCCTC GCAACCACTT CCGCTGCCAA GTGCAGTTCC
7621 ATGGGCTTTC AGAGGAGGAC AAGTGGCCAG AGGGCTCACC CAAACCTGTC ACACAGAACA
7681 TCAGTGCAGA GGCCTGGGGT CGAGCAGACT GTGGTATTAC CTCAGCATCC TATCAACAAG

7741 GAGTCTTGTC TGCCACCATC CTCTATGAGA TCCTGCTAGG GAAAGCCACC CTGTATGCTG
7801 TGCTTGTCAG TACACTGGTG GTGATGGCTA TGGTCAAAAG AAAGAATTCA TGAGATATCG
7861 AGCATCTTAC CGCCATTTAT ACCCATATTT GTTCTGTTTT TCTTGATTTG GGTATACATT
7921 TAAATGTTAA TAAAACAAAA TGGTGGGGCA ATCATTTACA TTTTTAGGGA TATGTAATTA
7981 CTAGTTCAGG TGTATTGCCA CAAGACAAAC ATGTTAAGAA ACTTTCCCGT TATTTACGCT
8041 CTGTTCCTGT TAATCAACCT CTGGATTACA AAATTTGTGA AAGATTGACT GATATTCTTA
8101 ACTATGTTGC TCCTTTTACG CTGTGTGGAT ATGCTGCTTT ATAGCCTCTG TATCTAGCTA
8161 TTGCTTCCCG TACGGCTTTC GTTTTCTCCT CCTTGTATAA ATCCTGGTTG CTGTCTCTTT
8221 TAGAGGAGTT GTGGCCCGTT GTCCGTCAAC GTGGCGTGGT GTGCTCTGTG TTTGCTGACG
8281 CAACCCCCAC TGGCTGGGGC ATTGCCACCA CCTGTCAACT CCTTTCTGGG ACTTTCGCTT
8341 TCCCCCTCCC GATCGCCACG GCAGAACTCA TCGCCGCCTG CCTTGCCCGC TGCTGGACAG
8401 GGGCTAGGTT GCTGGGCACT GATAATTCCG TGGTGTTGTC AGTACTGGTA CCTTTAAGAC
8461 CAATGACTTA CAAGGCAGCT GTAGATCTTA GCCACTTTTT AAAAGAAAAG GGGGGACTGG
8521 AAGGGCTAAT TCACTCCCAA AGAAGACAAG ATCTGCTTTT TGCCTGTACT GGGTCTCTCT
8581 GGTTAGACCA GATCTGAGCC TGGGAGCTCT CTGGCTAACT AGGGAACCCA CTGCTTAAGC
8641 CTCAATAAAG CTTGCCTTGA GTGCTTCAA

pLRPC FMC63SLmTRAC$_{(82\text{-}137)}$ T2A optiFMC63SLmTRBC$_{(123\text{-}173)}$ (SEQ ID NO:163)
1 AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC
61 CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG
121 TAAACTGGGA AAGTGATGTC GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC
181 CGTATATAAG TGCAGTAGTC GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA
241 CACAGGTAAG TGCCGTGTGT GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT
301 GCGTGCCTTG AATTACTTCC ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT
361 CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT
421 GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT
481 CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT
541 GCGACGCTTT TTTTCTGGCA AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT
601 ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG
661 GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC
721 CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG
781 CTGGCCCGGT CGGCACCAGT TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA
841 GGGAGCTCAA AATGGAGGAC GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA
901 AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG
961 CCGTCCAGGC ACCTCGATTA GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG
1021 GAGGGGTTTT ATGCGATGGA GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA
1081 GCTTGGCACT TGATGTAATT CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC
1141 ATTCTCAAGC CTCAGACAGT GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA
1201 CTACCCCTCT AGAGCCGCCA CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT
1261 ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT
1321 GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA
1381 ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC

1441 ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA
1501 TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG
1561 TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC
1621 TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA
1681 GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG
1741 GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA
1801 GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG
1861 ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA
1921 AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC
1981 TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT CACCGTCTCC TCAGCGGCCG CAGGTGGAGG
2041 AGGTTCTGGA GGTGGTGGAT CAGGTGGTGG AGGATCTTTA GAAGGAGCCA CCTACCCCAG
2101 TTCAGACGTT CCCTGTGATG CCACGTTGAC TGAGAAAAGC TTTGAAACAG ATATGAACCT
2161 AAACTTTCAA AACCTGTCAG TTATGGGACT CCGAATCCTC CTGCTGAAAG TAGCCGGATT
2221 TAACCTGCTC ATGACGCTGA GGCTGTGGTC CAGTGGGTCA GGCGAGGGCA GAGGAAGTCT
2281 GCTAACATGC GGTGACGTCG AGGAGAATCC TGGACCTATG CTACTACTTG TGACCTCACT
2341 ATTGTTATGC GAACTCCCTC ATCCCGCATT CTTGCTGATT CCAGACATTC AGATGACTCA
2401 AACAACTTCC AGCCTCTCCG CCTCACTCGG CGACCGCGTA ACAATAAGCT GTCGGGCCTC
2461 GCAAGATATT AGTAAGTACC TGAATTGGTA TCAGCAAAAA CCCGATGGTA CAGTCAAGCT
2521 TCTGATCTAC CATACCAGTC GTCTGCACAG CGGTGTCCCC AGCAGGTTCA GCGGCTCAGG
2581 ATCTGGTACC GATTATTCAC TGACGATTTC CAACCTTGAG CAGGAGGACA TCGCCACCTA
2641 CTTCTGCCAG CAGGGTAATA CTCTGCCGTA CACATTCGGG GGCGGTACCA AGCTCGAGAT
2701 CACGGGTTCA ACAAGCGGTT CTGGCAAGCC AGGCAGCGGC GAGGGGAGTA CAAAGGGGGA
2761 GGTGAAGTTG CAGGAAAGTG GCCCTGGATT GGTGGCCCCG AGCCAGAGTC TGTCTGTCAC
2821 CTGCACAGTT TCCGGAGTAA GTCTGCCTGA TTACGGAGTG TCCTGGATCA GACAGCCACC
2881 TCGAAAGGGC TTGGAGTGGC TTGGGGTCAT TTGGGGCAGT GAAACCACAT ACTACAACAG
2941 CGCTCTTAAG TCCAGGCTCA CTATCATCAA GGACAATTCA AAGAGCCAAG TATTCTTGAA
3001 AATGAATTCC CTGCAGACTG ATGACACCGC TATTTATTAT TGCGCTAAAC ATTATTACTA
3061 TGGAGGTTCT TATGCCATGG ACTACTGGGG GCAGGGTACC TCTGTGACAG TGAGTTCAGC
3121 TGCAGCTGGA GGTGGAGGTA GCGGAGGCGG TGGTAGTGGA GGGGGTGGTT CTCTGGAAGG
3181 TCGAGCAGAC TGTGGTATTA CCTCAGCATC CTATCAACAA GGAGTCTTGT CTGCCACCAT
3241 CCTCTATGAG ATCCTGCTAG GGAAAGCCAC CCTGTATGCT GTGCTTGTCA GTACACTGGT
3301 GGTGATGGCT ATGGTCAAAA GAAAGAATTC ATGAGATATC GAGCATCTTA CCGCCATTTA
3361 TACCCATATT TGTTCTGTTT TTCTTGATTT GGGTATACAT TTAAATGTTA ATAAAACAAA
3421 ATGGTGGGGC AATCATTTAC ATTTTTAGGG ATATGTAATT ACTAGTTCAG GTGTATTGCC
3481 ACAAGACAAA CATGTTAAGA AACTTTCCCG TTATTTACGC TCTGTTCCTG TTAATCAACC
3541 TCTGGATTAC AAAATTTGTG AAAGATTGAC TGATATTCTT AACTATGTTG CTCCTTTTAC
3601 GCTGTGTGGA TATGCTGCTT TATAGCCTCT GTATCTAGCT ATTGCTTCCC GTACGGCTTT
3661 CGTTTTCTCC TCCTTGTATA AATCCTGGTT GCTGTCTCTT TTAGAGGAGT TGTGGCCCGT
3721 TGTCCGTCAA CGTGGCGTGG TGTGCTCTGT GTTTGCTGAC GCAACCCCCA CTGGCTGGGG
3781 CATTGCCACC ACCTGTCAAC TCCTTTCTGG GACTTTCGCT TTCCCCCTCC CGATCGCCAC
3841 GGCAGAACTC ATCGCCGCCT GCCTTGCCCG CTGCTGGACA GGGGCTAGGT TGCTGGGCAC
3901 TGATAATTCC GTGGTGTTGT CAGTACTGGT ACCTTTAAGA CCAATGACTT ACAAGGCAGC

3961 TGTAGATCTT AGCCACTTTT TAAAAGAAAA GGGGGGACTG GAAGGGCTAA TTCACTCCCA
4021 AAGAAGACAA GATCTGCTTT TTGCCTGTAC TGGGTCTCTC TGGTTAGACC AGATCTGAGC
4081 CTGGGAGCTC TCTGGCTAAC TAGGGAACCC ACTGCTTAAG CCTCAATAAA GCTTGCCTTG
4141 AGTGCTTCAA TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA
4201 AACCTCCACA CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT
4261 TGTTTATTGC AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA
4321 AAGCATTTTT TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC
4381 ATGTCTGGAT CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG
4441 CTGGAAGAGG AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT
4501 GGCGTAATCA TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA
4561 CAACATACGA GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT
4621 CACATTAATT GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT
4681 GCATTAATGA ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC
4741 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
4801 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
4861 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
4921 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
4981 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
5041 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
5101 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
5161 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCCGGTAAGA CACGACTTAT CGCCACTGGC AGCAGCCACT
5221 GGTAACAGGA TTAGCAGAGC GAGGTATGTA GGCGGTGCTA CAGAGTTCTT GAAGTGGTGG
5281 CCTAACTACG GCTACACTAG AAGAACAGTA TTTGGTATCT GCGCTCTGCT GAAGCCAGTT
5341 ACCTTCGGAA AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC AAACCACCGC TGGTAGCGGT
5401 GGTTTTTTTG TTTGCAAGCA GCAGATTACG CGCAGAAAAA AAGGATCTCA AGAAGATCCT
5461 TTGATCTTTT CTACGGGGTC TGACGCTCAG TGGAACGAAA ACTCACGTTA AGGGATTTTG
5521 GTCATGAGAT TATCAAAAAG GATCTTCACC TAGATCCTTT TAAATTAAAA ATGAAGTTTT
5581 AAATCAATCT AAAGTATATA TGAGTAAACT TGGTCTGACA GTTACCAATG CTTAATCAGT
5641 GAGGCACCTA TCTCAGCGAT CTGTCTATTT CGTTCATCCA TAGTTGCCTG ACTCCCCGTC
5701 GTTGCTAGGT TACTGTCATG AGCGGATACA TATTTGAATG TATTTAGAAA AATAAACAAA
5761 AGAGTTTGTA GAAACGCAAA AAGGCCATCC GTCAGGATGG CCTTCTGCTT AATTTGATCG
5821 GTGGCAGTTT ATGGCGGGCG TCCTGCCCGC CACCCTCCGG GCCGTTGCTT CGCAACGTTC
5881 AAATCCGCTC CCGGCGGATT TGTCCTACTC AGGAGAGCGT TCACCGACAA ACAACAGATA
5941 AAACGAAAGG CCCAGTCTTT CGACTGAGCC TTTCGTTTTA TTTGATGCCT GGCAGTTCCC
6001 TACTCTCGCA TGGGTTGCGG CCGCCCGGGC CGTCGACCAA TTCTCATGTT TGACAGCTTA
6061 TCATCGAATT TCTGCCATTC ATCCGCTTAT TATCACTTAT TCAGGCGTAG CAACCAGGCG
6121 TTTAAGGGCA CCAATAACTG CCTTAAAAAA ATTACGCCCC GCCCTGCCAC TCATCGCAGT
6181 ACTGTTGTAA TTCATTAAGC ATTCTGCCGA CATGGAAGCC ATCACAAACG GCATGATGAA
6241 CCTGAATCGC CAGCGGCATC AGCACCTTGT CGCCTTGCGT ATAATATTTG CCCATGGTGA
6301 AAACGGGGGC GAAGAAGTTG TCCATATTGG CCACGTTTAA ATCAAAACTG GTGAAACTCA
6361 CCCAGGGATT GGCTGAGACG AAAAACATAT TCTCAATAAA CCCTTTAGGG AAATAGGCCA
6421 GGTTTTCACC GTAACACGCC ACATCTTGCG AATATATGTG TAGAAACTGC CGGAAATCGT

6481 CGTGGTATTC ACTCCAGAGC GATGAAAACG TTTCAGTTTG CTCATGGAAA ACGGTGTAAC
6541 AAGGGTGAAC ACTATCCCAT ATCACCAGCT CACCGTCTTT CATTGCCATA CGAAATTCCG
6601 GATGAGCATT CATCAGGCGG GCAAGAATGT GAATAAAGGC CGGATAAAAC TTGTGCTTAT
6661 TTTTCTTTAC GGTCTTTAAA AAGGCCGTAA TATCCAGCTG AACGGTCTGG TTATAGGTAC
6721 ATTGAGCAAC TGACTGAAAT GCCTCAAAAT GTTCTTTACG ATGCCATTGG GATATATCAA
6781 CGGTGGTATA TCCAGTGATT TTTTTCTCCA TTTTAGCTTC CTTAGCTCCT GAAAATCTCG
6841 ATAACTCAAA AAATACGCCC GGTAGTGATC TTATTTCATT ATGGTGAAAG TTGGAACCTC
6901 TTACGTGCCG ATCAACGTCT CATTTTCGCC AAAAGTGACA TTAACCTATA AAAATAGGCG
6961 TATCACGAGG CCAGCTTGGG AAACCATAAG ACCGAGATAG AGTTGAGTGT TGTTCCAGTT
7021 TGGAACAAGA GTCCACTATT AAAGAACGTG GACTCCAACG TCAAAGGGCG AAAAACCGTC
7081 TATCAGGGCG ATGGCCCACT ACGTGAACCA TCACCCAAAT CAAGTTTTTT GGGGTCGAGG
7141 TGCCGTAAAG CACTAAATCG GAACCCTAAA GGGAGCCCCC GATTTAGAGC TTGACGGGGA
7201 AAGCCGGCGA ACGTGGCGAG AAAGGAAGGG AAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAAGGCG
7261 CTGGCAAGTG TAGCGGTCAC GCTGCGCGTA ACCACCACAC CCGCCGCGCT TAATGCGCCG
7321 CTACAGGGCG CGTACTATGG TTGCTTTGAC GTATGCGGTG TGAAATACCG CACAGATGCG
7381 TAAGGAGAAA ATACCGCATC AGGCGCCATT CGCCATTCAG GCTGCGCAAC TGTTGGGAAG
7441 GGCGATCGGT GCGGGCCTCT TCGCTATTAC GCCAGCTGGC GAAAGGGGGA TGTGCTGCAA
7501 GGCGATTAAG TTGGGTAACG CCAGGGTTTT CCCAGTCACG ACGTTGTAAA ACGACGGCCA
7561 GTGAATTGAT CGAGATCGTG ATCCGGATCA AGATCCAGAT CGAATTGGAG GCTACAGTCA
7621 GTGGAGAGGA CTTTCACTGA CTGACTGACT GCGTCTCAAC CTCCTAGGGG ACATTGATTA
7681 TTGACTAGTT ATTAATAGTA ATCAATTACG GGGTCATTAG TTCATAGCCC ATATATGGAG
7741 TTCCGCGTTA CATAACTTAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCT GACCGCCCAA CGACCCCCGC
7801 CCATTGACGT CAATAATGAC GTATGTTCCC ATAGTAACGC CAATAGGGAC TTTCCATTGA
7861 CGTCAATGGG TGGAGTATTT ACGGTAAACT GCCCACTTGG CAGTACATCA AGTGTATCAT
7921 ATGCCAAGTA CGCCCCCTAT TGACGTCAAT GACGGTAAAT GGCCCGCCTG GCATTATGCC
7981 CAGTACATGA CCTTATGGGA CTTTCCTACT TGGCAGTACA TCTACGTATT AGTCATCGCT
8041 ATTACCATGG TGATGCGGTT TTGGCAGTAC ATCAATGGGC GTGGATAGCG GTTTGACTCA
8101 CGGGGATTTC CAAGTCTCCA CCCCATTGAC GTCAATGGGA GTTTGTTTTG GCACCAAAAT
8161 CAACGGGACT TTCCAAAATG TCGTAACAAC TCCGCCCCAT TGACGCAAAT GGGCGGTAGG
8221 CGTGTACGGT GGGAGGTCTA TATAAGCAGA GCTCGTTTAG TGAACCGGGT CTCTCTGGTT
8281 AGACCAGATC TGAGCCTGGG AGCTCTCTGG CTAACTAGGG AACCCACTGC TTAAGCCTCA
8341 ATAAAGCTTG CCTTGAGTGC TCAAAGTAGT GTGTGCCCGT CTGTTGTGTG ACTCTGGTAA
8401 CTAGAGATCC CTCAGACCCT TTTAGTCAGT GTGGAAAATC TCTAGCAGTG GCGCCCGAAC
8461 AGGGACTTGA AAGCGAAAGT AAAGCCAGAG GAGATCTCTC GACGCAGGAC TCGGCTTGCT
8521 GAAGCGCGCA CGGCAAGAGG CGAGGGGCGG CGACTGGTGA GTACGCCAAA AATTTTGACT
8581 AGCGGAGGCT AGAAGGAGAG AGTAGGGTGC GAGAGCGTCG GTATTAAGCG GGGGAGAATT
8641 AGATAAATGG GAAAAAATTC GGTTAAGGCC AGGGGGAAAG AAACAATATA AACTAAAACA
8701 TATAGTTAGG GCAAGCAGGG AGCTAGAACG ATTCGCAGTT AATCCTGGCC TTTTAGAGAC
8761 ATCAGAAGGC TGTAGACAAA TACTGGGACA GCTACAACCA TCCCTTCAGA CAGGATCAGA
8821 AGAACTTAGA TCATTATATA ATACAATAGC AGTCCTCTAT TGTGTGCATC AAAGGATAGA
8881 TGTAAAAGAC ACCAAGGAAG CCTTAGATAA GATAGAGGAA GAGCAAAACA AAAGTAAGAA
8941 AAAGGCACAG CAAGCGATCT TCAGACCTGG AGGAGGCAGG AGGCGATATG AGGGACAATT

9001 GGAGAAGTGA ATTATATAAA TATAAAGTAG TAAAAATTGA ACCATTAGGA GTAGCACCCA
9061 CCAAGGCAAA GAGAAGAGTG GTGCAGAGAG AAAAAAGAGC AGTGGGAATA GGAGCTTTGT
9121 TCCTTGGGTT CTTGGGAGCA GCAGGAAGCA CTATGGGCGC AGCGTCAATG ACGCTGACGG
9181 TACAGGCCAG ACAATTATTG TCTGATATAG TGCAGCAGCA GAACAATTTG CTGAGGGCTA
9241 TTGAGGCGCA ACAGCATCTG TTGCAACTCA CAGTCTGGGG CATCAAACAG CTCCAGGCAA
9301 GAATCCTGGC TGTGGAAAGA TACCTAAAGG ATCAACAGCT CCTGGGGATT TGGGGTTGCT
9361 CTGGAAAACT CATTTGCACC ACTGCTGTGC CTTGGAATGC TAGTTGGAGT AATAAATCTC
9421 TGGAACAGAT TTGGAATAAC ATGACCTGGA TGGAGTGGGA CAGAGAAATT AACAATTACA
9481 CAAGCTTAAT ACACTCCTTA ATTGAAGAAT CGCAAAACCA GCAAGAAAAG AATGAACAAG
9541 AATTATTGGA ATTAGATAAA TGGGCAAGTT TGTGGAATTG GTTTAACATA ACAAATTGGC
9601 TGTGGTATAT AAAATTATTC ATAATGATAG TAGGAGGCTT GGTAGGTTTA AGAATAGTTT
9661 TTGCTGTACT TTCTATAGTG AATAGAGTTA GGCAGGGATA TTCACCATTA TCGTTTCAGA
9721 CCCACCTCCC AATCCCGAGG GGACCACGCG TACAAATGGC AGTATTCATC CACAATTTTA
9781 AAAGAAAAGG GGGGATTGGG GGGTACAGTG CAGGGGAAAG AATAGTAGACATAATAGCAA
9841 CAGACATACA AACTAAAGAA TTACAAAAAC AAATTACAAA AATTCAAAAT TTTCGGGTTT
9901 ATTACAGGGA CAGCAGAAAT CCACTTTGG

pLRPC FMC63mTRAC_T2A_mTRBC (SEQ ID NO:164)

1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGCGTAATCA
361 TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA
421 GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT
481 GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAATGA
541 ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC
601 ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG
661 GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
721 CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC
781 CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
841 CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC TGTTCCGACC
901 CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT
961 AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
1021 CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG TCTTGAGTCC
1081 AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
1141 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
1201 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
1261 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
1321 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG

1381 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
1441 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
1501 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
1561 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTTGCTAG GTTACTGTCA
1621 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AAAGAGTTTG TAGAAACGCA
1681 AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT CGGTGGCAGT TTATGGCGGG
1741 CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT TCAAATCCGC TCCCGGCGGA
1801 TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA TAAAACGAAA GGCCCAGTCT
1861 TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC CCTACTCTCG CATGGGTTGC
1921 GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT TATCATCGAA TTTCTGCCAT
1981 TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG CGTTTAAGGG CACCAATAAC
2041 TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA GTACTGTTGT AATTCATTAA
2101 GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG AACCTGAATC GCCAGCGGCA
2161 TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT GAAAACGGGG GCGAAGAAGT
2221 TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT CACCCAGGGA TTGGCTGAGA
2281 CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC CAGGTTTTCA CCGTAACACG
2341 CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC GTCGTGGTAT TCACTCCAGA
2401 GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA ACAAGGGTGA ACACTATCCC
2461 ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC CGGATGAGCA TTCATCAGGC
2521 GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA
2581 AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT ACATTGAGCA ACTGACTGAA
2641 ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC AACGGTGGTA TATCCAGTGA
2701 TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT CGATAACTCA AAAAATACGC
2761 CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC TCTTACGTGC CGATCAACGT
2821 CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG CGTATCACGA GGCCAGCTTG
2881 GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA
2941 TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA
3001 CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA GGTGCCGTAA AGCACTAAAT
3061 CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG GAAAGCCGGC GAACGTGGCG
3121 AGAAAGGAAG GGAAGAAAGC GAAAGGAGCG GGCGCTAAGG CGCTGGCAAGTGTAGCGGTC
3181 ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC CGCTACAGGG CGCGTACTAT
3241 GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG CGTAAGGAGA AAATACCGCA
3301 TCAGGCGCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGATCG GTGCGGGCCT
3361 CTTCGCTATT ACGCCAGCTG GCGAAAGGGG GATGTGCTGC AAGGCGATTA AGTTGGGTAA
3421 CGCCAGGGTT TTCCCAGTCA CGACGTTGTA AAACGACGGC CAGTGAATTG ATCGAGATCG
3481 TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT CAGTGGAGAG GACTTTCACT
3541 GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT TATTGACTAG TTATTAATAG
3601 TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG AGTTCCGCGT TACATAACTT
3661 ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC GCCCATTGAC GTCAATAATG
3721 ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT GACGTCAATG GGTGGAGTAT
3781 TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC ATATGCCAAG TACGCCCCCT
3841 ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG CCCAGTACAT GACCTTATGG

3901 GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG CTATTACCAT GGTGATGCGG
3961 TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT CACGGGGATT TCCAAGTCTC
4021 CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA ATCAACGGGA CTTTCCAAAA
4081 TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG GTGGGAGGTC
4141 TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG
4201 GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT
4261 GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT AACTAGAGAT CCCTCAGACC
4321 CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA ACAGGGACTT GAAAGCGAAA
4381 GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG CTGAAGCGCG CACGGCAAGA
4441 GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG
4501 AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA TTAGATAAAT GGGAAAAAAT
4561 TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA CATATAGTTA GGGCAAGCAG
4621 GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG ACATCAGAAG GCTGTAGACA
4681 AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA GAAGAACTTA GATCATTATA
4741 TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA GATGTAAAAG ACACCAAGGA
4801 AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG AAAAAGGCACAGCAAGCGAT
4861 CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA TTGGAGAAGT GAATTATATA
4921 AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC CACCAAGGCA AAGAGAAGAG
4981 TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG
5041 CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC GGTACAGGCC AGACAATTAT
5101 TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC TATTGAGGCG CAACAGCATC
5161 TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC AAGAATCCTG GCTGTGGAAA
5221 GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG CTCTGGAAAA CTCATTTGCA
5281 CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC TCTGGAACAG ATTTGGAATA
5341 ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA CACAAGCTTA ATACACTCCT
5401 TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA AGAATTATTG GAATTAGATA
5461 AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG GCTGTGGTAT ATAAAATTAT
5521 TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT TTTTGCTGTA CTTTCTATAG
5581 TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA GACCCACCTC CCAATCCCGA
5641 GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT TAAAAGAAAA GGGGGGATTG
5701 GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC AACAGACATA CAAACTAAAG
5761 AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT TTATTACAGG GACAGCAGAA
5821 ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT CAGTGGGCAG AGCGCACATC
5881 GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT TGAACCGGTG CCTAGAGAAG
5941 GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG
6001 TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC GTTCTTTTTC GCAACGGGTT
6061 TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC GGGCCTGGCC TCTTTACGGG
6121 TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG GCTGCAGTAC GTGATTCTTG
6181 ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC
6241 CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG GGGCCGCCGC GTGCGAATCT
6301 GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC TCTAGCCATT TAAAATTTTT
6361 GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT TGTAAATGCG GGCCAAGATC

6421 TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC
6481 GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC GAGAATCGGA CGGGGGTAGT
6541 CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC GCCGTGTATC GCCCCGCCCT
6601 GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC GGAAAGATGG CCGCTTCCCG
6661 GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT
6721 CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT CGCTTCATGT GACTCCACGG
6781 AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT
6841 TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA CACTGAGTGG GTGGAGACTG
6901 AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG
6961 GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG TTTTTTTCTT CCATTTCAGG
7021 TGTCGTGAAA ACTACCCCTC TAGAGCCGCC ACCATGCTTC TCCTGGTGAC AAGCCTTCTG
7081 CTCTGTGAGT TACCACACCC AGCATTCCTC CTGATCCCAG ACATCCAGAT GACACAGACT
7141 ACATCCTCCC TGTCTGCCTC TCTGGGAGAC AGAGTCACCA TCAGTTGCAG GGCAAGTCAG
7201 GACATTAGTA AATATTTAAA TTGGTATCAG CAGAAACCAG ATGGAACTGT TAAACTCCTG
7261 ATCTACCATA CATCAAGATT ACACTCAGGA GTCCCATCAA GGTTCAGTGG CAGTGGGTCT
7321 GGAACAGATT ATTCTCTCAC CATTAGCAAC CTGGAGCAAG AAGATATTGC CACTTACTTT
7381 TGCCAACAGG GTAATACGCT TCCGTACACG TTCGGAGGGG GGACTAAGTT GGAAATAACA
7441 GGAGGTGGAG GTTCTGGTGG AGGAGGTTCA GGAGGTGGTG GAAGTGAGGT GAAACTGCAG
7501 GAGTCAGGAC CTGGCCTGGT GGCGCCCTCA CAGAGCCTGT CCGTCACATG CACTGTCTCA
7561 GGGGTCTCAT TACCCGACTA TGGTGTAAGC TGGATTCGCC AGCCTCCACG AAAGGGTCTG
7621 GAGTGGCTGG GAGTAATATG GGGTAGTGAA ACCACATACT ATAATTCAGC TCTCAAATCC
7681 AGACTGACCA TCATCAAGGA CAACTCCAAG AGCCAAGTTT TCTTAAAAAT GAACAGTCTG
7741 CAAACTGATG ACACAGCCAT TTACTACTGT GCCAAACATT ATTACTACGG TGGTAGCTAT
7801 GCTATGGACT ACTGGGGTCA AGGAACCTCA GTCACCGTCT CCTCAGGAAT TCAGAACCCT
7861 GAGCCTGCCG TGTACCAGCT GAAGGACCCT AGAAGCCAGG ACAGCACCCT GTGCCTGTTC
7921 ACCGACTTCG ACAGCCAGAT CAACGTGCCC AAGACCATGG AAAGCGGCAC CTTCATCACC
7981 GATAAGACTG TGCTGGACAT GAAGGCCATG GACAGCAAGA GCAACGGCGC CATTGCNTGG
8041 TCCAATCAGA CCAGCTTTAC CTGCCAAGAC ATCTTCAAAG AGACAAACGC CACCTACCCC
8101 AGTTCAGACG TTCCCTGTGA TGCCACGTTG ACTGAGAAAA GCTTTGAAAC AGATATGAAC
8161 CTAAACTTTC AAAACCTGTC AGTTATGGGA CTCCGAATCC TCCTGCTGAA AGTAGCCGGA
8221 TTTAACCTGC TCATGACGCT GAGGCTGTGG TCCAGTGGCA GCGGCGAGGG CAGAGGAAGT
8281 CTGCTAACAT GCGGTGACGT CGAGGAGAAT CCTGGACCTG ATCTGAGAAA TGTGACTCCA
8341 CCCAAGGTCT CCTTGTTTGA GCCATCAAAA GCAGAGATTG CAAACAAACA AAAGGCTACC
8401 CTCGTGTGCT TGGCCAGGGG CTTCTTCCCT GACCACGTGG AGCTGAGCTG GTGGGTGAAT
8461 GGCAAGGAGG TCCACAGTGG GGTCAGCACG GACCCTCAGG CCTACAAGGA GAGCAATTAT
8521 AGCTACTGCC TGAGCAGCCG CCTGAGGGTC TCTGCTACCT TCTGGCACAA TCCTCGCAAC
8581 CACTTCCGCT GCCAAGTGCA GTTCCATGGG CTTTCAGAGG AGGACAAGTG GCCAGAGGGC
8641 TCACCCAAAC CTGTCACACA GAACATCAGT GCAGAGGCCT GGGGTCGAGC AGACTGTGGT
8701 ATTACCTCAG CATCCTATCA ACAAGGAGTC TTGTCTGCCA CCATCCTCTA TGAGATCCTG
8761 CTAGGGAAAG CCACCCTGTA TGCTGTGCTT GTCAGTACAC TGGTGGTGAT GGCTATGGTC
8821 AAAAGAAAGA ATTCATGAGA TATCGAGCAT CTTACCGCCA TTTATACCCA TATTTGTTCT
8881 GTTTTTCTTG ATTTGGGTAT ACATTTAAAT GTTAATAAAA CAAAATGGTG GGGCAATCAT

8941 TTACATTTTT AGGGATATGT AATTACTAGT TCAGGTGTAT TGCCACAAGA CAAACATGTT
9001 AAGAAACTTT CCCGTTATTT ACGCTCTGTT CCTGTTAATC AACCTCTGGA TTACAAAATT
9061 TGTGAAAGAT TGACTGATAT TCTTAACTAT GTTGCTCCTT TTACGCTGTG TGGATATGCT
9121 GCTTTATAGC CTCTGTATCT AGCTATTGCT TCCCGTACGG CTTTCGTTTT CTCCTCCTTG
9181 TATAAATCCT GGTTGCTGTC TCTTTTAGAG GAGTTGTGGC CCGTTGTCCG TCAACGTGGC
9241 GTGGTGTGCT CTGTGTTTGC TGACGCAACC CCCACTGGCT GGGGCATTGC CACCACCTGT
9301 CAACTCCTTT CTGGGACTTT CGCTTTCCCC CTCCCGATCG CCACGGCAGA ACTCATCGCC
9361 GCCTGCCTTG CCCGCTGCTG GACAGGGGCT AGGTTGCTGG GCACTGATAA TTCCGTGGTG
9421 TTGTCAGTAC TGGTACCTTT AAGACCAATG ACTTACAAGG CAGCTGTAGA TCTTAGCCAC
9481 TTTTTAAAAG AAAAGGGGGG ACTGGAAGGG CTAATTCACT CCCAAAGAAG ACAAGATCTG
9541 CTTTTTGCCT GTACTGGGTC TCTCTGGTTA GACCAGATCT GAGCCTGGGA GCTCTCTGGC
9601 TAACTAGGGA ACCCACTGCT TAAGCCTCAA TAAAGCTTGC CTTGAGTGCT TCAA

pLRPC FMC63mTRAC_T2A_mTRBC U5 (SEQ ID NO:165)

1 GACATTGATT ATTGACTAGT TATTAATAGT AATCAATTAC GGGGTCATTA GTTCATAGCC
61 CATATATGGA GTTCCGCGTT ACATAACTTA CGGTAAATGG CCCGCCTGGC TGACCGCCCA
121 ACGACCCCCG CCCATTGACG TCAATAATGA CGTATGTTCC CATAGTAACG CCAATAGGGA
181 CTTTCCATTG ACGTCAATGG GTGGAGTATT TACGGTAAAC TGCCCACTTG GCAGTACATC
241 AAGTGTATCA TATGCCAAGT ACGCCCCCTA TTGACGTCAA TGACGGTAAA TGGCCCGCCT
301 GGCATTATGC CCAGTACATG ACCTTATGGG ACTTTCCTAC TTGGCAGTAC ATCTACGTAT
361 TAGTCATCGC TATTACCATG GTGATGCGGT TTTGGCAGTA CATCAATGGG CGTGGATAGC
421 GGTTTGACTC ACGGGGATTT CCAAGTCTCC ACCCCATTGA CGTCAATGGG AGTTTGTTTT
481 GGCACCAAAA TCAACGGGAC TTTCCAAAAT GTCGTAACAA CTCCGCCCCA TTGACGCAAA
541 TGGGCGGTAG GCGTGTACGG TGGGAGGTCT ATATAAGCAG AGCTCGTTTA GTGAACCGGG
601 TCTCTCTGGT TAGACCAGAT CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG
661 CTTAAGCCTC AATAAAGCTT GCCTTGAGTG CTCAAAGTAG TGTGTGCCCG TCTGTTGTGT
721 GACTCTGGTA ACTAGAGATC CCTCAGACCC TTTTAGTCAG TGTGGAAAAT CTCTAGCAGT
781 GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AAAGCGAAAG TAAAGCCAGA GGAGATCTCT CGACGCAGGA
841 CTCGGCTTGC TGAAGCGCGC ACGGCAAGAG GCGAGGGGCG GCGACTGGTG AGTACGCCAA
901 AAATTTTGAC TAGCGGAGGC TAGAAGGAGA GAGTAGGGTG CGAGAGCGTC GGTATTAAGC
961 GGGGGAGAAT TAGATAAATG GGAAAAAATT CGGTTAAGGC CAGGGGGAAA GAAACAATAT
1021 AAACTAAAAC ATATAGTTAG GGCAAGCAGG GAGCTAGAAC GATTCGCAGT TAATCCTGGC
1081 CTTTTAGAGA CATCAGAAGG CTGTAGACAA ATACTGGGAC AGCTACAACC ATCCCTTCAG
1141 ACAGGATCAG AAGAACTTAG ATCATTATAT AATACAATAG CAGTCCTCTA TTGTGTGCAT
1201 CAAAGGATAG ATGTAAAAGA CACCAAGGAA GCCTTAGATA AGATAGAGGA AGAGCAAAAC
1261 AAAAGTAAGA AAAAGGCACA GCAAGCGATC TTCAGACCTG GAGGAGGCAG GAGGCGATAT
1321 GAGGGACAAT TGGAGAAGTG AATTATATAA ATATAAAGTA GTAAAAATTG AACCATTAGG
1381 AGTAGCACCC ACCAAGGCAA AGAGAAGAGT GGTGCAGAGA GAAAAAAGAGCAGTGGGAAT
1441 AGGAGCTTTG TTCCTTGGGT TCTTGGGAGC AGCAGGAAGC ACTATGGGCG CAGCGTCAAT
1501 GACGCTGACG GTACAGGCCA GACAATTATT GTCTGATATA GTGCAGCAGC AGAACAATTT
1561 GCTGAGGGCT ATTGAGGCGC AACAGCATCT GTTGCAACTC ACAGTCTGGG GCATCAAACA

1621 GCTCCAGGCA AGAATCCTGG CTGTGGAAAG ATACCTAAAG GATCAACAGC TCCTGGGGAT
1681 TTGGGGTTGC TCTGGAAAAC TCATTTGCAC CACTGCTGTG CCTTGGAATG CTAGTTGGAG
1741 TAATAAATCT CTGGAACAGA TTTGGAATAA CATGACCTGG ATGGAGTGGG ACAGAGAAAT
1801 TAACAATTAC ACAAGCTTAA TACACTCCTT AATTGAAGAA TCGCAAAACC AGCAAGAAAA
1861 GAATGAACAA GAATTATTGG AATTAGATAA ATGGGCAAGT TTGTGGAATT GGTTTAACAT
1921 AACAAATTGG CTGTGGTATA TAAAATTATT CATAATGATA GTAGGAGGCT TGGTAGGTTT
1981 AAGAATAGTT TTTGCTGTAC TTTCTATAGT GAATAGAGTT AGGCAGGGAT ATTCACCATT
2041 ATCGTTTCAG ACCCACCTCC CAATCCCGAG GGGACCACGC GTACAAATGG CAGTATTCAT
2101 CCACAATTTT AAAAGAAAAG GGGGGATTGG GGGGTACAGT GCAGGGGAAA GAATAGTAGA
2161 CATAATAGCA ACAGACATAC AAACTAAAGA ATTACAAAAA CAAATTACAA AAATTCAAAA
2221 TTTTCGGGTT TATTACAGGG ACAGCAGAAA TCCACTTTGG AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC
2281 GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG
2341 GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG TAAACTGGGA AAGTGATGTC
2401 GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC CGTATATAAG TGCAGTAGTC
2461 GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA CACAGGTAAG TGCCGTGTGT
2521 GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT GCGTGCCTTG AATTACTTCC
2581 ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA
2641 GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC
2701 TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT
2761 CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT GCGACGCTTT TTTTCTGGCA
2821 AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC
2881 GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC
2941 GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG
3001 CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG CTGGCCCGGT CGGCACCAGT
3061 TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA GGGAGCTCAA AATGGAGGAC
3121 GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC
3181 CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG CCGTCCAGGC ACCTCGATTA
3241 GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG GAGGGGTTTT ATGCGATGGA
3301 GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA GCTTGGCACT TGATGTAATT
3361 CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC ATTCTCAAGC CTCAGACAGT
3421 GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA CTACCCCTCT AGAGCCGCCA
3481 CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC
3541 TGATCCCAGA CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT GTCTGCCTCT CTGGGAGACA
3601 GAGTCACCAT CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA ATATTTAAAT TGGTATCAGC
3661 AGAAACCAGA TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC ATCAAGATTA CACTCAGGAG
3721 TCCCATCAAG GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA TTCTCTCACC ATTAGCAACC
3781 TGGAGCAAGA AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG TAATACGCTT CCGTACACGT
3841 TCGGAGGGGG GACTAAGTTG GAAATAACAG GAGGTGGAGG TTCTGGTGGA GGAGGTTCAG
3901 GAGGTGGTGG AAGTGAGGTG AAACTGCAGG AGTCAGGACC TGGCCTGGTG GCGCCCTCAC
3961 AGAGCCTGTC CGTCACATGC ACTGTCTCAG GGGTCTCATT ACCCGACTAT GGTGTAAGCT
4021 GGATTCGCCA GCCTCCACGA AAGGGTCTGG AGTGGCTGGG AGTAATATGG GGTAGTGAAA
4081 CCACATACTA TAATTCAGCT CTCAAATCCA GACTGACCAT CATCAAGGAC AACTCCAAGA

4141 GCCAAGTTTT CTTAAAAATG AACAGTCTGC AAACTGATGA CACAGCCATT TACTACTGTG
4201 CCAAACATTA TTACTACGGT GGTAGCTATG CTATGGACTA CTGGGGTCAA GGAACCTCAG
4261 TCACCGTCTC CTCAGGAATT CAGAACCCTG AGCCTGCCGT GTACCAGCTG AAGGACCCTA
4321 GAAGCCAGGA CAGCACCCTG TGCCTGTTCA CCGACTTCGA CAGCCAGATC AACGTGCCCA
4381 AGACCATGGA AAGCGGCACC TTCATCACCG ATAAGACTGT GCTGGACATG AAGGCCATGG
4441 ACAGCAAGAG CAACGGCGCC ATTGCTTGGT CCAATCAGAC CAGCTTTACC TGCCAAGACA
4501 TCTTCAAAGA GACAAACGCC ACCTACCCCA GTTCAGACGT TCCCTGTGAT GCCACGTTGA
4561 CTGAGAAAAG CTTTGAAACA GATATGAACC TAAACTTTCA AAACCTGTCA GTTATGGGAC
4621 TCCGAATCCT CCTGCTGAAA GTAGCCGGAT TTAACCTGCT CATGACGCTG AGGCTGTGGT
4681 CCAGTGGCAG CGGCGAGGGC AGAGGAAGTC TGCTAACATG CGGTGACGTC GAGGAGAATC
4741 CTGGACCTGA TCTGAGAAAT GTGACTCCAC CCAAGGTCTC CTTGTTTGAG CCATCAAAAG
4801 CAGAGATTGC AAACAAACAA AAGGCTACCC TCGTGTGCTT GGCCAGGGGC TTCTTCCCTG
4861 ACCACGTGGA GCTGAGCTGG TGGGTGAATG GCAAGGAGGT CCACAGTGGG GTCAGCACGG
4921 ACCCTCAGGC CTACAAGGAG AGCAATTATA GCTACTGCCT GAGCAGCCGC CTGAGGGTCT
4981 CTGCTACCTT CTGGCACAAT CCTCGCAACC ACTTCCGCTG CCAAGTGCAG TTCCATGGGC
5041 TTTCAGAGGA GGACAAGTGG CCAGAGGGCT CACCCAAACC TGTCACACAG AACATCAGTG
5101 CAGAGGCCTG GGGTCGAGCA GACTGTGGTA TTACCTCAGC ATCCTATCAA CAAGGAGTCT
5161 TGTCTGCCAC CATCCTCTAT GAGATCCTGC TAGGGAAAGC CACCCTGTAT GCTGTGCTTG
5221 TCAGTACACT GGTGGTGATG GCTATGGTCA AAAGAAAGAA TTCATGAGAT ATCGAGCATC
5281 TTACCGCCAT TTATACCCAT ATTTGTTCTG TTTTTCTTGA TTTGGGTATA CATTTAAATG
5341 TTAATAAAAC AAAATGGTGG GGCAATCATT TACATTTTTA GGGATATGTA ATTACTAGTT
5401 CAGGTGTATT GCCACAAGAC AAACATGTTA AGAAACTTTC CCGTTATTTA CGCTCTGTTC
5461 CTGTTAATCA ACCTCTGGAT TACAAAATTT GTGAAAGATT GACTGATATT CTTAACTATG
5521 TTGCTCCTTT TACGCTGTGT GGATATGCTG CTTTATAGCC TCTGTATCTA GCTATTGCTT
5581 CCCGTACGGC TTTCGTTTTC TCCTCCTTGT ATAAATCCTG GTTGCTGTCT CTTTTAGAGG
5641 AGTTGTGGCC CGTTGTCCGT CAACGTGGCG TGGTGTGCTC TGTGTTTGCT GACGCAACCC
5701 CCACTGGCTG GGGCATTGCC ACCACCTGTC AACTCCTTTC TGGGACTTTC GCTTTCCCCC
5761 TCCCGATCGC CACGGCAGAA CTCATCGCCG CCTGCCTTGC CCGCTGCTGG ACAGGGGCTA
5821 GGTTGCTGGG CACTGATAAT TCCGTGGTGT TGTCAGTACT GGTACCTTTA AGACCAATGA
5881 CTTACAAGGC AGCTGTAGAT CTTAGCCACT TTTTAAAAGA AAAGGGGGGA CTGGAAGGGC
5941 TAATTCACTC CCAAAGAAGA CAAGATCTGC TTTTTGCCTG TACTGGGTCT CTCTGGTTAG
6001 ACCAGATCTG AGCCTGGGAG CTCTCTGGCT AACTAGGGAA CCCACTGCTT AAGCCTCAAT
6061 AAAGCTTGCC TTGAGTGCTT CAAGTAGTGT GTGCCCGTCT GTTGTGTGAC TCTGGTAACT
6121 AGAGATCCCT CAGACCCTTT TAGTCAGTGT GGAAAATCTC TAGCATGATC ATAATCAAGC
6181 CATATCACAT CTGTAGAGGT TTACTTGCTT TAAAAAACCT CCACACCTCC CCCTGAACCT
6241 GAAACATAAA ATGAATGCAA TTGTTGTTGT TAACTTGTTT ATTGCAGCTT ATAATGGTTA
6301 CAAATAAAGC AATAGCATCA CAAATTTCAC AAATAAAGCA TTTTTTTCAC TGCATTCTAG
6361 TTGTGGTTTG TCCAAACTCA TCAATGTATC TTATCATGTC TGGATCTGCG TCGACACGAA
6421 GAGACGACTG ACTGACTGAC TGGAAAGAGG AAGGGCTGGA AGAGGAAGGA GCTTGATCCA
6481 GATCCCGATC TCGATCCAGA TCCGGATCGC AGCTTGGCGT AATCATGGTC ATAGCTGTTT
6541 CCTGTGTGAA ATTGTTATCC GCTCACAATT CCACACAACA TACGAGCCGG AAGCATAAAG
6601 TGTAAAGCCT GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT TAATTGCGTT GCGCTCACTG

6661 CCCGCTTTCC AGTCGGGAAA CCTGTCGTGC CAGCTGCATT AATGAATCGG CCAACGCGCG
6721 GGGAGAGGCG GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT TCCGCTTCCT CGCTCACTGA CTCGCTGCGC
6781 TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT ACGGTTATCC
6841 ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCAAAAGGCCAGG
6901 AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC TGACGAGCAT
6961 CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA AAGATACCAG
7021 GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC CGACCCTGCC GCTTACCGGA
7081 TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCATAGCTC ACGCTGTAGG
7141 TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA ACCCCCCGTT
7201 CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC GGTAAGACAC
7261 GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG GTATGTAGGC
7321 GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT ACACTAGAAG AACAGTATTT
7381 GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC
7441 GGCAAACAAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC
7501 AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG
7561 AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT CAAAAAGGAT CTTCACCTAG
7621 ATCCTTTTAA ATTAAAAATG AAGTTTTAAA TCAATCTAAA GTATATATGA GTAAACTTGG
7681 TCTGACAGTT ACCAATGCTT AATCAGTGAG GCACCTATCT CAGCGATCTG TCTATTTCGT
7741 TCATCCATAG TTGCCTGACT CCCCGTCGTT GCTAGGTTAC TGTCATGAGC GGATACATAT
7801 TTGAATGTAT TTAGAAAAAT AAACAAAAGA GTTTGTAGAA ACGCAAAAAG GCCATCCGTC
7861 AGGATGGCCT TCTGCTTAAT TTGATCGGTG GCAGTTTATG GCGGGCGTCC TGCCCGCCAC
7921 CCTCCGGGCC GTTGCTTCGC AACGTTCAAA TCCGCTCCCG GCGGATTTGT CCTACTCAGG
7981 AGAGCGTTCA CCGACAAACA ACAGATAAAA CGAAAGGCCC AGTCTTTCGA CTGAGCCTTT
8041 CGTTTTATTT GATGCCTGGC AGTTCCCTAC TCTCGCATGG GTTGCGGCCG CCCGGGCCGT
8101 CGACCAATTC TCATGTTTGA CAGCTTATCA TCGAATTTCT GCCATTCATC CGCTTATTAT
8161 CACTTATTCA GGCGTAGCAA CCAGGCGTTT AAGGGCACCA ATAACTGCCT TAAAAAAATT
8221 ACGCCCCGCC CTGCCACTCA TCGCAGTACT GTTGTAATTC ATTAAGCATT CTGCCGACAT
8281 GGAAGCCATC ACAAACGGCA TGATGAACCT GAATCGCCAG CGGCATCAGC ACCTTGTCGC
8341 CTTGCGTATA ATATTTGCCC ATGGTGAAAA CGGGGGCGAA GAAGTTGTCC ATATTGGCCA
8401 CGTTTAAATC AAAACTGGTG AAACTCACCC AGGGATTGGC TGAGACGAAA AACATATTCT
8461 CAATAAACCC TTTAGGGAAA TAGGCCAGGT TTTCACCGTA ACACGCCACA TCTTGCGAAT
8521 ATATGTGTAG AAACTGCCGG AAATCGTCGT GGTATTCACT CCAGAGCGAT GAAAACGTTT
8581 CAGTTTGCTC ATGGAAAACG GTGTAACAAG GGTGAACACT ATCCCATATC ACCAGCTCAC
8641 CGTCTTTCAT TGCCATACGA AATTCCGGAT GAGCATTCAT CAGGCGGGCA AGAATGTGAA
8701 TAAAGGCCGG ATAAAACTTG TGCTTATTTT TCTTTACGGT CTTTAAAAAG GCCGTAATAT
8761 CCAGCTGAAC GGTCTGGTTA TAGGTACATT GAGCAACTGA CTGAAATGCC TCAAAATGTT
8821 CTTTACGATG CCATTGGGAT ATATCAACGG TGGTATATCC AGTGATTTTT TTCTCCATTT
8881 TAGCTTCCTT AGCTCCTGAA AATCTCGATA ACTCAAAAAA TACGCCCGGT AGTGATCTTA
8941 TTTCATTATG GTGAAAGTTG GAACCTCTTA CGTGCCGATC AACGTCTCAT TTTCGCCAAA
9001 AGTGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC
9061 GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC
9121 TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA

9181 CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG
9241 AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG
9301 AAAGCGAAAG GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC
9361 ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA
9421 TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC
9481 CATTCAGGCT GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC
9541 AGCTGGCGAA AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC
9601 AGTCACGACG TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA
9661 TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG
9721 TCTCAACCTC CTAGGG

pLCUS FMC63mTRAC_P2A_mTRBC (SEQ ID NO:166)
1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
361 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
421 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
481 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
541 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
601 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
661 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
721 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
781 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG
841 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG
901 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
961 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG
1021 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT
1081 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
1141 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG
1201 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG
1261 TCGTTGCTAG GTTACTGTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA
1321 AAAGAGTTTG TAGAAACGCA AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT
1381 CGGTGGCAGT TTATGGCGGG CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT
1441 TCAAATCCGC TCCCGGCGGA TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA
1501 TAAAACGAAA GGCCCAGTCT TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC
1561 CCTACTCTCG CATGGGTTGC GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT
1621 TATCATCGAA TTTCTGCCAT TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG
1681 CGTTTAAGGG CACCAATAAC TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA
1741 GTACTGTTGT AATTCATTAA GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG

1801 AACCTGAATC GCCAGCGGCA TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT
1861 GAAAACGGGG GCGAAGAAGT TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT
1921 CACCCAGGGA TTGGCTGAGA CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC
1981 CAGGTTTTCA CCGTAACACG CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC
2041 GTCGTGGTAT TCACTCCAGA GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA
2101 ACAAGGGTGA ACACTATCCC ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC
2161 CGGATGAGCA TTCATCAGGC GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT
2221 ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT
2281 ACATTGAGCA ACTGACTGAA ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC
2341 AACGGTGGTA TATCCAGTGA TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT
2401 CGATAACTCA AAAAATACGC CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC
2461 TCTTACGTGC CGATCAACGT CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG
2521 CGTATCACGA GGCCAGCTTG GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG
2581 TTTGGAACAA GAGTCCACTA TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG
2641 TCTATCAGGG CGATGGCCCA CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA
2701 GGTGCCGTAA AGCACTAAAT CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG
2761 GAAAGCCGGC GAACGTGGCG AGAAAGGAAG GGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAAGG
2821 CGCTGGCAAG TGTAGCGGTC ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC
2881 CGCTACAGGG CGCGTACTAT GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG
2941 CGTAAGGAGA AAATACATCG TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT
3001 CAGTGGAGAG GACTTTCACT GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT
3061 TATTGACTAG TTATTAATAG TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG
3121 AGTTCCGCGT TACATAACTT ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC
3181 GCCCATTGAC GTCAATAATG ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT
3241 GACGTCAATG GGTGGAGTAT TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC
3301 ATATGCCAAG TACGCCCCCT ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG
3361 CCCAGTACAT GACCTTATGG GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG
3421 CTATTACCAT GGTGATGCGG TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT
3481 CACGGGGATT TCCAAGTCTC CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA
3541 ATCAACGGGA CTTTCCAAAA TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA
3601 GGCGTGTACG GTGGGAGGTC TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG
3661 TTAGACCAGA TCTGAGCCTG GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT
3721 CAATAAAGCT TGCCTTGAGT GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT
3781 AACTAGAGAT CCCTCAGACC CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA
3841 ACAGGGACTT GAAAGCGAAA GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG
3901 CTGAAGCGCG CACGGCAAGA GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA
3961 CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA
4021 TTAGATAAAT GGGAAAAAAT TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA
4081 CATATAGTTA GGGCAAGCAG GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG
4141 ACATCAGAAG GCTGTAGACA AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA
4201 GAAGAACTTA GATCATTATA TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA
4261 GATGTAAAAG ACACCAAGGA AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG

4321 AAAAAGGCAC AGCAAGCGAT CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA
4381 TTGGAGAAGT GAATTATATA AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC
4441 CACCAAGGCA AAGAGAAGAG TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT
4501 GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC
4561 GGTACAGGCC AGACAATTAT TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC
4621 TATTGAGGCG CAACAGCATC TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC
4681 AAGAATCCTG GCTGTGGAAA GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG
4741 CTCTGGAAAA CTCATTTGCA CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC
4801 TCTGGAACAG ATTTGGAATA ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA
4861 CACAAGCTTA ATACACTCCT TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA
4921 AGAATTATTG GAATTAGATA AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG
4981 GCTGTGGTAT ATAAAATTAT TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT
5041 TTTTGCTGTA CTTTCTATAG TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA
5101 GACCCACCTC CCAATCCCGA GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT
5161 TAAAAGAAAA GGGGGGATTG GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC
5221 AACAGACATA CAAACTAAAG AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT
5281 TTATTACAGG GACAGCAGAA ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT
5341 CAGTGGGCAG AGCGCACATC GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT
5401 TGAACCGGTG CCTAGAGAAG GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG
5461 CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC
5521 GTTCTTTTTC GCAACGGGTT TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC
5581 GGGCCTGGCC TCTTTACGGG TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG
5641 GCTGCAGTAC GTGATTCTTG ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG
5701 GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG
5761 GGGCCGCCGC GTGCGAATCT GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC
5821 TCTAGCCATT TAAAATTTTT GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT
5881 TGTAAATGCG GGCCAAGATC TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA
5941 CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC
6001 GAGAATCGGA CGGGGGTAGT CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC
6061 GCCGTGTATC GCCCCGCCCT GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC
6121 GGAAAGATGG CCGCTTCCCG GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC
6181 GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT
6241 CGCTTCATGT GACTCCACGG AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG
6301 CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA
6361 CACTGAGTGG GTGGAGACTG AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA
6421 ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG
6481 TTTTTTTCTT CCATTTCAGG TGTCGTGAAA ACTACCCCTC AGAGCCGCCA CCATGCTTCT
6541 CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA
6601 CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT
6661 CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA
6721 TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG
6781 GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA

6841 AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG
6901 GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG
6961 ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA
7021 GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG
7081 GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC
7141 CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG
7201 CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC
7261 CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
7321 CACCGTCTCC TCAATTCAGA ACCCTGAGCC TGCCGTGTAC CAGCTGAAGG ACCCTAGAAG
7381 CCAGGACAGC ACCCTGTGCC TGTTCACCGA CTTCGACAGC CAGATCAACG TGCCCAAGAC
7441 CATGGAAAGC GGCACCTTCA TCACCGATAA GACTGTGCTG GACATGAAGG CCATGGACAG
7501 CAAGAGCAAC GGCGCCATTG CNTGGTCCAA TCAGACCAGC TTTACCTGCC AAGACATCTT
7561 CAAAGAGACA AACGCCACCT ACCCCAGTTC AGACGTTCCC TGTGATGCCA CGTTGACTGA
7621 GAAAAGCTTT GAAACAGATA TGAACCTAAA CTTTCAAAAC CTGTCAGTTA TGGGACTCCG
7681 AATCCTCCTG CTGAAAGTAG CCGGATTTAA CCTGCTCATG ACGCTGAGGC TGTGGTCCAG
7741 TGGCAGCGGC GCTACTAACT TCAGCCTGCT GAAGCAGGCT GGAGACGTGG AGGAGAACCC
7801 TGGACCTATG CTACTACTTG TGACCTCACT ATTGTTATGC GAACTCCCTC ATCCCGCATT
7861 CTTGCTGATT CCAGATCTGA GAAATGTGAC TCCACCCAAG GTCTCCTTGT TTGAGCCATC
7921 AAAAGCAGAG ATTGCAAACA AACAAAAGGC TACCCTCGTG TGCTTGGCCA GGGGCTTCTT
7981 CCCTGACCAC GTGGAGCTGA GCTGGTGGGT GAATGGCAAG GAGGTCCACA GTGGGGTCAG
8041 CACGGACCCT CAGGCCTACA AGGAGAGCAA TTATAGCTAC TGCCTGAGCA GCCGCCTGAG
8101 GGTCTCTGCT ACCTTCTGGC ACAATCCTCG CAACCACTTC CGCTGCCAAG TGCAGTTCCA
8161 TGGGCTTTCA GAGGAGGACA AGTGGCCAGA GGGCTCACCC AAACCTGTCA CACAGAACAT
8221 CAGTGCAGAG GCCTGGGGTC GAGCAGACTG TGGTATTACC TCAGCATCCT ATCAACAAGG
8281 AGTCTTGTCT GCCACCATCC TCTATGAGAT CCTGCTAGGG AAAGCCACCC TGTATGCTGT
8341 GCTTGTCAGT ACACTGGTGG TGATGGCTAT GGTCAAAAGA AAGAATTCAT GAGATATCGA
8401 GCATCTTACC GCCATTTATA CCCATATTTG TTCTGTTTTT CTTGATTTGG GTATACATTT
8461 AAATGTTAAT AAAACAAAAT GGTGGGGCAA TCATTTACAT TTTTAGGGAT ATGTAATTAC
8521 TAGTTCAGGT GTATTGCCAC AAGACAAACA TGTTAAGAAA CTTTCCCGTT ATTTACGCTC
8581 TGTTCCTGTT AATCAACCTC TGGATTACAA AATTTGTGAA AGATTGACTG ATATTCTTAA
8641 CTATGTTGCT CCTTTTACGC TGTGTGGATA TGCTGCTTTA TAGCCTCTGT ATCTAGCTAT
8701 TGCTTCCCGT ACGGCTTTCG TTTTCTCCTC CTTGTATAAA TCCTGGTTGC TGTCTCTTTT
8761 AGAGGAGTTG TGGCCCGTTG TCCGTCAACG TGGCGTGGTG TGCTCTGTGT TTGCTGACGC
8821 AACCCCCACT GGCTGGGGCA TTGCCACCAC CTGTCAACTC CTTTCTGGGA CTTTCGCTTT
8881 CCCCCTCCCG ATCGCCACGG CAGAACTCAT CGCCGCCTGC CTTGCCCGCT GCTGGACAGG
8941 GGCTAGGTTG CTGGGCACTG ATAATTCCGT GGTGTTGTCA GTACTGGTAC CTTTAAGACC
9001 AATGACTTAC AAGGCAGCTG TAGATCTTAG CCACTTTTTA AAAGAAAAGG GGGGACTGGA
9061 AGGGCTAATT CACTCCCAAA GAAGACAAGA TCTGCTTTTT GCCTGTACTG GGTCTCTCTG
9121 GTTAGACCAG ATCTGAGCCT GGGAGCTCTC TGGCTAACTA GGGAACCCAC TGCTTAAGCC
9181 TCAATAAAGC TTGCCTTGAG TGCTTCAAGT AGTGTGTGCC CGTCTGTTGT GTGACTCTGG
9241 TAACTAGAGA TCCCTCAGAC CCTTTTAGTC AGTGTGGAAA ATCTCTAGCA

pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC (SEQ ID NO:167)

1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
361 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
421 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
481 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
541 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
601 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
661 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
721 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
781 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG
841 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG
901 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
961 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG
1021 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT
1081 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
1141 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG
1201 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG
1261 TCGTTGCTAG GTTACTGTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA
1321 AAAGAGTTTG TAGAAACGCA AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT
1381 CGGTGGCAGT TTATGGCGGG CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT
1441 TCAAATCCGC TCCCGGCGGA TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA
1501 TAAAACGAAA GGCCCAGTCT TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC
1561 CCTACTCTCG CATGGGTTGC GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT
1621 TATCATCGAA TTTCTGCCAT TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG
1681 CGTTTAAGGG CACCAATAAC TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA
1741 GTACTGTTGT AATTCATTAA GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG
1801 AACCTGAATC GCCAGCGGCA TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT
1861 GAAAACGGGG GCGAAGAAGT TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT
1921 CACCCAGGGA TTGGCTGAGA CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC
1981 CAGGTTTTCA CCGTAACACG CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC
2041 GTCGTGGTAT TCACTCCAGA GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA
2101 ACAAGGGTGA ACACTATCCC ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC
2161 CGGATGAGCA TTCATCAGGC GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT
2221 ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT
2281 ACATTGAGCA ACTGACTGAA ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC
2341 AACGGTGGTA TATCCAGTGA TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT
2401 CGATAACTCA AAAAATACGC CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC

2461 TCTTACGTGC CGATCAACGT CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG
2521 CGTATCACGA GGCCAGCTTG GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG
2581 TTTGGAACAA GAGTCCACTA TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG
2641 TCTATCAGGG CGATGGCCCA CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA
2701 GGTGCCGTAA AGCACTAAAT CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG
2761 GAAAGCCGGC GAACGTGGCG AGAAAGGAAG GGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAAGG
2821 CGCTGGCAAG TGTAGCGGTC ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC
2881 CGCTACAGGG CGCGTACTAT GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG
2941 CGTAAGGAGA AAATACATCG TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT
3001 CAGTGGAGAG GACTTTCACT GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT
3061 TATTGACTAG TTATTAATAG TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG
3121 AGTTCCGCGT TACATAACTT ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC
3181 GCCCATTGAC GTCAATAATG ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT
3241 GACGTCAATG GGTGGAGTAT TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC
3301 ATATGCCAAG TACGCCCCCT ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG
3361 CCCAGTACAT GACCTTATGG GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG
3421 CTATTACCAT GGTGATGCGG TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT
3481 CACGGGGATT TCCAAGTCTC CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA
3541 ATCAACGGGA CTTTCCAAAA TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA
3601 GGCGTGTACG GTGGGAGGTC TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG
3661 TTAGACCAGA TCTGAGCCTG GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT
3721 CAATAAAGCT TGCCTTGAGT GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT
3781 AACTAGAGAT CCCTCAGACC CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA
3841 ACAGGGACTT GAAAGCGAAA GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG
3901 CTGAAGCGCG CACGGCAAGA GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA
3961 CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA
4021 TTAGATAAAT GGGAAAAAAT TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA
4081 CATATAGTTA GGGCAAGCAG GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG
4141 ACATCAGAAG GCTGTAGACA AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA
4201 GAAGAACTTA GATCATTATA TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA
4261 GATGTAAAAG ACACCAAGGA AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG
4321 AAAAAGGCAC AGCAAGCGAT CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA
4381 TTGGAGAAGT GAATTATATA AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC
4441 CACCAAGGCA AAGAGAAGAG TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT
4501 GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC
4561 GGTACAGGCC AGACAATTAT TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC
4621 TATTGAGGCG CAACAGCATC TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC
4681 AAGAATCCTG GCTGTGGAAA GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG
4741 CTCTGGAAAA CTCATTTGCA CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC
4801 TCTGGAACAG ATTTGGAATA ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA
4861 CACAAGCTTA ATACACTCCT TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA
4921 AGAATTATTG GAATTAGATA AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG

4981 GCTGTGGTAT ATAAAATTAT TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT
5041 TTTTGCTGTA CTTTCTATAG TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA
5101 GACCCACCTC CCAATCCCGA GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT
5161 TAAAAGAAAA GGGGGGATTG GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC
5221 AACAGACATA CAAACTAAAG AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT
5281 TTATTACAGG GACAGCAGAA ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT
5341 CAGTGGGCAG AGCGCACATC GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT
5401 TGAACCGGTG CCTAGAGAAG GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG
5461 CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC
5521 GTTCTTTTTC GCAACGGGTT TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC
5581 GGGCCTGGCC TCTTTACGGG TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG
5641 GCTGCAGTAC GTGATTCTTG ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG
5701 GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG
5761 GGGCCGCCGC GTGCGAATCT GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC
5821 TCTAGCCATT TAAAATTTTT GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT
5881 TGTAAATGCG GGCCAAGATC TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA
5941 CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC
6001 GAGAATCGGA CGGGGGTAGT CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC
6061 GCCGTGTATC GCCCCGCCCT GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC
6121 GGAAAGATGG CCGCTTCCCG GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC
6181 GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT
6241 CGCTTCATGT GACTCCACGG AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG
6301 CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA
6361 CACTGAGTGG GTGGAGACTG AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA
6421 ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG
6481 TTTTTTTCTT CCATTTCAGG TGTCGTGAAA ACTACCCCTC AGAGCCGCCA CCATGCTTCT
6541 CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA
6601 CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT
6661 CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA
6721 TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG
6781 GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA
6841 AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG
6901 GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG
6961 ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA
7021 GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG
7081 GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC
7141 CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG
7201 CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC
7261 CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
7321 CACCGTCTCC TCAGCTGCCG CAGGAGGCGG TGGCAGTGGT GGGGGAGGAT CTGGCGGAGG
7381 AGGTAGCTTG GAAATTCAGA ACCCTGAGCC TGCCGTGTAC CAGCTGAAGG ACCCTAGAAG
7441 CCAGGACAGC ACCCTGTGCC TGTTCACCGA CTTCGACAGC CAGATCAACG TGCCCAAGAC

7501 CATGGAAAGC GGCACCTTCA TCACCGATAA GACTGTGCTG GACATGAAGG CCATGGACAG
7561 CAAGAGCAAC GGCGCCATTG CNTGGTCCAA TCAGACCAGC TTTACCTGCC AAGACATCTT
7621 CAAAGAGACA AACGCCACCT ACCCCAGTTC AGACGTTCCC TGTGATGCCA CGTTGACTGA
7681 GAAAAGCTTT GAAACAGATA TGAACCTAAA CTTTCAAAAC CTGTCAGTTA TGGGACTCCG
7741 AATCCTCCTG CTGAAAGTAG CCGGATTTAA CCTGCTCATG ACGCTGAGGC TGTGGTCCAG
7801 TGGCAGCGGC GCTACTAACT TCAGCCTGCT GAAGCAGGCT GGAGACGTGG AGGAGAACCC
7861 TGGACCTATG CTACTACTTG TGACCTCACT ATTGTTATGC GAACTCCCTC ATCCCGCATT
7921 CTTGCTGATT CCAGATCTGA GAAATGTGAC TCCACCCAAG GTCTCCTTGT TTGAGCCATC
7981 AAAAGCAGAG ATTGCAAACA AACAAAAGGC TACCCTCGTG TGCTTGGCCA GGGGCTTCTT
8041 CCCTGACCAC GTGGAGCTGA GCTGGTGGGT GAATGGCAAG GAGGTCCACA GTGGGGTCAG
8101 CACGGACCCT CAGGCCTACA AGGAGAGCAA TTATAGCTAC TGCCTGAGCA GCCGCCTGAG
8161 GGTCTCTGCT ACCTTCTGGC ACAATCCTCG CAACCACTTC CGCTGCCAAG TGCAGTTCCA
8221 TGGGCTTTCA GAGGAGGACA AGTGGCCAGA GGGCTCACCC AAACCTGTCA CACAGAACAT
8281 CAGTGCAGAG GCCTGGGGTC GAGCAGACTG TGGTATTACC TCAGCATCCT ATCAACAAGG
8341 AGTCTTGTCT GCCACCATCC TCTATGAGAT CCTGCTAGGG AAAGCCACCC TGTATGCTGT
8401 GCTTGTCAGT ACACTGGTGG TGATGGCTAT GGTCAAAAGA AAGAATTCAT GAGATATCGA
8461 GCATCTTACC GCCATTTATA CCCATATTTG TTCTGTTTTT CTTGATTTGG GTATACATTT
8521 AAATGTTAAT AAAACAAAAT GGTGGGGCAA TCATTTACAT TTTTAGGGAT ATGTAATTAC
8581 TAGTTCAGGT GTATTGCCAC AAGACAAACA TGTTAAGAAA CTTTCCCGTT ATTTACGCTC
8641 TGTTCCTGTT AATCAACCTC TGGATTACAA AATTTGTGAA AGATTGACTG ATATTCTTAA
8701 CTATGTTGCT CCTTTTACGC TGTGTGGATA TGCTGCTTTA TAGCCTCTGT ATCTAGCTAT
8761 TGCTTCCCGT ACGGCTTTCG TTTTCTCCTC CTTGTATAAA TCCTGGTTGC TGTCTCTTTT
8821 AGAGGAGTTG TGGCCCGTTG TCCGTCAACG TGGCGTGGTG TGCTCTGTGT TTGCTGACGC
8881 AACCCCCACT GGCTGGGGCA TTGCCACCAC CTGTCAACTC CTTTCTGGGA CTTTCGCTTT
8941 CCCCCTCCCG ATCGCCACGG CAGAACTCAT CGCCGCCTGC CTTGCCCGCT GCTGGACAGG
9001 GGCTAGGTTG CTGGGCACTG ATAATTCCGT GGTGTTGTCA GTACTGGTAC CTTTAAGACC
9061 AATGACTTAC AAGGCAGCTG TAGATCTTAG CCACTTTTTA AAAGAAAAGG GGGGACTGGA
9121 AGGGCTAATT CACTCCCAAA GAAGACAAGA TCTGCTTTTT GCCTGTACTG GGTCTCTCTG
9181 GTTAGACCAG ATCTGAGCCT GGGAGCTCTC TGGCTAACTA GGGAACCCAC TGCTTAAGCC
9241 TCAATAAAGC TTGCCTTGAG TGCTTCAAGT AGTGTGTGCC CGTCTGTTGT GTGACTCTGG
9301 TAACTAGAGA TCCCTCAGAC CCTTTTAGTC AGTGTGGAAA ATCTCTAGCA

pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC (SEQ ID NO:168)
1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
361 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
421 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
481 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA

541 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
601 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
661 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
721 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
781 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG
841 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG
901 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
961 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG
1021 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT
1081 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
1141 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG
1201 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG
1261 TCGTTGCTAG GTTACTGTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA
1321 AAAGAGTTTG TAGAAACGCA AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT
1381 CGGTGGCAGT TTATGGCGGG CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT
1441 TCAAATCCGC TCCCGGCGGA TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA
1501 TAAAACGAAA GGCCCAGTCT TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC
1561 CCTACTCTCG CATGGGTTGC GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT
1621 TATCATCGAA TTTCTGCCAT TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG
1681 CGTTTAAGGG CACCAATAAC TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA
1741 GTACTGTTGT AATTCATTAA GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG
1801 AACCTGAATC GCCAGCGGCA TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT
1861 GAAAACGGGG GCGAAGAAGT TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT
1921 CACCCAGGGA TTGGCTGAGA CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC
1981 CAGGTTTTCA CCGTAACACG CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC
2041 GTCGTGGTAT TCACTCCAGA GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA
2101 ACAAGGGTGA ACACTATCCC ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC
2161 CGGATGAGCA TTCATCAGGC GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT
2221 ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT
2281 ACATTGAGCA ACTGACTGAA ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC
2341 AACGGTGGTA TATCCAGTGA TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT
2401 CGATAACTCA AAAAATACGC CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC
2461 TCTTACGTGC CGATCAACGT CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG
2521 CGTATCACGA GGCCAGCTTG GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG
2581 TTTGGAACAA GAGTCCACTA TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG
2641 TCTATCAGGG CGATGGCCCA CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA
2701 GGTGCCGTAA AGCACTAAAT CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG
2761 GAAAGCCGGC GAACGTGGCG AGAAAGGAAG GGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAAGG
2821 CGCTGGCAAG TGTAGCGGTC ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC
2881 CGCTACAGGG CGCGTACTAT GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG
2941 CGTAAGGAGA AAATACATCG TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT
3001 CAGTGGAGAG GACTTTCACT GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT

3061 TATTGACTAG TTATTAATAG TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG
3121 AGTTCCGCGT TACATAACTT ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC
3181 GCCCATTGAC GTCAATAATG ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT
3241 GACGTCAATG GGTGGAGTAT TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC
3301 ATATGCCAAG TACGCCCCCT ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG
3361 CCCAGTACAT GACCTTATGG GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG
3421 CTATTACCAT GGTGATGCGG TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT
3481 CACGGGGATT TCCAAGTCTC CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA
3541 ATCAACGGGA CTTTCCAAAA TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA
3601 GGCGTGTACG GTGGGAGGTC TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG
3661 TTAGACCAGA TCTGAGCCTG GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT
3721 CAATAAAGCT TGCCTTGAGT GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT
3781 AACTAGAGAT CCCTCAGACC CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA
3841 ACAGGGACTT GAAAGCGAAA GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG
3901 CTGAAGCGCG CACGGCAAGA GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA
3961 CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA
4021 TTAGATAAAT GGGAAAAAAT TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA
4081 CATATAGTTA GGGCAAGCAG GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG
4141 ACATCAGAAG GCTGTAGACA AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA
4201 GAAGAACTTA GATCATTATA TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA
4261 GATGTAAAAG ACACCAAGGA AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG
4321 AAAAAGGCAC AGCAAGCGAT CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA
4381 TTGGAGAAGT GAATTATATA AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC
4441 CACCAAGGCA AAGAGAAGAG TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT
4501 GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC
4561 GGTACAGGCC AGACAATTAT TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC
4621 TATTGAGGCG CAACAGCATC TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC
4681 AAGAATCCTG GCTGTGGAAA GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG
4741 CTCTGGAAAA CTCATTTGCA CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC
4801 TCTGGAACAG ATTTGGAATA ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA
4861 CACAAGCTTA ATACACTCCT TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA
4921 AGAATTATTG GAATTAGATA AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG
4981 GCTGTGGTAT ATAAAATTAT TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT
5041 TTTTGCTGTA CTTTCTATAG TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA
5101 GACCCACCTC CCAATCCCGA GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT
5161 TAAAAGAAAA GGGGGGATTG GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC
5221 AACAGACATA CAAACTAAAG AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT
5281 TTATTACAGG GACAGCAGAA ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT
5341 CAGTGGGCAG AGCGCACATC GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT
5401 TGAACCGGTG CCTAGAGAAG GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG
5461 CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC
5521 GTTCTTTTTC GCAACGGGTT TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC

5581 GGGCCTGGCC TCTTTACGGG TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG
5641 GCTGCAGTAC GTGATTCTTG ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG
5701 GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG
5761 GGGCCGCCGC GTGCGAATCT GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC
5821 TCTAGCCATT TAAAATTTTT GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT
5881 TGTAAATGCG GGCCAAGATC TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA
5941 CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC
6001 GAGAATCGGA CGGGGGTAGT CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC
6061 GCCGTGTATC GCCCCGCCCT GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC
6121 GGAAAGATGG CCGCTTCCCG GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC
6181 GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT
6241 CGCTTCATGT GACTCCACGG AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG
6301 CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA
6361 CACTGAGTGG GTGGAGACTG AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA
6421 ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG
6481 TTTTTTTCTT CCATTTCAGG TGTCGTGAAA ACTACCCCTC AGAGCCGCCA CCATGCTTCT
6541 CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA
6601 CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT
6661 CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA
6721 TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG
6781 GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA
6841 AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG
6901 GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG
6961 ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA
7021 GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG
7081 GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC
7141 CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG
7201 CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC
7261 CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
7321 CACCGTCTCC TCAGCTGCCG CAGGAGGCGG TGGCAGTGGT GGGGGAGGAT CTGGCGGAGG
7381 AGGTAGCTTG GAAATTCAGA ACCCTGAGCC TGCCGTGTAC CAGCTGAAGG ACCCTAGAAG
7441 CCAGGACAGC ACCCTGTGCC TGTTCACCGA CTTCGACAGC CAGATCAACG TGCCCAAGAC
7501 CATGGAAAGC GGCACCTTCA TCACCGATAA GACTGTGCTG GACATGAAGG CCATGGACAG
7561 CAAGAGCAAC GGCGCCATTG CNTGGTCCAA TCAGACCAGC TTTACCTGCC AAGACATCTT
7621 CAAAGAGACA AACGCCACCT ACCCCAGTTC AGACGTTCCC TGTGATGCCA CGTTGACTGA
7681 GAAAAGCTTT GAAACAGATA TGAACCTAAA CTTTCAAAAC CTGTCAGTTA TGGGACTCCG
7741 AATCCTCCTG CTGAAAGTAG CCGGATTTAA CCTGCTCATG ACGCTGAGGC TGTGGTCCAG
7801 TGGCAGCGGC GCTACTAACT TCAGCCTGCT GAAGCAGGCT GGAGACGTGG AGGAGAACCC
7861 TGGACCTATG CTACTACTTG TGACCTCACT ATTGTTATGC GAACTCCCTC ATCCCGCATT
7921 CTTGCTGATT CCAGACATTC AGATGACTCA AACAACTTCC AGCCTCTCCG CCTCACTCGG
7981 CGACCGCGTA ACAATAAGCT GTCGGGCCTC GCAAGATATT AGTAAGTACC TGAATTGGTA
8041 TCAGCAAAAA CCCGATGGTA CAGTCAAGCT TCTGATCTAC CATACCAGTC GTCTGCACAG

8101 CGGTGTCCCC AGCAGGTTCA GCGGCTCAGG ATCTGGTACC GATTATTCAC TGACGATTTC
8161 CAACCTTGAG CAGGAGGACA TCGCCACCTA CTTCTGCCAG CAGGGTAATA CTCTGCCGTA
8221 CACATTCGGG GGCGGTACCA AGCTCGAGAT CACGGGTTCA ACAAGCGGTT CTGGCAAGCC
8281 AGGCAGCGGC GAGGGGAGTA CAAAGGGGGA GGTGAAGTTG CAGGAAAGTG GCCCTGGATT
8341 GGTGGCCCCG AGCCAGAGTC TGTCTGTCAC CTGCACAGTT TCCGGAGTAA GTCTGCCTGA
8401 TTACGGAGTG TCCTGGATCA GACAGCCACC TCGAAAGGGC TTGGAGTGGC TTGGGGTCAT
8461 TTGGGGCAGT GAAACCACAT ACTACAACAG CGCTCTTAAG TCCAGGCTCA CTATCATCAA
8521 GGACAATTCA AAGAGCCAAG TATTCTTGAA AATGAATTCC CTGCAGACTG ATGACACCGC
8581 TATTTATTAT TGCGCTAAAC ATTATTACTA TGGAGGTTCT TATGCCATGG ACTACTGGGG
8641 GCAGGGTACC TCTGTGACAG TGAGTTCAGC TGCAGCTGGA GGTGGAGGTA GCGGAGGCGG
8701 TGGTAGTGGA GGGGGTGGTT CTCTGGAAGA TCTGAGAAAT GTGACTCCAC CCAAGGTCTC
8761 CTTGTTTGAG CCATCAAAAG CAGAGATTGC AAACAAACAA AAGGCTACCC TCGTGTGCTT
8821 GGCCAGGGGC TTCTTCCCTG ACCACGTGGA GCTGAGCTGG TGGGTGAATG GCAAGGAGGT
8881 CCACAGTGGG GTCAGCACGG ACCCTCAGGC CTACAAGGAG AGCAATTATA GCTACTGCCT
8941 GAGCAGCCGC CTGAGGGTCT CTGCTACCTT CTGGCACAAT CCTCGCAACC ACTTCCGCTG
9001 CCAAGTGCAG TTCCATGGGC TTTCAGAGGA GGACAAGTGG CCAGAGGGCT CACCCAAACC
9061 TGTCACACAG AACATCAGTG CAGAGGCCTG GGGTCGAGCA GACTGTGGTA TTACCTCAGC
9121 ATCCTATCAA CAAGGAGTCT TGTCTGCCAC CATCCTCTAT GAGATCCTGC TAGGGAAAGC
9181 CACCCTGTAT GCTGTGCTTG TCAGTACACT GGTGGTGATG GCTATGGTCA AAAGAAAGAA
9241 TTCATGAGAT ATCGAGCATC TTACCGCCAT TTATACCCAT ATTTGTTCTG TTTTTCTTGA
9301 TTTGGGTATA CATTTAAATG TTAATAAAAC AAAATGGTGG GGCAATCATT TACATTTTTA
9361 GGGATATGTA ATTACTAGTT CAGGTGTATT GCCACAAGAC AAACATGTTA AGAAACTTTC
9421 CCGTTATTTA CGCTCTGTTC CTGTTAATCA ACCTCTGGAT TACAAAATTT GTGAAAGATT
9481 GACTGATATT CTTAACTATG TTGCTCCTTT TACGCTGTGT GGATATGCTG CTTTATAGCC
9541 TCTGTATCTA GCTATTGCTT CCCGTACGGC TTTCGTTTTC TCCTCCTTGT ATAAATCCTG
9601 GTTGCTGTCT CTTTTAGAGG AGTTGTGGCC CGTTGTCCGT CAACGTGGCG TGGTGTGCTC
9661 TGTGTTTGCT GACGCAACCC CCACTGGCTG GGGCATTGCC ACCACCTGTC AACTCCTTTC
9721 TGGGACTTTC GCTTTCCCCC TCCCGATCGC CACGGCAGAA CTCATCGCCG CCTGCCTTGC
9781 CCGCTGCTGG ACAGGGGCTA GGTTGCTGGG CACTGATAAT TCCGTGGTGT TGTCAGTACT
9841 GGTACCTTTA AGACCAATGA CTTACAAGGC AGCTGTAGAT CTTAGCCACT TTTTAAAAGA
9901 AAAGGGGGGA CTGGAAGGGC TAATTCACTC CCAAAGAAGA CAAGATCTGC TTTTTGCCTG
9961 TACTGGGTCT CTCTGGTTAG ACCAGATCTG AGCCTGGGAG CTCTCTGGCT AACTAGGGAA
10021 CCCACTGCTT AAGCCTCAAT AAAGCTTGCC TTGAGTGCTT CAAGTAGTGT GTGCCCGTCT
10081 GTTGTGTGAC TCTGGTAACT AGAGATCCCT CAGACCCTTT TAGTCAGTGT GGAAAATCTC
10141 TAGCA

pLKaUS FMC63mTRAC_P2A_FMC63mTRBC (SEQ ID NO:169)

1 CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT
61 ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA
121 AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC
181 TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA
241 AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC CGACCCTGCC

301 GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCATAGCTC
361 ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA
421 ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC
481 GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG
541 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT ACACTAGAAG
601 AACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG
661 CTCTTGATCC GGCAAACAAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA
721 GATTACGCGC AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA
781 CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGTTAAT TAACTTGCGC
841 CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT
901 AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC
961 CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA
1021 GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA
1081 TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG
1141 AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC
1201 CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG
1261 CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT
1321 GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT
1381 CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT
1441 CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA
1501 GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA
1561 ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT
1621 TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC
1681 TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG
1741 ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT
1801 GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT
1861 CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG
1921 AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT
1981 CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC
2041 CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG
2101 CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG AAAGCGAAAG GAGCGGGCGCTAAGGCGCTG
2161 GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA
2221 CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA
2281 GGAGAAAATA CATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG
2341 GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG
2401 ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC
2461 CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA
2521 TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT
2581 CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG
2641 CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG
2701 TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT
2761 ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG

2821 GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA
2881 CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT
2941 GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA
3001 CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA
3061 AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA
3121 GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG
3181 GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA
3241 GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC
3301 GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA
3361 TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT
3421 AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC
3481 AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA
3541 ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT
3601 AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG CAAAACAAAAGTAAGAAAAA
3661 GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA
3721 GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA
3781 AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC
3841 TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC
3901 AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG
3961 AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA
4021 TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG
4081 GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG
4141 AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA
4201 GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT
4261 TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT
4321 GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG
4381 CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC
4441 ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA
4501 GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG
4561 ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT
4621 ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG
4681 GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC
4741 CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG
4801 CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT
4861 TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC
4921 TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC
4981 AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT
5041 GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC
5101 GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG
5161 CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA
5221 ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG
5281 CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA

5341 TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT
5401 GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA
5461 GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG
5521 AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT
5581 CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT
5641 GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG
5701 AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG
5761 CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT
5821 TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCAGAGC CGCCACCATG CTTCTCCTGG
5881 TGACAAGCCT TCTGCTCTGT GAGTTACCAC ACCCAGCATT CCTCCTGATC CCAGACATCC
5941 AGATGACACA GACTACATCC TCCCTGTCTG CCTCTCTGGG AGACAGAGTC ACCATCAGTT
6001 GCAGGGCAAG TCAGGACATT AGTAAATATT TAAATTGGTA TCAGCAGAAA CCAGATGGAA
6061 CTGTTAAACT CCTGATCTAC CATACATCAA GATTACACTC AGGAGTCCCA TCAAGGTTCA
6121 GTGGCAGTGG GTCTGGAACA GATTATTCTC TCACCATTAG CAACCTGGAG CAAGAAGATA
6181 TTGCCACTTA CTTTTGCCAA CAGGGTAATA CGCTTCCGTA CACGTTCGGA GGGGGGACTA
6241 AGTTGGAAAT AACAGGCTCC ACCTCTGGAT CCGGCAAGCC CGGATCTGGC GAGGGATCCA
6301 CCAAGGGCGA GGTGAAACTG CAGGAGTCAG GACCTGGCCT GGTGGCGCCC TCACAGAGCC
6361 TGTCCGTCAC ATGCACTGTC TCAGGGGTCT CATTACCCGA CTATGGTGTA AGCTGGATTC
6421 GCCAGCCTCC ACGAAAGGGT CTGGAGTGGC TGGGAGTAAT ATGGGGTAGT GAAACCACAT
6481 ACTATAATTC AGCTCTCAAA TCCAGACTGA CCATCATCAA GGACAACTCC AAGAGCCAAG
6541 TTTTCTTAAA AATGAACAGT CTGCAAACTG ATGACACAGC CATTTACTAC TGTGCCAAAC
6601 ATTATTACTA CGGTGGTAGC TATGCTATGG ACTACTGGGG TCAAGGAACC TCAGTCACCG
6661 TCTCCTCAAT TCAGAACCCT GAGCCTGCCG TGTACCAGCT GAAGGACCCT AGAAGCCAGG
6721 ACAGCACCCT GTGCCTGTTC ACCGACTTCG ACAGCCAGAT CAACGTGCCC AAGACCATGG
6781 AAAGCGGCAC CTTCATCACC GATAAGACTG TGCTGGACAT GAAGGCCATG GACAGCAAGA
6841 GCAACGGCGC CATTGCNTGG TCCAATCAGA CCAGCTTTAC CTGCCAAGAC ATCTTCAAAG
6901 AGACAAACGC CACCTACCCC AGTTCAGACG TTCCCTGTGA TGCCACGTTG ACTGAGAAAA
6961 GCTTTGAAAC AGATATGAAC CTAAACTTTC AAAACCTGTC AGTTATGGGA CTCCGAATCC
7021 TCCTGCTGAA AGTAGCCGGA TTTAACCTGC TCATGACGCT GAGGCTGTGG TCCAGTGGCA
7081 GCGGCGCTAC TAACTTCAGC CTGCTGAAGC AGGCTGGAGA CGTGGAGGAG AACCCTGGAC
7141 CTATGCTACT ACTTGTGACC TCACTATTGT TATGCGAACT CCCTCATCCC GCATTCTTGC
7201 TGATTCCAGA CATTCAGATG ACTCAAACAA CTTCCAGCCT CTCCGCCTCA CTCGGCGACC
7261 GCGTAACAAT AAGCTGTCGG GCCTCGCAAG ATATTAGTAA GTACCTGAAT TGGTATCAGC
7321 AAAAACCCGA TGGTACAGTC AAGCTTCTGA TCTACCATAC CAGTCGTCTG CACAGCGGTG
7381 TCCCCAGCAG GTTCAGCGGC TCAGGATCTG GTACCGATTA TTCACTGACG ATTTCCAACC
7441 TTGAGCAGGA GGACATCGCC ACCTACTTCT GCCAGCAGGG TAATACTCTG CCGTACACAT
7501 TCGGGGGCGG TACCAAGCTC GAGATCACGG GTTCAACAAG CGGTTCTGGC AAGCCAGGCA
7561 GCGGCGAGGG GAGTACAAAG GGGGAGGTGA AGTTGCAGGA AAGTGGCCCT GGATTGGTGG
7621 CCCCGAGCCA GAGTCTGTCT GTCACCTGCA CAGTTTCCGG AGTAAGTCTG CCTGATTACG
7681 GAGTGTCCTG GATCAGACAG CCACCTCGAA AGGGCTTGGA GTGGCTTGGG GTCATTTGGG
7741 GCAGTGAAAC CACATACTAC AACAGCGCTC TTAAGTCCAG GCTCACTATC ATCAAGGACA
7801 ATTCAAAGAG CCAAGTATTC TTGAAAATGA ATTCCCTGCA GACTGATGAC ACCGCTATTT

7861 ATTATTGCGC TAAACATTAT TACTATGGAG GTTCTTATGC CATGGACTAC TGGGGGCAGG
7921 GTACCTCTGT GACAGTGAGT TCAGATCTGA GAAATGTGAC TCCACCCAAG GTCTCCTTGT
7981 TTGAGCCATC AAAAGCAGAG ATTGCAAACA AACAAAAGGC TACCCTCGTG TGCTTGGCCA
8041 GGGGCTTCTT CCCTGACCAC GTGGAGCTGA GCTGGTGGGT GAATGGCAAG GAGGTCCACA
8101 GTGGGGTCAG CACGGACCCa CAGGCCTACA AGGAGAGCAA TTATAGCTAC TGCCTGAGCA
8161 GCCGCCTGAG GGTCTCTGCT ACCTTCTGGC ACAATCCTCG CAACCACTTC CGCTGCCAAG
8221 TGCAGTTCCA TGGGCTTTCA GAGGAGGACA AGTGGCCAGA GGGCTCACCC AAACCTGTCA
8281 CACAGAACAT CAGTGCAGAG GCCTGGGGTC GAGCAGACTG TGGTATTACC TCAGCATCCT
8341 ATCAACAAGG AGTCTTGTCT GCCACCATCC TCTATGAGAT CCTGCTAGGG AAAGCCACCC
8401 TGTATGCTGT GCTTGTCAGT ACACTGGTGG TGATGGCTAT GGTCAAAAGA AAGAATTCAT
8461 GAGATATCGA GCATCTTACC GCCATTTATA CCCATATTTG TTCTGTTTTT CTTGATTTGG
8521 GTATACATTT AAATGTTAAT AAAACAAAAT GGTGGGGCAA TCATTTACAT TTTTAGGGAT
8581 ATGTAATTAC TAGTTCAGGT GTATTGCCAC AAGACAAACA TGTTAAGAAA CTTTCCCGTT
8641 ATTTACGCTC TGTTCCTGTT AATCAACCTC TGGATTACAA AATTTGTGAA AGATTGACTG
8701 ATATTCTTAA CTATGTTGCT CCTTTTACGC TGTGTGGATA TGCTGCTTTA TAGCCTCTGT
8761 ATCTAGCTAT TGCTTCCCGT ACGGCTTTCG TTTTCTCCTC CTTGTATAAA TCCTGGTTGC
8821 TGTCTCTTTT AGAGGAGTTG TGGCCCGTTG TCCGTCAACG TGGCGTGGTG TGCTCTGTGT
8881 TTGCTGACGC AACCCCCACT GGCTGGGGCA TTGCCACCAC CTGTCAACTC CTTTCTGGGA
8941 CTTTCGCTTT CCCCCTCCCG ATCGCCACGG CAGAACTCAT CGCCGCCTGC CTTGCCCGCT
9001 GCTGGACAGG GGCTAGGTTG CTGGGCACTG ATAATTCCGT GGTGTTGTCA GTACTGGTAC
9061 CTTTAAGACC AATGACTTAC AAGGCAGCTG TAGATCTTAG CCACTTTTTA AAAGAAAAGG
9121 GGGGACTGGA AGGGCTAATT CACTCCCAAA GAAGACAAGA TCTGCTTTTT GCCTGTACTG
9181 GGTCTCTCTG GTTAGACCAG ATCTGAGCCT GGGAGCTCTC TGGCTAACTA GGGAACCCAC
9241 TGCTTAAGCC TCAATAAAGC TTGCCTTGAG TGCTTCAAGT AGTGTGTGCC CGTCTGTTGT
9301 GTGACTCTGG TAACTAGAGA TCCCTCAGAC CCTTTTAGTC AGTGTGGAAA ATCTCTAGCA
9361 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
9421 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
9481 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
9541 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
9601 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
9661 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
9721 TTCCTCGCTC ACTGA

pLRPO FMC63 endoL TRBC1(126-177) (SEQ ID NO:170)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT
61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT

481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG

3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
5281 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
5341 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
5401 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
5461 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT

5521 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA TCCGGCAAGC
5581 CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC
5641 TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG
5701 ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA
5761 TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA
5821 AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG
5881 CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG
5941 GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG GATGGGGTAG AGCAGACTGT GGCTTTACCT
6001 CGGTGTCCTA CCAGCAAGGG GTCCTGTCTG CCACCATCCT CTATGAGATC CTGCTAGGGA
6061 AGGCCACCCT GTATGCTGTG CTGGTCAGCG CCCTTGTGTT GATGGCCATG GTCAAGAGAA
6121 AGGATTTCTG AGATATCGAG CATCTTACCG CCATTTATAC CCATATTTGT TCTGTTTTTC
6181 TTGATTTGGG TATACATTTA AATGTTAATA AAACAAAATG GTGGGGCAAT CATTTACATT
6241 TTTAGGGATA TGTAATTACT AGTTCAGGTG TATTGCCACA AGACAAACAT GTTAAGAAAC
6301 TTTCCCGTTA TTTACGCTCT GTTCCTGTTA ATCAACCTCT GGATTACAAA ATTTGTGAAA
6361 GATTGACTGA TATTCTTAAC TATGTTGCTC CTTTTACGCT GTGTGGATAT GCTGCTTTAT
6421 AGCCTCTGTA TCTAGCTATT GCTTCCCGTA CGGCTTTCGT TTTCTCCTCC TTGTATAAAT
6481 CCTGGTTGCT GTCTCTTTTA GAGGAGTTGT GGCCCGTTGT CCGTCAACGT GGCGTGGTGT
6541 GCTCTGTGTT TGCTGACGCA ACCCCCACTG GCTGGGGCAT TGCCACCACC TGTCAACTCC
6601 TTTCTGGGAC TTTCGCTTTC CCCCTCCCGA TCGCCACGGC AGAACTCATC GCCGCCTGCC
6661 TTGCCCGCTG CTGGACAGGG GCTAGGTTGC TGGGCACTGA TAATTCCGTG GTGTTGTCAG
6721 TACTGGTACC TTTAAGACCA ATGACTTACA AGGCAGCTGT AGATCTTAGC CACTTTTTAA
6781 AAGAAAAGGG GGGACTGGAA GGGCTAATTC ACTCCCAAAG AAGACAAGAT CTGCTTTTTG
6841 CCTGTACTGG GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG GGAGCTCTCT GGCTAACTAG
6901 GGAACCCACT GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT GCTTCAATGA TCATAATCAA
6961 GCCATATCAC ATCTGTAGAG GTTTACTTGC TTTAAAAAAC CTCCACACCT CCCCCTGAAC
7021 CTGAAACATA AAATGAATGC AATTGTTGTT GTTAACTTGT TTATTGCAGC TTATAATGGT
7081 TACAAATAAA GCAATAGCAT CACAAATTTC ACAAATAAAG CATTTTTTTC ACTGCATTCT
7141 AGTTGTGGTT TGTCCAAACT CATCAATGTA TCTTATCATG TCTGGATCTG CGTCGACACG
7201 AAGAGACGAC TGACTGACTG ACTGGAAAGA GGAAGGGCTG GAAGAGGAAG GAGCTTGATC
7261 CAGATCCCGA TCTCGATCCA GATCCGGATC GCAGCTTGGC GTAATCATGG TCATAGCTGT
7321 TTCCTGTGTG AAATTGTTAT CCGCTCACAA TTCCACACAA CATACGAGCC GGAAGCATAA
7381 AGTGTAAAGC CTGGGGTGCC TAATGAGTGA GCTAACTCAC ATTAATTGCG TTGCGCTCAC
7441 TGCCCGCTTT CCAGTCGGGA AACCTGTCGT GCCAGCTGCA TTAATGAATC GGCCAACGCG
7501 CGGGGAGAGG CGGTTTGCGT ATTGGGCGCT CTTCCGCTTC CTCGCTCACT GACTCGCTGC
7561 GCTCGGTCGT TCGGCTGCGG CGAGCGGTAT CAGCTCACTC AAAGGCGGTA ATACGGTTAT
7621 CCACAGAATC AGGGGATAAC GCAGGAAAGA ACATGTGAGC AAAAGGCCAG CAAAAGGCCA
7681 GGAACCGTAA AAAGGCCGCG TTGCTGGCGT TTTTCCATAG GCTCCGCCCC CCTGACGAGC
7741 ATCACAAAAA TCGACGCTCA AGTCAGAGGT GGCGAAACCC GACAGGACTA TAAAGATACC
7801 AGGCGTTTCC CCCTGGAAGC TCCCTCGTGC GCTCTCCTGT TCCGACCCTG CCGCTTACCG
7861 GATACCTGTC CGCCTTTCTC CCTTCGGGAA GCGTGGCGCT TTCTCATAGC TCACGCTGTA
7921 GGTATCTCAG TTCGGTGTAG GTCGTTCGCT CCAAGCTGGG CTGTGTGCAC GAACCCCCCG
7981 TTCAGCCCGA CCGCTGCGCC TTATCCGGTA ACTATCGTCT TGAGTCCAAC CCGGTAAGAC

8041 ACGACTTATC GCCACTGGCA GCAGCCACTG GTAACAGGAT TAGCAGAGCG AGGTATGTAG
8101 GCGGTGCTAC AGAGTTCTTG AAGTGGTGGC CTAACTACGG CTACACTAGA AGAACAGTAT
8161 TTGGTATCTG CGCTCTGCTG AAGCCAGTTA CCTTCGGAAA AAGAGTTGGT AGCTCTTGAT
8221 CCGGCAAACA AACCACCGCT GGTAGCGGTG GTTTTTTTGT TTGCAAGCAG CAGATTACGC
8281 GCAGAAAAAA AGGATCTCAA GAAGATCCTT TGATCTTTTC TACGGGGTCT GACGCTCAGT
8341 GGAACGAAAA CTCACGTTAA GGGATTTTGG TCATGAGATT ATCAAAAAGG ATCTTCACCT
8401 AGATCCTTTT AAATTAAAAA TGAAGTTTTA AATCAATCTA AAGTATATAT GAGTAAACTT
8461 GGTCTGACAG TTACCAATGC TTAATCAGTG AGGCACCTAT CTCAGCGATC TGTCTATTTC
8521 GTTCATCCAT AGTTGCCTGA CTCCCCGTCG TGTAGATAAC TACGATACGG GAGGGCTTAC
8581 CATCTGGCCC CAGTGCTGCA ATGATACCGC AGCTTGGGAA ACCATAAGAG CTGAAGCCAG
8641 TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG
8701 GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC
8761 CTTTGATCTT TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT
8821 TGGTCATGAG CTTGCGCCGT CCCGTCAAGT CAGCGTAATG CTCTGCCAGT GTTACAA

pLRPO FMC63 SL TRBC1(131-177) (SEQ ID NO:171)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT
61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG

1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT

4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
5281 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
5341 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
5401 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
5461 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT
5521 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA TCCGGCAAGC
5581 CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC
5641 TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG
5701 ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA
5761 TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA
5821 AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG
5881 CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG
5941 GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG CaGCtGCaGG aGGTGGAGGt AGTGGTGGTG
6001 GaGGtTCTGG aGGTGGaGGT AGtCTaGAaT GTGGCTTTAC CTCGGTGTCC TACCAGCAAG
6061 GGGTCCTGTC TGCCACCATC CTCTATGAGA TCCTGCTAGG GAAGGCCACC CTGTATGCTG
6121 TGCTGGTCAG CGCCCTTGTG TTGATGGCCA TGGTCAAGAG AAAGGATTTC TGAGATATCG
6181 AGCATCTTAC CGCCATTTAT ACCCATATTT GTTCTGTTTT TCTTGATTTG GGTATACATT
6241 TAAATGTTAA TAAAACAAAA TGGTGGGGCA ATCATTTACA TTTTTAGGGA TATGTAATTA
6301 CTAGTTCAGG TGTATTGCCA CAAGACAAAC ATGTTAAGAA ACTTTCCCGT TATTTACGCT
6361 CTGTTCCTGT TAATCAACCT CTGGATTACA AAATTTGTGA AAGATTGACT GATATTCTTA
6421 ACTATGTTGC TCCTTTTACG CTGTGTGGAT ATGCTGCTTT ATAGCCTCTG TATCTAGCTA
6481 TTGCTTCCCG TACGGCTTTC GTTTTCTCCT CCTTGTATAA ATCCTGGTTG CTGTCTCTTT
6541 TAGAGGAGTT GTGGCCCGTT GTCCGTCAAC GTGGCGTGGT GTGCTCTGTG TTTGCTGACG

6601 CAACCCCCAC TGGCTGGGGC ATTGCCACCA CCTGTCAACT CCTTTCTGGG ACTTTCGCTT
6661 TCCCCCTCCC GATCGCCACG GCAGAACTCA TCGCCGCCTG CCTTGCCCGC TGCTGGACAG
6721 GGGCTAGGTT GCTGGGCACT GATAATTCCG TGGTGTTGTC AGTACTGGTA CCTTTAAGAC
6781 CAATGACTTA CAAGGCAGCT GTAGATCTTA GCCACTTTTT AAAAGAAAAG GGGGGACTGG
6841 AAGGGCTAAT TCACTCCCAA AGAAGACAAG ATCTGCTTTT TGCCTGTACT GGGTCTCTCT
6901 GGTTAGACCA GATCTGAGCC TGGGAGCTCT CTGGCTAACT AGGGAACCCA CTGCTTAAGC
6961 CTCAATAAAG CTTGCCTTGA GTGCTTCAAT GATCATAATC AAGCCATATC ACATCTGTAG
7021 AGGTTTACTT GCTTTAAAAA ACCTCCACAC CTCCCCCTGA ACCTGAAACA TAAAATGAAT
7081 GCAATTGTTG TTGTTAACTT GTTTATTGCA GCTTATAATG GTTACAAATA AAGCAATAGC
7141 ATCACAAATT TCACAAATAA AGCATTTTTT TCACTGCATT CTAGTTGTGG TTTGTCCAAA
7201 CTCATCAATG TATCTTATCA TGTCTGGATC TGCGTCGACA CGAAGAGACG ACTGACTGAC
7261 TGACTGGAAA GAGGAAGGGC TGGAAGAGGA AGGAGCTTGA TCCAGATCCC GATCTCGATC
7321 CAGATCCGGA TCGCAGCTTG GCGTAATCAT GGTCATAGCT GTTTCCTGTG TGAAATTGTT
7381 ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG CCGGAAGCAT AAAGTGTAAA GCCTGGGGTG
7441 CCTAATGAGT GAGCTAACTC ACATTAATTG CGTTGCGCTC ACTGCCCGCT TTCCAGTCGG
7501 GAAACCTGTC GTGCCAGCTG CATTAATGAA TCGGCCAACG CGCGGGGAGA GGCGGTTTGC
7561 GTATTGGGCG CTCTTCCGCT TCCTCGCTCA CTGACTCGCT GCGCTCGGTC GTTCGGCTGC
7621 GGCGAGCGGT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG TAATACGGTT ATCCACAGAA TCAGGGGATA
7681 ACGCAGGAAA GAACATGTGA GCAAAAGGCC AGCAAAAGGC CAGGAACCGTAAAAAGGCCG
7741 CGTTGCTGGC GTTTTTCCAT AGGCTCCGCC CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT
7801 CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC CCGACAGGAC TATAAAGATA CCAGGCGTTT CCCCCTGGAA
7861 GCTCCCTCGT GCGCTCTCCT GTTCCGACCC TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCCTTTC
7921 TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA GCTCACGCTG TAGGTATCTC AGTTCGGTGT
7981 AGGTCGTTCG CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC ACGAACCCCC CGTTCAGCCC GACCGCTGCG
8041 CCTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG
8101 CAGCAGCCAC TGGTAACAGG ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT
8161 TGAAGTGGTG GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGAACAGT ATTTGGTATC TGCGCTCTGC
8221 TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA CAAACCACCG
8281 CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC
8341 AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT
8401 AAGGGATTTT GGTCATGAGA TTATCAAAAA GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAAATTAAA
8461 AATGAAGTTT TAAATCAATC TAAAGTATAT ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTACCAAT
8521 GCTTAATCAG TGAGGCACCT ATCTCAGCGA TCTGTCTATT TCGTTCATCC ATAGTTGCCT
8581 GACTCCCCGT CGTGTAGATA ACTACGATAC GGGAGGGCTT ACCATCTGGC CCCAGTGCTG
8641 CAATGATACC GCAGCTTGGG AAACCATAAG AGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG
8701 TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA CCGCTGGTAG CGGTGGTTTT TTTGTTTGCA
8761 AGCAGCAGAT TACGCGCAGA AAAAAAGGAT CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG
8821 GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACTCAC GTTAAGGGAT TTTGGTCATG AGCTTGCGCC
8881 GTCCCGTCAA GTCAGCGTAA TGCTCTGCCA GTGTTACAA

pLRPO FMC63 endoL TRBC1 (SEQ ID NO:172)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT

61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA

2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA

5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
5281 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
5341 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
5401 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
5461 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT
5521 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA TCCGGCAAGC
5581 CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC
5641 TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG
5701 ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA
5761 TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA
5821 AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG
5881 CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG
5941 GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG GAGTAGAGGA CCTGAACAAG GTGTTCCCAC
6001 CCGAGGTCGC TGTGTTTGAG CCATCAGAAG CAGAGATCTC CCACACCCAA AAGGCCACtC
6061 TaGTaTGtCT aGCtACAGGC TTCTTCCCTG ACCACGTGGA GCTGAGCTGG TGGGTGAATG
6121 GGAAGGAGGT GCACAGTGGG GTCAGCACGG ACCCGCAGCC aCTtAAaGAa CAGCCaGCtC
6181 TCAATGACTC CAGATACTGt CTaAGCAGtC GaCTtAGaGT CTCGGCtACa TTtTGGCAaA
6241 AtCCtCGaAA CCACTTCCGC TGTCAAGTCC AGTTCTACGG GCTCTCGGAG AATGACGAGT
6301 GGACCCAGGA TAGGGCCAAA CCCGTCACCC AGATCGTCAG CGCCGAGGCC TGGGGTAGAG
6361 CAGACTGTGG CTTTACCTCG GTGTCCTACC AGCAAGGGGT CCTGTCTGCC ACCATCCTCT
6421 ATGAGATCCT GCTAGGGAAG GCCACCCTGT ATGCTGTGCT GGTCAGCGCC CTTGTGTTGA
6481 TGGCCATGGT CAAGAGAAAG GATTTCTGAG ATATCGAGCA TCTTACCGCC ATTTATACCC
6541 ATATTTGTTC TGTTTTTCTT GATTTGGGTA TACATTTAAA TGTTAATAAA ACAAAATGGT
6601 GGGGCAATCA TTTACATTTT TAGGGATATG TAATTACTAG TTCAGGTGTA TTGCCACAAG
6661 ACAAACATGT TAAGAAACTT TCCCGTTATT TACGCTCTGT TCCTGTTAAT CAACCTCTGG
6721 ATTACAAAAT TTGTGAAAGA TTGACTGATA TTCTTAACTA TGTTGCTCCT TTTACGCTGT
6781 GTGGATATGC TGCTTTATAG CCTCTGTATC TAGCTATTGC TTCCCGTACG GCTTTCGTTT
6841 TCTCCTCCTT GTATAAATCC TGGTTGCTGT CTCTTTTAGA GGAGTTGTGG CCCGTTGTCC
6901 GTCAACGTGG CGTGGTGTGC TCTGTGTTTG CTGACGCAAC CCCCACTGGC TGGGGCATTG
6961 CCACCACCTG TCAACTCCTT TCTGGGACTT TCGCTTTCCC CCTCCCGATC GCCACGGCAG
7021 AACTCATCGC CGCCTGCCTT GCCCGCTGCT GGACAGGGGC TAGGTTGCTG GGCACTGATA
7081 ATTCCGTGGT GTTGTCAGTA CTGGTACCTT TAAGACCAAT GACTTACAAG GCAGCTGTAG
7141 ATCTTAGCCA CTTTTTAAAA GAAAAGGGGG GACTGGAAGG GCTAATTCAC TCCCAAAGAA
7201 GACAAGATCT GCTTTTTGCC TGTACTGGGT CTCTCTGGTT AGACCAGATC TGAGCCTGGG
7261 AGCTCTCTGG CTAACTAGGG AACCCACTGC TTAAGCCTCA ATAAAGCTTG CCTTGAGTGC
7321 TTCAATGATC ATAATCAAGC CATATCACAT CTGTAGAGGT TTACTTGCTT TAAAAAACCT
7381 CCACACCTCC CCCTGAACCT GAAACATAAA ATGAATGCAA TTGTTGTTGT TAACTTGTTT
7441 ATTGCAGCTT ATAATGGTTA CAAATAAAGC AATAGCATCA CAAATTTCAC AAATAAAGCA
7501 TTTTTTTCAC TGCATTCTAG TTGTGGTTTG TCCAAACTCA TCAATGTATC TTATCATGTC
7561 TGGATCTGCG TCGACACGAA GAGACGACTG ACTGACTGAC TGGAAAGAGG AAGGGCTGGA

7621 AGAGGAAGGA GCTTGATCCA GATCCCGATC TCGATCCAGA TCCGGATCGC AGCTTGGCGT
7681 AATCATGGTC ATAGCTGTTT CCTGTGTGAA ATTGTTATCC GCTCACAATT CCACACAACA
7741 TACGAGCCGG AAGCATAAAG TGTAAAGCCT GGGGTGCCTA ATGAGTGAGC TAACTCACAT
7801 TAATTGCGTT GCGCTCACTG CCCGCTTTCC AGTCGGGAAA CCTGTCGTGC CAGCTGCATT
7861 AATGAATCGG CCAACGCGCG GGGAGAGGCG GTTTGCGTAT TGGGCGCTCT TCCGCTTCCT
7921 CGCTCACTGA CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA
7981 AGGCGGTAAT ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA
8041 AAGGCCAGCA AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC
8101 TCCGCCCCCC TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA
8161 CAGGACTATA AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC
8221 CGACCCTGCC GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT
8281 CTCATAGCTC ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT
8341 GTGTGCACGA ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG
8401 AGTCCAACCC GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA
8461 GCAGAGCGAG GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT
8521 ACACTAGAAG AACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA
8581 GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT
8641 GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA
8701 CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGATTAT
8761 CAAAAAGGAT CTTCACCTAG ATCCTTTTAA ATTAAAAATG AAGTTTTAAA TCAATCTAAA
8821 GTATATATGA GTAAACTTGG TCTGACAGTT ACCAATGCTT AATCAGTGAG GCACCTATCT
8881 CAGCGATCTG TCTATTTCGT TCATCCATAG TTGCCTGACT CCCCGTCGTG TAGATAACTA
8941 CGATACGGGA GGGCTTACCA TCTGGCCCCA GTGCTGCAAT GATACCGCAG CTTGGGAAAC
9001 CATAAGAGCT GAAGCCAGTT ACCTTCGGAA AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC
9061 AAACCACCGC TGGTAGCGGT GGTTTTTTTG TTTGCAAGCA GCAGATTACG CGCAGAAAAA
9121 AAGGATCTCA AGAAGATCCT TTGATCTTTT CTACGGGGTC TGACGCTCAG TGGAACGAAA
9181 ACTCACGTTA AGGGATTTTG GTCATGAGCT TGCGCCGTCC CGTCAAGTCA GCGTAATGCT
9241 CTGCCAGTGT TACAA

pLRPO V5-TRAC(94-140) T2A PuroR (SEQ ID NO:173)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT
61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT

721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA

3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAggtaag cctatcccta accctctcct cggtctcgat tctacgGGAT
5281 GCGACGTAAA ACTGGTGGAA AAGTCCTTCG AGACTGATAC AAACTTGAAC TTTCAAAACT
5341 TGAGCGTGAT CGGCTTTCGG ATATTGCTGC TCAAGGTGGC CGGTTTCAAT CTGCTGATGA
5401 CACTTAGGCT TTGGTCGTCC GGCAGCGGCG AGGGCAGAGG AAGTCTGCTA ACATGCGGTG
5461 ACGTCGAGGA GAATCCTGGC CCAATGACCG AGTACAAGCC CACGGTGCGC CTCGCCACCC
5521 GCGACGACGT CCCCAGGGCC GTACGCACCC TCGCCGCCGC GTTCGCCGAC TACCCCGCCA
5581 CGCGCCACAC CGTCGATCCG GACCGCCACA TCGAGCGGGT CACCGAGCTG CAAGAACTCT
5641 TCCTCACGCG CGTCGGGCTC GACATCGGCA AGGTGTGGGT CGCGGACGAC GGCGCCGCGG
5701 TGGCGGTCTG GACCACGCCG GAGAGCGTCG AAGCGGGGGC GGTGTTCGCC GAGATCGGCC

5761 CGCGCATGGC CGAGTTGAGC GGTTCCCGGC TGGCCGCGCA GCAACAGATG GAAGGCCTCC
5821 TGGCGCCGCA CCGGCCCAAG GAGCCCGCGT GGTTCCTGGC CACCGTCGGC GTCTCGCCCG
5881 ACCACCAGGG CAAGGGTCTG GGCAGCGCCG TCGTGCTCCC CGGAGTGGAG GCGGCCGAGC
5941 GCGCCGGGGT GCCCGCCTTC CTGGAGACCT CCGCGCCCCG CAACCTCCCC TTCTACGAGC
6001 GGCTCGGCTT CACCGTCACC GCCGACGTCG AGGTGCCCGA AGGACCGCGC ACCTGGTGCA
6061 TGACCCGCAA GCCCGGTGCC TGAGATATCG AGCATCTTAC CGCCATTTAT ACCCATATTT
6121 GTTCTGTTTT TCTTGATTTG GGTATACATT TAAATGTTAA TAAAACAAAA TGGTGGGGCA
6181 ATCATTTACA TTTTTAGGGA TATGTAATTA CTAGTTCAGG TGTATTGCCA CAAGACAAAC
6241 ATGTTAAGAA ACTTTCCCGT TATTTACGCT CTGTTCCTGT TAATCAACCT CTGGATTACA
6301 AAATTTGTGA AAGATTGACT GATATTCTTA ACTATGTTGC TCCTTTTACG CTGTGTGGAT
6361 ATGCTGCTTT ATAGCCTCTG TATCTAGCTA TTGCTTCCCG TACGGCTTTC GTTTTCTCCT
6421 CCTTGTATAA ATCCTGGTTG CTGTCTCTTT TAGAGGAGTT GTGGCCCGTT GTCCGTCAAC
6481 GTGGCGTGGT GTGCTCTGTG TTTGCTGACG CAACCCCCAC TGGCTGGGGC ATTGCCACCA
6541 CCTGTCAACT CCTTTCTGGG ACTTTCGCTT TCCCCCTCCC GATCGCCACG GCAGAACTCA
6601 TCGCCGCCTG CCTTGCCCGC TGCTGGACAG GGGCTAGGTT GCTGGGCACT GATAATTCCG
6661 TGGTGTTGTC AGTACTGGTA CCTTTAAGAC CAATGACTTA CAAGGCAGCT GTAGATCTTA
6721 GCCACTTTTT AAAAGAAAAG GGGGGACTGG AAGGGCTAAT TCACTCCCAA AGAAGACAAG
6781 ATCTGCTTTT TGCCTGTACT GGGTCTCTCT GGTTAGACCA GATCTGAGCC TGGGAGCTCT
6841 CTGGCTAACT AGGGAACCCA CTGCTTAAGC CTCAATAAAG CTTGCCTTGA GTGCTTCAAT
6901 GATCATAATC AAGCCATATC ACATCTGTAG AGGTTTACTT GCTTTAAAAA ACCTCCACAC
6961 CTCCCCCTGA ACCTGAAACA TAAAATGAAT GCAATTGTTG TTGTTAACTT GTTTATTGCA
7021 GCTTATAATG GTTACAAATA AAGCAATAGC ATCACAAATT TCACAAATAA AGCATTTTTT
7081 TCACTGCATT CTAGTTGTGG TTTGTCCAAA CTCATCAATG TATCTTATCA TGTCTGGATC
7141 TGCGTCGACA CGAAGAGACG ACTGACTGAC TGACTGGAAA GAGGAAGGGC TGGAAGAGGA
7201 AGGAGCTTGA TCCAGATCCC GATCTCGATC CAGATCCGGA TCGCAGCTTG GCGTAATCAT
7261 GGTCATAGCT GTTTCCTGTG TGAAATTGTT ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG
7321 CCGGAAGCAT AAAGTGTAAA GCCTGGGGTG CCTAATGAGT GAGCTAACTC ACATTAATTG
7381 CGTTGCGCTC ACTGCCCGCT TTCCAGTCGG GAAACCTGTC GTGCCAGCTG CATTAATGAA
7441 TCGGCCAACG CGCGGGGAGA GGCGGTTTGC GTATTGGGCG CTCTTCCGCT TCCTCGCTCA
7501 CTGACTCGCT GCGCTCGGTC GTTCGGCTGC GGCGAGCGGT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG
7561 TAATACGGTT ATCCACAGAA TCAGGGGATA ACGCAGGAAA GAACATGTGA GCAAAAGGCC
7621 AGCAAAAGGC CAGGAACCGT AAAAAGGCCG CGTTGCTGGC GTTTTTCCAT AGGCTCCGCC
7681 CCCCTGACGA GCATCACAAA AATCGACGCT CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC CCGACAGGAC
7741 TATAAAGATA CCAGGCGTTT CCCCCTGGAA GCTCCCTCGT GCGCTCTCCT GTTCCGACCC
7801 TGCCGCTTAC CGGATACCTG TCCGCCTTTC TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA
7861 GCTCACGCTG TAGGTATCTC AGTTCGGTGT AGGTCGTTCG CTCCAAGCTG GGCTGTGTGC
7921 ACGAACCCCC CGTTCAGCCC GACCGCTGCG CCTTATCCGG TAACTATCGT CTTGAGTCCA
7981 ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG CAGCAGCCAC TGGTAACAGG ATTAGCAGAG
8041 CGAGGTATGT AGGCGGTGCT ACAGAGTTCT TGAAGTGGTG GCCTAACTAC GGCTACACTA
8101 GAAGAACAGT ATTTGGTATC TGCGCTCTGC TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG
8161 GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA CAAACCACCG CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT GTTTGCAAGC
8221 AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC AAGAAGATCC TTTGATCTTT TCTACGGGGT

8281 CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCACGTT AAGGGATTTT GGTCATGAGA TTATCAAAAA
8341 GGATCTTCAC CTAGATCCTT TTAAATTAAA AATGAAGTTT TAAATCAATC TAAAGTATAT
8401 ATGAGTAAAC TTGGTCTGAC AGTTACCAAT GCTTAATCAG TGAGGCACCT ATCTCAGCGA
8461 TCTGTCTATT TCGTTCATCC ATAGTTGCCT GACTCCCCGT CGTGTAGATA ACTACGATAC
8521 GGGAGGGCTT ACCATCTGGC CCCAGTGCTG CAATGATACC GCAGCTTGGG AAACCATAAG
8581 AGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA
8641 CCGCTGGTAG CGGTGGTTTT TTTGTTTGCA AGCAGCAGAT TACGCGCAGA AAAAAAGGAT
8701 CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACTCAC
8761 GTTAAGGGAT TTTGGTCATG AGCTTGCGCC GTCCCGTCAA GTCAGCGTAA TGCTCTGCCA
8821 GTGTTACAA

pLRPO V5-TRAC(7-140) T2A PuroR (SEQ ID NO:174)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT
61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC

1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG

4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAggtaag cctatcccta accctctcct cggtctcgat tctacgGGAG
5281 CTGTGTACCA GCTCAGGGAT TCCAAGAGTT CAGATAAGTC AGTGTGCCTG TTCACCGACT
5341 TTGATAGTCA GACCAATGTC TCACAGTCTA AAGACTCGGA TGTGTACATC ACCGATAAGA
5401 CAGTCCTCGA CATGCGAAGC ATGGATTTTA AGAGTAATTC AGCCGTGGCC TGGTCCAACA
5461 AGTCAGATTT CGCCTGCGCC AACGCCTTCA ATAACTCAAT CATTCCCGAA GATACATTTT
5521 TCCCCTCCCC CGAGTCTTCG TGTGATGTTA AACTTGTGGA GAAATCTTTC GAAACTGATA
5581 CAAACCTCAA TTTCCAGAAC TTGAGCGTCA TAGGATTTAG AATCCTCCTC TTAAAGGTTG
5641 CTGGCTTTAA CTTACTGATG ACACTCCGAC TCTGGAGCTC CGGCAGCGGC GAGGGCAGAG
5701 GAAGTCTGCT AACATGCGGT GACGTCGAGG AGAATCCTGG CCCAATGACC GAGTACAAGC
5761 CCACGGTGCG CCTCGCCACC CGCGACGACG TCCCCAGGGC CGTACGCACC CTCGCCGCCG
5821 CGTTCGCCGA CTACCCCGCC ACGCGCCACA CCGTCGATCC GGACCGCCAC ATCGAGCGGG
5881 TCACCGAGCT GCAAGAACTC TTCCTCACGC GCGTCGGGCT CGACATCGGC AAGGTGTGGG
5941 TCGCGGACGA CGGCGCCGCG GTGGCGGTCT GGACCACGCC GGAGAGCGTC GAAGCGGGGG
6001 CGGTGTTCGC CGAGATCGGC CCGCGCATGG CCGAGTTGAG CGGTTCCCGG CTGGCCGCGC
6061 AGCAACAGAT GGAAGGCCTC CTGGCGCCGC ACCGGCCCAA GGAGCCCGCG TGGTTCCTGG
6121 CCACCGTCGG CGTCTCGCCC GACCACCAGG GCAAGGGTCT GGGCAGCGCC GTCGTGCTCC
6181 CCGGAGTGGA GGCGGCCGAG CGCGCCGGGG TGCCCGCCTT CCTGGAGACC TCCGCGCCCC
6241 GCAACCTCCC CTTCTACGAG CGGCTCGGCT TCACCGTCAC CGCCGACGTC GAGGTGCCCG
6301 AAGGACCGCG CACCTGGTGC ATGACCCGCA AGCCCGGTGC CTGAGATATC GAGCATCTTA
6361 CCGCCATTTA TACCCATATT TGTTCTGTTT TTCTTGATTT GGGTATACAT TTAAATGTTA
6421 ATAAAACAAA ATGGTGGGGC AATCATTTAC ATTTTTAGGG ATATGTAATT ACTAGTTCAG
6481 GTGTATTGCC ACAAGACAAA CATGTTAAGA AACTTTCCCG TTATTTACGC TCTGTTCCTG
6541 TTAATCAACC TCTGGATTAC AAAATTTGTG AAAGATTGAC TGATATTCTT AACTATGTTG
6601 CTCCTTTTAC GCTGTGTGGA TATGCTGCTT TATAGCCTCT GTATCTAGCT ATTGCTTCCC
6661 GTACGGCTTT CGTTTTCTCC TCCTTGTATA AATCCTGGTT GCTGTCTCTT TTAGAGGAGT
6721 TGTGGCCCGT TGTCCGTCAA CGTGGCGTGG TGTGCTCTGT GTTTGCTGAC GCAACCCCCA
6781 CTGGCTGGGG CATTGCCACC ACCTGTCAAC TCCTTTCTGG GACTTTCGCT TTCCCCCTCC

6841 CGATCGCCAC GGCAGAACTC ATCGCCGCCT GCCTTGCCCG CTGCTGGACA GGGGCTAGGT
6901 TGCTGGGCAC TGATAATTCC GTGGTGTTGT CAGTACTGGT ACCTTTAAGA CCAATGACTT
6961 ACAAGGCAGC TGTAGATCTT AGCCACTTTT TAAAAGAAAA GGGGGGACTG GAAGGGCTAA
7021 TTCACTCCCA AAGAAGACAA GATCTGCTTT TTGCCTGTAC TGGGTCTCTC TGGTTAGACC
7081 AGATCTGAGC CTGGGAGCTC TCTGGCTAAC TAGGGAACCC ACTGCTTAAG CCTCAATAAA
7141 GCTTGCCTTG AGTGCTTCAA TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT
7201 TGCTTTAAAA AACCTCCACA CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT
7261 GTTGTTAACT TGTTTATTGC AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT
7321 TTCACAAATA AAGCATTTTT TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT
7381 GTATCTTATC ATGTCTGGAT CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA
7441 AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG
7501 ATCGCAGCTT GGCGTAATCA TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA
7561 CAATTCCACA CAACATACGA GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG
7621 TGAGCTAACT CACATTAATT GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT
7681 CGTGCCAGCT GCATTAATGA ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC
7741 GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG
7801 TATCAGCTCA CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA
7861 AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG
7921 CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA
7981 GGTGGCGAAA CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG
8041 TGCGCTCTCC TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG
8101 GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC
8161 GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG
8221 GTAACTATCG TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA
8281 CTGGTAACAG GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT
8341 GGCCTAACTA CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG
8401 TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG
8461 GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC
8521 CTTTGATCTT TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT
8581 TGGTCATGAG ATTATCAAAA AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT
8641 TTAAATCAAT CTAAAGTATA TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA
8701 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG
8761 TCGTGTAGAT AACTACGATA CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT GCAATGATAC
8821 CGCAGCTTGG GAAACCATAA GAGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT
8881 CTTGATCCGG CAAACAAACC ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA
8941 TTACGCGCAG AAAAAAAGGA TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG
9001 CTCAGTGGAA CGAAAACTCA CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGCTTGCGC CGTCCCGTCA
9061 AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC AGTGTTACAA

pLRPO FMC63 endoL TRBC1(126-177) T2AW trEGFR (SEQ ID NO:175)
1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT
61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA

121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA
2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA

2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG

5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
5281 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
5341 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
5401 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
5461 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT
5521 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA TCCGGCAAGC
5581 CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC
5641 TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG
5701 ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA
5761 TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA
5821 AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG
5881 CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG
5941 GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG GATGGGGTAG AGCAGACTGT GGCTTTACCT
6001 CGGTGTCCTA CCAGCAAGGG GTCCTGTCTG CCACCATCCT CTATGAGATC CTGCTAGGGA
6061 AGGCCACCCT GTATGCTGTG CTGGTCAGCG CCCTTGTGTT GATGGCCATG GTCAAGAGAA
6121 AGGATTTCGG GTCAGGCGAG GGCAGAGGAA GTCTGCTAAC ATGCGGTGAC GTCGAGGAGA
6181 ATCCTGGACC TATGCTTCTC CTGGTGACAA GCCTTCTGCT CTGTGAGTTA CCACACCCAG
6241 CATTCCTCCT GATCCCACGC AAAGTGTGTA ACGGAATAGG TATTGGTGAA TTTAAAGACT
6301 CACTCTCCAT AAATGCTACG AATATTAAAC ACTTCAAAAA CTGCACCTCC ATCAGTGGCG
6361 ATCTCCACAT CCTGCCGGTG GCATTTAGGG GTGACTCCTT CACACATACT CCTCCTCTGG
6421 ATCCACAGGA ACTGGATATT CTGAAAACCG TAAAGGAAAT CACAGGGTTT TTGCTGATTC
6481 AGGCTTGGCC TGAAAACAGG ACGGACCTCC ATGCCTTTGA GAACCTAGAA ATCATACGCG
6541 GCAGGACCAA GCAACATGGT CAGTTTTCTC TTGCAGTCGT CAGCCTGAAC ATAACATCCT
6601 TGGGATTACG CTCCCTCAAG GAGATAAGTG ATGGAGATGT GATAATTTCA GGAAACAAAA
6661 ATTTGTGCTA TGCAAATACA ATAAACTGGA AAAAACTGTT TGGGACCTCC GGTCAGAAAA
6721 CCAAAATTAT AAGCAACAGA GGTGAAAACA GCTGCAAGGC CACAGGCCAG GTCTGCCATG
6781 CCTTGTGCTC CCCCGAGGGC TGCTGGGGCC CGGAGCCCAG GGACTGCGTC TCTTGCCGGA
6841 ATGTCAGCCG AGGCAGGGAA TGCGTGGACA AGTGCAACCT TCTGGAGGGT GAGCCAAGGG
6901 AGTTTGTGGA GAACTCTGAG TGCATACAGT GCCACCCAGA GTGCCTGCCT CAGGCCATGA
6961 ACATCACCTG CACAGGACGG GGACCAGACA ACTGTATCCA GTGTGCCCAC TACATTGACG
7021 GCCCCCACTG CGTCAAGACC TGCCCGGCAG GAGTCATGGG AGAAAACAAC ACCCTGGTCT
7081 GGAAGTACGC AGACGCCGGC CATGTGTGCC ACCTGTGCCA TCCAAACTGC ACCTACGGAT
7141 GCACTGGGCC AGGTCTTGAA GGCTGTCCAA CGAATGGGCC TAAGATCCCG TCCATCGCCA
7201 CTGGGATGGT GGGGGCCCTC CTCTTGCTGC TGGTGGTGGC CCTGGGGATC GGCCTCTTCA
7261 TGTGAGATAT CGAGCATCTT ACCGCCATTT ATACCCATAT TTGTTCTGTT TTTCTTGATT
7321 TGGGTATACA TTTAAATGTT AATAAAACAA AATGGTGGGG CAATCATTTA CATTTTTAGG
7381 GATATGTAAT TACTAGTTCA GGTGTATTGC CACAAGACAA ACATGTTAAG AAACTTTCCC
7441 GTTATTTACG CTCTGTTCCT GTTAATCAAC CTCTGGATTA CAAAATTTGT GAAAGATTGA
7501 CTGATATTCT TAACTATGTT GCTCCTTTTA CGCTGTGTGG ATATGCTGCT TTATAGCCTC
7561 TGTATCTAGC TATTGCTTCC CGTACGGCTT TCGTTTTCTC CTCCTTGTAT AAATCCTGGT
7621 TGCTGTCTCT TTTAGAGGAG TTGTGGCCCG TTGTCCGTCA ACGTGGCGTG GTGTGCTCTG

7681 TGTTTGCTGA CGCAACCCCC ACTGGCTGGG GCATTGCCAC CACCTGTCAA CTCCTTTCTG
7741 GGACTTTCGC TTTCCCCCTC CCGATCGCCA CGGCAGAACT CATCGCCGCC TGCCTTGCCC
7801 GCTGCTGGAC AGGGGCTAGG TTGCTGGGCA CTGATAATTC CGTGGTGTTG TCAGTACTGG
7861 TACCTTTAAG ACCAATGACT TACAAGGCAG CTGTAGATCT TAGCCACTTT TTAAAAGAAA
7921 AGGGGGGACT GGAAGGGCTA ATTCACTCCC AAAGAAGACA AGATCTGCTT TTTGCCTGTA
7981 CTGGGTCTCT CTGGTTAGAC CAGATCTGAG CCTGGGAGCT CTCTGGCTAA CTAGGGAACC
8041 CACTGCTTAA GCCTCAATAA AGCTTGCCTT GAGTGCTTCA ATGATCATAA TCAAGCCATA
8101 TCACATCTGT AGAGGTTTAC TTGCTTTAAA AAACCTCCAC ACCTCCCCCT GAACCTGAAA
8161 CATAAAATGA ATGCAATTGT TGTTGTTAAC TTGTTTATTG CAGCTTATAA TGGTTACAAA
8221 TAAAGCAATA GCATCACAAA TTTCACAAAT AAAGCATTTT TTTCACTGCA TTCTAGTTGT
8281 GGTTTGTCCA AACTCATCAA TGTATCTTAT CATGTCTGGA TCTGCGTCGA CACGAAGAGA
8341 CGACTGACTG ACTGACTGGA AAGAGGAAGG GCTGGAAGAG GAAGGAGCTT GATCCAGATC
8401 CCGATCTCGA TCCAGATCCG GATCGCAGCT TGGCGTAATC ATGGTCATAG CTGTTTCCTG
8461 TGTGAAATTG TTATCCGCTC ACAATTCCAC ACAACATACG AGCCGGAAGC ATAAAGTGTA
8521 AAGCCTGGGG TGCCTAATGA GTGAGCTAAC TCACATTAAT TGCGTTGCGC TCACTGCCCG
8581 CTTTCCAGTC GGGAAACCTG TCGTGCCAGC TGCATTAATG AATCGGCCAA CGCGCGGGGA
8641 GAGGCGGTTT GCGTATTGGG CGCTCTTCCG CTTCCTCGCT CACTGACTCG CTGCGCTCGG
8701 TCGTTCGGCT GCGGCGAGCG GTATCAGCTC ACTCAAAGGC GGTAATACGG TTATCCACAG
8761 AATCAGGGGA TAACGCAGGA AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAGGCCAGGAACC
8821 GTAAAAAGGC CGCGTTGCTG GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG CCCCCCTGAC GAGCATCACA
8881 AAAATCGACG CTCAAGTCAG AGGTGGCGAA ACCCGACAGG ACTATAAAGA TACCAGGCGT
8941 TTCCCCCTGG AAGCTCCCTC GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC CCTGCCGCTT ACCGGATACC
9001 TGTCCGCCTT TCTCCCTTCG GGAAGCGTGG CGCTTTCTCA TAGCTCACGC TGTAGGTATC
9061 TCAGTTCGGT GTAGGTCGTT CGCTCCAAGC TGGGCTGTGT GCACGAACCC CCCGTTCAGC
9121 CCGACCGCTG CGCCTTATCC GGTAACTATC GTCTTGAGTC CAACCCGGTA AGACACGACT
9181 TATCGCCACT GGCAGCAGCC ACTGGTAACA GGATTAGCAG AGCGAGGTAT GTAGGCGGTG
9241 CTACAGAGTT CTTGAAGTGG TGGCCTAACT ACGGCTACAC TAGAAGAACA GTATTTGGTA
9301 TCTGCGCTCT GCTGAAGCCA GTTACCTTCG GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT TGATCCGGCA
9361 AACAAACCAC CGCTGGTAGC GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT ACGCGCAGAA
9421 AAAAAGGATC TCAAGAAGAT CCTTTGATCT TTTCTACGGG GTCTGACGCT CAGTGGAACG
9481 AAAACTCACG TTAAGGGATT TTGGTCATGA GATTATCAAA AAGGATCTTC ACCTAGATCC
9541 TTTTAAATTA AAAATGAAGT TTTAAATCAA TCTAAAGTAT ATATGAGTAA ACTTGGTCTG
9601 ACAGTTACCA ATGCTTAATC AGTGAGGCAC CTATCTCAGC GATCTGTCTA TTTCGTTCAT
9661 CCATAGTTGC CTGACTCCCC GTCGTGTAGA TAACTACGAT ACGGGAGGGC TTACCATCTG
9721 GCCCCAGTGC TGCAATGATA CCGCAGCTTG GGAAACCATA AGAGCTGAAG CCAGTTACCT
9781 TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT AGCGGTGGTT
9841 TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG ATCTCAAGAA GATCCTTTGA
9901 TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACTC ACGTTAAGGG ATTTTGGTCA
9961 TGAGCTTGCG CCGTCCCGTC AAGTCAGCGT AATGCTCTGC CAGTGTTACA A

pLRPO FMC63-TCRbeta1 (37GRK) (SEQ ID NO:176)

1 CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT

61 CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA
121 CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG
181 TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA
241 ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA
301 GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC
361 GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA
421 ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT
481 TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT
541 GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT
601 AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC
661 TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT
721 CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT
781 GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT
841 ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC
901 AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA
961 ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT
1021 TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA
1081 AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA
1141 GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT
1201 TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAGAAAGCGAAAG
1261 GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG
1321 CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA
1381 AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC CATTCAGGCT
1441 GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC AGCTGGCGAA
1501 AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC AGTCACGACG
1561 TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA
1621 ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC
1681 CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC
1741 ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC
1801 CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA
1861 TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG
1921 TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC
1981 CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT
2041 ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG
2101 GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT
2161 TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA
2221 CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA
2281 ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC
2341 CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG
2401 TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT
2461 AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC
2521 GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA

2581 CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA
2641 TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA
2701 CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT
2761 CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC
2821 CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT
2881 GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG
2941 CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG
3001 CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC
3061 ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT
3121 GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC
3181 GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA
3241 CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT
3301 CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT
3361 GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG
3421 TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG
3481 AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA
3541 AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT
3601 TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT
3661 AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC
3721 ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT
3781 ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT
3841 AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT
3901 TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC
3961 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
4021 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
4081 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
4141 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
4201 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
4261 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
4321 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
4381 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
4441 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
4501 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
4561 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
4621 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
4681 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
4741 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
4801 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
4861 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
4921 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
4981 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
5041 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA

5101 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG
5161 CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
5221 TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG
5281 GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT
5341 ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT
5401 CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA
5461 GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT
5521 ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA TCCGGCAAGC
5581 CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC
5641 TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG
5701 ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA
5761 TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA
5821 AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG
5881 CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG
5941 GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG CGGCCGCAGG TGGAGGAGGT TCTGGAGGTG
6001 GAGGTTCAGG TGGAGGTGGT TCACTCGAGC TGGGAGCAGG CCCAGTGGAT TCTGGAGTCA
6061 CACAAACCCC AAAGCACCTG ATCACAGCAA CTGGACAGCG AGTGACGCTG AGATGCTCCC
6121 CTAGGTCTGG AGACCTCTCT GTGTCATGGT ACCAACAGAG CCTGGACCAG GGCCTCCAGT
6181 TCCTCATTCA GTATTATAAT GGAGAAGAGA GAGCAAAAGG AAACATTCTT GAACGATTCT
6241 CCGCACAACA GTTCCCTGAC TTGCACTCTG AACTAAACCT GAGCTCTCTG GAGCTGGGGG
6301 ACTCAGCTTT GTATTTCTGT GCCAGCAGCC CCCGGACAGG CCTGAACACT GAAGCTTTCT
6361 TTGGACAAGG CACCAGACTC ACAGTTGTAG AGGACCTGAA CAAGGTGTTC CCACCCGAGG
6421 TCGCTGTGTT TGAGCCATCA GAAGCAGAGA TCTCCCACAC CCAAAAGGCC ACACTGGTGT
6481 GCCTGGCCAC AGGCTTCTTC CCCGACCACG TGGAGCTGAG CTGGTGGGTG AATGGGAAGG
6541 AGGTGCACAG TGGGGTCAGC ACGGACCCGC AGCCCCTCAA GGAGCAGCCC GCCCTCAATG
6601 ACTCCAGATA CTGCCTGAGC AGCCGCCTGA GGGTCTCGGC CACCTTCTGG CAGAACCCCC
6661 GCAACCACTT CCGCTGTCAA GTCCAGTTCT ACGGGCTCTC GGAGAATGAC GAGTGGACCC
6721 AGGATAGGGC CAAACCCGTC ACCCAGATCG TCAGCGCCGA GGCCTGGGGT AGAGCAGACT
6781 GTGGCTTTAC CTCGGTGTCC TACCAGCAAG GGGTCCTGTC TGCCACCATC CTCTATGAGA
6841 TCCTGCTAGG GAAGGCCACC CTGTATGCTG TGCTGGTCAG CGCCCTTGTG TTGATGGCCA
6901 TGGTCAAGAG AAAGGATTTC TGATAAGATA TCGAGCATCT TACCGCCATT TATACCCATA
6961 TTTGTTCTGT TTTTCTTGAT TTGGGTATAC ATTTAAATGT TAATAAAACA AAATGGTGGG
7021 GCAATCATTT ACATTTTTAG GGATATGTAA TTACTAGTTC AGGTGTATTG CCACAAGACA
7081 AACATGTTAA GAAACTTTCC CGTTATTTAC GCTCTGTTCC TGTTAATCAA CCTCTGGATT
7141 ACAAAATTTG TGAAAGATTG ACTGATATTC TTAACTATGT TGCTCCTTTT ACGCTGTGTG
7201 GATATGCTGC TTTATAGCCT CTGTATCTAG CTATTGCTTC CCGTACGGCT TTCGTTTTCT
7261 CCTCCTTGTA TAAATCCTGG TTGCTGTCTC TTTTAGAGGA GTTGTGGCCC GTTGTCCGTC
7321 AACGTGGCGT GGTGTGCTCT GTGTTTGCTG ACGCAACCCC CACTGGCTGG GGCATTGCCA
7381 CCACCTGTCA ACTCCTTTCT GGGACTTTCG CTTTCCCCCT CCCGATCGCC ACGGCAGAAC
7441 TCATCGCCGC CTGCCTTGCC CGCTGCTGGA CAGGGGCTAG GTTGCTGGGC ACTGATAATT
7501 CCGTGGTGTT GTCAGTACTG GTACCTTTAA GACCAATGAC TTACAAGGCA GCTGTAGATC
7561 TTAGCCACTT TTTAAAAGAA AAGGGGGGAC TGGAAGGGCT AATTCACTCC CAAAGAAGAC

7621 AAGATCTGCT TTTTGCCTGT ACTGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC
7681 TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTTC
7741 AATGATCATA ATCAAGCCAT ATCACATCTG TAGAGGTTTA CTTGCTTTAA AAAACCTCCA
7801 CACCTCCCCC TGAACCTGAA ACATAAAATG AATGCAATTG TTGTTGTTAA CTTGTTTATT
7861 GCAGCTTATA ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTCACAAA TAAAGCATTT
7921 TTTTCACTGC ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACTCATCA ATGTATCTTA TCATGTCTGG
7981 ATCTGCGTCG ACACGAAGAG ACGACTGACT GACTGACTGG AAAGAGGAAG GGCTGGAAGA
8041 GGAAGGAGCT TGATCCAGAT CCCGATCTCG ATCCAGATCC GGATCGCAGC TTGGCGTAAT
8101 CATGGTCATA GCTGTTTCCT GTGTGAAATT GTTATCCGCT CACAATTCCA CACAACATAC
8161 GAGCCGGAAG CATAAAGTGT AAAGCCTGGG GTGCCTAATG AGTGAGCTAA CTCACATTAA
8221 TTGCGTTGCG CTCACTGCCC GCTTTCCAGT CGGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAT
8281 GAATCGGCCA ACGCGCGGGG AGAGGCGGTT TGCGTATTGG GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC
8341 TCACTGACTC GCTGCGCTCG GTCGTTCGGC TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG
8401 CGGTAATACG GTTATCCACA GAATCAGGGG ATAACGCAGG AAAGAACATG TGAGCAAAAG
8461 GCCAGCAAAA GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG CCGCGTTGCT GGCGTTTTTC CATAGGCTCC
8521 GCCCCCCTGA CGAGCATCAC AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCCGACAG
8581 GACTATAAAG ATACCAGGCG TTTCCCCCTG GAAGCTCCCT CGTGCGCTCT CCTGTTCCGA
8641 CCCTGCCGCT TACCGGATAC CTGTCCGCCT TTCTCCCTTC GGGAAGCGTG GCGCTTTCTC
8701 ATAGCTCACG CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG
8761 TGCACGAACC CCCCGTTCAG CCCGACCGCT GCGCCTTATC CGGTAACTAT CGTCTTGAGT
8821 CCAACCCGGT AAGACACGAC TTATCGCCAC TGGCAGCAGC CACTGGTAAC AGGATTAGCA
8881 GAGCGAGGTA TGTAGGCGGT GCTACAGAGT TCTTGAAGTG GTGGCCTAAC TACGGCTACA
8941 CTAGAAGAAC AGTATTTGGT ATCTGCGCTC TGCTGAAGCC AGTTACCTTC GGAAAAAGAG
9001 TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA CCGCTGGTAG CGGTGGTTTT TTTGTTTGCA
9061 AGCAGCAGAT TACGCGCAGA AAAAAAGGAT CTCAAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG
9121 GGTCTGACGC TCAGTGGAAC GAAAACTCAC GTTAAGGGAT TTTGGTCATG AGATTATCAA
9181 AAAGGATCTT CACCTAGATC CTTTTAAATT AAAAATGAAG TTTTAAATCA ATCTAAAGTA
9241 TATATGAGTA AACTTGGTCT GACAGTTACC AATGCTTAAT CAGTGAGGCA CCTATCTCAG
9301 CGATCTGTCT ATTTCGTTCA TCCATAGTTG CCTGACTCCC CGTCGTGTAG ATAACTACGA
9361 TACGGGAGGG CTTACCATCT GGCCCCAGTG CTGCAATGAT ACCGCAGCTT GGGAAACCAT
9421 AAGAGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG CTCTTGATCC GGCAAACAAA
9481 CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA GATTACGCGC AGAAAAAAAG
9541 GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA CGCTCAGTGG AACGAAAACT
9601 CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGCTTGC GCCGTCCCGT CAAGTCAGCG TAATGCTCTG
9661 CCAGTGTTAC AA

pLRPO FMC63-HAP17(1-258) (SEQ ID NO:177)

1 ATATGAGTAA ACTTGGTCTG ACAGTTACCA ATGCTTAATC AGTGAGGCAC CTATCTCAGC
61 GATCTGTCTA TTTCGTTCAT CCATAGTTGC CTGACTCCCC GTCGTGTAGA TAACTACGAT
121 ACGGGAGGGC TTACCATCTG GCCCCAGTGC TGCAATGATA CCGCAGCTTG GGAAACCATA
181 AGAGCTGAAG CCAGTTACCT TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC
241 CACCGCTGGT AGCGGTGGTT TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG

301 ATCTCAAGAA GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACTC
361 ACGTTAAGGG ATTTTGGTCA TGAGCTTGCG CCGTCCCGTC AAGTCAGCGT AATGCTCTGC
421 CAGTGTTACA ACCAATTAAC CAATTCTGAT TAGAAAAACT CATCGAGCAT CAAATGAAAC
481 TGCAATTTAT TCACATCAGG ATTATCAATA CCATATTTTT GAAAAAGCCG TTTCTGTAAT
541 GAAGGAGAAA ACTCACCGAG GCAGTTCCAT AGGATGGCAA GATCCTGGTA TCGGTCTGCG
601 ATTCCGACTC GTCCAACATC AATACAACCT ATTAATTTCC CCTCGTCAAA AATAAGGTTA
661 TCAAGTGAGA AATCACCATG AGTGACGACT GAATCCGGTG AGAATGGCAA AAGTTTATGC
721 ATTTCTTTCC AGACTTGTTC AACAGGCCAG CCATTACGCT CGTCATCAAA ATCACTCGCA
781 TCAACCAAAC CGTTATTCAT TCGTGATTGC GCCTGAGCAA GACGAAATAC GCGATCGCTG
841 TTAAAAGGAC AATTACAAAC AGGAATCGAA TGCAACCGGC GCAGGAACAC TGCCAGCGCA
901 TCAACAATAT TTTCACCTGA ATCAGGATAT TCTTCTAATA CCTGGAATGC TGTTTTTCCG
961 GGGATCGCAG TGGTGAGTAA CCATGCATCA TCAGGAGTAC GGATAAAATG CTTGATGGTC
1021 GGAAGAGGCA TAAATTCCGT CAGCCAGTTT AGTCTGACCA TCTCATCTGT AACATCATTG
1081 GCAACGCTAC CTTTGCCATG TTTCAGAAAC AACTCTGGCG CATCGGGCTT CCCATACAAG
1141 CGATAGATTG TCGCACCTGA TTGCCCGACA TTATCGCGAG CCCATTTATA CCCATATAAA
1201 TCAGCATCCA TGTTGGAATT TAATCGCGGC CTCGACGTTT CCCGTTGAAT ATGGCTCATA
1261 ACACCCCTTG TATTACTGTT TATGTAAGCA GACAGTTTTA TTGTTCATGA TGATATATTT
1321 TTATCTTGTG CAATGTAACA TCAGAGATTT TGAGACACAA CGTGGCTTTC CCCCCCCCCC
1381 CCATGACATT AACCTATAAA AATAGGCGTA TCACGAGGCC AGCTTGGGAA ACCATAAGAC
1441 CGAGATAGAG TTGAGTGTTG TTCCAGTTTG GAACAAGAGT CCACTATTAA AGAACGTGGA
1501 CTCCAACGTC AAAGGGCGAA AAACCGTCTA TCAGGGCGAT GGCCCACTAC GTGAACCATC
1561 ACCCAAATCA AGTTTTTTGG GGTCGAGGTG CCGTAAAGCA CTAAATCGGA ACCCTAAAGG
1621 GAGCCCCCGA TTTAGAGCTT GACGGGGAAA GCCGGCGAAC GTGGCGAGAA AGGAAGGGAA
1681 GAAAGCGAAA GGAGCGGGCG CTAAGGCGCT GGCAAGTGTA GCGGTCACGC TGCGCGTAAC
1741 CACCACACCC GCCGCGCTTA ATGCGCCGCT ACAGGGCGCG TACTATGGTT GCTTTGACGT
1801 ATGCGGTGTG AAATACCGCA CAGATGCGTA AGGAGAAAAT ACCGCATCAG GCGCCATTCG
1861 CCATTCAGGC TGCGCAACTG TTGGGAAGGG CGATCGGTGC GGGCCTCTTC GCTATTACGC
1921 CAGCTGGCGA AAGGGGGATG TGCTGCAAGG CGATTAAGTT GGGTAACGCC AGGGTTTTCC
1981 CAGTCACGAC GTTGTAAAAC GACGGCCAGT GAATTGATCG AGATCGTGAT CCGGATCAAG
2041 ATCCAGATCG AATTGGAGGC TACAGTCAGT GGAGAGGACT TTCACTGACT GACTGACTGC
2101 GTCTCAACCT CCTAGGGGAC ATTGATTATT GACTAGTTAT TAATAGTAAT CAATTACGGG
2161 GTCATTAGTT CATAGCCCAT ATATGGAGTT CCGCGTTACA TAACTTACGG TAAATGGCCC
2221 GCCTGGCTGA CCGCCCAACG ACCCCCGCCC ATTGACGTCA ATAATGACGT ATGTTCCCAT
2281 AGTAACGCCA ATAGGGACTT TCCATTGACG TCAATGGGTG GAGTATTTAC GGTAAACTGC
2341 CCACTTGGCA GTACATCAAG TGTATCATAT GCCAAGTACG CCCCCTATTG ACGTCAATGA
2401 CGGTAAATGG CCCGCCTGGC ATTATGCCCA GTACATGACC TTATGGGACT TTCCTACTTG
2461 GCAGTACATC TACGTATTAG TCATCGCTAT TACCATGGTG ATGCGGTTTT GGCAGTACAT
2521 CAATGGGCGT GGATAGCGGT TTGACTCACG GGGATTTCCA AGTCTCCACC CCATTGACGT
2581 CAATGGGAGT TTGTTTTGGC ACCAAAATCA ACGGGACTTT CCAAAATGTC GTAACAACTC
2641 CGCCCCATTG ACGCAAATGG GCGGTAGGCG TGTACGGTGG GAGGTCTATA TAAGCAGAGC
2701 TCGTTTAGTG AACCGGGTCT CTCTGGTTAG ACCAGATCTG AGCCTGGGAG CTCTCTGGCT
2761 AACTAGGGAA CCCACTGCTT AAGCCTCAAT AAAGCTTGCC TTGAGTGCTC AAAGTAGTGT

2821 GTGCCCGTCT GTTGTGTGAC TCTGGTAACT AGAGATCCCT CAGACCCTTT TAGTCAGTGT
2881 GGAAAATCTC TAGCAGTGGC GCCCGAACAG GGACTTGAAA GCGAAAGTAA AGCCAGAGGA
2941 GATCTCTCGA CGCAGGACTC GGCTTGCTGA AGCGCGCACG GCAAGAGGCG AGGGGCGGCG
3001 ACTGGTGAGT ACGCCAAAAA TTTTGACTAG CGGAGGCTAG AAGGAGAGAG TAGGGTGCGA
3061 GAGCGTCGGT ATTAAGCGGG GGAGAATTAG ATAAATGGGA AAAAATTCGG TTAAGGCCAG
3121 GGGGAAAGAA ACAATATAAA CTAAAACATA TAGTTAGGGC AAGCAGGGAG CTAGAACGAT
3181 TCGCAGTTAA TCCTGGCCTT TTAGAGACAT CAGAAGGCTG TAGACAAATA CTGGGACAGC
3241 TACAACCATC CCTTCAGACA GGATCAGAAG AACTTAGATC ATTATATAAT ACAATAGCAG
3301 TCCTCTATTG TGTGCATCAA AGGATAGATG TAAAAGACAC CAAGGAAGCC TTAGATAAGA
3361 TAGAGGAAGA GCAAAACAAA AGTAAGAAAA AGGCACAGCA AGCGATCTTC AGACCTGGAG
3421 GAGGCAGGAG GCGATATGAG GGACAATTGG AGAAGTGAAT TATATAAATA TAAAGTAGTA
3481 AAAATTGAAC CATTAGGAGT AGCACCCACC AAGGCAAAGA GAAGAGTGGT GCAGAGAGAA
3541 AAAAGAGCAG TGGGAATAGG AGCTTTGTTC CTTGGGTTCT TGGGAGCAGC AGGAAGCACT
3601 ATGGGCGCAG CGTCAATGAC GCTGACGGTA CAGGCCAGAC AATTATTGTC TGATATAGTG
3661 CAGCAGCAGA ACAATTTGCT GAGGGCTATT GAGGCGCAAC AGCATCTGTT GCAACTCACA
3721 GTCTGGGGCA TCAAACAGCT CCAGGCAAGA ATCCTGGCTG TGGAAAGATA CCTAAAGGAT
3781 CAACAGCTCC TGGGGATTTG GGGTTGCTCT GGAAAACTCA TTTGCACCAC TGCTGTGCCT
3841 TGGAATGCTA GTTGGAGTAA TAAATCTCTG GAACAGATTT GGAATAACAT GACCTGGATG
3901 GAGTGGGACA GAGAAATTAA CAATTACACA AGCTTAATAC ACTCCTTAAT TGAAGAATCG
3961 CAAAACCAGC AAGAAAAGAA TGAACAAGAA TTATTGGAAT TAGATAAATG GGCAAGTTTG
4021 TGGAATTGGT TTAACATAAC AAATTGGCTG TGGTATATAA AATTATTCAT AATGATAGTA
4081 GGAGGCTTGG TAGGTTTAAG AATAGTTTTT GCTGTACTTT CTATAGTGAA TAGAGTTAGG
4141 CAGGGATATT CACCATTATC GTTTCAGACC CACCTCCCAA TCCCGAGGGG ACCACGCGTA
4201 CAAATGGCAG TATTCATCCA CAATTTTAAA AGAAAAGGGG GGATTGGGGG GTACAGTGCA
4261 GGGGAAAGAA TAGTAGACAT AATAGCAACA GACATACAAA CTAAAGAATT ACAAAAACAA
4321 ATTACAAAAA TTCAAAATTT TCGGGTTTAT TACAGGGACA GCAGAAATCC ACTTTGGAAA
4381 GCTGAGCATC CGGCTCCGGT GCCCGTCAGT GGGCAGAGCG CACATCGCCC ACAGTCCCCG
4441 AGAAGTTGGG GGGAGGGGTC GGCAATTGAA CCGGTGCCTA GAGAAGGTGG CGCGGGGTAA
4501 ACTGGGAAAG TGATGTCGTG TACTGGCTCC GCCTTTTTCC CGAGGGTGGG GGAGAACCGT
4561 ATATAAGTGC AGTAGTCGCC GTGAACGTTC TTTTTCGCAA CGGGTTTGCC GCCAGAACAC
4621 AGGTAAGTGC CGTGTGTGGT TCCCGCGGGC CTGGCCTCTT TACGGGTTAT GGCCCTTGCG
4681 TGCCTTGAAT TACTTCCACG CCCCTGGCTG CAGTACGTGA TTCTTGATCC CGAGCTTCGG
4741 GTTGGAAGTG GGTGGGAGAG TTCGAGGCCT TGCGCTTAAG GAGCCCCTTC GCCTCGTGCT
4801 TGAGTTGAGG CCTGGCCTGG GCGCTGGGGC CGCCGCGTGC GAATCTGGTG GCACCTTCGC
4861 GCCTGTCTCG CTGCTTTCGA TAAGTCTCTA GCCATTTAAA ATTTTTGATG ACCTGCTGCG
4921 ACGCTTTTTT TCTGGCAAGA TAGTCTTGTA AATGCGGGCC AAGATCTGCA CACTGGTATT
4981 TCGGTTTTTG GGGCCGCGGG CGGCGACGGG GCCCGTGCGT CCCAGCGCAC ATGTTCGGCG
5041 AGGCGGGGCC TGCGAGCGCG GCCACCGAGA ATCGGACGGG GGTAGTCTCA AGCTGGCCGG
5101 CCTGCTCTGG TGCCTGGCCT CGCGCCGCCG TGTATCGCCC CGCCCTGGGC GGCAAGGCTG
5161 GCCCGGTCGG CACCAGTTGC GTGAGCGGAA AGATGGCCGC TTCCCGGCCC TGCTGCAGGG
5221 AGCTCAAAAT GGAGGACGCG GCGCTCGGGA GAGCGGGCGG GTGAGTCACC CACACAAAGG
5281 AAAAGGGCCT TTCCGTCCTC AGCCGTCGCT TCATGTGACT CCACGGAGTA CCGGGCGCCG

5341 TCCAGGCACC TCGATTAGTT CTCGAGCTTT TGGAGTACGT CGTCTTTAGG TTGGGGGGAG
5401 GGGTTTTATG CGATGGAGTT TCCCCACACT GAGTGGGTGG AGACTGAAGT TAGGCCAGCT
5461 TGGCACTTGA TGTAATTCTC CTTGGAATTT GCCCTTTTTG AGTTTGGATC TTGGTTCATT
5521 CTCAAGCCTC AGACAGTGGT TCAAAGTTTT TTTCTTCCAT TTCAGGTGTC GTGAAAACTA
5581 CCCCTCTAGA GCCGCCACCA TGCTTCTCCT GGTGACAAGC CTTCTGCTCT GTGAGTTACC
5641 ACACCCAGCA TTCCTCCTGA TCCCAGACAT CCAGATGACA CAGACTACAT CCTCCCTGTC
5701 TGCCTCTCTG GGAGACAGAG TCACCATCAG TTGCAGGGCA AGTCAGGACA TTAGTAAATA
5761 TTTAAATTGG TATCAGCAGA AACCAGATGG AACTGTTAAA CTCCTGATCT ACCATACATC
5821 AAGATTACAC TCAGGAGTCC CATCAAGGTT CAGTGGCAGT GGGTCTGGAA CAGATTATTC
5881 TCTCACCATT AGCAACCTGG AGCAAGAAGA TATTGCCACT TACTTTTGCC AACAGGGTAA
5941 TACGCTTCCG TACACGTTCG GAGGGGGGAC TAAGTTGGAA ATAACAGGCT CCACCTCTGG
6001 ATCCGGCAAG CCCGGATCTG GCGAGGGATC CACCAAGGGC GAGGTGAAAC TGCAGGAGTC
6061 AGGACCTGGC CTGGTGGCGC CCTCACAGAG CCTGTCCGTC ACATGCACTG TCTCAGGGGT
6121 CTCATTACCC GACTATGGTG TAAGCTGGAT TCGCCAGCCT CCACGAAAGG GTCTGGAGTG
6181 GCTGGGAGTA ATATGGGGTA GTGAAACCAC ATACTATAAT TCAGCTCTCA AATCCAGACT
6241 GACCATCATC AAGGACAACT CCAAGAGCCA AGTTTTCTTA AAAATGAACA GTCTGCAAAC
6301 TGATGACACA GCCATTTACT ACTGTGCCAA ACATTATTAC TACGGTGGTA GCTATGCTAT
6361 GGACTACTGG GGTCAAGGAA CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCGGCCGCAG GTGGAGGAGG
6421 TTCTGGAGGT GGTGGATCAG GTGGTGGAGG ATCTCTAGAA GTGAATGGAG AGAATGTGGA
6481 GCAGCATCCT TCAACCCTGA GTGTCCAGGA GGGAGACAGC GCTGTTATCA AGTGTACTTA
6541 TTCAGACAGT GCCTCAAACT ACTTCCCTTG GTATAAGCAA GAACTTGGAA AAAGACCTCA
6601 GCTTATTATA GACATTCGTT CAAATGTGGG CGAAAAGAAA GACCAACGAA TTGCTGTTAC
6661 ATTGAACAAG ACAGCCAAAC ATTTCTCCCT GCACATCACA GAGACCCAAC CTGAAGACTC
6721 GGCTGTCTAC TTCTGTGCAG CAAGTAGGAA GGACTCTGGG GGTTACCAGA AAGTTACCTT
6781 TGGAACTGGA ACAAAGCTCC AAGTCATCCC AAATATCCAG AACCCTGACC CTGCCGTGTA
6841 CCAGCTGAGA GACTCTAAAT CCAGTGACAA GTCTGTCTGC CTATTCACCG ATTTTGATTC
6901 TCAAACAAAT GTGTCACAAA GTAAGGATTC TGATGTGTAT ATCACAGACA AAACTGTGCT
6961 AGACATGAGG TCTATGGACT TCAAGAGCAA CAGTGCTGTG GCCTGGAGCA ACAAATCTGA
7021 CTTTGCATGT GCAAACGCCT TCAACAACAG CATTATTCCA GAAGACACCT TCTTCCCCAG
7081 CCCAGAAAGT TCCTGTGATG TCAAGCTGGT CGAGAAAAGC TTTGAAACAG ATACGAACCT
7141 AAACTTTCAA AACCTGTCAG TGATTGGGTT CCGAATCCTC CTCCTGAAAG TGGCCGGGTT
7201 TAATCTGCTC ATGACGCTGC GGCTGTGGTC CAGCTGATAA GATATCGAGC ATCTTACCGC
7261 CATTTATACC CATATTTGTT CTGTTTTTCT TGATTTGGGT ATACATTTAA ATGTTAATAA
7321 AACAAAATGG TGGGGCAATC ATTTACATTT TTAGGGATAT GTAATTACTA GTTCAGGTGT
7381 ATTGCCACAA GACAAACATG TTAAGAAACT TTCCCGTTAT TTACGCTCTG TTCCTGTTAA
7441 TCAACCTCTG GATTACAAAA TTTGTGAAAG ATTGACTGAT ATTCTTAACT ATGTTGCTCC
7501 TTTTACGCTG TGTGGATATG CTGCTTTATA GCCTCTGTAT CTAGCTATTG CTTCCCGTAC
7561 GGCTTTCGTT TTCTCCTCCT TGTATAAATC CTGGTTGCTG TCTCTTTTAG AGGAGTTGTG
7621 GCCCGTTGTC CGTCAACGTG GCGTGGTGTG CTCTGTGTTT GCTGACGCAA CCCCCACTGG
7681 CTGGGGCATT GCCACCACCT GTCAACTCCT TTCTGGGACT TTCGCTTTCC CCCTCCCGAT
7741 CGCCACGGCA GAACTCATCG CCGCCTGCCT TGCCCGCTGC TGGACAGGGG CTAGGTTGCT
7801 GGGCACTGAT AATTCCGTGG TGTTGTCAGT ACTGGTACCT TTAAGACCAA TGACTTACAA

7861 GGCAGCTGTA GATCTTAGCC ACTTTTTAAA AGAAAAGGGG GGACTGGAAG GGCTAATTCA
7921 CTCCCAAAGA AGACAAGATC TGCTTTTTGC CTGTACTGGG TCTCTCTGGT TAGACCAGAT
7981 CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG CTTAAGCCTC AATAAAGCTT
8041 GCCTTGAGTG CTTCAATGAT CATAATCAAG CCATATCACA TCTGTAGAGG TTTACTTGCT
8101 TTAAAAAACC TCCACACCTC CCCCTGAACC TGAAACATAA AATGAATGCA ATTGTTGTTG
8161 TTAACTTGTT TATTGCAGCT TATAATGGTT ACAAATAAAG CAATAGCATC ACAAATTTCA
8221 CAAATAAAGC ATTTTTTTCA CTGCATTCTA GTTGTGGTTT GTCCAAACTC ATCAATGTAT
8281 CTTATCATGT CTGGATCTGC GTCGACACGA AGAGACGACT GACTGACTGA CTGGAAAGAG
8341 GAAGGGCTGG AAGAGGAAGG AGCTTGATCC AGATCCCGAT CTCGATCCAG ATCCGGATCG
8401 CAGCTTGGCG TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC CGCTCACAAT
8461 TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT AATGAGTGAG
8521 CTAACTCACA TTAATTGCGT TGCGCTCACT GCCCGCTTTC CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG
8581 CCAGCTGCAT TAATGAATCG GCCAACGCGC GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC
8641 TTCCGCTTCC TCGCTCACTG ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC GAGCGGTATC
8701 AGCTCACTCA AAGGCGGTAA TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG CAGGAAAGAA
8761 CATGTGAGCA AAAGGCCAGC AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCGCGT TGCTGGCGTT
8821 TTTCCATAGG CTCCGCCCCC CTGACGAGCA TCACAAAAAT CGACGCTCAA GTCAGAGGTG
8881 GCGAAACCCG ACAGGACTAT AAAGATACCA GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT CCCTCGTGCG
8941 CTCTCCTGTT CCGACCCTGC CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC CTTCGGGAAG
9001 CGTGGCGCTT TCTCATAGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC
9061 CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT TATCCGGTAA
9121 CTATCGTCTT GAGTCCAACC CGGTAAGACA CGACTTATCG CCACTGGCAG CAGCCACTGG
9181 TAACAGGATT AGCAGAGCGA GGTATGTAGG CGGTGCTACA GAGTTCTTGA AGTGGTGGCC
9241 TAACTACGGC TACACTAGAA GAACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA AGCCAGTTAC
9301 CTTCGGAAAA AGAGTTGGTA GCTCTTGATC CGGCAAACAA ACCACCGCTG GTAGCGGTGG
9361 TTTTTTTGTT TGCAAGCAGC AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG AAGATCCTTT
9421 GATCTTTTCT ACGGGGTCTG ACGCTCAGTG GAACGAAAAC TCACGTTAAG GGATTTTGGT
9481 CATGAGATTA TCAAAAAGGA TCTTCACCTA GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTTAA
9541 ATCAATCTAA AGTAT

pLRPO FMC63-HAP17(35-258) (SEQ ID NO:178)
1 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
61 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA
121 CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT GCAATGATAC CGCAGCTTGG GAAACCATAA
181 GAGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC
241 ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG AAAAAAAGGA
301 TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG CTCAGTGGAA CGAAAACTCA
361 CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGCTTGCGC CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC
421 AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT
481 GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG
541 AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA
601 TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT

661 CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA
721 TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT
781 CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT
841 TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT
901 CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG
961 GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG
1021 GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG
1081 CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC
1141 GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT
1201 CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA
1261 CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT
1321 TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC
1381 CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC
1441 GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC
1501 TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA
1561 CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG
1621 AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG
1681 AAAGCGAAAG GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC
1741 ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA
1801 TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC
1861 CATTCAGGCT GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC
1921 AGCTGGCGAA AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC
1981 AGTCACGACG TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA
2041 TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG
2101 TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG
2161 TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG
2221 CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA
2281 GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC
2341 CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC
2401 GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG
2461 CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC
2521 AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC
2581 AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC
2641 GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT
2701 CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA
2761 ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG
2821 TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG
2881 GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG
2941 ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA
3001 CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG
3061 AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG
3121 GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT

3181 CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT
3241 ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT
3301 CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT
3361 AGAGGAAGAG CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCAGACCTGGAGG
3421 AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA
3481 AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA
3541 AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA
3601 TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC
3661 AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG
3721 TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC
3781 AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT
3841 GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG
3901 AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC
3961 AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT
4021 GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG
4081 GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC
4141 AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC
4201 AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG
4261 GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA
4321 TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG
4381 CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA
4441 GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA
4501 CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA
4561 TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA
4621 GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT
4681 GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG
4741 TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT
4801 GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG
4861 CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA
4921 CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT
4981 CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA
5041 GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC
5101 CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG
5161 CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA
5221 GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA
5281 AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT
5341 CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG
5401 GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT
5461 GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC
5521 TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC
5581 CCCTCTAGAG CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA
5641 CACCCAGCAT TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT

5701 GCCTCTCTGG GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT
5761 TTAAATTGGT ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA
5821 AGATTACACT CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT
5881 CTCACCATTA GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT
5941 ACGCTTCCGT ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA
6001 TCCGGCAAGC CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA
6061 GGACCTGGCC TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC
6121 TCATTACCCG ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG
6181 CTGGGAGTAA TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG
6241 ACCATCATCA AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT
6301 GATGACACAG CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG
6361 GACTACTGGG GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG CGGCCGCAGG TGGAGGAGGT
6421 TCTGGAGGTG GTGGATCAGG TGGTGGAGGA TCTCTAGAAG AAAAGAAAGA CCAACGAATT
6481 GCTGTTACAT TGAACAAGAC AGCCAAACAT TTCTCCCTGC ACATCACAGA GACCCAACCT
6541 GAAGACTCGG CTGTCTACTT CTGTGCAGCA AGTAGGAAGG ACTCTGGGGG TTACCAGAAA
6601 GTTACCTTTG GAACTGGAAC AAAGCTCCAA GTCATCCCAA ATATCCAGAA CCCTGACCCT
6661 GCCGTGTACC AGCTGAGAGA CTCTAAATCC AGTGACAAGT CTGTCTGCCT ATTCACCGAT
6721 TTTGATTCTC AAACAAATGT GTCACAAAGT AAGGATTCTG ATGTGTATAT CACAGACAAA
6781 ACTGTGCTAG ACATGAGGTC TATGGACTTC AAGAGCAACA GTGCTGTGGC CTGGAGCAAC
6841 AAATCTGACT TTGCATGTGC AAACGCCTTC AACAACAGCA TTATTCCAGA AGACACCTTC
6901 TTCCCCAGCC CAGAAAGTTC CTGTGATGTC AAGCTGGTCG AGAAAAGCTT TGAAACAGAT
6961 ACGAACCTAA ACTTTCAAAA CCTGTCAGTG ATTGGGTTCC GAATCCTCCT CCTGAAAGTG
7021 GCCGGGTTTA ATCTGCTCAT GACGCTGCGG CTGTGGTCCA GCTGATAAGA TATCGAGCAT
7081 CTTACCGCCA TTTATACCCA TATTTGTTCT GTTTTTCTTG ATTTGGGTAT ACATTTAAAT
7141 GTTAATAAAA CAAAATGGTG GGGCAATCAT TTACATTTTT AGGGATATGT AATTACTAGT
7201 TCAGGTGTAT TGCCACAAGA CAAACATGTT AAGAAACTTT CCCGTTATTT ACGCTCTGTT
7261 CCTGTTAATC AACCTCTGGA TTACAAAATT TGTGAAAGAT TGACTGATAT TCTTAACTAT
7321 GTTGCTCCTT TTACGCTGTG TGGATATGCT GCTTTATAGC CTCTGTATCT AGCTATTGCT
7381 TCCCGTACGG CTTTCGTTTT CTCCTCCTTG TATAAATCCT GGTTGCTGTC TCTTTTAGAG
7441 GAGTTGTGGC CCGTTGTCCG TCAACGTGGC GTGGTGTGCT CTGTGTTTGC TGACGCAACC
7501 CCCACTGGCT GGGGCATTGC CACCACCTGT CAACTCCTTT CTGGGACTTT CGCTTTCCCC
7561 CTCCCGATCG CCACGGCAGA ACTCATCGCC GCCTGCCTTG CCCGCTGCTG GACAGGGGCT
7621 AGGTTGCTGG GCACTGATAA TTCCGTGGTG TTGTCAGTAC TGGTACCTTT AAGACCAATG
7681 ACTTACAAGG CAGCTGTAGA TCTTAGCCAC TTTTTAAAAG AAAAGGGGGG ACTGGAAGGG
7741 CTAATTCACT CCCAAAGAAG ACAAGATCTG CTTTTTGCCT GTACTGGGTC TCTCTGGTTA
7801 GACCAGATCT GAGCCTGGGA GCTCTCTGGC TAACTAGGGA ACCCACTGCT TAAGCCTCAA
7861 TAAAGCTTGC CTTGAGTGCT TCAATGATCA TAATCAAGCC ATATCACATC TGTAGAGGTT
7921 TACTTGCTTT AAAAAACCTC CACACCTCCC CCTGAACCTG AAACATAAAA TGAATGCAAT
7981 TGTTGTTGTT AACTTGTTTA TTGCAGCTTA TAATGGTTAC AAATAAAGCA ATAGCATCAC
8041 AAATTTCACA AATAAAGCAT TTTTTTCACT GCATTCTAGT TGTGGTTTGT CCAAACTCAT
8101 CAATGTATCT TATCATGTCT GGATCTGCGT CGACACGAAG AGACGACTGA CTGACTGACT
8161 GGAAAGAGGA AGGGCTGGAA GAGGAAGGAG CTTGATCCAG ATCCCGATCT CGATCCAGAT

8221 CCGGATCGCA GCTTGGCGTA ATCATGGTCA TAGCTGTTTC CTGTGTGAAA TTGTTATCCG
8281 CTCACAATTC CACACAACAT ACGAGCCGGA AGCATAAAGT GTAAAGCCTG GGGTGCCTAA
8341 TGAGTGAGCT AACTCACATT AATTGCGTTG CGCTCACTGC CCGCTTTCCA GTCGGGAAAC
8401 CTGTCGTGCC AGCTGCATTA ATGAATCGGC CAACGCGCGG GGAGAGGCGG TTTGCGTATT
8461 GGGCGCTCTT CCGCTTCCTC GCTCACTGAC TCGCTGCGCT CGGTCGTTCG GCTGCGGCGA
8521 GCGGTATCAG CTCACTCAAA GGCGGTAATA CGGTTATCCA CAGAATCAGG GGATAACGCA
8581 GGAAAGAACA TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA ACCGTAAAAA GGCCGCGTTG
8641 CTGGCGTTTT TCCATAGGCT CCGCCCCCCT GACGAGCATC ACAAAAATCG ACGCTCAAGT
8701 CAGAGGTGGC GAAACCCGAC AGGACTATAA AGATACCAGG CGTTTCCCCC TGGAAGCTCC
8761 CTCGTGCGCT CTCCTGTTCC GACCCTGCCG CTTACCGGAT ACCTGTCCGC CTTTCTCCCT
8821 TCGGGAAGCG TGGCGCTTTC TCATAGCTCA CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC GGTGTAGGTC
8881 GTTCGCTCCA AGCTGGGCTG TGTGCACGAA CCCCCCGTTC AGCCCGACCG CTGCGCCTTA
8941 TCCGGTAACT ATCGTCTTGA GTCCAACCCG GTAAGACACG ACTTATCGCC ACTGGCAGCA
9001 GCCACTGGTA ACAGGATTAG CAGAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG
9061 TGGTGGCCTA ACTACGGCTA CACTAGAAGA ACAGTATTTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG
9121 CCAGTTACCT TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT
9181 AGCGGTGGTT TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG ATCTCAAGAA
9241 GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACTC ACGTTAAGGG
9301 ATTTTGGTCA TGAGATTATC AAAAAGGATC TTCACCTAGA TCCTTTTAAA TTAAAAATGA
9361 AGTTTTAAAT CAATCTAAAG TATA

pLRPO FMC63-HAP17(79-258) (SEQ ID NO:179)
1 ATATGAGTAA ACTTGGTCTG ACAGTTACCA ATGCTTAATC AGTGAGGCAC CTATCTCAGC
61 GATCTGTCTA TTTCGTTCAT CCATAGTTGC CTGACTCCCC GTCGTGTAGA TAACTACGAT
121 ACGGGAGGGC TTACCATCTG GCCCCAGTGC TGCAATGATA CCGCAGCTTG GGAAACCATA
181 AGAGCTGAAG CCAGTTACCT TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC
241 CACCGCTGGT AGCGGTGGTT TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG
301 ATCTCAAGAA GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACTC
361 ACGTTAAGGG ATTTTGGTCA TGAGCTTGCG CCGTCCCGTC AAGTCAGCGT AATGCTCTGC
421 CAGTGTTACA ACCAATTAAC CAATTCTGAT TAGAAAAACT CATCGAGCAT CAAATGAAAC
481 TGCAATTTAT TCACATCAGG ATTATCAATA CCATATTTTT GAAAAAGCCG TTTCTGTAAT
541 GAAGGAGAAA ACTCACCGAG GCAGTTCCAT AGGATGGCAA GATCCTGGTA TCGGTCTGCG
601 ATTCCGACTC GTCCAACATC AATACAACCT ATTAATTTCC CCTCGTCAAA AATAAGGTTA
661 TCAAGTGAGA AATCACCATG AGTGACGACT GAATCCGGTG AGAATGGCAA AAGTTTATGC
721 ATTTCTTTCC AGACTTGTTC AACAGGCCAG CCATTACGCT CGTCATCAAA ATCACTCGCA
781 TCAACCAAAC CGTTATTCAT TCGTGATTGC GCCTGAGCAA GACGAAATAC GCGATCGCTG
841 TTAAAAGGAC AATTACAAAC AGGAATCGAA TGCAACCGGC GCAGGAACAC TGCCAGCGCA
901 TCAACAATAT TTTCACCTGA ATCAGGATAT TCTTCTAATA CCTGGAATGC TGTTTTTCCG
961 GGGATCGCAG TGGTGAGTAA CCATGCATCA TCAGGAGTAC GGATAAAATG CTTGATGGTC
1021 GGAAGAGGCA TAAATTCCGT CAGCCAGTTT AGTCTGACCA TCTCATCTGT AACATCATTG
1081 GCAACGCTAC CTTTGCCATG TTTCAGAAAC AACTCTGGCG CATCGGGCTT CCCATACAAG
1141 CGATAGATTG TCGCACCTGA TTGCCCGACA TTATCGCGAG CCCATTTATA CCCATATAAA

1201 TCAGCATCCA TGTTGGAATT TAATCGCGGC CTCGACGTTT CCCGTTGAAT ATGGCTCATA
1261 ACACCCCTTG TATTACTGTT TATGTAAGCA GACAGTTTTA TTGTTCATGA TGATATATTT
1321 TTATCTTGTG CAATGTAACA TCAGAGATTT TGAGACACAA CGTGGCTTTC CCCCCCCCCC
1381 CCATGACATT AACCTATAAA AATAGGCGTA TCACGAGGCC AGCTTGGGAA ACCATAAGAC
1441 CGAGATAGAG TTGAGTGTTG TTCCAGTTTG GAACAAGAGT CCACTATTAA AGAACGTGGA
1501 CTCCAACGTC AAAGGGCGAA AAACCGTCTA TCAGGGCGAT GGCCCACTAC GTGAACCATC
1561 ACCCAAATCA AGTTTTTTGG GGTCGAGGTG CCGTAAAGCA CTAAATCGGA ACCCTAAAGG
1621 GAGCCCCCGA TTTAGAGCTT GACGGGGAAA GCCGGCGAAC GTGGCGAGAA AGGAAGGGAA
1681 GAAAGCGAAA GGAGCGGGCG CTAAGGCGCT GGCAAGTGTA GCGGTCACGC TGCGCGTAAC
1741 CACCACACCC GCCGCGCTTA ATGCGCCGCT ACAGGGCGCG TACTATGGTT GCTTTGACGT
1801 ATGCGGTGTG AAATACCGCA CAGATGCGTA AGGAGAAAAT ACCGCATCAG GCGCCATTCG
1861 CCATTCAGGC TGCGCAACTG TTGGGAAGGG CGATCGGTGC GGGCCTCTTC GCTATTACGC
1921 CAGCTGGCGA AAGGGGGATG TGCTGCAAGG CGATTAAGTT GGGTAACGCC AGGGTTTTCC
1981 CAGTCACGAC GTTGTAAAAC GACGGCCAGT GAATTGATCG AGATCGTGAT CCGGATCAAG
2041 ATCCAGATCG AATTGGAGGC TACAGTCAGT GGAGAGGACT TTCACTGACT GACTGACTGC
2101 GTCTCAACCT CCTAGGGGAC ATTGATTATT GACTAGTTAT TAATAGTAAT CAATTACGGG
2161 GTCATTAGTT CATAGCCCAT ATATGGAGTT CCGCGTTACA TAACTTACGG TAAATGGCCC
2221 GCCTGGCTGA CCGCCCAACG ACCCCCGCCC ATTGACGTCA ATAATGACGT ATGTTCCCAT
2281 AGTAACGCCA ATAGGGACTT TCCATTGACG TCAATGGGTG GAGTATTTAC GGTAAACTGC
2341 CCACTTGGCA GTACATCAAG TGTATCATAT GCCAAGTACG CCCCCTATTG ACGTCAATGA
2401 CGGTAAATGG CCCGCCTGGC ATTATGCCCA GTACATGACC TTATGGGACT TTCCTACTTG
2461 GCAGTACATC TACGTATTAG TCATCGCTAT TACCATGGTG ATGCGGTTTT GGCAGTACAT
2521 CAATGGGCGT GGATAGCGGT TTGACTCACG GGGATTTCCA AGTCTCCACC CCATTGACGT
2581 CAATGGGAGT TTGTTTTGGC ACCAAAATCA ACGGGACTTT CCAAAATGTC GTAACAACTC
2641 CGCCCCATTG ACGCAAATGG GCGGTAGGCG TGTACGGTGG GAGGTCTATA TAAGCAGAGC
2701 TCGTTTAGTG AACCGGGTCT CTCTGGTTAG ACCAGATCTG AGCCTGGGAG CTCTCTGGCT
2761 AACTAGGGAA CCCACTGCTT AAGCCTCAAT AAAGCTTGCC TTGAGTGCTC AAAGTAGTGT
2821 GTGCCCGTCT GTTGTGTGAC TCTGGTAACT AGAGATCCCT CAGACCCTTT TAGTCAGTGT
2881 GGAAAATCTC TAGCAGTGGC GCCCGAACAG GGACTTGAAA GCGAAAGTAA AGCCAGAGGA
2941 GATCTCTCGA CGCAGGACTC GGCTTGCTGA AGCGCGCACG GCAAGAGGCG AGGGGCGGCG
3001 ACTGGTGAGT ACGCCAAAAA TTTTGACTAG CGGAGGCTAG AAGGAGAGAG TAGGGTGCGA
3061 GAGCGTCGGT ATTAAGCGGG GGAGAATTAG ATAAATGGGA AAAAATTCGG TTAAGGCCAG
3121 GGGGAAAGAA ACAATATAAA CTAAAACATA TAGTTAGGGC AAGCAGGGAG CTAGAACGAT
3181 TCGCAGTTAA TCCTGGCCTT TTAGAGACAT CAGAAGGCTG TAGACAAATA CTGGGACAGC
3241 TACAACCATC CCTTCAGACA GGATCAGAAG AACTTAGATC ATTATATAAT ACAATAGCAG
3301 TCCTCTATTG TGTGCATCAA AGGATAGATG TAAAAGACAC CAAGGAAGCC TTAGATAAGA
3361 TAGAGGAAGA GCAAAACAAA AGTAAGAAAA AGGCACAGCA AGCGATCTTC AGACCTGGAG
3421 GAGGCAGGAG GCGATATGAG GGACAATTGG AGAAGTGAAT TATATAAATA TAAAGTAGTA
3481 AAAATTGAAC CATTAGGAGT AGCACCCACC AAGGCAAAGA GAAGAGTGGT GCAGAGAGAA
3541 AAAAGAGCAG TGGGAATAGG AGCTTTGTTC CTTGGGTTCT TGGGAGCAGC AGGAAGCACT
3601 ATGGGCGCAG CGTCAATGAC GCTGACGGTA CAGGCCAGAC AATTATTGTC TGATATAGTG
3661 CAGCAGCAGA ACAATTTGCT GAGGGCTATT GAGGCGCAAC AGCATCTGTT GCAACTCACA

3721 GTCTGGGGCA TCAAACAGCT CCAGGCAAGA ATCCTGGCTG TGGAAAGATA CCTAAAGGAT
3781 CAACAGCTCC TGGGGATTTG GGGTTGCTCT GGAAAACTCA TTTGCACCAC TGCTGTGCCT
3841 TGGAATGCTA GTTGGAGTAA TAAATCTCTG GAACAGATTT GGAATAACAT GACCTGGATG
3901 GAGTGGGACA GAGAAATTAA CAATTACACA AGCTTAATAC ACTCCTTAAT TGAAGAATCG
3961 CAAAACCAGC AAGAAAAGAA TGAACAAGAA TTATTGGAAT TAGATAAATG GGCAAGTTTG
4021 TGGAATTGGT TTAACATAAC AAATTGGCTG TGGTATATAA AATTATTCAT AATGATAGTA
4081 GGAGGCTTGG TAGGTTTAAG AATAGTTTTT GCTGTACTTT CTATAGTGAA TAGAGTTAGG
4141 CAGGGATATT CACCATTATC GTTTCAGACC CACCTCCCAA TCCCGAGGGG ACCACGCGTA
4201 CAAATGGCAG TATTCATCCA CAATTTTAAA AGAAAAGGGG GGATTGGGGG GTACAGTGCA
4261 GGGGAAAGAA TAGTAGACAT AATAGCAACA GACATACAAA CTAAAGAATT ACAAAAACAA
4321 ATTACAAAAA TTCAAAATTT TCGGGTTTAT TACAGGGACA GCAGAAATCC ACTTTGGAAA
4381 GCTGAGCATC CGGCTCCGGT GCCCGTCAGT GGGCAGAGCG CACATCGCCC ACAGTCCCCG
4441 AGAAGTTGGG GGGAGGGGTC GGCAATTGAA CCGGTGCCTA GAGAAGGTGG CGCGGGGTAA
4501 ACTGGGAAAG TGATGTCGTG TACTGGCTCC GCCTTTTTCC CGAGGGTGGG GGAGAACCGT
4561 ATATAAGTGC AGTAGTCGCC GTGAACGTTC TTTTTCGCAA CGGGTTTGCC GCCAGAACAC
4621 AGGTAAGTGC CGTGTGTGGT TCCCGCGGGC CTGGCCTCTT TACGGGTTAT GGCCCTTGCG
4681 TGCCTTGAAT TACTTCCACG CCCCTGGCTG CAGTACGTGA TTCTTGATCC CGAGCTTCGG
4741 GTTGGAAGTG GGTGGGAGAG TTCGAGGCCT TGCGCTTAAG GAGCCCCTTC GCCTCGTGCT
4801 TGAGTTGAGG CCTGGCCTGG GCGCTGGGGC CGCCGCGTGC GAATCTGGTG GCACCTTCGC
4861 GCCTGTCTCG CTGCTTTCGA TAAGTCTCTA GCCATTTAAA ATTTTTGATG ACCTGCTGCG
4921 ACGCTTTTTT TCTGGCAAGA TAGTCTTGTA AATGCGGGCC AAGATCTGCA CACTGGTATT
4981 TCGGTTTTTG GGGCCGCGGG CGGCGACGGG GCCCGTGCGT CCCAGCGCAC ATGTTCGGCG
5041 AGGCGGGGCC TGCGAGCGCG GCCACCGAGA ATCGGACGGG GGTAGTCTCA AGCTGGCCGG
5101 CCTGCTCTGG TGCCTGGCCT CGCGCCGCCG TGTATCGCCC CGCCCTGGGC GGCAAGGCTG
5161 GCCCGGTCGG CACCAGTTGC GTGAGCGGAA AGATGGCCGC TTCCCGGCCC TGCTGCAGGG
5221 AGCTCAAAAT GGAGGACGCG GCGCTCGGGA GAGCGGGCGG GTGAGTCACC CACACAAAGG
5281 AAAAGGGCCT TTCCGTCCTC AGCCGTCGCT TCATGTGACT CCACGGAGTA CCGGGCGCCG
5341 TCCAGGCACC TCGATTAGTT CTCGAGCTTT TGGAGTACGT CGTCTTTAGG TTGGGGGGAG
5401 GGGTTTTATG CGATGGAGTT TCCCCACACT GAGTGGGTGG AGACTGAAGT TAGGCCAGCT
5461 TGGCACTTGA TGTAATTCTC CTTGGAATTT GCCCTTTTTG AGTTTGGATC TTGGTTCATT
5521 CTCAAGCCTC AGACAGTGGT TCAAAGTTTT TTTCTTCCAT TTCAGGTGTC GTGAAAACTA
5581 CCCCTCTAGA GCCGCCACCA TGCTTCTCCT GGTGACAAGC CTTCTGCTCT GTGAGTTACC
5641 ACACCCAGCA TTCCTCCTGA TCCCAGACAT CCAGATGACA CAGACTACAT CCTCCCTGTC
5701 TGCCTCTCTG GGAGACAGAG TCACCATCAG TTGCAGGGCA AGTCAGGACA TTAGTAAATA
5761 TTTAAATTGG TATCAGCAGA AACCAGATGG AACTGTTAAA CTCCTGATCT ACCATACATC
5821 AAGATTACAC TCAGGAGTCC CATCAAGGTT CAGTGGCAGT GGGTCTGGAA CAGATTATTC
5881 TCTCACCATT AGCAACCTGG AGCAAGAAGA TATTGCCACT TACTTTTGCC AACAGGGTAA
5941 TACGCTTCCG TACACGTTCG GAGGGGGGAC TAAGTTGGAA ATAACAGGCT CCACCTCTGG
6001 ATCCGGCAAG CCCGGATCTG GCGAGGGATC CACCAAGGGC GAGGTGAAAC TGCAGGAGTC
6061 AGGACCTGGC CTGGTGGCGC CCTCACAGAG CCTGTCCGTC ACATGCACTG TCTCAGGGGT
6121 CTCATTACCC GACTATGGTG TAAGCTGGAT TCGCCAGCCT CCACGAAAGG GTCTGGAGTG
6181 GCTGGGAGTA ATATGGGGTA GTGAAACCAC ATACTATAAT TCAGCTCTCA AATCCAGACT

6241 GACCATCATC AAGGACAACT CCAAGAGCCA AGTTTTCTTA AAAATGAACA GTCTGCAAAC
6301 TGATGACACA GCCATTTACT ACTGTGCCAA ACATTATTAC TACGGTGGTA GCTATGCTAT
6361 GGACTACTGG GGTCAAGGAA CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCGGCCGCAG GTGGAGGAGG
6421 TTCTGGAGGT GGTGGATCAG GTGGTGGAGG ATCTCTAGAA TACCAGAAAG TTACCTTTGG
6481 AACTGGAACA AAGCTCCAAG TCATCCCAAA TATCCAGAAC CCTGACCCTG CCGTGTACCA
6541 GCTGAGAGAC TCTAAATCCA GTGACAAGTC TGTCTGCCTA TTCACCGATT TTGATTCTCA
6601 AACAAATGTG TCACAAAGTA AGGATTCTGA TGTGTATATC ACAGACAAAA CTGTGCTAGA
6661 CATGAGGTCT ATGGACTTCA AGAGCAACAG TGCTGTGGCC TGGAGCAACA AATCTGACTT
6721 TGCATGTGCA AACGCCTTCA ACAACAGCAT TATTCCAGAA GACACCTTCT TCCCCAGCCC
6781 AGAAAGTTCC TGTGATGTCA AGCTGGTCGA GAAAAGCTTT GAAACAGATA CGAACCTAAA
6841 CTTTCAAAAC CTGTCAGTGA TTGGGTTCCG AATCCTCCTC CTGAAAGTGG CCGGGTTTAA
6901 TCTGCTCATG ACGCTGCGGC TGTGGTCCAG CTGATAAGAT ATCGAGCATC TTACCGCCAT
6961 TTATACCCAT ATTTGTTCTG TTTTTCTTGA TTTGGGTATA CATTTAAATG TTAATAAAAC
7021 AAAATGGTGG GGCAATCATT TACATTTTTA GGGATATGTA ATTACTAGTT CAGGTGTATT
7081 GCCACAAGAC AAACATGTTA AGAAACTTTC CCGTTATTTA CGCTCTGTTC CTGTTAATCA
7141 ACCTCTGGAT TACAAAATTT GTGAAAGATT GACTGATATT CTTAACTATG TTGCTCCTTT
7201 TACGCTGTGT GGATATGCTG CTTTATAGCC TCTGTATCTA GCTATTGCTT CCCGTACGGC
7261 TTTCGTTTTC TCCTCCTTGT ATAAATCCTG GTTGCTGTCT CTTTTAGAGG AGTTGTGGCC
7321 CGTTGTCCGT CAACGTGGCG TGGTGTGCTC TGTGTTTGCT GACGCAACCC CCACTGGCTG
7381 GGGCATTGCC ACCACCTGTC AACTCCTTTC TGGGACTTTC GCTTTCCCCC TCCCGATCGC
7441 CACGGCAGAA CTCATCGCCG CCTGCCTTGC CCGCTGCTGG ACAGGGGCTA GGTTGCTGGG
7501 CACTGATAAT TCCGTGGTGT TGTCAGTACT GGTACCTTTA AGACCAATGA CTTACAAGGC
7561 AGCTGTAGAT CTTAGCCACT TTTTAAAAGA AAAGGGGGGA CTGGAAGGGC TAATTCACTC
7621 CCAAAGAAGA CAAGATCTGC TTTTTGCCTG TACTGGGTCT CTCTGGTTAG ACCAGATCTG
7681 AGCCTGGGAG CTCTCTGGCT AACTAGGGAA CCCACTGCTT AAGCCTCAAT AAAGCTTGCC
7741 TTGAGTGCTT CAATGATCAT AATCAAGCCA TATCACATCT GTAGAGGTTT ACTTGCTTTA
7801 AAAAACCTCC ACACCTCCCC CTGAACCTGA AACATAAAAT GAATGCAATT GTTGTTGTTA
7861 ACTTGTTTAT TGCAGCTTAT AATGGTTACA AATAAAGCAA TAGCATCACA AATTTCACAA
7921 ATAAAGCATT TTTTTCACTG CATTCTAGTT GTGGTTTGTC CAAACTCATC AATGTATCTT
7981 ATCATGTCTG GATCTGCGTC GACACGAAGA GACGACTGAC TGACTGACTG GAAAGAGGAA
8041 GGGCTGGAAG AGGAAGGAGC TTGATCCAGA TCCCGATCTC GATCCAGATC CGGATCGCAG
8101 CTTGGCGTAA TCATGGTCAT AGCTGTTTCC TGTGTGAAAT TGTTATCCGC TCACAATTCC
8161 ACACAACATA CGAGCCGGAA GCATAAAGTG TAAAGCCTGG GGTGCCTAAT GAGTGAGCTA
8221 ACTCACATTA ATTGCGTTGC GCTCACTGCC CGCTTTCCAG TCGGGAAACC TGTCGTGCCA
8281 GCTGCATTAA TGAATCGGCC AACGCGCGGG GAGAGGCGGT TTGCGTATTG GGCGCTCTTC
8341 CGCTTCCTCG CTCACTGACT CGCTGCGCTC GGTCGTTCGG CTGCGGCGAG CGGTATCAGC
8401 TCACTCAAAG GCGGTAATAC GGTTATCCAC AGAATCAGGG GATAACGCAG GAAAGAACAT
8461 GTGAGCAAAA GGCCAGCAAA AGGCCAGGAA CCGTAAAAAG GCCGCGTTGC TGGCGTTTTT
8521 CCATAGGCTC CGCCCCCCTG ACGAGCATCA CAAAAATCGA CGCTCAAGTC AGAGGTGGCG
8581 AAACCCGACA GGACTATAAA GATACCAGGC GTTTCCCCCT GGAAGCTCCC TCGTGCGCTC
8641 TCCTGTTCCG ACCCTGCCGC TTACCGGATA CCTGTCCGCC TTTCTCCCTT CGGGAAGCGT
8701 GGCGCTTTCT CATAGCTCAC GCTGTAGGTA TCTCAGTTCG GTGTAGGTCG TTCGCTCCAA

8761 GCTGGGCTGT GTGCACGAAC CCCCCGTTCA GCCCGACCGC TGCGCCTTAT CCGGTAACTA
8821 TCGTCTTGAG TCCAACCCGG TAAGACACGA CTTATCGCCA CTGGCAGCAG CCACTGGTAA
8881 CAGGATTAGC AGAGCGAGGT ATGTAGGCGG TGCTACAGAG TTCTTGAAGT GGTGGCCTAA
8941 CTACGGCTAC ACTAGAAGAA CAGTATTTGG TATCTGCGCT CTGCTGAAGC CAGTTACCTT
9001 CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT
9061 TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG AAAAAAAGGA TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT
9121 CTTTTCTACG GGGTCTGACG CTCAGTGGAA CGAAAACTCA CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT
9181 GAGATTATCA AAAAGGATCT TCACCTAGAT CCTTTTAAAT TAAAAATGAA GTTTTAAATC
9241 AATCTAAAGT AT

pLRPC FMC63-TCRbeta1 (устойчивый к CRISPR) (SEQ ID NO:180)

1 AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC
61 CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG
121 TAAACTGGGA AAGTGATGTC GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC
181 CGTATATAAG TGCAGTAGTC GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA
241 CACAGGTAAG TGCCGTGTGT GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT
301 GCGTGCCTTG AATTACTTCC ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT
361 CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT
421 GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT
481 CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT
541 GCGACGCTTT TTTTCTGGCA AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT
601 ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG
661 GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC
721 CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG
781 CTGGCCCGGT CGGCACCAGT TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA
841 GGGAGCTCAA AATGGAGGAC GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA
901 AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG
961 CCGTCCAGGC ACCTCGATTA GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG
1021 GAGGGGTTTT ATGCGATGGA GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA
1081 GCTTGGCACT TGATGTAATT CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC
1141 ATTCTCAAGC CTCAGACAGT GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA
1201 CTACCCCTCT AGAGCCGCCA CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT
1261 ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT
1321 GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA
1381 ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC
1441 ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA
1501 TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG
1561 TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC
1621 TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA
1681 GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG
1741 GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA
1801 GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG

1861 ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA
1921 AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC
1981 TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT CACCGTCTCC TCAGCGGCCG CAGGTGGAGG
2041 AGGTTCTGGA GGTGGAGGTT CAGGTGGAGG TGGTTCACTC GAGCTGGGAG CAGGCCCAGT
2101 GGATTCTGGA GTCACACAAA CCCCAAAGCA CCTGATCACA GCAACTGGAC AGCGAGTGAC
2161 GCTGAGATGC TCCCCTAGGT CTGGAGACCT CTCTGTGTCA TGGTACCAAC AGAGCCTGGA
2221 CCAGGGCCTC CAGTTCCTCA TTCAGTATTA TAATGGAGAA GAGAGAGCAA AAGGAAACAT
2281 TCTTGAACGA TTCTCCGCAC AACAGTTCCC TGACTTGCAC TCTGAACTAA ACCTGAGCTC
2341 TCTGGAGCTG GGGGACTCAG CTTTGTATTT CTGTGCCAGC AGCCCCCGGA CAGGCCTGAA
2401 CACTGAAGCT TTCTTTGGAC AAGGCACCAG ACTCACAGTT GTAGAGGACC TGAACAAGGT
2461 GTTCCCACCC GAGGTCGCTG TGTTTGAGCC ATCAGAAGCA GAGATCTCCC ACACCCAAAA
2521 GGCCACgCTa GTaTGtCTaG CtACAGGCTT CTTCCCCGAC CACGTGGAGC TGAGCTGGTG
2581 GGTGAATGGG AAGGAGGTGC ACAGTGGGGT CAGCACGGAC CCGCAGCCCC TCAAGGAGCA
2641 GCCCGCCCTC AATGACTCCA GATACTGCCT GAGCAGCCGC CTGAGGGTCT CGGCCACCTT
2701 CTGGCAGAAC CCCCGCAACC ACTTCCGCTG TCAAGTCCAG TTCTACGGGC TCTCGGAGAA
2761 TGACGAGTGG ACCCAGGATA GGGCCAAACC CGTCACCCAG ATCGTCAGCG CCGAGGCCTG
2821 GGGTAGAGCA GACTGTGGCT TTACCTCGGT GTCCTACCAG CAAGGGGTCC TGTCTGCCAC
2881 CATCCTCTAT GAGATCCTGC TAGGGAAGGC CACCCTGTAT GCTGTGCTGG TCAGCGCCCT
2941 TGTGTTGATG GCCATGGTCA AGAGAAAGGA TTTCTGATAA GATATCGAGC ATCTTACCGC
3001 CATTTATACC CATATTTGTT CTGTTTTTCT TGATTTGGGT ATACATTTAA ATGTTAATAA
3061 AACAAAATGG TGGGGCAATC ATTTACATTT TTAGGGATAT GTAATTACTA GTTCAGGTGT
3121 ATTGCCACAA GACAAACATG TTAAGAAACT TTCCCGTTAT TTACGCTCTG TTCCTGTTAA
3181 TCAACCTCTG GATTACAAAA TTTGTGAAAG ATTGACTGAT ATTCTTAACT ATGTTGCTCC
3241 TTTTACGCTG TGTGGATATG CTGCTTTATA GCCTCTGTAT CTAGCTATTG CTTCCCGTAC
3301 GGCTTTCGTT TTCTCCTCCT TGTATAAATC CTGGTTGCTG TCTCTTTTAG AGGAGTTGTG
3361 GCCCGTTGTC CGTCAACGTG GCGTGGTGTG CTCTGTGTTT GCTGACGCAA CCCCCACTGG
3421 CTGGGGCATT GCCACCACCT GTCAACTCCT TTCTGGGACT TTCGCTTTCC CCCTCCCGAT
3481 CGCCACGGCA GAACTCATCG CCGCCTGCCT TGCCCGCTGC TGGACAGGGG CTAGGTTGCT
3541 GGGCACTGAT AATTCCGTGG TGTTGTCAGT ACTGGTACCT TTAAGACCAA TGACTTACAA
3601 GGCAGCTGTA GATCTTAGCC ACTTTTTAAA AGAAAAGGGG GGACTGGAAG GGCTAATTCA
3661 CTCCCAAAGA AGACAAGATC TGCTTTTTGC CTGTACTGGG TCTCTCTGGT TAGACCAGAT
3721 CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG CTTAAGCCTC AATAAAGCTT
3781 GCCTTGAGTG CTTCAATGAT CATAATCAAG CCATATCACA TCTGTAGAGG TTTACTTGCT
3841 TTAAAAAACC TCCACACCTC CCCCTGAACC TGAAACATAA AATGAATGCA ATTGTTGTTG
3901 TTAACTTGTT TATTGCAGCT TATAATGGTT ACAAATAAAG CAATAGCATC ACAAATTTCA
3961 CAAATAAAGC ATTTTTTTCA CTGCATTCTA GTTGTGGTTT GTCCAAACTC ATCAATGTAT
4021 CTTATCATGT CTGGATCTGC GTCGACACGA AGAGACGACT GACTGACTGA CTGGAAAGAG
4081 GAAGGGCTGG AAGAGGAAGG AGCTTGATCC AGATCCCGAT CTCGATCCAG ATCCGGATCG
4141 CAGCTTGGCG TAATCATGGT CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC CGCTCACAAT
4201 TCCACACAAC ATACGAGCCG GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT AATGAGTGAG
4261 CTAACTCACA TTAATTGCGT TGCGCTCACT GCCCGCTTTC CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG
4321 CCAGCTGCAT TAATGAATCG GCCAACGCGC GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC

4381 TTCCGCTTCC TCGCTCACTG ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC GAGCGGTATC
4441 AGCTCACTCA AAGGCGGTAA TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG CAGGAAAGAA
4501 CATGTGAGCA AAAGGCCAGC AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCGCGT TGCTGGCGTT
4561 TTTCCATAGG CTCCGCCCCC CTGACGAGCA TCACAAAAAT CGACGCTCAA GTCAGAGGTG
4621 GCGAAACCCG ACAGGACTAT AAAGATACCA GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT CCCTCGTGCG
4681 CTCTCCTGTT CCGACCCTGC CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC CTTCGGGAAG
4741 CGTGGCGCTT TCTCATAGCT CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC
4801 CAAGCTGGGC TGTGTGCACG AACCCCCCCG GTAAGACACG ACTTATCGCC ACTGGCAGCA
4861 GCCACTGGTA ACAGGATTAG CAGAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG
4921 TGGTGGCCTA ACTACGGCTA CACTAGAAGA ACAGTATTTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG
4981 CCAGTTACCT TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC CACCGCTGGT
5041 AGCGGTGGTT TTTTTGTTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAAGG ATCTCAAGAA
5101 GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC GCTCAGTGGA ACGAAAACTC ACGTTAAGGG
5161 ATTTTGGTCA TGAGATTATC AAAAAGGATC TTCACCTAGA TCCTTTTAAA TTAAAAATGA
5221 AGTTTTAAAT CAATCTAAAG TATATATGAG TAAACTTGGT CTGACAGTTA CCAATGCTTA
5281 ATCAGTGAGG CACCTATCTC AGCGATCTGT CTATTTCGTT CATCCATAGT TGCCTGACTC
5341 CCCGTCGTTG CTAGGTTACT GTCATGAGCG GATACATATT TGAATGTATT TAGAAAAATA
5401 AACAAAAGAG TTTGTAGAAA CGCAAAAAGG CCATCCGTCA GGATGGCCTT CTGCTTAATT
5461 TGATCGGTGG CAGTTTATGG CGGGCGTCCT GCCCGCCACC CTCCGGGCCG TTGCTTCGCA
5521 ACGTTCAAAT CCGCTCCCGG CGGATTTGTC CTACTCAGGA GAGCGTTCAC CGACAAACAA
5581 CAGATAAAAC GAAAGGCCCA GTCTTTCGAC TGAGCCTTTC GTTTTATTTG ATGCCTGGCA
5641 GTTCCCTACT CTCGCATGGG TTGCGGCCGC CCGGGCCGTC GACCAATTCT CATGTTTGAC
5701 AGCTTATCAT CGAATTTCTG CCATTCATCC GCTTATTATC ACTTATTCAG GCGTAGCAAC
5761 CAGGCGTTTA AGGGCACCAA TAACTGCCTT AAAAAAATTA CGCCCCGCCC TGCCACTCAT
5821 CGCAGTACTG TTGTAATTCA TTAAGCATTC TGCCGACATG GAAGCCATCA CAAACGGCAT
5881 GATGAACCTG AATCGCCAGC GGCATCAGCA CCTTGTCGCC TTGCGTATAA TATTTGCCCA
5941 TGGTGAAAAC GGGGGCGAAG AAGTTGTCCA TATTGGCCAC GTTTAAATCA AAACTGGTGA
6001 AACTCACCCA GGGATTGGCT GAGACGAAAA ACATATTCTC AATAAACCCT TTAGGGAAAT
6061 AGGCCAGGTT TTCACCGTAA CACGCCACAT CTTGCGAATA TATGTGTAGA AACTGCCGGA
6121 AATCGTCGTG GTATTCACTC CAGAGCGATG AAAACGTTTC AGTTTGCTCA TGGAAAACGG
6181 TGTAACAAGG GTGAACACTA TCCCATATCA CCAGCTCACC GTCTTTCATT GCCATACGAA
6241 ATTCCGGATG AGCATTCATC AGGCGGGCAA GAATGTGAAT AAAGGCCGGA TAAAACTTGT
6301 GCTTATTTTT CTTTACGGTC TTTAAAAAGG CCGTAATATC CAGCTGAACG GTCTGGTTAT
6361 AGGTACATTG AGCAACTGAC TGAAATGCCT CAAAATGTTC TTTACGATGC CATTGGGATA
6421 TATCAACGGT GGTATATCCA GTGATTTTTT TCTCCATTTT AGCTTCCTTA GCTCCTGAAA
6481 ATCTCGATAA CTCAAAAAAT ACGCCCGGTA GTGATCTTAT TTCATTATGG TGAAAGTTGG
6541 AACCTCTTAC GTGCCGATCA ACGTCTCATT TTCGCCAAAA GTGACATTAA CCTATAAAAA
6601 TAGGCGTATC ACGAGGCCAG CTTGGGAAAC CATAAGACCG AGATAGAGTT GAGTGTTGTT
6661 CCAGTTTGGA ACAAGAGTCC ACTATTAAAG AACGTGGACT CCAACGTCAA AGGGCGAAAA
6721 ACCGTCTATC AGGGCGATGG CCCACTACGT GAACCATCAC CCAAATCAAG TTTTTTGGGG
6781 TCGAGGTGCC GTAAAGCACT AAATCGGAAC CCTAAAGGGA GCCCCCGATT TAGAGCTTGA
6841 CGGGGAAAGC CGGCGAACGT GGCGAGAAAG GAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCT

6901 AAGGCGCTGG CAAGTGTAGC GGTCACGCTG CGCGTAACCA CCACACCCGC CGCGCTTAAT
6961 GCGCCGCTAC AGGGCGCGTA CTATGGTTGC TTTGACGTAT GCGGTGTGAA ATACCGCACA
7021 GATGCGTAAG GAGAAAATAC CGCATCAGGC GCCATTCGCC ATTCAGGCTG CGCAACTGTT
7081 GGGAAGGGCG ATCGGTGCGG GCCTCTTCGC TATTACGCCA GCTGGCGAAA GGGGGATGTG
7141 CTGCAAGGCG ATTAAGTTGG GTAACGCCAG GGTTTTCCCA GTCACGACGT TGTAAAACGA
7201 CGGCCAGTGA ATTGATCGAG ATCGTGATCC GGATCAAGAT CCAGATCGAA TTGGAGGCTA
7261 CAGTCAGTGG AGAGGACTTT CACTGACTGA CTGACTGCGT CTCAACCTCC TAGGGGACAT
7321 TGATTATTGA CTAGTTATTA ATAGTAATCA ATTACGGGGT CATTAGTTCA TAGCCCATAT
7381 ATGGAGTTCC GCGTTACATA ACTTACGGTA AATGGCCCGC CTGGCTGACC GCCCAACGAC
7441 CCCCGCCCAT TGACGTCAAT AATGACGTAT GTTCCCATAG TAACGCCAAT AGGGACTTTC
7501 CATTGACGTC AATGGGTGGA GTATTTACGG TAAACTGCCC ACTTGGCAGT ACATCAAGTG
7561 TATCATATGC CAAGTACGCC CCCTATTGAC GTCAATGACG GTAAATGGCC CGCCTGGCAT
7621 TATGCCCAGT ACATGACCTT ATGGGACTTT CCTACTTGGC AGTACATCTA CGTATTAGTC
7681 ATCGCTATTA CCATGGTGAT GCGGTTTTGG CAGTACATCA ATGGGCGTGG ATAGCGGTTT
7741 GACTCACGGG GATTTCCAAG TCTCCACCCC ATTGACGTCA ATGGGAGTTT GTTTTGGCAC
7801 CAAAATCAAC GGGACTTTCC AAAATGTCGT AACAACTCCG CCCCATTGAC GCAAATGGGC
7861 GGTAGGCGTG TACGGTGGGA GGTCTATATA AGCAGAGCTC GTTTAGTGAA CCGGGTCTCT
7921 CTGGTTAGAC CAGATCTGAG CCTGGGAGCT CTCTGGCTAA CTAGGGAACC CACTGCTTAA
7981 GCCTCAATAA AGCTTGCCTT GAGTGCTCAA AGTAGTGTGT GCCCGTCTGT TGTGTGACTC
8041 TGGTAACTAG AGATCCCTCA GACCCTTTTA GTCAGTGTGG AAAATCTCTA GCAGTGGCGC
8101 CCGAACAGGG ACTTGAAAGC GAAAGTAAAG CCAGAGGAGA TCTCTCGACG CAGGACTCGG
8161 CTTGCTGAAG CGCGCACGGC AAGAGGCGAG GGGCGGCGAC TGGTGAGTAC GCCAAAAATT
8221 TTGACTAGCG GAGGCTAGAA GGAGAGAGTA GGGTGCGAGA GCGTCGGTAT TAAGCGGGGG
8281 AGAATTAGAT AAATGGGAAA AAATTCGGTT AAGGCCAGGG GGAAAGAAAC AATATAAACT
8341 AAAACATATA GTTAGGGCAA GCAGGGAGCT AGAACGATTC GCAGTTAATC CTGGCCTTTT
8401 AGAGACATCA GAAGGCTGTA GACAAATACT GGGACAGCTA CAACCATCCC TTCAGACAGG
8461 ATCAGAAGAA CTTAGATCAT TATATAATAC AATAGCAGTC CTCTATTGTG TGCATCAAAG
8521 GATAGATGTA AAAGACACCA AGGAAGCCTT AGATAAGATA GAGGAAGAGC AAAACAAAAG
8581 TAAGAAAAAG GCACAGCAAG CGATCTTCAG ACCTGGAGGA GGCAGGAGGC GATATGAGGG
8641 ACAATTGGAG AAGTGAATTA TATAAATATA AAGTAGTAAA AATTGAACCA TTAGGAGTAG
8701 CACCCACCAA GGCAAAGAGA AGAGTGGTGC AGAGAGAAAA AAGAGCAGTGGGAATAGGAG
8761 CTTTGTTCCT TGGGTTCTTG GGAGCAGCAG GAAGCACTAT GGGCGCAGCG TCAATGACGC
8821 TGACGGTACA GGCCAGACAA TTATTGTCTG ATATAGTGCA GCAGCAGAAC AATTTGCTGA
8881 GGGCTATTGA GGCGCAACAG CATCTGTTGC AACTCACAGT CTGGGGCATC AAACAGCTCC
8941 AGGCAAGAAT CCTGGCTGTG GAAAGATACC TAAAGGATCA ACAGCTCCTG GGGATTTGGG
9001 GTTGCTCTGG AAAACTCATT TGCACCACTG CTGTGCCTTG GAATGCTAGT TGGAGTAATA
9061 AATCTCTGGA ACAGATTTGG AATAACATGA CCTGGATGGA GTGGGACAGA GAAATTAACA
9121 ATTACACAAG CTTAATACAC TCCTTAATTG AAGAATCGCA AAACCAGCAA GAAAAGAATG
9181 AACAAGAATT ATTGGAATTA GATAAATGGG CAAGTTTGTG GAATTGGTTT AACATAACAA
9241 ATTGGCTGTG GTATATAAAA TTATTCATAA TGATAGTAGG AGGCTTGGTA GGTTTAAGAA
9301 TAGTTTTTGC TGTACTTTCT ATAGTGAATA GAGTTAGGCA GGGATATTCA CCATTATCGT
9361 TTCAGACCCA CCTCCCAATC CCGAGGGGAC CACGCGTACA AATGGCAGTA TTCATCCACA

9421 ATTTTAAAAG AAAAGGGGGG ATTGGGGGGT ACAGTGCAGG GGAAAGAATA GTAGACATAA
9481 TAGCAACAGA CATACAAACT AAAGAATTAC AAAAACAAAT TACAAAAATT CAAAATTTTC
9541 GGGTTTATTA CAGGGACAGC AGAAATCCAC TTTGG

pLRPO FMC63 TRDC T2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:181)
1 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
61 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTGTAGAT AACTACGATA
121 CGGGAGGGCT TACCATCTGG CCCCAGTGCT GCAATGATAC CGCAGCTTGG GAAACCATAA
181 GAGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC
241 ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA TTACGCGCAG AAAAAAAGGA
301 TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG CTCAGTGGAA CGAAAACTCA
361 CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGCTTGCGC CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC
421 AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT
481 GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG
541 AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA
601 TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT
661 CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA
721 TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT
781 CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT
841 TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT
901 CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG
961 GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG
1021 GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG
1081 CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC
1141 GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT
1201 CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA
1261 CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT
1321 TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC
1381 CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC
1441 GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC
1501 TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA
1561 CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG
1621 AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG
1681 AAAGCGAAAG GAGCGGGCGC TAAGGCGCTG GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC
1741 ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA
1801 TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA CCGCATCAGG CGCCATTCGC
1861 CATTCAGGCT GCGCAACTGT TGGGAAGGGC GATCGGTGCG GGCCTCTTCG CTATTACGCC
1921 AGCTGGCGAA AGGGGGATGT GCTGCAAGGC GATTAAGTTG GGTAACGCCA GGGTTTTCCC
1981 AGTCACGACG TTGTAAAACG ACGGCCAGTG AATTGATCGA GATCGTGATC CGGATCAAGA
2041 TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG
2101 TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG
2161 TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG

2221 CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA
2281 GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC
2341 CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC
2401 GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG
2461 CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC
2521 AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC
2581 AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC
2641 GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT
2701 CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA
2761 ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG
2821 TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG
2881 GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG
2941 ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA
3001 CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG
3061 AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG
3121 GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT
3181 CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT
3241 ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT
3301 CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT
3361 AGAGGAAGAG CAAAACAAAA GTAAGAAAAA GGCACAGCAA GCGATCTTCAGACCTGGAGG
3421 AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA
3481 AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA
3541 AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA
3601 TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC
3661 AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG
3721 TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC
3781 AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT
3841 GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG
3901 AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC
3961 AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT
4021 GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG
4081 GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC
4141 AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC
4201 AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG
4261 GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA
4321 TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG
4381 CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA
4441 GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA
4501 CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA
4561 TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA
4621 GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT
4681 GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG

4741 TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT
4801 GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG
4861 CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA
4921 CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT
4981 CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA
5041 GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC
5101 CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG
5161 CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA
5221 GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA
5281 AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT
5341 CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG
5401 GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT
5461 GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC
5521 TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC
5581 CCCTCTAGAG CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA
5641 CACCCAGCAT TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC AGACTACATC CTCCCTGTCT
5701 GCCTCTCTGG GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA GTCAGGACAT TAGTAAATAT
5761 TTAAATTGGT ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC TCCTGATCTA CCATACATCA
5821 AGATTACACT CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGAAC AGATTATTCT
5881 CTCACCATTA GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT
5941 ACGCTTCCGT ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA TAACAGGCTC CACCTCTGGA
6001 TCCGGCAAGC CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG AGGTGAAACT GCAGGAGTCA
6061 GGACCTGGCC TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA CATGCACTGT CTCAGGGGTC
6121 TCATTACCCG ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC CACGAAAGGG TCTGGAGTGG
6181 CTGGGAGTAA TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT CAGCTCTCAA ATCCAGACTG
6241 ACCATCATCA AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA AAATGAACAG TCTGCAAACT
6301 GATGACACAG CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT ACGGTGGTAG CTATGCTATG
6361 GACTACTGGG GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG CGGCCGCAGG TGGAGGAGGT
6421 TCTGGAGGTG GTGGATCAGG TGGTGGAGGA TCTTTAGAAA GTCAGCCTCA TACCAAACCA
6481 TCCGTTTTTG TCATGAAAAA TGGAACAAAT GTCGCTTGTC TGGTGAAGGA ATTCTACCCC
6541 AAGGATATAA GAATAAATCT CGTGTCATCC AAGAAGATAA CAGAGTTTGA TCCTGCTATT
6601 GTCATCTCTC CCAGTGGGAA GTACAATGCT GTCAAGCTTG GTAAATATGA AGATTCAAAT
6661 TCAGTGACAT GTTCAGTTCA ACACGACAAT AAAACTGTGC ACTCCACTGA CTTTGAAGTG
6721 AAGACAGATT CTACAGATCA CGTAAAACCA AAGGAAACTG AAAACACAAA GCAACCTTCA
6781 AAGAGCTGCC ATAAACCCAA AGCCATAGTT CATACCGAGA AGGTGAACAT GATGTCCCTC
6841 ACAGTGCTTG GGCTACGAAT GCTGTTTGCA AAGACTGTTG CCGTCAATTT TCTCTTGACT
6901 GCCAAGTTAT TTTTCTTGGG GTCAGGCGAG GGCAGAGGAA GTCTGCTAAC ATGCGGTGAC
6961 GTCGAGGAGA ATCCTGGACC TATGCTACTA CTTGTGACCT CACTATTGTT ATGCGAACTC
7021 CCTCATCCCG CATTCTTGCT GATTCCAGAC ATTCAGATGA CTCAAACAAC TTCCAGCCTC
7081 TCCGCCTCAC TCGGCGACCG CGTAACAATA AGCTGTCGGG CCTCGCAAGA TATTAGTAAG
7141 TACCTGAATT GGTATCAGCA AAAACCCGAT GGTACAGTCA AGCTTCTGAT CTACCATACC
7201 AGTCGTCTGC ACAGCGGTGT CCCCAGCAGG TTCAGCGGCT CAGGATCTGG TACCGATTAT

7261 TCACTGACGA TTTCCAACCT TGAGCAGGAG GACATCGCCA CCTACTTCTG CCAGCAGGGT
7321 AATACTCTGC CGTACACATT CGGGGGCGGT ACCAAGCTCG AGATCACGGG TTCAACAAGC
7381 GGTTCTGGCA AGCCAGGCAG CGGCGAGGGG AGTACAAAGG GGGAGGTGAA GTTGCAGGAA
7441 AGTGGCCCTG GATTGGTGGC CCCGAGCCAG AGTCTGTCTG TCACCTGCAC AGTTTCCGGA
7501 GTAAGTCTGC CTGATTACGG AGTGTCCTGG ATCAGACAGC CACCTCGAAA GGGCTTGGAG
7561 TGGCTTGGGG TCATTTGGGG CAGTGAAACC ACATACTACA ACAGCGCTCT TAAGTCCAGG
7621 CTCACTATCA TCAAGGACAA TTCAAAGAGC CAAGTATTCT TGAAAATGAA TTCCCTGCAG
7681 ACTGATGACA CCGCTATTTA TTATTGCGCT AAACATTATT ACTATGGAGG TTCTTATGCC
7741 ATGGACTACT GGGGGCAGGG TACCTCTGTG ACAGTGAGTT CAGCTGCAGC TGGAGGTGGA
7801 GGTAGCGGAG GCGGTGGTAG TGGAGGGGGT GGTTCTCTGG AAGATAAACA ACTTGATGCA
7861 GATGTTTCCC CCAAGCCCAC TATTTTTCTT CCTTCAATTG CTGAAACAAA GCTCCAGAAG
7921 GCTGGAACAT ACCTTTGTCT TCTTGAGAAA TTTTTCCCTG ATGTTATTAA GATACATTGG
7981 CAAGAAAAGA AGAGCAACAC GATTCTGGGA TCCCAGGAGG GGAACACCAT GAAGACTAAC
8041 GACACATACA TGAAATTTAG CTGGTTAACG GTGCCAGAAA AGTCACTGGA CAAAGAACAC
8101 AGATGTATCG TCAGACATGA GAATAATAAA AACGGAGTTG ATCAAGAAAT TATCTTTCCT
8161 CCAATAAAGA CAGATGTCAT CACAATGGAT CCCAAAGACA ATTGTTCAAA AGATGCAAAT
8221 GATACACTAC TGCTGCAGCT CACAAACACC TCTGCATATT ACATGTACCT CCTCCTGCTC
8281 CTCAAGAGTG TGGTCTATTT TGCCATCATC ACCTGCTGTC TGCTTAGAAG AACGGCTTTC
8341 TGCTGCAATG GAGAGAAATC ATAATGAGAT ATCGAGCATC TTACCGCCAT TTATACCCAT
8401 ATTTGTTCTG TTTTTCTTGA TTTGGGTATA CATTTAAATG TTAATAAAAC AAAATGGTGG
8461 GGCAATCATT TACATTTTTA GGGATATGTA ATTACTAGTT CAGGTGTATT GCCACAAGAC
8521 AAACATGTTA AGAAACTTTC CCGTTATTTA CGCTCTGTTC CTGTTAATCA ACCTCTGGAT
8581 TACAAAATTT GTGAAAGATT GACTGATATT CTTAACTATG TTGCTCCTTT TACGCTGTGT
8641 GGATATGCTG CTTTATAGCC TCTGTATCTA GCTATTGCTT CCCGTACGGC TTTCGTTTTC
8701 TCCTCCTTGT ATAAATCCTG GTTGCTGTCT CTTTTAGAGG AGTTGTGGCC CGTTGTCCGT
8761 CAACGTGGCG TGGTGTGCTC TGTGTTTGCT GACGCAACCC CCACTGGCTG GGGCATTGCC
8821 ACCACCTGTC AACTCCTTTC TGGGACTTTC GCTTTCCCCC TCCCGATCGC CACGGCAGAA
8881 CTCATCGCCG CCTGCCTTGC CCGCTGCTGG ACAGGGGCTA GGTTGCTGGG CACTGATAAT
8941 TCCGTGGTGT TGTCAGTACT GGTACCTTTA AGACCAATGA CTTACAAGGC AGCTGTAGAT
9001 CTTAGCCACT TTTTAAAAGA AAAGGGGGGA CTGGAAGGGC TAATTCACTC CCAAAGAAGA
9061 CAAGATCTGC TTTTTGCCTG TACTGGGTCT CTCTGGTTAG ACCAGATCTG AGCCTGGGAG
9121 CTCTCTGGCT AACTAGGGAA CCCACTGCTT AAGCCTCAAT AAAGCTTGCC TTGAGTGCTT
9181 CAATGATCAT AATCAAGCCA TATCACATCT GTAGAGGTTT ACTTGCTTTA AAAAACCTCC
9241 ACACCTCCCC CTGAACCTGA AACATAAAAT GAATGCAATT GTTGTTGTTA ACTTGTTTAT
9301 TGCAGCTTAT AATGGTTACA AATAAAGCAA TAGCATCACA AATTTCACAA ATAAAGCATT
9361 TTTTTCACTG CATTCTAGTT GTGGTTTGTC CAAACTCATC AATGTATCTT ATCATGTCTG
9421 GATCTGCGTC GACACGAAGA GACGACTGAC TGACTGACTG GAAAGAGGAA GGGCTGGAAG
9481 AGGAAGGAGC TTGATCCAGA TCCCGATCTC GATCCAGATC CGGATCGCAG CTTGGCGTAA
9541 TCATGGTCAT AGCTGTTTCC TGTGTGAAAT TGTTATCCGC TCACAATTCC ACACAACATA
9601 CGAGCCGGAA GCATAAAGTG TAAAGCCTGG GGTGCCTAAT GAGTGAGCTA ACTCACATTA
9661 ATTGCGTTGC GCTCACTGCC CGCTTTCCAG TCGGGAAACC TGTCGTGCCA GCTGCATTAA
9721 TGAATCGGCC AACGCGCGGG GAGAGGCGGT TTGCGTATTG GGCGCTCTTC CGCTTCCTCG

9781 CTCACTGACT CGCTGCGCTC GGTCGTTCGG CTGCGGCGAG CGGTATCAGC TCACTCAAAG
9841 GCGGTAATAC GGTTATCCAC AGAATCAGGG GATAACGCAG GAAAGAACAT GTGAGCAAAA
9901 GGCCAGCAAA AGGCCAGGAA CCGTAAAAAG GCCGCGTTGC TGGCGTTTTT CCATAGGCTC
9961 CGCCCCCCTG ACGAGCATCA CAAAAATCGA CGCTCAAGTC AGAGGTGGCG AAACCCGACA
10021 GGACTATAAA GATACCAGGC GTTTCCCCCT GGAAGCTCCC TCGTGCGCTC TCCTGTTCCG
10081 ACCCTGCCGC TTACCGGATA CCTGTCCGCC TTTCTCCCTT CGGGAAGCGT GGCGCTTTCT
10141 CATAGCTCAC GCTGTAGGTA TCTCAGTTCG GTGTAGGTCG TTCGCTCCAA GCTGGGCTGT
10201 GTGCACGAAC CCCCCGTTCA GCCCGACCGC TGCGCCTTAT CCGGTAACTA TCGTCTTGAG
10261 TCCAACCCGG TAAGACACGA CTTATCGCCA CTGGCAGCAG CCACTGGTAA CAGGATTAGC
10321 AGAGCGAGGT ATGTAGGCGG TGCTACAGAG TTCTTGAAGT GGTGGCCTAA CTACGGCTAC
10381 ACTAGAAGAA CAGTATTTGG TATCTGCGCT CTGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA
10441 GTTGGTAGCT CTTGATCCGG CAAACAAACC ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC
10501 AAGCAGCAGA TTACGCGCAG AAAAAAAGGA TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG
10561 GGGTCTGACG CTCAGTGGAA CGAAAACTCA CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGATTATCA
10621 AAAAGGATCT TCACCTAGAT CCTTTTAAAT TAAAAATGAA GTTTTAAATC AATCTAAAGT
10681 ATA

pLKaUS FMC63 TRDC P2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:182)
1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
361 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
421 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
481 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
541 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
601 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
661 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
721 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
781 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG
841 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG
901 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
961 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG
1021 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT
1081 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
1141 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG
1201 TTAATTAACT TGCGCCGTCC CGTCAAGTCA GCGTAATGCT CTGCCAGTGT TACAACCAAT
1261 TAACCAATTC TGATTAGAAA AACTCATCGA GCATCAAATG AAACTGCAAT TTATTCACAT
1321 CAGGATTATC AATACCATAT TTTTGAAAAA GCCGTTTCTG TAATGAAGGA GAAAACTCAC
1381 CGAGGCAGTT CCATAGGATG GCAAGATCCT GGTATCGGTC TGCGATTCCG ACTCGTCCAA

1441 CATCAATACA ACCTATTAAT TTCCCCTCGT CAAAAATAAG GTTATCAAGT GAGAAATCAC
1501 CATGAGTGAC GACTGAATCC GGTGAGAATG GCAAAAGTTT ATGCATTTCT TTCCAGACTT
1561 GTTCAACAGG CCAGCCATTA CGCTCGTCAT CAAAATCACT CGCATCAACC AAACCGTTAT
1621 TCATTCGTGA TTGCGCCTGA GCAAGACGAA ATACGCGATC GCTGTTAAAA GGACAATTAC
1681 AAACAGGAAT CGAATGCAAC CGGCGCAGGA ACACTGCCAG CGCATCAACA ATATTTTCAC
1741 CTGAATCAGG ATATTCTTCT AATACCTGGA ATGCTGTTTT TCCGGGGATC GCAGTGGTGA
1801 GTAACCATGC ATCATCAGGA GTACGGATAA AATGCTTGAT GGTCGGAAGA GGCATAAATT
1861 CCGTCAGCCA GTTTAGTCTG ACCATCTCAT CTGTAACATC ATTGGCAACG CTACCTTTGC
1921 CATGTTTCAG AAACAACTCT GGCGCATCGG GCTTCCCATA CAAGCGATAG ATTGTCGCAC
1981 CTGATTGCCC GACATTATCG CGAGCCCATT TATACCCATA TAAATCAGCA TCCATGTTGG
2041 AATTTAATCG CGGCCTCGAC GTTTCCCGTT GAATATGGCT CATAACACCC CTTGTATTAC
2101 TGTTTATGTA AGCAGACAGT TTTATTGTTC ATGATGATAT ATTTTTATCT TGTGCAATGT
2161 AACATCAGAG ATTTTGAGAC ACAACGTGGC TTTCCCCCCC CCCCCCATGA CATTAACCTA
2221 TAAAAATAGG CGTATCACGA GGCCAGCTTG GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT
2281 GTTGTTCCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG
2341 CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT
2401 TTGGGGTCGA GGTGCCGTAA AGCACTAAAT CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA
2461 GCTTGACGGG GAAAGCCGGC GAACGTGGCG AGAAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCG
2521 GGCGCTAAGG CGCTGGCAAG TGTAGCGGTC ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG
2581 CTTAATGCGC CGCTACAGGG CGCGTACTAT GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC
2641 CGCACAGATG CGTAAGGAGA AAATACATCG TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG
2701 AGGCTACAGT CAGTGGAGAG GACTTTCACT GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG
2761 GGACATTGAT TATTGACTAG TTATTAATAG TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC
2821 CCATATATGG AGTTCCGCGT TACATAACTT ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC
2881 AACGACCCCC GCCCATTGAC GTCAATAATG ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG
2941 ACTTTCCATT GACGTCAATG GGTGGAGTAT TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT
3001 CAAGTGTATC ATATGCCAAG TACGCCCCCT ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC
3061 TGGCATTATG CCCAGTACAT GACCTTATGG GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA
3121 TTAGTCATCG CTATTACCAT GGTGATGCGG TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG
3181 CGGTTTGACT CACGGGGATT TCCAAGTCTC CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT
3241 TGGCACCAAA ATCAACGGGA CTTTCCAAAA TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA
3301 ATGGGCGGTA GGCGTGTACG GTGGGAGGTC TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG
3361 GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT
3421 GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG
3481 TGACTCTGGT AACTAGAGAT CCCTCAGACC CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG
3541 TGGCGCCCGA ACAGGGACTT GAAAGCGAAA GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG
3601 ACTCGGCTTG CTGAAGCGCG CACGGCAAGA GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA
3661 AAAATTTTGA CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG
3721 CGGGGGAGAA TTAGATAAAT GGGAAAAAAT TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA
3781 TAAACTAAAA CATATAGTTA GGGCAAGCAG GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG
3841 CCTTTTAGAG ACATCAGAAG GCTGTAGACA AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA
3901 GACAGGATCA GAAGAACTTA GATCATTATA TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA

3961 TCAAAGGATA GATGTAAAAG ACACCAAGGA AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA
4021 CAAAAGTAAG AAAAAGGCAC AGCAAGCGAT CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA
4081 TGAGGGACAA TTGGAGAAGT GAATTATATA AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG
4141 GAGTAGCACC CACCAAGGCA AAGAGAAGAG TGGTGCAGAG AGAAAAAAGAGCAGTGGGAA
4201 TAGGAGCTTT GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA
4261 TGACGCTGAC GGTACAGGCC AGACAATTAT TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT
4321 TGCTGAGGGC TATTGAGGCG CAACAGCATC TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC
4381 AGCTCCAGGC AAGAATCCTG GCTGTGGAAA GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA
4441 TTTGGGGTTG CTCTGGAAAA CTCATTTGCA CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA
4501 GTAATAAATC TCTGGAACAG ATTTGGAATA ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA
4561 TTAACAATTA CACAAGCTTA ATACACTCCT TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA
4621 AGAATGAACA AGAATTATTG GAATTAGATA AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA
4681 TAACAAATTG GCTGTGGTAT ATAAAATTAT TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT
4741 TAAGAATAGT TTTTGCTGTA CTTTCTATAG TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT
4801 TATCGTTTCA GACCCACCTC CCAATCCCGA GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA
4861 TCCACAATTT TAAAAGAAAA GGGGGGATTG GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG
4921 ACATAATAGC AACAGACATA CAAACTAAAG AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA
4981 ATTTTCGGGT TTATTACAGG GACAGCAGAA ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC
5041 CGGTGCCCGT CAGTGGGCAG AGCGCACATC GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG
5101 GGTCGGCAAT TGAACCGGTG CCTAGAGAAG GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT
5161 CGTGTACTGG CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT
5221 CGCCGTGAAC GTTCTTTTTC GCAACGGGTT TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG
5281 TGGTTCCCGC GGGCCTGGCC TCTTTACGGG TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC
5341 CACGCCCCTG GCTGCAGTAC GTGATTCTTG ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG
5401 AGAGTTCGAG GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC
5461 CTGGGCGCTG GGGCCGCCGC GTGCGAATCT GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT
5521 TCGATAAGTC TCTAGCCATT TAAAATTTTT GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC
5581 AAGATAGTCT TGTAAATGCG GGCCAAGATC TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG
5641 CGGGCGGCGA CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG
5701 CGCGGCCACC GAGAATCGGA CGGGGGTAGT CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG
5761 GCCTCGCGCC GCCGTGTATC GCCCCGCCCT GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG
5821 TTGCGTGAGC GGAAAGATGG CCGCTTCCCG GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA
5881 CGCGGCGCTC GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT
5941 CCTCAGCCGT CGCTTCATGT GACTCCACGG AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT
6001 AGTTCTCGAG CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG
6061 AGTTTCCCCA CACTGAGTGG GTGGAGACTG AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT
6121 TCTCCTTGGA ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG
6181 TGGTTCAAAG TTTTTTTCTT CCATTTCAGG TGTCGTGAAA ACTACCCCTC AGAGCCGCCA
6241 CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC
6301 TGATCCCAGA CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT GTCTGCCTCT CTGGGAGACA
6361 GAGTCACCAT CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA ATATTTAAAT TGGTATCAGC
6421 AGAAACCAGA TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC ATCAAGATTA CACTCAGGAG

6481 TCCCATCAAG GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA TTCTCTCACC ATTAGCAACC
6541 TGGAGCAAGA AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG TAATACGCTT CCGTACACGT
6601 TCGGAGGGGG GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC TGGATCCGGC AAGCCCGGAT
6661 CTGGCGAGGG ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA GTCAGGACCT GGCCTGGTGG
6721 CGCCCTCACA GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG GGTCTCATTA CCCGACTATG
6781 GTGTAAGCTG GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA GTGGCTGGGA GTAATATGGG
6841 GTAGTGAAAC CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG ACTGACCATC ATCAAGGACA
6901 ACTCCAAGAG CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA AACTGATGAC ACAGCCATTT
6961 ACTACTGTGC CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG
7021 GAACCTCAGT CACCGTCTCC TCAGCGGCCG CAGGTGGAGG AGGTTCTGGA GGTGGTGGAT
7081 CAGGTGGTGG AGGATCTTTA GAAAGTCAGC CTCATACCAA ACCATCCGTT TTTGTCATGA
7141 AAAATGGAAC AAATGTCGCT TGTCTGGTGA AGGAATTCTA CCCCAAGGAT ATAAGAATAA
7201 ATCTCGTGTC ATCCAAGAAG ATAACAGAGT TTGATCCTGC TATTGTCATC TCTCCCAGTG
7261 GGAAGTACAA TGCTGTCAAG CTTGGTAAAT ATGAAGATTC AAATTCAGTG ACATGTTCAG
7321 TTCAACACGA CAATAAAACT GTGCACTCCA CTGACTTTGA AGTGAAGACA GATTCTACAG
7381 ATCACGTAAA ACCAAAGGAA ACTGAAAACA CAAAGCAACC TTCAAAGAGC TGCCATAAAC
7441 CCAAAGCCAT AGTTCATACC GAGAAGGTGA ACATGATGTC CCTCACAGTG CTTGGGCTAC
7501 GAATGCTGTT TGCAAAGACT GTTGCCGTCA ATTTTCTCTT GACTGCCAAG TTATTTTTCT
7561 TGGGGTCAGG CGCTACTAAC TTCAGCCTGC TGAAGCAGGC TGGAGACGTG GAGGAGAACC
7621 CTGGACCTAT GCTACTACTT GTGACCTCAC TATTGTTATG CGAACTCCCT CATCCCGCAT
7681 TCTTGCTGAT TCCAGACATT CAGATGACTC AAACAACTTC CAGCCTCTCC GCCTCACTCG
7741 GCGACCGCGT AACAATAAGC TGTCGGGCCT CGCAAGATAT TAGTAAGTAC CTGAATTGGT
7801 ATCAGCAAAA ACCCGATGGT ACAGTCAAGC TTCTGATCTA CCATACCAGT CGTCTGCACA
7861 GCGGTGTCCC CAGCAGGTTC AGCGGCTCAG GATCTGGTAC CGATTATTCA CTGACGATTT
7921 CCAACCTTGA GCAaGAGGAC ATCGCCACCT ACTTCTGCCA GCAGGGTAAT ACTCTGCCGT
7981 ACACATTCGG GGGCGGTACC AAGCTCGAGA TCACGGGTTC AACAAGCGGT TCTGGCAAGC
8041 CAGGCAGCGG CGAGGGGAGT ACAAAGGGGG AGGTGAAGTT GCAGGAAAGT GGCCCTGGAT
8101 TGGTGGCCCC GAGCCAGAGT CTGTCTGTCA CCTGCACAGT TTCCGGAGTA AGTCTGCCTG
8161 ATTACGGAGT GTCCTGGATC AGACAGCCAC CTCGAAAGGG CTTGGAGTGG CTTGGGGTCA
8221 TTTGGGGCAG TGAAACCACA TACTACAACA GCGCTCTTAA GTCCAGGCTC ACTATCATCA
8281 AGGACAATTC AAAGAGCCAA GTATTCTTGA AAATGAATTC CCTGCAGACT GATGACACCG
8341 CTATTTATTA TTGCGCTAAA CATTATTACT ATGGAGGTTC TTATGCCATG GACTACTGGG
8401 GGCAGGGTAC CTCTGTGACA GTGAGTTCAG CTGCAGCTGG AGGTGGAGGT AGCGGAGGCG
8461 GTGGTAGTGG AGGGGGTGGT TCTCTGGAAG ATAAACAACT TGATGCAGAT GTTTCCCCCA
8521 AGCCCACTAT TTTTCTTCCT TCAATTGCTG AAACAAAGCT CCAGAAGGCT GGAACATACC
8581 TTTGTCTTCT TGAGAAATTT TTCCCTGATG TTATTAAGAT ACATTGGCAA GAAAAGAAGA
8641 GCAACACGAT TCTGGGATCC CAGGAGGGGA ACACCATGAA GACTAACGAC ACATACATGA
8701 AATTTAGCTG GTTAACGGTG CCAGAAAAGT CACTGGACAA AGAACACAGA TGTATCGTCA
8761 GACATGAGAA TAATAAAAAC GGAGTTGATC AAGAAATTAT CTTTCCTCCA ATAAAGACAG
8821 ATGTCATCAC AATGGATCCC AAAGACAATT GTTCAAAAGA TGCAAATGAT ACACTACTGC
8881 TGCAGCTCAC AAACACCTCT GCATATTACA TGTACCTCCT CCTGCTCCTC AAGAGTGTGG
8941 TCTATTTTGC CATCATCACC TGCTGTCTGC TTAGAAGAAC GGCTTTCTGC TGCAATGGAG

9001 AGAAATCATA ATGAGATATC GAGCATCTTA CCGCCATTTA TACCCATATT TGTTCTGTTT
9061 TTCTTGATTT GGGTATACAT TTAAATGTTA ATAAAACAAA ATGGTGGGGC AATCATTTAC
9121 ATTTTTAGGG ATATGTAATT ACTAGTTCAG GTGTATTGCC ACAAGACAAA CATGTTAAGA
9181 AACTTTCCCG TTATTTACGC TCTGTTCCTG TTAATCAACC TCTGGATTAC AAAATTTGTG
9241 AAAGATTGAC TGATATTCTT AACTATGTTG CTCCTTTTAC GCTGTGTGGA TATGCTGCTT
9301 TATAGCCTCT GTATCTAGCT ATTGCTTCCC GTACGGCTTT CGTTTTCTCC TCCTTGTATA
9361 AATCCTGGTT GCTGTCTCTT TTAGAGGAGT TGTGGCCCGT TGTCCGTCAA CGTGGCGTGG
9421 TGTGCTCTGT GTTTGCTGAC GCAACCCCCA CTGGCTGGGG CATTGCCACC ACCTGTCAAC
9481 TCCTTTCTGG GACTTTCGCT TTCCCCCTCC CGATCGCCAC GGCAGAACTC ATCGCCGCCT
9541 GCCTTGCCCG CTGCTGGACA GGGGCTAGGT TGCTGGGCAC TGATAATTCC GTGGTGTTGT
9601 CAGTACTGGT ACCTTTAAGA CCAATGACTT ACAAGGCAGC TGTAGATCTT AGCCACTTTT
9661 TAAAAGAAAA GGGGGGACTG GAAGGGCTAA TTCACTCCCA AAGAAGACAA GATCTGCTTT
9721 TTGCCTGTAC TGGGTCTCTC TGGTTAGACC AGATCTGAGC CTGGGAGCTC TCTGGCTAAC
9781 TAGGGAACCC ACTGCTTAAG CCTCAATAAA GCTTGCCTTG AGTGCTTCAA GTAGTGTGTG
9841 CCCGTCTGTT GTGTGACTCT GGTAACTAGA GATCCCTCAG ACCCTTTTAG TCAGTGTGGA
9901 AAATCTCTAG CA

pLRPC TRDC T2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:183)
1 AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC
61 CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG
121 TAAACTGGGA AAGTGATGTC GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC
181 CGTATATAAG TGCAGTAGTC GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA
241 CACAGGTAAG TGCCGTGTGT GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT
301 GCGTGCCTTG AATTACTTCC ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT
361 CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT
421 GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT
481 CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT
541 GCGACGCTTT TTTTCTGGCA AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT
601 ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG
661 GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC
721 CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG
781 CTGGCCCGGT CGGCACCAGT TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA
841 GGGAGCTCAA AATGGAGGAC GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA
901 AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG
961 CCGTCCAGGC ACCTCGATTA GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG
1021 GAGGGGTTTT ATGCGATGGA GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA
1081 GCTTGGCACT TGATGTAATT CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC
1141 ATTCTCAAGC CTCAGACAGT GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA
1201 CTACCCCTCT AGAGCCGCCA CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT
1261 ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAAG TCAGCCTCAT ACCAAACCAT CCGTTTTTGT
1321 CATGAAAAAT GGAACAAATG TCGCTTGTCT GGTGAAGGAA TTCTACCCCA AGGATATAAG
1381 AATAAATCTC GTGTCATCCA AGAAGATAAC AGAGTTTGAT CCTGCTATTG TCATCTCTCC

1441 CAGTGGGAAG TACAATGCTG TCAAGCTTGG TAAATATGAA GATTCAAATT CAGTGACATG
1501 TTCAGTTCAA CACGACAATA AAACTGTGCA CTCCACTGAC TTTGAAGTGA AGACAGATTC
1561 TACAGATCAC GTAAAACCAA AGGAAACTGA AAACACAAAG CAACCTTCAA AGAGCTGCCA
1621 TAAACCCAAA GCCATAGTTC ATACCGAGAA GGTGAACATG ATGTCCCTCA CAGTGCTTGG
1681 GCTACGAATG CTGTTTGCAA AGACTGTTGC CGTCAATTTT CTCTTGACTG CCAAGTTATT
1741 TTTCTTGGGG TCAGGCGAGG GCAGAGGAAG TCTGCTAACA TGCGGTGACG TCGAGGAGAA
1801 TCCTGGACCT ATGCTACTAC TTGTGACCTC ACTATTGTTA TGCGAACTCC CTCATCCCGC
1861 ATTCTTGCTG ATTCCAGACA TTCAGATGAC TCAAACAACT TCCAGCCTCT CCGCCTCACT
1921 CGGCGACCGC GTAACAATAA GCTGTCGGGC CTCGCAAGAT ATTAGTAAGT ACCTGAATTG
1981 GTATCAGCAA AAACCCGATG GTACAGTCAA GCTTCTGATC TACCATACCA GTCGTCTGCA
2041 CAGCGGTGTC CCCAGCAGGT TCAGCGGCTC AGGATCTGGT ACCGATTATT CACTGACGAT
2101 TTCCAACCTT GAGCAGGAGG ACATCGCCAC CTACTTCTGC CAGCAGGGTA ATACTCTGCC
2161 GTACACATTC GGGGGCGGTA CCAAGCTCGA GATCACGGGT TCAACAAGCG GTTCTGGCAA
2221 GCCAGGCAGC GGCGAGGGGA GTACAAAGGG GGAGGTGAAG TTGCAGGAAA GTGGCCCTGG
2281 ATTGGTGGCC CCGAGCCAGA GTCTGTCTGT CACCTGCACA GTTTCCGGAG TAAGTCTGCC
2341 TGATTACGGA GTGTCCTGGA TCAGACAGCC ACCTCGAAAG GGCTTGGAGT GGCTTGGGGT
2401 CATTTGGGGC AGTGAAACCA CATACTACAA CAGCGCTCTT AAGTCCAGGC TCACTATCAT
2461 CAAGGACAAT TCAAAGAGCC AAGTATTCTT GAAAATGAAT TCCCTGCAGA CTGATGACAC
2521 CGCTATTTAT TATTGCGCTA AACATTATTA CTATGGAGGT TCTTATGCCA TGGACTACTG
2581 GGGGCAGGGT ACCTCTGTGA CAGTGAGTTC AGCTGCAGCT GGAGGTGGAG GTAGCGGAGG
2641 CGGTGGTAGT GGAGGGGGTG GTTCTCTGGA AGATAAACAA CTTGATGCAG ATGTTTCCCC
2701 CAAGCCCACT ATTTTTCTTC CTTCAATTGC TGAAACAAAG CTCCAGAAGG CTGGAACATA
2761 CCTTTGTCTT CTTGAGAAAT TTTTCCCTGA TGTTATTAAG ATACATTGGC AAGAAAAGAA
2821 GAGCAACACG ATTCTGGGAT CCCAGGAGGG GAACACCATG AAGACTAACG ACACATACAT
2881 GAAATTTAGC TGGTTAACGG TGCCAGAAAA GTCACTGGAC AAAGAACACA GATGTATCGT
2941 CAGACATGAG AATAATAAAA ACGGAGTTGA TCAAGAAATT ATCTTTCCTC CAATAAAGAC
3001 AGATGTCATC ACAATGGATC CCAAAGACAA TTGTTCAAAA GATGCAAATG ATACACTACT
3061 GCTGCAGCTC ACAAACACCT CTGCATATTA CATGTACCTC CTCCTGCTCC TCAAGAGTGT
3121 GGTCTATTTT GCCATCATCA CCTGCTGTCT GCTTAGAAGA ACGGCTTTCT GCTGCAATGG
3181 AGAGAAATCA TAATGAGATA TCGAGCATCT TACCGCCATT TATACCCATA TTTGTTCTGT
3241 TTTTCTTGAT TTGGGTATAC ATTTAAATGT TAATAAAACA AAATGGTGGG GCAATCATTT
3301 ACATTTTTAG GGATATGTAA TTACTAGTTC AGGTGTATTG CCACAAGACA AACATGTTAA
3361 GAAACTTTCC CGTTATTTAC GCTCTGTTCC TGTTAATCAA CCTCTGGATT ACAAAATTTG
3421 TGAAAGATTG ACTGATATTC TTAACTATGT TGCTCCTTTT ACGCTGTGTG GATATGCTGC
3481 TTTATAGCCT CTGTATCTAG CTATTGCTTC CCGTACGGCT TTCGTTTTCT CCTCCTTGTA
3541 TAAATCCTGG TTGCTGTCTC TTTTAGAGGA GTTGTGGCCC GTTGTCCGTC AACGTGGCGT
3601 GGTGTGCTCT GTGTTTGCTG ACGCAACCCC CACTGGCTGG GGCATTGCCA CCACCTGTCA
3661 ACTCCTTTCT GGGACTTTCG CTTTCCCCCT CCCGATCGCC ACGGCAGAAC TCATCGCCGC
3721 CTGCCTTGCC CGCTGCTGGA CAGGGGCTAG GTTGCTGGGC ACTGATAATT CCGTGGTGTT
3781 GTCAGTACTG GTACCTTTAA GACCAATGAC TTACAAGGCA GCTGTAGATC TTAGCCACTT
3841 TTTAAAAGAA AAGGGGGGAC TGGAAGGGCT AATTCACTCC CAAAGAAGAC AAGATCTGCT
3901 TTTTGCCTGT ACTGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA

3961 ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTTC AATGATCATA
4021 ATCAAGCCAT ATCACATCTG TAGAGGTTTA CTTGCTTTAA AAAACCTCCA CACCTCCCCC
4081 TGAACCTGAA ACATAAAATG AATGCAATTG TTGTTGTTAA CTTGTTTATT GCAGCTTATA
4141 ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTCACAAA TAAAGCATTT TTTTCACTGC
4201 ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACTCATCA ATGTATCTTA TCATGTCTGG ATCTGCGTCG
4261 ACACGAAGAG ACGACTGACT GACTGACTGG AAAGAGGAAG GGCTGGAAGA GGAAGGAGCT
4321 TGATCCAGAT CCCGATCTCG ATCCAGATCC GGATCGCAGC TTGGCGTAAT CATGGTCATA
4381 GCTGTTTCCT GTGTGAAATT GTTATCCGCT CACAATTCCA CACAACATAC GAGCCGGAAG
4441 CATAAAGTGT AAAGCCTGGG GTGCCTAATG AGTGAGCTAA CTCACATTAA TTGCGTTGCG
4501 CTCACTGCCC GCTTTCCAGT CGGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAT GAATCGGCCA
4561 ACGCGCGGGG AGAGGCGGTT TGCGTATTGG GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC TCACTGACTC
4621 GCTGCGCTCG GTCGTTCGGC TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG CGGTAATACG
4681 GTTATCCACA GAATCAGGGG ATAACGCAGG AAAGAACATG TGAGCAAAAG GCCAGCAAAA
4741 GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG CCGCGTTGCT GGCGTTTTTC CATAGGCTCC GCCCCCCTGA
4801 CGAGCATCAC AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCCGACAG GACTATAAAG
4861 ATACCAGGCG TTTCCCCCTG GAAGCTCCCT CGTGCGCTCT CCTGTTCCGA CCCTGCCGCT
4921 TACCGGATAC CTGTCCGCCT TTCTCCCTTC GGGAAGCGTG GCGCTTTCTC ATAGCTCACG
4981 CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG TGCACGAACC
5041 CCCCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
5101 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
5161 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
5221 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
5281 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
5341 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
5401 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
5461 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
5521 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTTGCTAG GTTACTGTCA
5581 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AAAGAGTTTG TAGAAACGCA
5641 AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT CGGTGGCAGT TTATGGCGGG
5701 CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT TCAAATCCGC TCCCGGCGGA
5761 TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA TAAAACGAAA GGCCCAGTCT
5821 TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC CCTACTCTCG CATGGGTTGC
5881 GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT TATCATCGAA TTTCTGCCAT
5941 TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG CGTTTAAGGG CACCAATAAC
6001 TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA GTACTGTTGT AATTCATTAA
6061 GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG AACCTGAATC GCCAGCGGCA
6121 TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT GAAAACGGGG GCGAAGAAGT
6181 TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT CACCCAGGGA TTGGCTGAGA
6241 CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC CAGGTTTTCA CCGTAACACG
6301 CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC GTCGTGGTAT TCACTCCAGA
6361 GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA ACAAGGGTGA ACACTATCCC
6421 ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC CGGATGAGCA TTCATCAGGC

6481 GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA
6541 AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT ACATTGAGCA ACTGACTGAA
6601 ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC AACGGTGGTA TATCCAGTGA
6661 TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT CGATAACTCA AAAAATACGC
6721 CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC TCTTACGTGC CGATCAACGT
6781 CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG CGTATCACGA GGCCAGCTTG
6841 GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA
6901 TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA
6961 CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA GGTGCCGTAA AGCACTAAAT
7021 CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG GAAAGCCGGC GAACGTGGCG
7081 AGAAAGGAAG GGAAGAAAGC GAAAGGAGCG GGCGCTAAGG CGCTGGCAAGTGTAGCGGTC
7141 ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC CGCTACAGGG CGCGTACTAT
7201 GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG CGTAAGGAGA AAATACCGCA
7261 TCAGGCGCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGATCG GTGCGGGCCT
7321 CTTCGCTATT ACGCCAGCTG GCGAAAGGGG GATGTGCTGC AAGGCGATTA AGTTGGGTAA
7381 CGCCAGGGTT TTCCCAGTCA CGACGTTGTA AAACGACGGC CAGTGAATTG ATCGAGATCG
7441 TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT CAGTGGAGAG GACTTTCACT
7501 GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT TATTGACTAG TTATTAATAG
7561 TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG AGTTCCGCGT TACATAACTT
7621 ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC GCCCATTGAC GTCAATAATG
7681 ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT GACGTCAATG GGTGGAGTAT
7741 TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC ATATGCCAAG TACGCCCCCT
7801 ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG CCCAGTACAT GACCTTATGG
7861 GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG CTATTACCAT GGTGATGCGG
7921 TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT CACGGGGATT TCCAAGTCTC
7981 CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA ATCAACGGGA CTTTCCAAAA
8041 TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG GTGGGAGGTC
8101 TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG
8161 GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT
8221 GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT AACTAGAGAT CCCTCAGACC
8281 CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA ACAGGGACTT GAAAGCGAAA
8341 GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG CTGAAGCGCG CACGGCAAGA
8401 GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG
8461 AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA TTAGATAAAT GGGAAAAAAT
8521 TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA CATATAGTTA GGGCAAGCAG
8581 GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG ACATCAGAAG GCTGTAGACA
8641 AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA GAAGAACTTA GATCATTATA
8701 TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA GATGTAAAAG ACACCAAGGA
8761 AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG AAAAAGGCACAGCAAGCGAT
8821 CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA TTGGAGAAGT GAATTATATA
8881 AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC CACCAAGGCA AAGAGAAGAG
8941 TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG

9001 CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC GGTACAGGCC AGACAATTAT
9061 TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC TATTGAGGCG CAACAGCATC
9121 TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC AAGAATCCTG GCTGTGGAAA
9181 GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG CTCTGGAAAA CTCATTTGCA
9241 CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC TCTGGAACAG ATTTGGAATA
9301 ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA CACAAGCTTA ATACACTCCT
9361 TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA AGAATTATTG GAATTAGATA
9421 AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG GCTGTGGTAT ATAAAATTAT
9481 TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT TTTTGCTGTA CTTTCTATAG
9541 TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA GACCCACCTC CCAATCCCGA
9601 GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT TAAAAGAAAA GGGGGGATTG
9661 GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC AACAGACATA CAAACTAAAG
9721 AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT TTATTACAGG GACAGCAGAA
9781 ATCCACTTTG G

pLRPC FMC63 TRDC T2AW TRGC1 (SEQ ID NO:184)
1 AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC
61 CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG
121 TAAACTGGGA AAGTGATGTC GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC
181 CGTATATAAG TGCAGTAGTC GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA
241 CACAGGTAAG TGCCGTGTGT GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT
301 GCGTGCCTTG AATTACTTCC ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT
361 CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT
421 GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT
481 CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT
541 GCGACGCTTT TTTTCTGGCA AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT
601 ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG
661 GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC
721 CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG
781 CTGGCCCGGT CGGCACCAGT TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA
841 GGGAGCTCAA AATGGAGGAC GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA
901 AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG
961 CCGTCCAGGC ACCTCGATTA GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG
1021 GAGGGGTTTT ATGCGATGGA GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA
1081 GCTTGGCACT TGATGTAATT CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC
1141 ATTCTCAAGC CTCAGACAGT GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA
1201 CTACCCCTCT AGAGCCGCCA CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT
1261 ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT
1321 GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA
1381 ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC
1441 ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA
1501 TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG

1561 TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC
1621 TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA
1681 GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG
1741 GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA
1801 GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG
1861 ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA
1921 AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC
1981 TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT CACCGTCTCC TCAGCGGCCG CAGGTGGAGG
2041 AGGTTCTGGA GGTGGTGGAT CAGGTGGTGG AGGATCTTTA GAAAGTCAGC CTCATACCAA
2101 ACCATCCGTT TTTGTCATGA AAAATGGAAC AAATGTCGCT TGTCTGGTGA AGGAATTCTA
2161 CCCCAAGGAT ATAAGAATAA ATCTCGTGTC ATCCAAGAAG ATAACAGAGT TTGATCCTGC
2221 TATTGTCATC TCTCCCAGTG GGAAGTACAA TGCTGTCAAG CTTGGTAAAT ATGAAGATTC
2281 AAATTCAGTG ACATGTTCAG TTCAACACGA CAATAAAACT GTGCACTCCA CTGACTTTGA
2341 AGTGAAGACA GATTCTACAG ATCACGTAAA ACCAAAGGAA ACTGAAAACA CAAAGCAACC
2401 TTCAAAGAGC TGCCATAAAC CCAAAGCCAT AGTTCATACC GAGAAGGTGA ACATGATGTC
2461 CCTCACAGTG CTTGGGCTAC GAATGCTGTT TGCAAAGACT GTTGCCGTCA ATTTTCTCTT
2521 GACTGCCAAG TTATTTTTCT TGGGGTCAGG CGAGGGCAGA GGAAGTCTGC TAACATGCGG
2581 TGACGTCGAG GAGAATCCTG GACCTATGCT ACTACTTGTG ACCTCACTAT TGTTATGCGA
2641 ACTCCCTCAT CCCGCATTCT TGCTGATTCC AGATAAACAA CTTGATGCAG ATGTTTCCCC
2701 CAAGCCCACT ATTTTTCTTC CTTCAATTGC TGAAACAAAG CTCCAGAAGG CTGGAACATA
2761 CCTTTGTCTT CTTGAGAAAT TTTTCCCTGA TGTTATTAAG ATACATTGGC AAGAAAAGAA
2821 GAGCAACACG ATTCTGGGAT CCCAGGAGGG GAACACCATG AAGACTAACG ACACATACAT
2881 GAAATTTAGC TGGTTAACGG TGCCAGAAAA GTCACTGGAC AAAGAACACA GATGTATCGT
2941 CAGACATGAG AATAATAAAA ACGGAGTTGA TCAAGAAATT ATCTTTCCTC CAATAAAGAC
3001 AGATGTCATC ACAATGGATC CCAAAGACAA TTGTTCAAAA GATGCAAATG ATACACTACT
3061 GCTGCAGCTC ACAAACACCT CTGCATATTA CATGTACCTC CTCCTGCTCC TCAAGAGTGT
3121 GGTCTATTTT GCCATCATCA CCTGCTGTCT GCTTAGAAGA ACGGCTTTCT GCTGCAATGG
3181 AGAGAAATCA TAATGAGATA TCGAGCATCT TACCGCCATT TATACCCATA TTTGTTCTGT
3241 TTTTCTTGAT TTGGGTATAC ATTTAAATGT TAATAAAACA AAATGGTGGG GCAATCATTT
3301 ACATTTTTAG GGATATGTAA TTACTAGTTC AGGTGTATTG CCACAAGACA AACATGTTAA
3361 GAAACTTTCC CGTTATTTAC GCTCTGTTCC TGTTAATCAA CCTCTGGATT ACAAAATTTG
3421 TGAAAGATTG ACTGATATTC TTAACTATGT TGCTCCTTTT ACGCTGTGTG GATATGCTGC
3481 TTTATAGCCT CTGTATCTAG CTATTGCTTC CCGTACGGCT TTCGTTTTCT CCTCCTTGTA
3541 TAAATCCTGG TTGCTGTCTC TTTTAGAGGA GTTGTGGCCC GTTGTCCGTC AACGTGGCGT
3601 GGTGTGCTCT GTGTTTGCTG ACGCAACCCC CACTGGCTGG GGCATTGCCA CCACCTGTCA
3661 ACTCCTTTCT GGGACTTTCG CTTTCCCCCT CCCGATCGCC ACGGCAGAAC TCATCGCCGC
3721 CTGCCTTGCC CGCTGCTGGA CAGGGGCTAG GTTGCTGGGC ACTGATAATT CCGTGGTGTT
3781 GTCAGTACTG GTACCTTTAA GACCAATGAC TTACAAGGCA GCTGTAGATC TTAGCCACTT
3841 TTTAAAAGAA AAGGGGGGAC TGGAAGGGCT AATTCACTCC CAAAGAAGAC AAGATCTGCT
3901 TTTTGCCTGT ACTGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA
3961 ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTTC AATGATCATA
4021 ATCAAGCCAT ATCACATCTG TAGAGGTTTA CTTGCTTTAA AAAACCTCCA CACCTCCCCC

4081 TGAACCTGAA ACATAAAATG AATGCAATTG TTGTTGTTAA CTTGTTTATT GCAGCTTATA
4141 ATGGTTACAA ATAAAGCAAT AGCATCACAA ATTTCACAAA TAAAGCATTT TTTTCACTGC
4201 ATTCTAGTTG TGGTTTGTCC AAACTCATCA ATGTATCTTA TCATGTCTGG ATCTGCGTCG
4261 ACACGAAGAG ACGACTGACT GACTGACTGG AAAGAGGAAG GGCTGGAAGA GGAAGGAGCT
4321 TGATCCAGAT CCCGATCTCG ATCCAGATCC GGATCGCAGC TTGGCGTAAT CATGGTCATA
4381 GCTGTTTCCT GTGTGAAATT GTTATCCGCT CACAATTCCA CACAACATAC GAGCCGGAAG
4441 CATAAAGTGT AAAGCCTGGG GTGCCTAATG AGTGAGCTAA CTCACATTAA TTGCGTTGCG
4501 CTCACTGCCC GCTTTCCAGT CGGGAAACCT GTCGTGCCAG CTGCATTAAT GAATCGGCCA
4561 ACGCGCGGGG AGAGGCGGTT TGCGTATTGG GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC TCACTGACTC
4621 GCTGCGCTCG GTCGTTCGGC TGCGGCGAGC GGTATCAGCT CACTCAAAGG CGGTAATACG
4681 GTTATCCACA GAATCAGGGG ATAACGCAGG AAAGAACATG TGAGCAAAAG GCCAGCAAAA
4741 GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG CCGCGTTGCT GGCGTTTTTC CATAGGCTCC GCCCCCCTGA
4801 CGAGCATCAC AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCCGACAG GACTATAAAG
4861 ATACCAGGCG TTTCCCCCTG GAAGCTCCCT CGTGCGCTCT CCTGTTCCGA CCCTGCCGCT
4921 TACCGGATAC CTGTCCGCCT TTCTCCCTTC GGGAAGCGTG GCGCTTTCTC ATAGCTCACG
4981 CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG TGTAGGTCGT TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG TGCACGAACC
5041 CCCCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
5101 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
5161 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
5221 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
5281 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
5341 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
5401 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
5461 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
5521 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTTGCTAG GTTACTGTCA
5581 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AAAGAGTTTG TAGAAACGCA
5641 AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT CGGTGGCAGT TTATGGCGGG
5701 CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT TCAAATCCGC TCCCGGCGGA
5761 TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA TAAAACGAAA GGCCCAGTCT
5821 TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC CCTACTCTCG CATGGGTTGC
5881 GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT TATCATCGAA TTTCTGCCAT
5941 TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG CGTTTAAGGG CACCAATAAC
6001 TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA GTACTGTTGT AATTCATTAA
6061 GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG AACCTGAATC GCCAGCGGCA
6121 TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT GAAAACGGGG GCGAAGAAGT
6181 TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT CACCCAGGGA TTGGCTGAGA
6241 CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC CAGGTTTTCA CCGTAACACG
6301 CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC GTCGTGGTAT TCACTCCAGA
6361 GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA ACAAGGGTGA ACACTATCCC
6421 ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC CGGATGAGCA TTCATCAGGC
6481 GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA
6541 AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT ACATTGAGCA ACTGACTGAA

6601 ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC AACGGTGGTA TATCCAGTGA
6661 TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT CGATAACTCA AAAAATACGC
6721 CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC TCTTACGTGC CGATCAACGT
6781 CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG CGTATCACGA GGCCAGCTTG
6841 GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA
6901 TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA
6961 CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA GGTGCCGTAA AGCACTAAAT
7021 CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG GAAAGCCGGC GAACGTGGCG
7081 AGAAAGGAAG GGAAGAAAGC GAAAGGAGCG GGCGCTAAGG CGCTGGCAAGTGTAGCGGTC
7141 ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC CGCTACAGGG CGCGTACTAT
7201 GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG CGTAAGGAGA AAATACCGCA
7261 TCAGGCGCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGATCG GTGCGGGCCT
7321 CTTCGCTATT ACGCCAGCTG GCGAAAGGGG GATGTGCTGC AAGGCGATTA AGTTGGGTAA
7381 CGCCAGGGTT TTCCCAGTCA CGACGTTGTA AAACGACGGC CAGTGAATTG ATCGAGATCG
7441 TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT CAGTGGAGAG GACTTTCACT
7501 GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT TATTGACTAG TTATTAATAG
7561 TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG AGTTCCGCGT TACATAACTT
7621 ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC GCCCATTGAC GTCAATAATG
7681 ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT GACGTCAATG GGTGGAGTAT
7741 TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC ATATGCCAAG TACGCCCCCT
7801 ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG CCCAGTACAT GACCTTATGG
7861 GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG CTATTACCAT GGTGATGCGG
7921 TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT CACGGGGATT TCCAAGTCTC
7981 CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA ATCAACGGGA CTTTCCAAAA
8041 TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG GTGGGAGGTC
8101 TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG
8161 GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT
8221 GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT AACTAGAGAT CCCTCAGACC
8281 CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA ACAGGGACTT GAAAGCGAAA
8341 GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG CTGAAGCGCG CACGGCAAGA
8401 GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG
8461 AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA TTAGATAAAT GGGAAAAAAT
8521 TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA CATATAGTTA GGGCAAGCAG
8581 GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG ACATCAGAAG GCTGTAGACA
8641 AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA GAAGAACTTA GATCATTATA
8701 TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA GATGTAAAAG ACACCAAGGA
8761 AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG AAAAAGGCACAGCAAGCGAT
8821 CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA TTGGAGAAGT GAATTATATA
8881 AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC CACCAAGGCA AAGAGAAGAG
8941 TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG
9001 CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC GGTACAGGCC AGACAATTAT
9061 TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC TATTGAGGCG CAACAGCATC

9121 TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC AAGAATCCTG GCTGTGGAAA
9181 GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG CTCTGGAAAA CTCATTTGCA
9241 CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC TCTGGAACAG ATTTGGAATA
9301 ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA CACAAGCTTA ATACACTCCT
9361 TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA AGAATTATTG GAATTAGATA
9421 AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG GCTGTGGTAT ATAAAATTAT
9481 TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT TTTTGCTGTA CTTTCTATAG
9541 TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA GACCCACCTC CCAATCCCGA
9601 GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT TAAAAGAAAA GGGGGGATTG
9661 GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC AACAGACATA CAAACTAAAG
9721 AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT TTATTACAGG GACAGCAGAA
9781 ATCCACTTTG G

pLRPCU TRDC T2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:185)
1 GACATTGATT ATTGACTAGT TATTAATAGT AATCAATTAC GGGGTCATTA GTTCATAGCC
61 CATATATGGA GTTCCGCGTT ACATAACTTA CGGTAAATGG CCCGCCTGGC TGACCGCCCA
121 ACGACCCCCG CCCATTGACG TCAATAATGA CGTATGTTCC CATAGTAACG CCAATAGGGA
181 CTTTCCATTG ACGTCAATGG GTGGAGTATT TACGGTAAAC TGCCCACTTG GCAGTACATC
241 AAGTGTATCA TATGCCAAGT ACGCCCCCTA TTGACGTCAA TGACGGTAAA TGGCCCGCCT
301 GGCATTATGC CCAGTACATG ACCTTATGGG ACTTTCCTAC TTGGCAGTAC ATCTACGTAT
361 TAGTCATCGC TATTACCATG GTGATGCGGT TTTGGCAGTA CATCAATGGG CGTGGATAGC
421 GGTTTGACTC ACGGGGATTT CCAAGTCTCC ACCCCATTGA CGTCAATGGG AGTTTGTTTT
481 GGCACCAAAA TCAACGGGAC TTTCCAAAAT GTCGTAACAA CTCCGCCCCA TTGACGCAAA
541 TGGGCGGTAG GCGTGTACGG TGGGAGGTCT ATATAAGCAG AGCTCGTTTA GTGAACCGGG
601 TCTCTCTGGT TAGACCAGAT CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG
661 CTTAAGCCTC AATAAAGCTT GCCTTGAGTG CTCAAAGTAG TGTGTGCCCG TCTGTTGTGT
721 GACTCTGGTA ACTAGAGATC CCTCAGACCC TTTTAGTCAG TGTGGAAAAT CTCTAGCAGT
781 GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AAAGCGAAAG TAAAGCCAGA GGAGATCTCT CGACGCAGGA
841 CTCGGCTTGC TGAAGCGCGC ACGGCAAGAG GCGAGGGGCG GCGACTGGTG AGTACGCCAA
901 AAATTTTGAC TAGCGGAGGC TAGAAGGAGA GAGTAGGGTG CGAGAGCGTC GGTATTAAGC
961 GGGGGAGAAT TAGATAAATG GGAAAAAATT CGGTTAAGGC CAGGGGGAAA GAAACAATAT
1021 AAACTAAAAC ATATAGTTAG GGCAAGCAGG GAGCTAGAAC GATTCGCAGT TAATCCTGGC
1081 CTTTTAGAGA CATCAGAAGG CTGTAGACAA ATACTGGGAC AGCTACAACC ATCCCTTCAG
1141 ACAGGATCAG AAGAACTTAG ATCATTATAT AATACAATAG CAGTCCTCTA TTGTGTGCAT
1201 CAAAGGATAG ATGTAAAAGA CACCAAGGAA GCCTTAGATA AGATAGAGGA AGAGCAAAAC
1261 AAAAGTAAGA AAAAGGCACA GCAAGCGATC TTCAGACCTG GAGGAGGCAG GAGGCGATAT
1321 GAGGGACAAT TGGAGAAGTG AATTATATAA ATATAAAGTA GTAAAAATTG AACCATTAGG
1381 AGTAGCACCC ACCAAGGCAA AGAGAAGAGT GGTGCAGAGA GAAAAAAGAGCAGTGGGAAT
1441 AGGAGCTTTG TTCCTTGGGT TCTTGGGAGC AGCAGGAAGC ACTATGGGCG CAGCGTCAAT
1501 GACGCTGACG GTACAGGCCA GACAATTATT GTCTGATATA GTGCAGCAGC AGAACAATTT
1561 GCTGAGGGCT ATTGAGGCGC AACAGCATCT GTTGCAACTC ACAGTCTGGG GCATCAAACA
1621 GCTCCAGGCA AGAATCCTGG CTGTGGAAAG ATACCTAAAG GATCAACAGC TCCTGGGGAT

1681 TTGGGGTTGC TCTGGAAAAC TCATTTGCAC CACTGCTGTG CCTTGGAATG CTAGTTGGAG
1741 TAATAAATCT CTGGAACAGA TTTGGAATAA CATGACCTGG ATGGAGTGGG ACAGAGAAAT
1801 TAACAATTAC ACAAGCTTAA TACACTCCTT AATTGAAGAA TCGCAAAACC AGCAAGAAAA
1861 GAATGAACAA GAATTATTGG AATTAGATAA ATGGGCAAGT TTGTGGAATT GGTTTAACAT
1921 AACAAATTGG CTGTGGTATA TAAAATTATT CATAATGATA GTAGGAGGCT TGGTAGGTTT
1981 AAGAATAGTT TTTGCTGTAC TTTCTATAGT GAATAGAGTT AGGCAGGGAT ATTCACCATT
2041 ATCGTTTCAG ACCCACCTCC CAATCCCGAG GGGACCACGC GTACAAATGG CAGTATTCAT
2101 CCACAATTTT AAAAGAAAAG GGGGGATTGG GGGGTACAGT GCAGGGGAAA GAATAGTAGA
2161 CATAATAGCA ACAGACATAC AAACTAAAGA ATTACAAAAA CAAATTACAA AAATTCAAAA
2221 TTTTCGGGTT TATTACAGGG ACAGCAGAAA TCCACTTTGG AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC
2281 GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG
2341 GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG TAAACTGGGA AAGTGATGTC
2401 GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC CGTATATAAG TGCAGTAGTC
2461 GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA CACAGGTAAG TGCCGTGTGT
2521 GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT GCGTGCCTTG AATTACTTCC
2581 ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA
2641 GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC
2701 TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT
2761 CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT GCGACGCTTT TTTTCTGGCA
2821 AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC
2881 GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC
2941 GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG
3001 CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG CTGGCCCGGT CGGCACCAGT
3061 TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA GGGAGCTCAA AATGGAGGAC
3121 GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC
3181 CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG CCGTCCAGGC ACCTCGATTA
3241 GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG GAGGGGTTTT ATGCGATGGA
3301 GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA GCTTGGCACT TGATGTAATT
3361 CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC ATTCTCAAGC CTCAGACAGT
3421 GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA CTACCCCTCA GAGCCGCCAC
3481 CATGCTTCTC CTGGTGACAA GCCTTCTGCT CTGTGAGTTA CCACACCCAG CATTCCTCCT
3541 GATCCCAAGT CAGCCTCATA CCAAACCATC CGTTTTTGTC ATGAAAAATG GAACAAATGT
3601 CGCTTGTCTG GTGAAGGAAT TCTACCCCAA GGATATAAGA ATAAATCTCG TGTCATCCAA
3661 GAAGATAACA GAGTTTGATC CTGCTATTGT CATCTCTCCC AGTGGGAAGT ACAATGCTGT
3721 CAAGCTTGGT AAATATGAAG ATTCAAATTC AGTGACATGT TCAGTTCAAC ACGACAATAA
3781 AACTGTGCAC TCCACTGACT TTGAAGTGAA GACAGATTCT ACAGATCACG TAAAACCAAA
3841 GGAAACTGAA AACACAAAGC AACCTTCAAA GAGCTGCCAT AAACCCAAAG CCATAGTTCA
3901 TACCGAGAAG GTGAACATGA TGTCCCTCAC AGTGCTTGGG CTACGAATGC TGTTTGCAAA
3961 GACTGTTGCC GTCAATTTTC TCTTGACTGC CAAGTTATTT TTCTTGGGGT CAGGCGAGGG
4021 CAGAGGAAGT CTGCTAACAT GCGGTGACGT CGAGGAGAAT CCTGGACCTA TGCTACTACT
4081 TGTGACCTCA CTATTGTTAT GCGAACTCCC TCATCCCGCA TTCTTGCTGA TTCCAGACAT
4141 TCAGATGACT CAAACAACTT CCAGCCTCTC CGCCTCACTC GGCGACCGCG TAACAATAAG

4201 CTGTCGGGCC TCGCAAGATA TTAGTAAGTA CCTGAATTGG TATCAGCAAA AACCCGATGG
4261 TACAGTCAAG CTTCTGATCT ACCATACCAG TCGTCTGCAC AGCGGTGTCC CCAGCAGGTT
4321 CAGCGGCTCA GGATCTGGTA CCGATTATTC ACTGACGATT TCCAACCTTG AGCAGGAGGA
4381 CATCGCCACC TACTTCTGCC AGCAGGGTAA TACTCTGCCG TACACATTCG GGGGCGGTAC
4441 CAAGCTCGAG ATCACGGGTT CAACAAGCGG TTCTGGCAAG CCAGGCAGCG GCGAGGGGAG
4501 TACAAAGGGG GAGGTGAAGT TGCAGGAAAG TGGCCCTGGA TTGGTGGCCC CGAGCCAGAG
4561 TCTGTCTGTC ACCTGCACAG TTTCCGGAGT AAGTCTGCCT GATTACGGAG TGTCCTGGAT
4621 CAGACAGCCA CCTCGAAAGG GCTTGGAGTG GCTTGGGGTC ATTTGGGGCA GTGAAACCAC
4681 ATACTACAAC AGCGCTCTTA AGTCCAGGCT CACTATCATC AAGGACAATT CAAAGAGCCA
4741 AGTATTCTTG AAAATGAATT CCCTGCAGAC TGATGACACC GCTATTTATT ATTGCGCTAA
4801 ACATTATTAC TATGGAGGTT CTTATGCCAT GGACTACTGG GGGCAGGGTA CCTCTGTGAC
4861 AGTGAGTTCA GCTGCAGCTG GAGGTGGAGG TAGCGGAGGC GGTGGTAGTG GAGGGGGTGG
4921 TTCTCTGGAA GATAAACAAC TTGATGCAGA TGTTTCCCCC AAGCCCACTA TTTTTCTTCC
4981 TTCAATTGCT GAAACAAAGC TCCAGAAGGC TGGAACATAC CTTTGTCTTC TTGAGAAATT
5041 TTTCCCTGAT GTTATTAAGA TACATTGGCA AGAAAAGAAG AGCAACACGA TTCTGGGATC
5101 CCAGGAGGGG AACACCATGA AGACTAACGA CACATACATG AAATTTAGCT GGTTAACGGT
5161 GCCAGAAAAG TCACTGGACA AAGAACACAG ATGTATCGTC AGACATGAGA ATAATAAAAA
5221 CGGAGTTGAT CAAGAAATTA TCTTTCCTCC AATAAAGACA GATGTCATCA CAATGGATCC
5281 CAAAGACAAT TGTTCAAAAG ATGCAAATGA TACACTACTG CTGCAGCTCA CAAACACCTC
5341 TGCATATTAC ATGTACCTCC TCCTGCTCCT CAAGAGTGTG GTCTATTTTG CCATCATCAC
5401 CTGCTGTCTG CTTAGAAGAA CGGCTTTCTG CTGCAATGGA GAGAAATCAT AATGAGATAT
5461 CGAGCATCTT ACCGCCATTT ATACCCATAT TTGTTCTGTT TTTCTTGATT TGGGTATACA
5521 TTTAAATGTT AATAAAACAA AATGGTGGGG CAATCATTTA CATTTTTAGG GATATGTAAT
5581 TACTAGTTCA GGTGTATTGC CACAAGACAA ACATGTTAAG AAACTTTCCC GTTATTTACG
5641 CTCTGTTCCT GTTAATCAAC CTCTGGATTA CAAAATTTGT GAAAGATTGA CTGATATTCT
5701 TAACTATGTT GCTCCTTTTA CGCTGTGTGG ATATGCTGCT TTATAGCCTC TGTATCTAGC
5761 TATTGCTTCC CGTACGGCTT TCGTTTTCTC CTCCTTGTAT AAATCCTGGT TGCTGTCTCT
5821 TTTAGAGGAG TTGTGGCCCG TTGTCCGTCA ACGTGGCGTG GTGTGCTCTG TGTTTGCTGA
5881 CGCAACCCCC ACTGGCTGGG GCATTGCCAC CACCTGTCAA CTCCTTTCTG GGACTTTCGC
5941 TTTCCCCCTC CCGATCGCCA CGGCAGAACT CATCGCCGCC TGCCTTGCCC GCTGCTGGAC
6001 AGGGGCTAGG TTGCTGGGCA CTGATAATTC CGTGGTGTTG TCAGTACTGG TACCTTTAAG
6061 ACCAATGACT TACAAGGCAG CTGTAGATCT TAGCCACTTT TTAAAAGAAA AGGGGGGACT
6121 GGAAGGGCTA ATTCACTCCC AAAGAAGACA AGATCTGCTT TTTGCCTGTA CTGGGTCTCT
6181 CTGGTTAGAC CAGATCTGAG CCTGGGAGCT CTCTGGCTAA CTAGGGAACC CACTGCTTAA
6241 GCCTCAATAA AGCTTGCCTT GAGTGCTTCA AGTAGTGTGT GCCCGTCTGT TGTGTGACTC
6301 TGGTAACTAG AGATCCCTCA GACCCTTTTA GTCAGTGTGG AAAATCTCTA GCATGATCAT
6361 AATCAAGCCA TATCACATCT GTAGAGGTTT ACTTGCTTTA AAAAACCTCC ACACCTCCCC
6421 CTGAACCTGA AACATAAAAT GAATGCAATT GTTGTTGTTA ACTTGTTTAT TGCAGCTTAT
6481 AATGGTTACA AATAAAGCAA TAGCATCACA AATTTCACAA ATAAAGCATT TTTTTCACTG
6541 CATTCTAGTT GTGGTTTGTC CAAACTCATC AATGTATCTT ATCATGTCTG GATCTGCGTC
6601 GACACGAAGA GACGACTGAC TGACTGACTG GAAAGAGGAA GGGCTGGAAGAGGAAGGAGC
6661 TTGATCCAGA TCCCGATCTC GATCCAGATC CGGATCGCAG CTTGGCGTAA TCATGGTCAT

6721 AGCTGTTTCC TGTGTGAAAT TGTTATCCGC TCACAATTCC ACACAACATA CGAGCCGGAA
6781 GCATAAAGTG TAAAGCCTGG GGTGCCTAAT GAGTGAGCTA ACTCACATTA ATTGCGTTGC
6841 GCTCACTGCC CGCTTTCCAG TCGGGAAACC TGTCGTGCCA GCTGCATTAA TGAATCGGCC
6901 AACGCGCGGG GAGAGGCGGT TTGCGTATTG GGCGCTCTTC CGCTTCCTCG CTCACTGACT
6961 CGCTGCGCTC GGTCGTTCGG CTGCGGCGAG CGGTATCAGC TCACTCAAAG GCGGTAATAC
7021 GGTTATCCAC AGAATCAGGG GATAACGCAG GAAAGAACAT GTGAGCAAAA GGCCAGCAAA
7081 AGGCCAGGAA CCGTAAAAAG GCCGCGTTGC TGGCGTTTTT CCATAGGCTC CGCCCCCCTG
7141 ACGAGCATCA CAAAAATCGA CGCTCAAGTC AGAGGTGGCG AAACCCGACA GGACTATAAA
7201 GATACCAGGC GTTTCCCCCT GGAAGCTCCC TCGTGCGCTC TCCTGTTCCG ACCCTGCCGC
7261 TTACCGGATA CCTGTCCGCC TTTCTCCCTT CGGGAAGCGT GGCGCTTTCT CATAGCTCAC
7321 GCTGTAGGTA TCTCAGTTCG GTGTAGGTCG TTCGCTCCAA GCTGGGCTGT GTGCACGAAC
7381 CCCCCGTTCA GCCCGACCGC TGCGCCTTAT CCGGTAACTA TCGTCTTGAG TCCAACCCGG
7441 TAAGACACGA CTTATCGCCA CTGGCAGCAG CCACTGGTAA CAGGATTAGC AGAGCGAGGT
7501 ATGTAGGCGG TGCTACAGAG TTCTTGAAGT GGTGGCCTAA CTACGGCTAC ACTAGAAGAA
7561 CAGTATTTGG TATCTGCGCT CTGCTGAAGC CAGTTACCTT CGGAAAAAGA GTTGGTAGCT
7621 CTTGATCCGG CAAACAAACC ACCGCTGGTA GCGGTGGTTT TTTTGTTTGC AAGCAGCAGA
7681 TTACGCGCAG AAAAAAAGGA TCTCAAGAAG ATCCTTTGAT CTTTTCTACG GGGTCTGACG
7741 CTCAGTGGAA CGAAAACTCA CGTTAAGGGA TTTTGGTCAT GAGATTATCA AAAAGGATCT
7801 TCACCTAGAT CCTTTTAAAT TAAAAATGAA GTTTTAAATC AATCTAAAGT ATATATGAGT
7861 AAACTTGGTC TGACAGTTAC CAATGCTTAA TCAGTGAGGC ACCTATCTCA GCGATCTGTC
7921 TATTTCGTTC ATCCATAGTT GCCTGACTCC CCGTCGTTGC TAGGTTACTG TCATGAGCGG
7981 ATACATATTT GAATGTATTT AGAAAAATAA ACAAAAGAGT TTGTAGAAAC GCAAAAAGGC
8041 CATCCGTCAG GATGGCCTTC TGCTTAATTT GATCGGTGGC AGTTTATGGC GGGCGTCCTG
8101 CCCGCCACCC TCCGGGCCGT TGCTTCGCAA CGTTCAAATC CGCTCCCGGC GGATTTGTCC
8161 TACTCAGGAG AGCGTTCACC GACAAACAAC AGATAAAACG AAAGGCCCAG TCTTTCGACT
8221 GAGCCTTTCG TTTTATTTGA TGCCTGGCAG TTCCCTACTC TCGCATGGGT TGCGGCCGCC
8281 CGGGCCGTCG ACCAATTCTC ATGTTTGACA GCTTATCATC GAATTTCTGC CATTCATCCG
8341 CTTATTATCA CTTATTCAGG CGTAGCAACC AGGCGTTTAA GGGCACCAAT AACTGCCTTA
8401 AAAAAATTAC GCCCCGCCCT GCCACTCATC GCAGTACTGT TGTAATTCAT TAAGCATTCT
8461 GCCGACATGG AAGCCATCAC AAACGGCATG ATGAACCTGA ATCGCCAGCG GCATCAGCAC
8521 CTTGTCGCCT TGCGTATAAT ATTTGCCCAT GGTGAAAACG GGGGCGAAGA AGTTGTCCAT
8581 ATTGGCCACG TTTAAATCAA AACTGGTGAA ACTCACCCAG GGATTGGCTG AGACGAAAAA
8641 CATATTCTCA ATAAACCCTT TAGGGAAATA GGCCAGGTTT TCACCGTAAC ACGCCACATC
8701 TTGCGAATAT ATGTGTAGAA ACTGCCGGAA ATCGTCGTGG TATTCACTCC AGAGCGATGA
8761 AAACGTTTCA GTTTGCTCAT GGAAAACGGT GTAACAAGGG TGAACACTAT CCCATATCAC
8821 CAGCTCACCG TCTTTCATTG CCATACGAAA TTCCGGATGA GCATTCATCA GGCGGGCAAG
8881 AATGTGAATA AAGGCCGGAT AAAACTTGTG CTTATTTTTC TTTACGGTCT TTAAAAAGGC
8941 CGTAATATCC AGCTGAACGG TCTGGTTATA GGTACATTGA GCAACTGACT GAAATGCCTC
9001 AAAATGTTCT TTACGATGCC ATTGGGATAT ATCAACGGTG GTATATCCAG TGATTTTTTT
9061 CTCCATTTTA GCTTCCTTAG CTCCTGAAAA TCTCGATAAC TCAAAAAATA CGCCCGGTAG
9121 TGATCTTATT TCATTATGGT GAAAGTTGGA ACCTCTTACG TGCCGATCAA CGTCTCATTT
9181 TCGCCAAAAG TGACATTAAC CTATAAAAAT AGGCGTATCA CGAGGCCAGC TTGGGAAACC

9241 ATAAGACCGA GATAGAGTTG AGTGTTGTTC CAGTTTGGAA CAAGAGTCCA CTATTAAAGA
9301 ACGTGGACTC CAACGTCAAA GGGCGAAAAA CCGTCTATCA GGGCGATGGC CCACTACGTG
9361 AACCATCACC CAAATCAAGT TTTTTGGGGT CGAGGTGCCG TAAAGCACTA AATCGGAACC
9421 CTAAAGGGAG CCCCCGATTT AGAGCTTGAC GGGGAAAGCC GGCGAACGTG GCGAGAAAGG
9481 AAGGGAAGAA AGCGAAAGGA GCGGGCGCTA AGGCGCTGGC AAGTGTAGCG GTCACGCTGC
9541 GCGTAACCAC CACACCCGCC GCGCTTAATG CGCCGCTACA GGGCGCGTAC TATGGTTGCT
9601 TTGACGTATG CGGTGTGAAA TACCGCACAG ATGCGTAAGG AGAAAATACC GCATCAGGCG
9661 CCATTCGCCA TTCAGGCTGC GCAACTGTTG GGAAGGGCGA TCGGTGCGGG CCTCTTCGCT
9721 ATTACGCCAG CTGGCGAAAG GGGGATGTGC TGCAAGGCGA TTAAGTTGGG TAACGCCAGG
9781 GTTTTCCCAG TCACGACGTT GTAAAACGAC GGCCAGTGAA TTGATCGAGA TCGTGATCCG
9841 GATCAAGATC CAGATCGAAT TGGAGGCTAC AGTCAGTGGA GAGGACTTTC ACTGACTGAC
9901 TGACTGCGTC TCAACCTCCT AGGG

pLRPC_TRDC P2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:186)
1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGCGTAATCA
361 TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA
421 GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT
481 GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAATGA
541 ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC
601 ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG
661 GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
721 CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC
781 CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
841 CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC TGTTCCGACC
901 CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT
961 AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
1021 CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG TCTTGAGTCC
1081 AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
1141 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
1201 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
1261 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
1321 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
1381 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
1441 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
1501 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
1561 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTTGCTAG GTTACTGTCA
1621 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AAAGAGTTTG TAGAAACGCA

1681 AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT CGGTGGCAGT TTATGGCGGG
1741 CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT TCAAATCCGC TCCCGGCGGA
1801 TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA TAAAACGAAA GGCCCAGTCT
1861 TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC CCTACTCTCG CATGGGTTGC
1921 GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT TATCATCGAA TTTCTGCCAT
1981 TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG CGTTTAAGGG CACCAATAAC
2041 TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA GTACTGTTGT AATTCATTAA
2101 GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG AACCTGAATC GCCAGCGGCA
2161 TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT GAAAACGGGG GCGAAGAAGT
2221 TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT CACCCAGGGA TTGGCTGAGA
2281 CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC CAGGTTTTCA CCGTAACACG
2341 CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC GTCGTGGTAT TCACTCCAGA
2401 GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA ACAAGGGTGA ACACTATCCC
2461 ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC CGGATGAGCA TTCATCAGGC
2521 GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA
2581 AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT ACATTGAGCA ACTGACTGAA
2641 ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC AACGGTGGTA TATCCAGTGA
2701 TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT CGATAACTCA AAAAATACGC
2761 CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC TCTTACGTGC CGATCAACGT
2821 CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG CGTATCACGA GGCCAGCTTG
2881 GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA
2941 TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA
3001 CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA GGTGCCGTAA AGCACTAAAT
3061 CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG GAAAGCCGGC GAACGTGGCG
3121 AGAAAGGAAG GGAAGAAAGC GAAAGGAGCG GGCGCTAAGG CGCTGGCAAGTGTAGCGGTC
3181 ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC CGCTACAGGG CGCGTACTAT
3241 GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG CGTAAGGAGA AAATACCGCA
3301 TCAGGCGCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGATCG GTGCGGGCCT
3361 CTTCGCTATT ACGCCAGCTG GCGAAAGGGG GATGTGCTGC AAGGCGATTA AGTTGGGTAA
3421 CGCCAGGGTT TTCCCAGTCA CGACGTTGTA AAACGACGGC CAGTGAATTG ATCGAGATCG
3481 TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT CAGTGGAGAG GACTTTCACT
3541 GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT TATTGACTAG TTATTAATAG
3601 TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG AGTTCCGCGT TACATAACTT
3661 ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC GCCCATTGAC GTCAATAATG
3721 ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT GACGTCAATG GGTGGAGTAT
3781 TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC ATATGCCAAG TACGCCCCCT
3841 ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG CCCAGTACAT GACCTTATGG
3901 GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG CTATTACCAT GGTGATGCGG
3961 TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT CACGGGGATT TCCAAGTCTC
4021 CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA ATCAACGGGA CTTTCCAAAA
4081 TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG GTGGGAGGTC
4141 TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG

4201 GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT
4261 GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT AACTAGAGAT CCCTCAGACC
4321 CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA ACAGGGACTT GAAAGCGAAA
4381 GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG CTGAAGCGCG CACGGCAAGA
4441 GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG
4501 AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA TTAGATAAAT GGGAAAAAAT
4561 TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA CATATAGTTA GGGCAAGCAG
4621 GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG ACATCAGAAG GCTGTAGACA
4681 AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA GAAGAACTTA GATCATTATA
4741 TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA GATGTAAAAG ACACCAAGGA
4801 AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG AAAAAGGCACAGCAAGCGAT
4861 CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA TTGGAGAAGT GAATTATATA
4921 AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC CACCAAGGCA AAGAGAAGAG
4981 TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG
5041 CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC GGTACAGGCC AGACAATTAT
5101 TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC TATTGAGGCG CAACAGCATC
5161 TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC AAGAATCCTG GCTGTGGAAA
5221 GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG CTCTGGAAAA CTCATTTGCA
5281 CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC TCTGGAACAG ATTTGGAATA
5341 ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA CACAAGCTTA ATACACTCCT
5401 TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA AGAATTATTG GAATTAGATA
5461 AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG GCTGTGGTAT ATAAAATTAT
5521 TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT TTTTGCTGTA CTTTCTATAG
5581 TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA GACCCACCTC CCAATCCCGA
5641 GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT TAAAAGAAAA GGGGGGATTG
5701 GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC AACAGACATA CAAACTAAAG
5761 AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT TTATTACAGG GACAGCAGAA
5821 ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT CAGTGGGCAG AGCGCACATC
5881 GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT TGAACCGGTG CCTAGAGAAG
5941 GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG
6001 TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC GTTCTTTTTC GCAACGGGTT
6061 TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC GGGCCTGGCC TCTTTACGGG
6121 TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG GCTGCAGTAC GTGATTCTTG
6181 ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC
6241 CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG GGGCCGCCGC GTGCGAATCT
6301 GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC TCTAGCCATT TAAAATTTTT
6361 GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT TGTAAATGCG GGCCAAGATC
6421 TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC
6481 GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC GAGAATCGGA CGGGGGTAGT
6541 CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC GCCGTGTATC GCCCCGCCCT
6601 GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC GGAAAGATGG CCGCTTCCCG
6661 GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT

6721 CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT CGCTTCATGT GACTCCACGG
6781 AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT
6841 TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA CACTGAGTGG GTGGAGACTG
6901 AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG
6961 GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG TTTTTTTCTT CCATTTCAGG
7021 TGTCGTGAAA ACTACCCCTC AGAGCCGCCA CCATGCTTCT CCTGGTGACA AGCCTTCTGC
7081 TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAAG TCAGCCTCAT ACCAAACCAT
7141 CCGTTTTTGT CATGAAAAAT GGAACAAATG TCGCTTGTCT GGTGAAGGAA TTCTACCCCA
7201 AGGATATAAG AATAAATCTC GTGTCATCCA AGAAGATAAC AGAGTTTGAT CCTGCTATTG
7261 TCATCTCTCC CAGTGGGAAG TACAATGCTG TCAAGCTTGG TAAATATGAA GATTCAAATT
7321 CAGTGACATG TTCAGTTCAA CACGACAATA AAACTGTGCA CTCCACTGAC TTTGAAGTGA
7381 AGACAGATTC TACAGATCAC GTAAAACCAA AGGAAACTGA AAACACAAAG CAACCTTCAA
7441 AGAGCTGCCA TAAACCCAAA GCCATAGTTC ATACCGAGAA GGTGAACATG ATGTCCCTCA
7501 CAGTGCTTGG GCTACGAATG CTGTTTGCAA AGACTGTTGC CGTCAATTTT CTCTTGACTG
7561 CCAAGTTATT TTTCTTGGGG TCAGGCGCTA CTAACTTCAG CCTGCTGAAG CAGGCTGGAG
7621 ACGTGGAGGA GAACCCTGGA CCTATGCTAC TACTTGTGAC CTCACTATTG TTATGCGAAC
7681 TCCCTCATCC CGCATTCTTG CTGATTCCAG ACATTCAGAT GACTCAAACA ACTTCCAGCC
7741 TCTCCGCCTC ACTCGGCGAC CGCGTAACAA TAAGCTGTCG GGCCTCGCAA GATATTAGTA
7801 AGTACCTGAA TTGGTATCAG CAAAAACCCG ATGGTACAGT CAAGCTTCTG ATCTACCATA
7861 CCAGTCGTCT GCACAGCGGT GTCCCCAGCA GGTTCAGCGG CTCAGGATCT GGTACCGATT
7921 ATTCACTGAC GATTTCCAAC CTTGAGCAGG AGGACATCGC CACCTACTTC TGCCAGCAGG
7981 GTAATACTCT GCCGTACACA TTCGGGGGCG GTACCAAGCT CGAGATCACG GGTTCAACAA
8041 GCGGTTCTGG CAAGCCAGGC AGCGGCGAGG GGAGTACAAA GGGGGAGGTG AAGTTGCAGG
8101 AAAGTGGCCC TGGATTGGTG GCCCCGAGCC AGAGTCTGTC TGTCACCTGC ACAGTTTCCG
8161 GAGTAAGTCT GCCTGATTAC GGAGTGTCCT GGATCAGACA GCCACCTCGA AAGGGCTTGG
8221 AGTGGCTTGG GGTCATTTGG GGCAGTGAAA CCACATACTA CAACAGCGCT CTTAAGTCCA
8281 GGCTCACTAT CATCAAGGAC AATTCAAAGA GCCAAGTATT CTTGAAAATG AATTCCCTGC
8341 AGACTGATGA CACCGCTATT TATTATTGCG CTAAACATTA TTACTATGGA GGTTCTTATG
8401 CCATGGACTA CTGGGGGCAG GGTACCTCTG TGACAGTGAG TTCAGCTGCA GCTGGAGGTG
8461 GAGGTAGCGG AGGCGGTGGT AGTGGAGGGG GTGGTTCTCT GGAAGATAAA CAACTTGATG
8521 CAGATGTTTC CCCCAAGCCC ACTATTTTTC TTCCTTCAAT TGCTGAAACA AAGCTCCAGA
8581 AGGCTGGAAC ATACCTTTGT CTTCTTGAGA AATTTTTCCC TGATGTTATT AAGATACATT
8641 GGCAAGAAAA GAAGAGCAAC ACGATTCTGG GATCCCAGGA GGGGAACACC ATGAAGACTA
8701 ACGACACATA CATGAAATTT AGCTGGTTAA CGGTGCCAGA AAAGTCACTG GACAAAGAAC
8761 ACAGATGTAT CGTCAGACAT GAGAATAATA AAAACGGAGT TGATCAAGAA ATTATCTTTC
8821 CTCCAATAAA GACAGATGTC ATCACAATGG ATCCCAAAGA CAATTGTTCA AAAGATGCAA
8881 ATGATACACT ACTGCTGCAG CTCACAAACA CCTCTGCATA TTACATGTAC CTCCTCCTGC
8941 TCCTCAAGAG TGTGGTCTAT TTTGCCATCA TCACCTGCTG TCTGCTTAGA AGAACGGCTT
9001 TCTGCTGCAA TGGAGAGAAA TCATAATGAG ATATCGAGCA TCTTACCGCC ATTTATACCC
9061 ATATTTGTTC TGTTTTTCTT GATTTGGGTA TACATTTAAA TGTTAATAAA ACAAAATGGT
9121 GGGGCAATCA TTTACATTTT TAGGGATATG TAATTACTAG TTCAGGTGTA TTGCCACAAG
9181 ACAAACATGT TAAGAAACTT TCCCGTTATT TACGCTCTGT TCCTGTTAAT CAACCTCTGG

9241 ATTACAAAAT TTGTGAAAGA TTGACTGATA TTCTTAACTA TGTTGCTCCT TTTACGCTGT
9301 GTGGATATGC TGCTTTATAG CCTCTGTATC TAGCTATTGC TTCCCGTACG GCTTTCGTTT
9361 TCTCCTCCTT GTATAAATCC TGGTTGCTGT CTCTTTTAGA GGAGTTGTGG CCCGTTGTCC
9421 GTCAACGTGG CGTGGTGTGC TCTGTGTTTG CTGACGCAAC CCCCACTGGC TGGGGCATTG
9481 CCACCACCTG TCAACTCCTT TCTGGGACTT TCGCTTTCCC CCTCCCGATC GCCACGGCAG
9541 AACTCATCGC CGCCTGCCTT GCCCGCTGCT GGACAGGGGC TAGGTTGCTG GGCACTGATA
9601 ATTCCGTGGT GTTGTCAGTA CTGGTACCTT TAAGACCAAT GACTTACAAG GCAGCTGTAG
9661 ATCTTAGCCA CTTTTTAAAA GAAAAGGGGG GACTGGAAGG GCTAATTCAC TCCCAAAGAA
9721 GACAAGATCT GCTTTTTGCC TGTACTGGGT CTCTCTGGTT AGACCAGATC TGAGCCTGGG
9781 AGCTCTCTGG CTAACTAGGG AACCCACTGC TTAAGCCTCA ATAAAGCTTG CCTTGAGTGC
9841 TTCAA

pLRPCU TRDC P2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:187)
1 GACATTGATT ATTGACTAGT TATTAATAGT AATCAATTAC GGGGTCATTA GTTCATAGCC
61 CATATATGGA GTTCCGCGTT ACATAACTTA CGGTAAATGG CCCGCCTGGC TGACCGCCCA
121 ACGACCCCCG CCCATTGACG TCAATAATGA CGTATGTTCC CATAGTAACG CCAATAGGGA
181 CTTTCCATTG ACGTCAATGG GTGGAGTATT TACGGTAAAC TGCCCACTTG GCAGTACATC
241 AAGTGTATCA TATGCCAAGT ACGCCCCCTA TTGACGTCAA TGACGGTAAA TGGCCCGCCT
301 GGCATTATGC CCAGTACATG ACCTTATGGG ACTTTCCTAC TTGGCAGTAC ATCTACGTAT
361 TAGTCATCGC TATTACCATG GTGATGCGGT TTTGGCAGTA CATCAATGGG CGTGGATAGC
421 GGTTTGACTC ACGGGGATTT CCAAGTCTCC ACCCCATTGA CGTCAATGGG AGTTTGTTTT
481 GGCACCAAAA TCAACGGGAC TTTCCAAAAT GTCGTAACAA CTCCGCCCCA TTGACGCAAA
541 TGGGCGGTAG GCGTGTACGG TGGGAGGTCT ATATAAGCAG AGCTCGTTTA GTGAACCGGG
601 TCTCTCTGGT TAGACCAGAT CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG
661 CTTAAGCCTC AATAAAGCTT GCCTTGAGTG CTCAAAGTAG TGTGTGCCCG TCTGTTGTGT
721 GACTCTGGTA ACTAGAGATC CCTCAGACCC TTTTAGTCAG TGTGGAAAAT CTCTAGCAGT
781 GGCGCCCGAA CAGGGACTTG AAAGCGAAAG TAAAGCCAGA GGAGATCTCT CGACGCAGGA
841 CTCGGCTTGC TGAAGCGCGC ACGGCAAGAG GCGAGGGGCG GCGACTGGTG AGTACGCCAA
901 AAATTTTGAC TAGCGGAGGC TAGAAGGAGA GAGTAGGGTG CGAGAGCGTC GGTATTAAGC
961 GGGGGAGAAT TAGATAAATG GGAAAAAATT CGGTTAAGGC CAGGGGGAAA GAAACAATAT
1021 AAACTAAAAC ATATAGTTAG GGCAAGCAGG GAGCTAGAAC GATTCGCAGT TAATCCTGGC
1081 CTTTTAGAGA CATCAGAAGG CTGTAGACAA ATACTGGGAC AGCTACAACC ATCCCTTCAG
1141 ACAGGATCAG AAGAACTTAG ATCATTATAT AATACAATAG CAGTCCTCTA TTGTGTGCAT
1201 CAAAGGATAG ATGTAAAAGA CACCAAGGAA GCCTTAGATA AGATAGAGGA AGAGCAAAAC
1261 AAAAGTAAGA AAAAGGCACA GCAAGCGATC TTCAGACCTG GAGGAGGCAG GAGGCGATAT
1321 GAGGGACAAT TGGAGAAGTG AATTATATAA ATATAAAGTA GTAAAAATTG AACCATTAGG
1381 AGTAGCACCC ACCAAGGCAA AGAGAAGAGT GGTGCAGAGA GAAAAAAGAGCAGTGGGAAT
1441 AGGAGCTTTG TTCCTTGGGT TCTTGGGAGC AGCAGGAAGC ACTATGGGCG CAGCGTCAAT
1501 GACGCTGACG GTACAGGCCA GACAATTATT GTCTGATATA GTGCAGCAGC AGAACAATTT
1561 GCTGAGGGCT ATTGAGGCGC AACAGCATCT GTTGCAACTC ACAGTCTGGG GCATCAAACA
1621 GCTCCAGGCA AGAATCCTGG CTGTGGAAAG ATACCTAAAG GATCAACAGC TCCTGGGGAT
1681 TTGGGGTTGC TCTGGAAAAC TCATTTGCAC CACTGCTGTG CCTTGGAATG CTAGTTGGAG

1741 TAATAAATCT CTGGAACAGA TTTGGAATAA CATGACCTGG ATGGAGTGGG ACAGAGAAAT
1801 TAACAATTAC ACAAGCTTAA TACACTCCTT AATTGAAGAA TCGCAAAACC AGCAAGAAAA
1861 GAATGAACAA GAATTATTGG AATTAGATAA ATGGGCAAGT TTGTGGAATT GGTTTAACAT
1921 AACAAATTGG CTGTGGTATA TAAAATTATT CATAATGATA GTAGGAGGCT TGGTAGGTTT
1981 AAGAATAGTT TTTGCTGTAC TTTCTATAGT GAATAGAGTT AGGCAGGGAT ATTCACCATT
2041 ATCGTTTCAG ACCCACCTCC CAATCCCGAG GGGACCACGC GTACAAATGG CAGTATTCAT
2101 CCACAATTTT AAAAGAAAAG GGGGGATTGG GGGGTACAGT GCAGGGGAAA GAATAGTAGA
2161 CATAATAGCA ACAGACATAC AAACTAAAGA ATTACAAAAA CAAATTACAA AAATTCAAAA
2221 TTTTCGGGTT TATTACAGGG ACAGCAGAAA TCCACTTTGG AAAGCTGAGC ATCCGGCTCC
2281 GGTGCCCGTC AGTGGGCAGA GCGCACATCG CCCACAGTCC CCGAGAAGTT GGGGGGAGGG
2341 GTCGGCAATT GAACCGGTGC CTAGAGAAGG TGGCGCGGGG TAAACTGGGA AAGTGATGTC
2401 GTGTACTGGC TCCGCCTTTT TCCCGAGGGT GGGGGAGAAC CGTATATAAG TGCAGTAGTC
2461 GCCGTGAACG TTCTTTTTCG CAACGGGTTT GCCGCCAGAA CACAGGTAAG TGCCGTGTGT
2521 GGTTCCCGCG GGCCTGGCCT CTTTACGGGT TATGGCCCTT GCGTGCCTTG AATTACTTCC
2581 ACGCCCCTGG CTGCAGTACG TGATTCTTGA TCCCGAGCTT CGGGTTGGAA GTGGGTGGGA
2641 GAGTTCGAGG CCTTGCGCTT AAGGAGCCCC TTCGCCTCGT GCTTGAGTTG AGGCCTGGCC
2701 TGGGCGCTGG GGCCGCCGCG TGCGAATCTG GTGGCACCTT CGCGCCTGTC TCGCTGCTTT
2761 CGATAAGTCT CTAGCCATTT AAAATTTTTG ATGACCTGCT GCGACGCTTT TTTTCTGGCA
2821 AGATAGTCTT GTAAATGCGG GCCAAGATCT GCACACTGGT ATTTCGGTTT TTGGGGCCGC
2881 GGGCGGCGAC GGGGCCCGTG CGTCCCAGCG CACATGTTCG GCGAGGCGGG GCCTGCGAGC
2941 GCGGCCACCG AGAATCGGAC GGGGGTAGTC TCAAGCTGGC CGGCCTGCTC TGGTGCCTGG
3001 CCTCGCGCCG CCGTGTATCG CCCCGCCCTG GGCGGCAAGG CTGGCCCGGT CGGCACCAGT
3061 TGCGTGAGCG GAAAGATGGC CGCTTCCCGG CCCTGCTGCA GGGAGCTCAA AATGGAGGAC
3121 GCGGCGCTCG GGAGAGCGGG CGGGTGAGTC ACCCACACAA AGGAAAAGGG CCTTTCCGTC
3181 CTCAGCCGTC GCTTCATGTG ACTCCACGGA GTACCGGGCG CCGTCCAGGC ACCTCGATTA
3241 GTTCTCGAGC TTTTGGAGTA CGTCGTCTTT AGGTTGGGGG GAGGGGTTTT ATGCGATGGA
3301 GTTTCCCCAC ACTGAGTGGG TGGAGACTGA AGTTAGGCCA GCTTGGCACT TGATGTAATT
3361 CTCCTTGGAA TTTGCCCTTT TTGAGTTTGG ATCTTGGTTC ATTCTCAAGC CTCAGACAGT
3421 GGTTCAAAGT TTTTTTCTTC CATTTCAGGT GTCGTGAAAA CTACCCCTCA GAGCCGCCAC
3481 CATGCTTCTC CTGGTGACAA GCCTTCTGCT CTGTGAGTTA CCACACCCAG CATTCCTCCT
3541 GATCCCAAGT CAGCCTCATA CCAAACCATC CGTTTTTGTC ATGAAAAATG GAACAAATGT
3601 CGCTTGTCTG GTGAAGGAAT TCTACCCCAA GGATATAAGA ATAAATCTCG TGTCATCCAA
3661 GAAGATAACA GAGTTTGATC CTGCTATTGT CATCTCTCCC AGTGGGAAGT ACAATGCTGT
3721 CAAGCTTGGT AAATATGAAG ATTCAAATTC AGTGACATGT TCAGTTCAAC ACGACAATAA
3781 AACTGTGCAC TCCACTGACT TTGAAGTGAA GACAGATTCT ACAGATCACG TAAAACCAAA
3841 GGAAACTGAA AACACAAAGC AACCTTCAAA GAGCTGCCAT AAACCCAAAG CCATAGTTCA
3901 TACCGAGAAG GTGAACATGA TGTCCCTCAC AGTGCTTGGG CTACGAATGC TGTTTGCAAA
3961 GACTGTTGCC GTCAATTTTC TCTTGACTGC CAAGTTATTT TTCTTGGGGT CAGGCGCTAC
4021 TAACTTCAGC CTGCTGAAGC AGGCTGGAGA CGTGGAGGAG AACCCTGGAC CTATGCTACT
4081 ACTTGTGACC TCACTATTGT TATGCGAACT CCCTCATCCC GCATTCTTGC TGATTCCAGA
4141 CATTCAGATG ACTCAAACAA CTTCCAGCCT CTCCGCCTCA CTCGGCGACC GCGTAACAAT
4201 AAGCTGTCGG GCCTCGCAAG ATATTAGTAA GTACCTGAAT TGGTATCAGC AAAAACCCGA

4261 TGGTACAGTC AAGCTTCTGA TCTACCATAC CAGTCGTCTG CACAGCGGTG TCCCCAGCAG
4321 GTTCAGCGGC TCAGGATCTG GTACCGATTA TTCACTGACG ATTTCCAACC TTGAGCAGGA
4381 GGACATCGCC ACCTACTTCT GCCAGCAGGG TAATACTCTG CCGTACACAT TCGGGGGCGG
4441 TACCAAGCTC GAGATCACGG GTTCAACAAG CGGTTCTGGC AAGCCAGGCA GCGGCGAGGG
4501 GAGTACAAAG GGGGAGGTGA AGTTGCAGGA AAGTGGCCCT GGATTGGTGG CCCCGAGCCA
4561 GAGTCTGTCT GTCACCTGCA CAGTTTCCGG AGTAAGTCTG CCTGATTACG GAGTGTCCTG
4621 GATCAGACAG CCACCTCGAA AGGGCTTGGA GTGGCTTGGG GTCATTTGGG GCAGTGAAAC
4681 CACATACTAC AACAGCGCTC TTAAGTCCAG GCTCACTATC ATCAAGGACA ATTCAAAGAG
4741 CCAAGTATTC TTGAAAATGA ATTCCCTGCA GACTGATGAC ACCGCTATTT ATTATTGCGC
4801 TAAACATTAT TACTATGGAG GTTCTTATGC CATGGACTAC TGGGGGCAGG GTACCTCTGT
4861 GACAGTGAGT TCAGCTGCAG CTGGAGGTGG AGGTAGCGGA GGCGGTGGTA GTGGAGGGGG
4921 TGGTTCTCTG GAAGATAAAC AACTTGATGC AGATGTTTCC CCCAAGCCCA CTATTTTTCT
4981 TCCTTCAATT GCTGAAACAA AGCTCCAGAA GGCTGGAACA TACCTTTGTC TTCTTGAGAA
5041 ATTTTTCCCT GATGTTATTA AGATACATTG GCAAGAAAAG AAGAGCAACA CGATTCTGGG
5101 ATCCCAGGAG GGGAACACCA TGAAGACTAA CGACACATAC ATGAAATTTA GCTGGTTAAC
5161 GGTGCCAGAA AAGTCACTGG ACAAAGAACA CAGATGTATC GTCAGACATG AGAATAATAA
5221 AAACGGAGTT GATCAAGAAA TTATCTTTCC TCCAATAAAG ACAGATGTCA TCACAATGGA
5281 TCCCAAAGAC AATTGTTCAA AAGATGCAAA TGATACACTA CTGCTGCAGC TCACAAACAC
5341 CTCTGCATAT TACATGTACC TCCTCCTGCT CCTCAAGAGT GTGGTCTATT TTGCCATCAT
5401 CACCTGCTGT CTGCTTAGAA GAACGGCTTT CTGCTGCAAT GGAGAGAAAT CATAATGAGA
5461 TATCGAGCAT CTTACCGCCA TTTATACCCA TATTTGTTCT GTTTTTCTTG ATTTGGGTAT
5521 ACATTTAAAT GTTAATAAAA CAAAATGGTG GGGCAATCAT TTACATTTTT AGGGATATGT
5581 AATTACTAGT TCAGGTGTAT TGCCACAAGA CAAACATGTT AAGAAACTTT CCCGTTATTT
5641 ACGCTCTGTT CCTGTTAATC AACCTCTGGA TTACAAAATT TGTGAAAGAT TGACTGATAT
5701 TCTTAACTAT GTTGCTCCTT TTACGCTGTG TGGATATGCT GCTTTATAGC CTCTGTATCT
5761 AGCTATTGCT TCCCGTACGG CTTTCGTTTT CTCCTCCTTG TATAAATCCT GGTTGCTGTC
5821 TCTTTTAGAG GAGTTGTGGC CCGTTGTCCG TCAACGTGGC GTGGTGTGCT CTGTGTTTGC
5881 TGACGCAACC CCCACTGGCT GGGGCATTGC CACCACCTGT CAACTCCTTT CTGGGACTTT
5941 CGCTTTCCCC CTCCCGATCG CCACGGCAGA ACTCATCGCC GCCTGCCTTG CCCGCTGCTG
6001 GACAGGGGCT AGGTTGCTGG GCACTGATAA TTCCGTGGTG TTGTCAGTAC TGGTACCTTT
6061 AAGACCAATG ACTTACAAGG CAGCTGTAGA TCTTAGCCAC TTTTTAAAAG AAAAGGGGGG
6121 ACTGGAAGGG CTAATTCACT CCCAAAGAAG ACAAGATCTG CTTTTTGCCT GTACTGGGTC
6181 TCTCTGGTTA GACCAGATCT GAGCCTGGGA GCTCTCTGGC TAACTAGGGA ACCCACTGCT
6241 TAAGCCTCAA TAAAGCTTGC CTTGAGTGCT TCAAGTAGTG TGTGCCCGTC TGTTGTGTGA
6301 CTCTGGTAAC TAGAGATCCC TCAGACCCTT TTAGTCAGTG TGGAAAATCT CTAGCATGAT
6361 CATAATCAAG CCATATCACA TCTGTAGAGG TTTACTTGCT TTAAAAAACC TCCACACCTC
6421 CCCCTGAACC TGAAACATAA AATGAATGCA ATTGTTGTTG TTAACTTGTT TATTGCAGCT
6481 TATAATGGTT ACAAATAAAG CAATAGCATC ACAAATTTCA CAAATAAAGC ATTTTTTTCA
6541 CTGCATTCTA GTTGTGGTTT GTCCAAACTC ATCAATGTAT CTTATCATGT CTGGATCTGC
6601 GTCGACACGA AGAGACGACT GACTGACTGA CTGGAAAGAG GAAGGGCTGG AAGAGGAAGG
6661 AGCTTGATCC AGATCCCGAT CTCGATCCAG ATCCGGATCG CAGCTTGGCG TAATCATGGT
6721 CATAGCTGTT TCCTGTGTGA AATTGTTATC CGCTCACAAT TCCACACAAC ATACGAGCCG

6781 GAAGCATAAA GTGTAAAGCC TGGGGTGCCT AATGAGTGAG CTAACTCACA TTAATTGCGT
6841 TGCGCTCACT GCCCGCTTTC CAGTCGGGAA ACCTGTCGTG CCAGCTGCAT TAATGAATCG
6901 GCCAACGCGC GGGGAGAGGC GGTTTGCGTA TTGGGCGCTC TTCCGCTTCC TCGCTCACTG
6961 ACTCGCTGCG CTCGGTCGTT CGGCTGCGGC GAGCGGTATC AGCTCACTCA AAGGCGGTAA
7021 TACGGTTATC CACAGAATCA GGGGATAACG CAGGAAAGAA CATGTGAGCA AAAGGCCAGC
7081 AAAAGGCCAG GAACCGTAAA AAGGCCGCGT TGCTGGCGTT TTTCCATAGG CTCCGCCCCC
7141 CTGACGAGCA TCACAAAAAT CGACGCTCAA GTCAGAGGTG GCGAAACCCG ACAGGACTAT
7201 AAAGATACCA GGCGTTTCCC CCTGGAAGCT CCCTCGTGCG CTCTCCTGTT CCGACCCTGC
7261 CGCTTACCGG ATACCTGTCC GCCTTTCTCC CTTCGGGAAG CGTGGCGCTT TCTCATAGCT
7321 CACGCTGTAG GTATCTCAGT TCGGTGTAGG TCGTTCGCTC CAAGCTGGGC TGTGTGCACG
7381 AACCCCCCGT TCAGCCCGAC CGCTGCGCCT TATCCGGTAA CTATCGTCTT GAGTCCAACC
7441 CGGTAAGACA CGACTTATCG CCACTGGCAG CAGCCACTGG TAACAGGATT AGCAGAGCGA
7501 GGTATGTAGG CGGTGCTACA GAGTTCTTGA AGTGGTGGCC TAACTACGGC TACACTAGAA
7561 GAACAGTATT TGGTATCTGC GCTCTGCTGA AGCCAGTTAC CTTCGGAAAA AGAGTTGGTA
7621 GCTCTTGATC CGGCAAACAA ACCACCGCTG GTAGCGGTGG TTTTTTTGTT TGCAAGCAGC
7681 AGATTACGCG CAGAAAAAAA GGATCTCAAG AAGATCCTTT GATCTTTTCT ACGGGGTCTG
7741 ACGCTCAGTG GAACGAAAAC TCACGTTAAG GGATTTTGGT CATGAGATTA TCAAAAAGGA
7801 TCTTCACCTA GATCCTTTTA AATTAAAAAT GAAGTTTTAA ATCAATCTAA AGTATATATG
7861 AGTAAACTTG GTCTGACAGT TACCAATGCT TAATCAGTGA GGCACCTATC TCAGCGATCT
7921 GTCTATTTCG TTCATCCATA GTTGCCTGAC TCCCCGTCGT TGCTAGGTTA CTGTCATGAG
7981 CGGATACATA TTTGAATGTA TTTAGAAAAA TAAACAAAAG AGTTTGTAGA AACGCAAAAA
8041 GGCCATCCGT CAGGATGGCC TTCTGCTTAA TTTGATCGGT GGCAGTTTAT GGCGGGCGTC
8101 CTGCCCGCCA CCCTCCGGGC CGTTGCTTCG CAACGTTCAA ATCCGCTCCC GGCGGATTTG
8161 TCCTACTCAG GAGAGCGTTC ACCGACAAAC AACAGATAAA ACGAAAGGCC CAGTCTTTCG
8221 ACTGAGCCTT TCGTTTTATT TGATGCCTGG CAGTTCCCTA CTCTCGCATG GGTTGCGGCC
8281 GCCCGGGCCG TCGACCAATT CTCATGTTTG ACAGCTTATC ATCGAATTTC TGCCATTCAT
8341 CCGCTTATTA TCACTTATTC AGGCGTAGCA ACCAGGCGTT TAAGGGCACC AATAACTGCC
8401 TTAAAAAAAT TACGCCCCGC CCTGCCACTC ATCGCAGTAC TGTTGTAATT CATTAAGCAT
8461 TCTGCCGACA TGGAAGCCAT CACAAACGGC ATGATGAACC TGAATCGCCA GCGGCATCAG
8521 CACCTTGTCG CCTTGCGTAT AATATTTGCC CATGGTGAAA ACGGGGGCGA AGAAGTTGTC
8581 CATATTGGCC ACGTTTAAAT CAAAACTGGT GAAACTCACC CAGGGATTGG CTGAGACGAA
8641 AAACATATTC TCAATAAACC CTTTAGGGAA ATAGGCCAGG TTTTCACCGT AACACGCCAC
8701 ATCTTGCGAA TATATGTGTA GAAACTGCCG GAAATCGTCG TGGTATTCAC TCCAGAGCGA
8761 TGAAAACGTT TCAGTTTGCT CATGGAAAAC GGTGTAACAA GGGTGAACAC TATCCCATAT
8821 CACCAGCTCA CCGTCTTTCA TTGCCATACG AAATTCCGGA TGAGCATTCA TCAGGCGGGC
8881 AAGAATGTGA ATAAAGGCCG GATAAAACTT GTGCTTATTT TTCTTTACGG TCTTTAAAAA
8941 GGCCGTAATA TCCAGCTGAA CGGTCTGGTT ATAGGTACAT TGAGCAACTG ACTGAAATGC
9001 CTCAAAATGT TCTTTACGAT GCCATTGGGA TATATCAACG GTGGTATATC CAGTGATTTT
9061 TTTCTCCATT TTAGCTTCCT TAGCTCCTGA AAATCTCGAT AACTCAAAAA ATACGCCCGG
9121 TAGTGATCTT ATTTCATTAT GGTGAAAGTT GGAACCTCTT ACGTGCCGAT CAACGTCTCA
9181 TTTTCGCCAA AAGTGACATT AACCTATAAA AATAGGCGTA TCACGAGGCC AGCTTGGGAA
9241 ACCATAAGAC CGAGATAGAG TTGAGTGTTG TTCCAGTTTG GAACAAGAGT CCACTATTAA

9301 AGAACGTGGA CTCCAACGTC AAAGGGCGAA AAACCGTCTA TCAGGGCGAT GGCCCACTAC
9361 GTGAACCATC ACCCAAATCA AGTTTTTTGG GGTCGAGGTG CCGTAAAGCA CTAAATCGGA
9421 ACCCTAAAGG GAGCCCCCGA TTTAGAGCTT GACGGGGAAA GCCGGCGAAC GTGGCGAGAA
9481 AGGAAGGGAA GAAAGCGAAA GGAGCGGGCG CTAAGGCGCT GGCAAGTGTA GCGGTCACGC
9541 TGCGCGTAAC CACCACACCC GCCGCGCTTA ATGCGCCGCT ACAGGGCGCG TACTATGGTT
9601 GCTTTGACGT ATGCGGTGTG AAATACCGCA CAGATGCGTA AGGAGAAAAT ACCGCATCAG
9661 GCGCCATTCG CCATTCAGGC TGCGCAACTG TTGGGAAGGG CGATCGGTGC GGGCCTCTTC
9721 GCTATTACGC CAGCTGGCGA AAGGGGGATG TGCTGCAAGG CGATTAAGTT GGGTAACGCC
9781 AGGGTTTTCC CAGTCACGAC GTTGTAAAAC GACGGCCAGT GAATTGATCG AGATCGTGAT
9841 CCGGATCAAG ATCCAGATCG AATTGGAGGC TACAGTCAGT GGAGAGGACT TTCACTGACT
9901 GACTGACTGC GTCTCAACCT CCTAGGG

pLCUS FMC63 TRDC P2AW TRGC1 (SEQ ID NO:188)
1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
361 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
421 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
481 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
541 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
601 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
661 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
721 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
781 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG
841 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG
901 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
961 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG
1021 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT
1081 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
1141 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG
1201 GTGAGGCACC TATCTCAGCG ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG
1261 TCGTTGCTAG GTTACTGTCA TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA
1321 AAAGAGTTTG TAGAAACGCA AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT
1381 CGGTGGCAGT TTATGGCGGG CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT
1441 TCAAATCCGC TCCCGGCGGA TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA
1501 TAAAACGAAA GGCCCAGTCT TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC
1561 CCTACTCTCG CATGGGTTGC GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT
1621 TATCATCGAA TTTCTGCCAT TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG
1681 CGTTTAAGGG CACCAATAAC TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA

1741 GTACTGTTGT AATTCATTAA GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG
1801 AACCTGAATC GCCAGCGGCA TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT
1861 GAAAACGGGG GCGAAGAAGT TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT
1921 CACCCAGGGA TTGGCTGAGA CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC
1981 CAGGTTTTCA CCGTAACACG CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC
2041 GTCGTGGTAT TCACTCCAGA GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA
2101 ACAAGGGTGA ACACTATCCC ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC
2161 CGGATGAGCA TTCATCAGGC GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT
2221 ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT
2281 ACATTGAGCA ACTGACTGAA ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC
2341 AACGGTGGTA TATCCAGTGA TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT
2401 CGATAACTCA AAAAATACGC CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC
2461 TCTTACGTGC CGATCAACGT CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG
2521 CGTATCACGA GGCCAGCTTG GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG
2581 TTTGGAACAA GAGTCCACTA TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG
2641 TCTATCAGGG CGATGGCCCA CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA
2701 GGTGCCGTAA AGCACTAAAT CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG
2761 GAAAGCCGGC GAACGTGGCG AGAAAGGAAG GGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAAGG
2821 CGCTGGCAAG TGTAGCGGTC ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC
2881 CGCTACAGGG CGCGTACTAT GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG
2941 CGTAAGGAGA AAATACATCG TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT
3001 CAGTGGAGAG GACTTTCACT GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT
3061 TATTGACTAG TTATTAATAG TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG
3121 AGTTCCGCGT TACATAACTT ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC
3181 GCCCATTGAC GTCAATAATG ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT
3241 GACGTCAATG GGTGGAGTAT TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC
3301 ATATGCCAAG TACGCCCCCT ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG
3361 CCCAGTACAT GACCTTATGG GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG
3421 CTATTACCAT GGTGATGCGG TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT
3481 CACGGGGATT TCCAAGTCTC CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA
3541 ATCAACGGGA CTTTCCAAAA TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA
3601 GGCGTGTACG GTGGGAGGTC TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG
3661 TTAGACCAGA TCTGAGCCTG GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT
3721 CAATAAAGCT TGCCTTGAGT GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT
3781 AACTAGAGAT CCCTCAGACC CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA
3841 ACAGGGACTT GAAAGCGAAA GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG
3901 CTGAAGCGCG CACGGCAAGA GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA
3961 CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA
4021 TTAGATAAAT GGGAAAAAAT TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA
4081 CATATAGTTA GGGCAAGCAG GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG
4141 ACATCAGAAG GCTGTAGACA AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA
4201 GAAGAACTTA GATCATTATA TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA

4261 GATGTAAAAG ACACCAAGGA AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG
4321 AAAAAGGCAC AGCAAGCGAT CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA
4381 TTGGAGAAGT GAATTATATA AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC
4441 CACCAAGGCA AAGAGAAGAG TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT
4501 GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC
4561 GGTACAGGCC AGACAATTAT TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC
4621 TATTGAGGCG CAACAGCATC TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC
4681 AAGAATCCTG GCTGTGGAAA GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG
4741 CTCTGGAAAA CTCATTTGCA CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC
4801 TCTGGAACAG ATTTGGAATA ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA
4861 CACAAGCTTA ATACACTCCT TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA
4921 AGAATTATTG GAATTAGATA AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG
4981 GCTGTGGTAT ATAAAATTAT TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT
5041 TTTTGCTGTA CTTTCTATAG TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA
5101 GACCCACCTC CCAATCCCGA GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT
5161 TAAAAGAAAA GGGGGGATTG GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC
5221 AACAGACATA CAAACTAAAG AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT
5281 TTATTACAGG GACAGCAGAA ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT
5341 CAGTGGGCAG AGCGCACATC GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT
5401 TGAACCGGTG CCTAGAGAAG GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG
5461 CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC
5521 GTTCTTTTTC GCAACGGGTT TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC
5581 GGGCCTGGCC TCTTTACGGG TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG
5641 GCTGCAGTAC GTGATTCTTG ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG
5701 GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG
5761 GGGCCGCCGC GTGCGAATCT GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC
5821 TCTAGCCATT TAAAATTTTT GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT
5881 TGTAAATGCG GGCCAAGATC TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA
5941 CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC
6001 GAGAATCGGA CGGGGGTAGT CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC
6061 GCCGTGTATC GCCCCGCCCT GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC
6121 GGAAAGATGG CCGCTTCCCG GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC
6181 GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT
6241 CGCTTCATGT GACTCCACGG AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG
6301 CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA
6361 CACTGAGTGG GTGGAGACTG AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA
6421 ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG
6481 TTTTTTTCTT CCATTTCAGG TGTCGTGAAA ACTACCCCTC AGAGCCGCCA CCATGCTTCT
6541 CCTGGTGACA AGCCTTCTGC TCTGTGAGTT ACCACACCCA GCATTCCTCC TGATCCCAGA
6601 CATCCAGATG ACACAGACTA CATCCTCCCT GTCTGCCTCT CTGGGAGACA GAGTCACCAT
6661 CAGTTGCAGG GCAAGTCAGG ACATTAGTAA ATATTTAAAT TGGTATCAGC AGAAACCAGA
6721 TGGAACTGTT AAACTCCTGA TCTACCATAC ATCAAGATTA CACTCAGGAG TCCCATCAAG

6781 GTTCAGTGGC AGTGGGTCTG GAACAGATTA TTCTCTCACC ATTAGCAACC TGGAGCAAGA
6841 AGATATTGCC ACTTACTTTT GCCAACAGGG TAATACGCTT CCGTACACGT TCGGAGGGGG
6901 GACTAAGTTG GAAATAACAG GCTCCACCTC TGGATCCGGC AAGCCCGGAT CTGGCGAGGG
6961 ATCCACCAAG GGCGAGGTGA AACTGCAGGA GTCAGGACCT GGCCTGGTGG CGCCCTCACA
7021 GAGCCTGTCC GTCACATGCA CTGTCTCAGG GGTCTCATTA CCCGACTATG GTGTAAGCTG
7081 GATTCGCCAG CCTCCACGAA AGGGTCTGGA GTGGCTGGGA GTAATATGGG GTAGTGAAAC
7141 CACATACTAT AATTCAGCTC TCAAATCCAG ACTGACCATC ATCAAGGACA ACTCCAAGAG
7201 CCAAGTTTTC TTAAAAATGA ACAGTCTGCA AACTGATGAC ACAGCCATTT ACTACTGTGC
7261 CAAACATTAT TACTACGGTG GTAGCTATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
7321 CACCGTCTCC TCAGCGGCCG CAGGTGGAGG AGGTTCTGGA GGTGGTGGAT CAGGTGGTGG
7381 AGGATCTTTA GAAAGTCAGC CTCATACCAA ACCATCCGTT TTTGTCATGA AAAATGGAAC
7441 AAATGTCGCT TGTCTGGTGA AGGAATTCTA CCCCAAGGAT ATAAGAATAA ATCTCGTGTC
7501 ATCCAAGAAG ATAACAGAGT TTGATCCTGC TATTGTCATC TCTCCCAGTG GGAAGTACAA
7561 TGCTGTCAAG CTTGGTAAAT ATGAAGATTC AAATTCAGTG ACATGTTCAG TTCAACACGA
7621 CAATAAAACT GTGCACTCCA CTGACTTTGA AGTGAAGACA GATTCTACAG ATCACGTAAA
7681 ACCAAAGGAA ACTGAAAACA CAAAGCAACC TTCAAAGAGC TGCCATAAAC CCAAAGCCAT
7741 AGTTCATACC GAGAAGGTGA ACATGATGTC CCTCACAGTG CTTGGGCTAC GAATGCTGTT
7801 TGCAAAGACT GTTGCCGTCA ATTTTCTCTT GACTGCCAAG TTATTTTTCT TGGGGTCAGG
7861 CGCTACTAAC TTCAGCCTGC TGAAGCAGGC TGGAGACGTG GAGGAGAACC CTGGACCTAT
7921 GCTACTACTT GTGACCTCAC TATTGTTATG CGAACTCCCT CATCCCGCAT TCTTGCTGAT
7981 TCCAGATAAA CAACTTGATG CAGATGTTTC CCCCAAGCCC ACTATTTTTC TTCCTTCAAT
8041 TGCTGAAACA AAGCTCCAGA AGGCTGGAAC ATACCTTTGT CTTCTTGAGA AATTTTTCCC
8101 TGATGTTATT AAGATACATT GGCAAGAAAA GAAGAGCAAC ACGATTCTGG GATCCCAGGA
8161 GGGGAACACC ATGAAGACTA ACGACACATA CATGAAATTT AGCTGGTTAA CGGTGCCAGA
8221 AAAGTCACTG GACAAAGAAC ACAGATGTAT CGTCAGACAT GAGAATAATA AAAACGGAGT
8281 TGATCAAGAA ATTATCTTTC CTCCAATAAA GACAGATGTC ATCACAATGG ATCCCAAAGA
8341 CAATTGTTCA AAAGATGCAA ATGATACACT ACTGCTGCAG CTCACAAACA CCTCTGCATA
8401 TTACATGTAC CTCCTCCTGC TCCTCAAGAG TGTGGTCTAT TTTGCCATCA TCACCTGCTG
8461 TCTGCTTAGA AGAACGGCTT TCTGCTGCAA TGGAGAGAAA TCATAATGAG ATATCGAGCA
8521 TCTTACCGCC ATTTATACCC ATATTTGTTC TGTTTTTCTT GATTTGGGTA TACATTTAAA
8581 TGTTAATAAA ACAAAATGGT GGGGCAATCA TTTACATTTT TAGGGATATG TAATTACTAG
8641 TTCAGGTGTA TTGCCACAAG ACAAACATGT TAAGAAACTT TCCCGTTATT TACGCTCTGT
8701 TCCTGTTAAT CAACCTCTGG ATTACAAAAT TTGTGAAAGA TTGACTGATA TTCTTAACTA
8761 TGTTGCTCCT TTTACGCTGT GTGGATATGC TGCTTTATAG CCTCTGTATC TAGCTATTGC
8821 TTCCCGTACG GCTTTCGTTT TCTCCTCCTT GTATAAATCC TGGTTGCTGT CTCTTTTAGA
8881 GGAGTTGTGG CCCGTTGTCC GTCAACGTGG CGTGGTGTGC TCTGTGTTTG CTGACGCAAC
8941 CCCCACTGGC TGGGGCATTG CCACCACCTG TCAACTCCTT TCTGGGACTT TCGCTTTCCC
9001 CCTCCCGATC GCCACGGCAG AACTCATCGC CGCCTGCCTT GCCCGCTGCT GGACAGGGGC
9061 TAGGTTGCTG GGCACTGATA ATTCCGTGGT GTTGTCAGTA CTGGTACCTT TAAGACCAAT
9121 GACTTACAAG GCAGCTGTAG ATCTTAGCCA CTTTTTAAAA GAAAAGGGGG GACTGGAAGG
9181 GCTAATTCAC TCCCAAAGAA GACAAGATCT GCTTTTTGCC TGTACTGGGT CTCTCTGGTT
9241 AGACCAGATC TGAGCCTGGG AGCTCTCTGG CTAACTAGGG AACCCACTGC TTAAGCCTCA

9301 ATAAAGCTTG CCTTGAGTGC TTCAAGTAGT GTGTGCCCGT CTGTTGTGTG ACTCTGGTAA
9361 CTAGAGATCC CTCAGACCCT TTTAGTCAGT GTGGAAAATC TCTAGCA

pLCUS FMC63 TRDC P2AW FMC63op TRGC1 (SEQ ID NO:189)

1 CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT
61 ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA
121 AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC
181 TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA
241 AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC CGACCCTGCC
301 GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCATAGCTC
361 ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA
421 ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC
481 GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG
541 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT ACACTAGAAG
601 AACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG
661 CTCTTGATCC GGCAAACAAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA
721 GATTACGCGC AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA
781 CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGGTGAG GCACCTATCT
841 CAGCGATCTG TCTATTTCGT TCATCCATAG TTGCCTGACT CCCCGTCGTT GCTAGGTTAC
901 TGTCATGAGC GGATACATAT TTGAATGTAT TTAGAAAAAT AAACAAAAGA GTTTGTAGAA
961 ACGCAAAAAG GCCATCCGTC AGGATGGCCT TCTGCTTAAT TTGATCGGTG GCAGTTTATG
1021 GCGGGCGTCC TGCCCGCCAC CCTCCGGGCC GTTGCTTCGC AACGTTCAAA TCCGCTCCCG
1081 GCGGATTTGT CCTACTCAGG AGAGCGTTCA CCGACAAACA ACAGATAAAA CGAAAGGCCC
1141 AGTCTTTCGA CTGAGCCTTT CGTTTTATTT GATGCCTGGC AGTTCCCTAC TCTCGCATGG
1201 GTTGCGGCCG CCCGGGCCGT CGACCAATTC TCATGTTTGA CAGCTTATCA TCGAATTTCT
1261 GCCATTCATC CGCTTATTAT CACTTATTCA GGCGTAGCAA CCAGGCGTTT AAGGGCACCA
1321 ATAACTGCCT TAAAAAAATT ACGCCCCGCC CTGCCACTCA TCGCAGTACT GTTGTAATTC
1381 ATTAAGCATT CTGCCGACAT GGAAGCCATC ACAAACGGCA TGATGAACCT GAATCGCCAG
1441 CGGCATCAGC ACCTTGTCGC CTTGCGTATA ATATTTGCCC ATGGTGAAAA CGGGGGCGAA
1501 GAAGTTGTCC ATATTGGCCA CGTTTAAATC AAAACTGGTG AAACTCACCC AGGGATTGGC
1561 TGAGACGAAA AACATATTCT CAATAAACCC TTTAGGGAAA TAGGCCAGGT TTTCACCGTA
1621 ACACGCCACA TCTTGCGAAT ATATGTGTAG AAACTGCCGG AAATCGTCGT GGTATTCACT
1681 CCAGAGCGAT GAAAACGTTT CAGTTTGCTC ATGGAAAACG GTGTAACAAG GGTGAACACT
1741 ATCCCATATC ACCAGCTCAC CGTCTTTCAT TGCCATACGA AATTCCGGAT GAGCATTCAT
1801 CAGGCGGGCA AGAATGTGAA TAAAGGCCGG ATAAAACTTG TGCTTATTTT TCTTTACGGT
1861 CTTTAAAAAG GCCGTAATAT CCAGCTGAAC GGTCTGGTTA TAGGTACATT GAGCAACTGA
1921 CTGAAATGCC TCAAAATGTT CTTTACGATG CCATTGGGAT ATATCAACGG TGGTATATCC
1981 AGTGATTTTT TTCTCCATTT TAGCTTCCTT AGCTCCTGAA AATCTCGATA ACTCAAAAAA
2041 TACGCCCGGT AGTGATCTTA TTTCATTATG GTGAAAGTTG GAACCTCTTA CGTGCCGATC
2101 AACGTCTCAT TTTCGCCAAA AGTGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT CACGAGGCCA
2161 GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG AACAAGAGTC
2221 CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT CAGGGCGATG

2281 GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC
2341 TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG CCGGCGAACG
2401 TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG AAAGCGAAAG GAGCGGGCGC TAAGGCGCTGGCAAGTGTAG
2461 CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA CAGGGCGCGT
2521 ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA GGAGAAAATA
2581 CATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG GAGAGGACTT
2641 TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG ACTAGTTATT
2701 AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC CGCGTTACAT
2761 AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA TTGACGTCAA
2821 TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG
2881 AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG CCAAGTACGC
2941 CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG TACATGACCT
3001 TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGGTGA
3061 TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG GGATTTCCAA
3121 GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA CGGGACTTTC
3181 CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG
3241 AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA
3301 GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT
3361 TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC
3421 AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG GACTTGAAAG
3481 CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA GCGCGCACGG
3541 CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC GGAGGCTAGA
3601 AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA TAAATGGGAA
3661 AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT AGTTAGGGCA
3721 AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC AGAAGGCTGT
3781 AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA ACTTAGATCA
3841 TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT AAAAGACACC
3901 AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG CAAAACAAAA GTAAGAAAAAGGCACAGCAA
3961 GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA GAAGTGAATT
4021 ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA AGGCAAAGAG
4081 AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC TTGGGTTCTT
4141 GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC AGGCCAGACA
4201 ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG AGGCGCAACA
4261 GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA TCCTGGCTGT
4321 GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG GAAAACTCAT
4381 TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG AACAGATTTG
4441 GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA GCTTAATACA
4501 CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT TATTGGAATT
4561 AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT GGTATATAAA
4621 ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG CTGTACTTTC
4681 TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC ACCTCCCAAT
4741 CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA GAAAAGGGGG

4801 GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG ACATACAAAC
4861 TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT ACAGGGACAG
4921 CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC
4981 ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG
5041 AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC
5101 GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC
5161 GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT
5221 ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT
5281 TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG
5341 AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG
5401 AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA
5461 TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA
5521 AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC
5581 CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG
5641 GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC
5701 GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT
5761 TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG
5821 TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC
5881 CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC
5941 GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA
6001 GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA
6061 GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT
6121 TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCTCTAGAG CCGCCACCAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC
6181 TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT TCCTCCTGAT CCCAGACATC CAGATGACAC
6241 AGACTACATC CTCCCTGTCT GCCTCTCTGG GAGACAGAGT CACCATCAGT TGCAGGGCAA
6301 GTCAGGACAT TAGTAAATAT TTAAATTGGT ATCAGCAGAA ACCAGATGGA ACTGTTAAAC
6361 TCCTGATCTA CCATACATCA AGATTACACT CAGGAGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG
6421 GGTCTGGAAC AGATTATTCT CTCACCATTA GCAACCTGGA GCAAGAAGAT ATTGCCACTT
6481 ACTTTTGCCA ACAGGGTAAT ACGCTTCCGT ACACGTTCGG AGGGGGGACT AAGTTGGAAA
6541 TAACAGGCTC CACCTCTGGA TCCGGCAAGC CCGGATCTGG CGAGGGATCC ACCAAGGGCG
6601 AGGTGAAACT GCAGGAGTCA GGACCTGGCC TGGTGGCGCC CTCACAGAGC CTGTCCGTCA
6661 CATGCACTGT CTCAGGGGTC TCATTACCCG ACTATGGTGT AAGCTGGATT CGCCAGCCTC
6721 CACGAAAGGG TCTGGAGTGG CTGGGAGTAA TATGGGGTAG TGAAACCACA TACTATAATT
6781 CAGCTCTCAA ATCCAGACTG ACCATCATCA AGGACAACTC CAAGAGCCAA GTTTTCTTAA
6841 AAATGAACAG TCTGCAAACT GATGACACAG CCATTTACTA CTGTGCCAAA CATTATTACT
6901 ACGGTGGTAG CTATGCTATG GACTACTGGG GTCAAGGAAC CTCAGTCACC GTCTCCTCAG
6961 CGGCCGCAGG TGGAGGAGGT TCTGGAGGTG GTGGATCAGG TGGTGGAGGA TCTTTAGAAA
7021 GTCAGCCTCA TACCAAACCA TCCGTTTTTG TCATGAAAAA TGGAACAAAT GTCGCTTGTC
7081 TGGTGAAGGA ATTCTACCCC AAGGATATAA GAATAAATCT CGTGTCATCC AAGAAGATAA
7141 CAGAGTTTGA TCCTGCTATT GTCATCTCTC CCAGTGGGAA GTACAATGCT GTCAAGCTTG
7201 GTAAATATGA AGATTCAAAT TCAGTGACAT GTTCAGTTCA ACACGACAAT AAAACTGTGC
7261 ACTCCACTGA CTTTGAAGTG AAGACAGATT CTACAGATCA CGTAAAACCA AAGGAAACTG

7321 AAAACACAAA GCAACCTTCA AAGAGCTGCC ATAAACCCAA AGCCATAGTT CATACCGAGA
7381 AGGTGAACAT GATGTCCCTC ACAGTGCTTG GGCTACGAAT GCTGTTTGCA AAGACTGTTG
7441 CCGTCAATTT TCTCTTGACT GCCAAGTTAT TTTTCTTGGG GTCAGGCGCT ACTAACTTCA
7501 GCCTGCTGAA GCAGGCTGGA GACGTGGAGG AGAACCCTGG ACCTATGCTA CTACTTGTGA
7561 CCTCACTATT GTTATGCGAA CTCCCTCATC CCGCATTCTT GCTGATTCCA GACATTCAGA
7621 TGACTCAAAC AACTTCCAGC CTCTCCGCCT CACTCGGCGA CCGCGTAACA ATAAGCTGTC
7681 GGGCCTCGCA AGATATTAGT AAGTACCTGA ATTGGTATCA GCAAAAACCC GATGGTACAG
7741 TCAAGCTTCT GATCTACCAT ACCAGTCGTC TGCACAGCGG TGTCCCCAGC AGGTTCAGCG
7801 GCTCAGGATC TGGTACCGAT TATTCACTGA CGATTTCCAA CCTTGAGCAa GAGGACATCG
7861 CCACCTACTT CTGCCAGCAG GGTAATACTC TGCCGTACAC ATTCGGGGGC GGTACCAAGC
7921 TCGAGATCAC GGGTTCAACA AGCGGTTCTG GCAAGCCAGG CAGCGGCGAG GGGAGTACAA
7981 AGGGGGAGGT GAAGTTGCAG GAAAGTGGCC CTGGATTGGT GGCCCCGAGC CAGAGTCTGT
8041 CTGTCACCTG CACAGTTTCC GGAGTAAGTC TGCCTGATTA CGGAGTGTCC TGGATCAGAC
8101 AGCCACCTCG AAAGGGCTTG GAGTGGCTTG GGGTCATTTG GGGCAGTGAA ACCACATACT
8161 ACAACAGCGC TCTTAAGTCC AGGCTCACTA TCATCAAGGA CAATTCAAAG AGCCAAGTAT
8221 TCTTGAAAAT GAATTCCCTG CAGACTGATG ACACCGCTAT TTATTATTGC GCTAAACATT
8281 ATTACTATGG AGGTTCTTAT GCCATGGACT ACTGGGGGCA GGGTACCTCT GTGACAGTGA
8341 GTTCAGCTGC AGCTGGAGGT GGAGGTAGCG GAGGCGGTGG TAGTGGAGGG GGTGGTTCTC
8401 TGGAAGATAA ACAACTTGAT GCAGATGTTT CCCCCAAGCC CACTATTTTT CTTCCTTCAA
8461 TTGCTGAAAC AAAGCTCCAG AAGGCTGGAA CATACCTTTG TCTTCTTGAG AAATTTTTCC
8521 CTGATGTTAT TAAGATACAT TGGCAAGAAA AGAAGAGCAA CACGATTCTG GGATCCCAGG
8581 AGGGGAACAC CATGAAGACT AACGACACAT ACATGAAATT TAGCTGGTTA ACGGTGCCAG
8641 AAAAGTCACT GGACAAAGAA CACAGATGTA TCGTCAGACA TGAGAATAAT AAAAACGGAG
8701 TTGATCAAGA AATTATCTTT CCTCCAATAA AGACAGATGT CATCACAATG GATCCCAAAG
8761 ACAATTGTTC AAAAGATGCA AATGATACAC TACTGCTGCA GCTCACAAAC ACCTCTGCAT
8821 ATTACATGTA CCTCCTCCTG CTCCTCAAGA GTGTGGTCTA TTTTGCCATC ATCACCTGCT
8881 GTCTGCTTAG AAGAACGGCT TTCTGCTGCA ATGGAGAGAA ATCATAATGA GATATCGAGC
8941 ATCTTACCGC CATTTATACC CATATTTGTT CTGTTTTTCT TGATTTGGGT ATACATTTAA
9001 ATGTTAATAA AACAAAATGG TGGGGCAATC ATTTACATTT TTAGGGATAT GTAATTACTA
9061 GTTCAGGTGT ATTGCCACAA GACAAACATG TTAAGAAACT TTCCCGTTAT TTACGCTCTG
9121 TTCCTGTTAA TCAACCTCTG GATTACAAAA TTTGTGAAAG ATTGACTGAT ATTCTTAACT
9181 ATGTTGCTCC TTTTACGCTG TGTGGATATG CTGCTTTATA GCCTCTGTAT CTAGCTATTG
9241 CTTCCCGTAC GGCTTTCGTT TTCTCCTCCT TGTATAAATC CTGGTTGCTG TCTCTTTTAG
9301 AGGAGTTGTG GCCCGTTGTC CGTCAACGTG GCGTGGTGTG CTCTGTGTTT GCTGACGCAA
9361 CCCCCACTGG CTGGGGCATT GCCACCACCT GTCAACTCCT TTCTGGGACT TTCGCTTTCC
9421 CCCTCCCGAT CGCCACGGCA GAACTCATCG CCGCCTGCCT TGCCCGCTGC TGGACAGGGG
9481 CTAGGTTGCT GGGCACTGAT AATTCCGTGG TGTTGTCAGT ACTGGTACCT TTAAGACCAA
9541 TGACTTACAA GGCAGCTGTA GATCTTAGCC ACTTTTTAAA AGAAAAGGGG GGACTGGAAG
9601 GGCTAATTCA CTCCCAAAGA AGACAAGATC TGCTTTTTGC CTGTACTGGG TCTCTCTGGT
9661 TAGACCAGAT CTGAGCCTGG GAGCTCTCTG GCTAACTAGG GAACCCACTG CTTAAGCCTC
9721 AATAAAGCTT GCCTTGAGTG CTTCAAGTAG TGTGTGCCCG TCTGTTGTGT GACTCTGGTA
9781 ACTAGAGATC CCTCAGACCC TTTTAGTCAG TGTGGAAAAT CTCTAGCATG ATCATAATCA

9841 AGCCATATCA CATCTGTAGA GGTTTACTTG CTTTAAAAAA CCTCCACACC TCCCCCTGAA
9901 CCTGAAACAT AAAATGAATG CAATTGTTGT TGTTAACTTG TTTATTGCAG CTTATAATGG
9961 TTACAAATAA AGCAATAGCA TCACAAATTT CACAAATAAA GCATTTTTTT CACTGCATTC
10021 TAGTTGTGGT TTGTCCAAAC TCATCAATGT ATCTTATCAT GTCTGGATCT GCGTCGACAC
10081 GAAGAGACGA CTGACTGACT GACTGGAAAG AGGAAGGGCT GGAAGAGGAAGGAGCTTGAT
10141 CCAGATCCCG ATCTCGATCC AGATCCGGAT CGCAGCTTGG TCTTCCGCTT CCTCGCTCAC
10201 TGA

pLRPC m971 TRDC T2AW m971op TRGC1 (SEQ ID NO:190)

1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGCGTAATCA
361 TGGTCATAGC TGTTTCCTGT GTGAAATTGT TATCCGCTCA CAATTCCACA CAACATACGA
421 GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA AGCCTGGGGT GCCTAATGAG TGAGCTAACT CACATTAATT
481 GCGTTGCGCT CACTGCCCGC TTTCCAGTCG GGAAACCTGT CGTGCCAGCT GCATTAATGA
541 ATCGGCCAAC GCGCGGGGAG AGGCGGTTTG CGTATTGGGC GCTCTTCCGC TTCCTCGCTC
601 ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA CTCAAAGGCG
661 GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC
721 CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA TAGGCTCCGC
781 CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA CCCGACAGGA
841 CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC TGTTCCGACC
901 CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTTCTCAT
961 AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG
1021 CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG TCTTGAGTCC
1081 AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG GATTAGCAGA
1141 GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA CGGCTACACT
1201 AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT
1261 GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTTGCAAG
1321 CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG
1381 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG ATTATCAAAA
1441 AGGATCTTCA CCTAGATCCT TTTAAATTAA AAATGAAGTT TTAAATCAAT CTAAAGTATA
1501 TATGAGTAAA CTTGGTCTGA CAGTTACCAA TGCTTAATCA GTGAGGCACC TATCTCAGCG
1561 ATCTGTCTAT TTCGTTCATC CATAGTTGCC TGACTCCCCG TCGTTGCTAG GTTACTGTCA
1621 TGAGCGGATA CATATTTGAA TGTATTTAGA AAAATAAACA AAAGAGTTTG TAGAAACGCA
1681 AAAAGGCCAT CCGTCAGGAT GGCCTTCTGC TTAATTTGAT CGGTGGCAGT TTATGGCGGG
1741 CGTCCTGCCC GCCACCCTCC GGGCCGTTGC TTCGCAACGT TCAAATCCGC TCCCGGCGGA
1801 TTTGTCCTAC TCAGGAGAGC GTTCACCGAC AAACAACAGA TAAAACGAAA GGCCCAGTCT
1861 TTCGACTGAG CCTTTCGTTT TATTTGATGC CTGGCAGTTC CCTACTCTCG CATGGGTTGC
1921 GGCCGCCCGG GCCGTCGACC AATTCTCATG TTTGACAGCT TATCATCGAA TTTCTGCCAT

1981 TCATCCGCTT ATTATCACTT ATTCAGGCGT AGCAACCAGG CGTTTAAGGG CACCAATAAC
2041 TGCCTTAAAA AAATTACGCC CCGCCCTGCC ACTCATCGCA GTACTGTTGT AATTCATTAA
2101 GCATTCTGCC GACATGGAAG CCATCACAAA CGGCATGATG AACCTGAATC GCCAGCGGCA
2161 TCAGCACCTT GTCGCCTTGC GTATAATATT TGCCCATGGT GAAAACGGGG GCGAAGAAGT
2221 TGTCCATATT GGCCACGTTT AAATCAAAAC TGGTGAAACT CACCCAGGGA TTGGCTGAGA
2281 CGAAAAACAT ATTCTCAATA AACCCTTTAG GGAAATAGGC CAGGTTTTCA CCGTAACACG
2341 CCACATCTTG CGAATATATG TGTAGAAACT GCCGGAAATC GTCGTGGTAT TCACTCCAGA
2401 GCGATGAAAA CGTTTCAGTT TGCTCATGGA AAACGGTGTA ACAAGGGTGA ACACTATCCC
2461 ATATCACCAG CTCACCGTCT TTCATTGCCA TACGAAATTC CGGATGAGCA TTCATCAGGC
2521 GGGCAAGAAT GTGAATAAAG GCCGGATAAA ACTTGTGCTT ATTTTTCTTT ACGGTCTTTA
2581 AAAAGGCCGT AATATCCAGC TGAACGGTCT GGTTATAGGT ACATTGAGCA ACTGACTGAA
2641 ATGCCTCAAA ATGTTCTTTA CGATGCCATT GGGATATATC AACGGTGGTA TATCCAGTGA
2701 TTTTTTTCTC CATTTTAGCT TCCTTAGCTC CTGAAAATCT CGATAACTCA AAAAATACGC
2761 CCGGTAGTGA TCTTATTTCA TTATGGTGAA AGTTGGAACC TCTTACGTGC CGATCAACGT
2821 CTCATTTTCG CCAAAAGTGA CATTAACCTA TAAAAATAGG CGTATCACGA GGCCAGCTTG
2881 GGAAACCATA AGACCGAGAT AGAGTTGAGT GTTGTTCCAG TTTGGAACAA GAGTCCACTA
2941 TTAAAGAACG TGGACTCCAA CGTCAAAGGG CGAAAAACCG TCTATCAGGG CGATGGCCCA
3001 CTACGTGAAC CATCACCCAA ATCAAGTTTT TTGGGGTCGA GGTGCCGTAA AGCACTAAAT
3061 CGGAACCCTA AAGGGAGCCC CCGATTTAGA GCTTGACGGG GAAAGCCGGC GAACGTGGCG
3121 AGAAAGGAAG GGAAGAAAGC GAAAGGAGCG GGCGCTAAGG CGCTGGCAAGTGTAGCGGTC
3181 ACGCTGCGCG TAACCACCAC ACCCGCCGCG CTTAATGCGC CGCTACAGGG CGCGTACTAT
3241 GGTTGCTTTG ACGTATGCGG TGTGAAATAC CGCACAGATG CGTAAGGAGA AAATACCGCA
3301 TCAGGCGCCA TTCGCCATTC AGGCTGCGCA ACTGTTGGGA AGGGCGATCG GTGCGGGCCT
3361 CTTCGCTATT ACGCCAGCTG GCGAAAGGGG GATGTGCTGC AAGGCGATTA AGTTGGGTAA
3421 CGCCAGGGTT TTCCCAGTCA CGACGTTGTA AAACGACGGC CAGTGAATTG ATCGAGATCG
3481 TGATCCGGAT CAAGATCCAG ATCGAATTGG AGGCTACAGT CAGTGGAGAG GACTTTCACT
3541 GACTGACTGA CTGCGTCTCA ACCTCCTAGG GGACATTGAT TATTGACTAG TTATTAATAG
3601 TAATCAATTA CGGGGTCATT AGTTCATAGC CCATATATGG AGTTCCGCGT TACATAACTT
3661 ACGGTAAATG GCCCGCCTGG CTGACCGCCC AACGACCCCC GCCCATTGAC GTCAATAATG
3721 ACGTATGTTC CCATAGTAAC GCCAATAGGG ACTTTCCATT GACGTCAATG GGTGGAGTAT
3781 TTACGGTAAA CTGCCCACTT GGCAGTACAT CAAGTGTATC ATATGCCAAG TACGCCCCCT
3841 ATTGACGTCA ATGACGGTAA ATGGCCCGCC TGGCATTATG CCCAGTACAT GACCTTATGG
3901 GACTTTCCTA CTTGGCAGTA CATCTACGTA TTAGTCATCG CTATTACCAT GGTGATGCGG
3961 TTTTGGCAGT ACATCAATGG GCGTGGATAG CGGTTTGACT CACGGGGATT TCCAAGTCTC
4021 CACCCCATTG ACGTCAATGG GAGTTTGTTT TGGCACCAAA ATCAACGGGA CTTTCCAAAA
4081 TGTCGTAACA ACTCCGCCCC ATTGACGCAA ATGGGCGGTA GGCGTGTACG GTGGGAGGTC
4141 TATATAAGCA GAGCTCGTTT AGTGAACCGG GTCTCTCTGG TTAGACCAGA TCTGAGCCTG
4201 GGAGCTCTCT GGCTAACTAG GGAACCCACT GCTTAAGCCT CAATAAAGCT TGCCTTGAGT
4261 GCTCAAAGTA GTGTGTGCCC GTCTGTTGTG TGACTCTGGT AACTAGAGAT CCCTCAGACC
4321 CTTTTAGTCA GTGTGGAAAA TCTCTAGCAG TGGCGCCCGA ACAGGGACTT GAAAGCGAAA
4381 GTAAAGCCAG AGGAGATCTC TCGACGCAGG ACTCGGCTTG CTGAAGCGCG CACGGCAAGA
4441 GGCGAGGGGC GGCGACTGGT GAGTACGCCA AAAATTTTGA CTAGCGGAGG CTAGAAGGAG

4501 AGAGTAGGGT GCGAGAGCGT CGGTATTAAG CGGGGGAGAA TTAGATAAAT GGGAAAAAAT
4561 TCGGTTAAGG CCAGGGGGAA AGAAACAATA TAAACTAAAA CATATAGTTA GGGCAAGCAG
4621 GGAGCTAGAA CGATTCGCAG TTAATCCTGG CCTTTTAGAG ACATCAGAAG GCTGTAGACA
4681 AATACTGGGA CAGCTACAAC CATCCCTTCA GACAGGATCA GAAGAACTTA GATCATTATA
4741 TAATACAATA GCAGTCCTCT ATTGTGTGCA TCAAAGGATA GATGTAAAAG ACACCAAGGA
4801 AGCCTTAGAT AAGATAGAGG AAGAGCAAAA CAAAAGTAAG AAAAAGGCACAGCAAGCGAT
4861 CTTCAGACCT GGAGGAGGCA GGAGGCGATA TGAGGGACAA TTGGAGAAGT GAATTATATA
4921 AATATAAAGT AGTAAAAATT GAACCATTAG GAGTAGCACC CACCAAGGCA AAGAGAAGAG
4981 TGGTGCAGAG AGAAAAAAGA GCAGTGGGAA TAGGAGCTTT GTTCCTTGGG TTCTTGGGAG
5041 CAGCAGGAAG CACTATGGGC GCAGCGTCAA TGACGCTGAC GGTACAGGCC AGACAATTAT
5101 TGTCTGATAT AGTGCAGCAG CAGAACAATT TGCTGAGGGC TATTGAGGCG CAACAGCATC
5161 TGTTGCAACT CACAGTCTGG GGCATCAAAC AGCTCCAGGC AAGAATCCTG GCTGTGGAAA
5221 GATACCTAAA GGATCAACAG CTCCTGGGGA TTTGGGGTTG CTCTGGAAAA CTCATTTGCA
5281 CCACTGCTGT GCCTTGGAAT GCTAGTTGGA GTAATAAATC TCTGGAACAG ATTTGGAATA
5341 ACATGACCTG GATGGAGTGG GACAGAGAAA TTAACAATTA CACAAGCTTA ATACACTCCT
5401 TAATTGAAGA ATCGCAAAAC CAGCAAGAAA AGAATGAACA AGAATTATTG GAATTAGATA
5461 AATGGGCAAG TTTGTGGAAT TGGTTTAACA TAACAAATTG GCTGTGGTAT ATAAAATTAT
5521 TCATAATGAT AGTAGGAGGC TTGGTAGGTT TAAGAATAGT TTTTGCTGTA CTTTCTATAG
5581 TGAATAGAGT TAGGCAGGGA TATTCACCAT TATCGTTTCA GACCCACCTC CCAATCCCGA
5641 GGGGACCACG CGTACAAATG GCAGTATTCA TCCACAATTT TAAAAGAAAA GGGGGGATTG
5701 GGGGGTACAG TGCAGGGGAA AGAATAGTAG ACATAATAGC AACAGACATA CAAACTAAAG
5761 AATTACAAAA ACAAATTACA AAAATTCAAA ATTTTCGGGT TTATTACAGG GACAGCAGAA
5821 ATCCACTTTG GAAAGCTGAG CATCCGGCTC CGGTGCCCGT CAGTGGGCAG AGCGCACATC
5881 GCCCACAGTC CCCGAGAAGT TGGGGGGAGG GGTCGGCAAT TGAACCGGTG CCTAGAGAAG
5941 GTGGCGCGGG GTAAACTGGG AAAGTGATGT CGTGTACTGG CTCCGCCTTT TTCCCGAGGG
6001 TGGGGGAGAA CCGTATATAA GTGCAGTAGT CGCCGTGAAC GTTCTTTTTC GCAACGGGTT
6061 TGCCGCCAGA ACACAGGTAA GTGCCGTGTG TGGTTCCCGC GGGCCTGGCC TCTTTACGGG
6121 TTATGGCCCT TGCGTGCCTT GAATTACTTC CACGCCCCTG GCTGCAGTAC GTGATTCTTG
6181 ATCCCGAGCT TCGGGTTGGA AGTGGGTGGG AGAGTTCGAG GCCTTGCGCT TAAGGAGCCC
6241 CTTCGCCTCG TGCTTGAGTT GAGGCCTGGC CTGGGCGCTG GGGCCGCCGC GTGCGAATCT
6301 GGTGGCACCT TCGCGCCTGT CTCGCTGCTT TCGATAAGTC TCTAGCCATT TAAAATTTTT
6361 GATGACCTGC TGCGACGCTT TTTTTCTGGC AAGATAGTCT TGTAAATGCG GGCCAAGATC
6421 TGCACACTGG TATTTCGGTT TTTGGGGCCG CGGGCGGCGA CGGGGCCCGT GCGTCCCAGC
6481 GCACATGTTC GGCGAGGCGG GGCCTGCGAG CGCGGCCACC GAGAATCGGA CGGGGGTAGT
6541 CTCAAGCTGG CCGGCCTGCT CTGGTGCCTG GCCTCGCGCC GCCGTGTATC GCCCCGCCCT
6601 GGGCGGCAAG GCTGGCCCGG TCGGCACCAG TTGCGTGAGC GGAAAGATGG CCGCTTCCCG
6661 GCCCTGCTGC AGGGAGCTCA AAATGGAGGA CGCGGCGCTC GGGAGAGCGG GCGGGTGAGT
6721 CACCCACACA AAGGAAAAGG GCCTTTCCGT CCTCAGCCGT CGCTTCATGT GACTCCACGG
6781 AGTACCGGGC GCCGTCCAGG CACCTCGATT AGTTCTCGAG CTTTTGGAGT ACGTCGTCTT
6841 TAGGTTGGGG GGAGGGGTTT TATGCGATGG AGTTTCCCCA CACTGAGTGG GTGGAGACTG
6901 AAGTTAGGCC AGCTTGGCAC TTGATGTAAT TCTCCTTGGA ATTTGCCCTT TTTGAGTTTG
6961 GATCTTGGTT CATTCTCAAG CCTCAGACAG TGGTTCAAAG TTTTTTTCTT CCATTTCAGG

7021 TGTCGTGAAA ACTACCCCTC TGAGCCGCCA CCATGCTTCT GCTTGTGACG TCCCTCCTGC
7081 TTTGTGAACT CCCGCATCCT GCCTTCCTGC TCATCCCGCA GGTCCAACTT CAACAATCAG
7141 GACCAGGGCT CGTGAAGCCG TCCCAAACGC TTAGTCTCAC ATGCGCCATT AGTGGGGACT
7201 CCGTGAGTTC AAATTCCGCC GCCTGGAATT GGATTAGGCA AAGTCCATCT AGGGGTCTTG
7261 AGTGGCTCGG CCGCACTTAC TACAGATCCA AGTGGTATAA CGACTACGCA GTATCCGTAA
7321 AATCAAGAAT AACAATTAAT CCAGATACTT CTAAGAACCA ATTTAGTCTT CAACTGAACA
7381 GCGTGACCCC GGAGGATACA GCGGTGTATT ATTGTGCGCG AGAAGTTACC GGGGATCTGG
7441 AGGATGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGAA CAATGGTAAC CGTTAGTTCA GGAGGAGGGG
7501 GAAGTGATAT ACAAATGACA CAGAGCCCTA GTTCCCTTAG TGCCTCAGTT GGGGATAGGG
7561 TAACAATCAC TTGCCGAGCA TCACAGACGA TATGGTCCTA TCTCAACTGG TATCAACAAC
7621 GCCCTGGCAA GGCACCCAAC CTGCTGATCT ACGCCGCTAG TAGTTTGCAA AGTGGGGTAC
7681 CTAGTAGATT CTCCGGCAGA GGTTCTGGCA CTGACTTTAC CTTGACAATC AGCAGCCTCC
7741 AAGCAGAAGA CTTCGCGACA TACTACTGTC AGCAAAGTTA CTCTATACCT CAGACGTTCG
7801 GTCAGGGGAC CAAGCTCGAG ATCAAGGCGG CCGCAGGTGG AGGAGGTTCT GGAGGTGGTG
7861 GATCAGGTGG TGGAGGATCT TTAGAAAGTC AGCCTCATAC CAAACCATCC GTTTTTGTCA
7921 TGAAAAATGG AACAAATGTC GCTTGTCTGG TGAAGGAATT CTACCCCAAG GATATAAGAA
7981 TAAATCTCGT GTCATCCAAG AAGATAACAG AGTTTGATCC TGCTATTGTC ATCTCTCCCA
8041 GTGGGAAGTA CAATGCTGTC AAGCTTGGTA AATATGAAGA TTCAAATTCA GTGACATGTT
8101 CAGTTCAACA CGACAATAAA ACTGTGCACT CCACTGACTT TGAAGTGAAG ACAGATTCTA
8161 CAGATCACGT AAAACCAAAG GAAACTGAAA ACACAAAGCA ACCTTCAAAG AGCTGCCATA
8221 AACCCAAAGC CATAGTTCAT ACCGAGAAGG TGAACATGAT GTCCCTCACA GTGCTTGGGC
8281 TACGAATGCT GTTTGCAAAG ACTGTTGCCG TCAATTTTCT CTTGACTGCC AAGTTATTTT
8341 TCTTGGGGTC AGGCGAGGGC AGAGGAAGTC TGCTAACATG CGGTGACGTC GAGGAGAATC
8401 CTGGACCTAT GCTTCTCCTG GTGACAAGCC TTCTGCTCTG TGAGTTACCA CACCCAGCAT
8461 TCCTCCTGAT CCCACAGGTG CAGCTGCAGC AGAGCGGCCC CGGCCTGGTG AAGCCCAGCC
8521 AGACCCTGAG CCTGACCTGC GCTATCAGCG GCGACAGCGT TAGCAGCAAC AGCGCTGCTT
8581 GGAACTGGAT CAGACAGAGC CCCAGCAGAG GCCTGGAGTG GCTGGGCAGA ACCTACTATA
8641 GAAGCAAATG GTACAACGAT TACGCCGTGA GCGTGAAGAG CAGGATCACC ATCAACCCCG
8701 ACACCAGCAA GAATCAGTTC AGCCTGCAGC TCAATTCCGT CACCCCCGAG GACACCGCCG
8761 TGTACTACTG CGCCAGAGAG GTGACCGGCG ACCTCGAGGA CGCCTTCGAC ATTTGGGGAC
8821 AGGGCACCAT GGTTACCGTG TCTAGCGGTG GCGGAGGCAG CGACATCCAG ATGACCCAGT
8881 CCCCCAGCAG CCTGAGCGCC AGCGTGGGCG ACAGAGTGAC CATCACCTGC AGAGCCAGCC
8941 AGACCATCTG GAGCTACCTG AATTGGTACC AGCAGAGACC CGGAAAAGCC CCTAACCTCC
9001 TCATTTACGC TGCCAGCAGC CTGCAGAGCG GCGTGCCCAG CAGGTTCAGC GGAAGAGGCA
9061 GCGGAACCGA CTTCACCCTG ACCATTTCCT CTCTGCAGGC CGAGGACTTT GCCACCTATT
9121 ACTGCCAGCA GAGCTACAGC ATCCCCCAGA CCTTTGGCCA GGGCACAAAA CTGGAGATTA
9181 AGGCTGCAGC TGGAGGTGGA GGTAGCGGAG GCGGTGGTAG TGGAGGGGGT GGTTCTCTGG
9241 AAGATAAACA ACTTGATGCA GATGTTTCCC CCAAGCCCAC TATTTTTCTT CCTTCAATTG
9301 CTGAAACAAA GCTCCAGAAG GCTGGAACAT ACCTTTGTCT TCTTGAGAAA TTTTTCCCTG
9361 ATGTTATTAA GATACATTGG CAAGAAAAGA AGAGCAACAC GATTCTGGGA TCCCAGGAGG
9421 GGAACACCAT GAAGACTAAC GACACATACA TGAAATTTAG CTGGTTAACG GTGCCAGAAA
9481 AGTCACTGGA CAAAGAACAC AGATGTATCG TCAGACATGA GAATAATAAA AACGGAGTTG

9541 ATCAAGAAAT TATCTTTCCT CCAATAAAGA CAGATGTCAT CACAATGGAT CCCAAAGACA
9601 ATTGTTCAAA AGATGCAAAT GATACACTAC TGCTGCAGCT CACAAACACC TCTGCATATT
9661 ACATGTACCT CCTCCTGCTC CTCAAGAGTG TGGTCTATTT TGCCATCATC ACCTGCTGTC
9721 TGCTTAGAAG AACGGCTTTC TGCTGCAATG GAGAGAAATC ATAATGAGAT ATCGAGCATC
9781 TTACCGCCAT TTATACCCAT ATTTGTTCTG TTTTTCTTGA TTTGGGTATA CATTTAAATG
9841 TTAATAAAAC AAAATGGTGG GGCAATCATT TACATTTTTA GGGATATGTA ATTACTAGTT
9901 CAGGTGTATT GCCACAAGAC AAACATGTTA AGAAACTTTC CCGTTATTTA CGCTCTGTTC
9961 CTGTTAATCA ACCTCTGGAT TACAAAATTT GTGAAAGATT GACTGATATT CTTAACTATG
10021 TTGCTCCTTT TACGCTGTGT GGATATGCTG CTTTATAGCC TCTGTATCTA GCTATTGCTT
10081 CCCGTACGGC TTTCGTTTTC TCCTCCTTGT ATAAATCCTG GTTGCTGTCT CTTTTAGAGG
10141 AGTTGTGGCC CGTTGTCCGT CAACGTGGCG TGGTGTGCTC TGTGTTTGCT GACGCAACCC
10201 CCACTGGCTG GGGCATTGCC ACCACCTGTC AACTCCTTTC TGGGACTTTC GCTTTCCCCC
10261 TCCCGATCGC CACGGCAGAA CTCATCGCCG CCTGCCTTGC CCGCTGCTGG ACAGGGGCTA
10321 GGTTGCTGGG CACTGATAAT TCCGTGGTGT TGTCAGTACT GGTACCTTTA AGACCAATGA
10381 CTTACAAGGC AGCTGTAGAT CTTAGCCACT TTTTAAAAGA AAAGGGGGGA CTGGAAGGGC
10441 TAATTCACTC CCAAAGAAGA CAAGATCTGC TTTTTGCCTG TACTGGGTCT CTCTGGTTAG
10501 ACCAGATCTG AGCCTGGGAG CTCTCTGGCT AACTAGGGAA CCCACTGCTT AAGCCTCAAT
10561 AAAGCTTGCC TTGAGTGCTT CAA

pLRPS TCR γ9G115 T2A δ2cl5 (SEQ ID NO:191)

1 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
61 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
121 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
181 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
241 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
301 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
361 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
421 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
481 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
541 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
601 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
661 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
721 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
781 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
841 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
901 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
961 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
1021 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
1081 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
1141 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCGGGATGC
1201 TACTACTTGT GACCTCACTA TTGTTATGCG AACTCCCTCA TCCCGCATTC TTGCTGATTC
1261 CAGCAGGACA CCTGGAGCAG CCTCAAATCT CTTCCACAAA GACTCTGTCT AAGACTGCTA

1321 GACTTGAGTG CGTCGTTAGC GGGATCACCA TCTCCGCAAC CTCCGTATAC TGGTACCGCG
1381 AACGGCCTGG AGAGGTGATT CAGTTTCTGG TAAGCATTTC TTACGATGGT ACCGTGCGTA
1441 AAGAAAGCGG GATCCCTTCA GGCAAGTTCG AAGTTGACCG CATCCCCGAG ACGTCAACTA
1501 GCACCCTCAC TATCCACAAC GTGGAGAAGC AGGACATCGC GACCTACTAT TGTGCCTTGT
1561 GGGAAGCGCA GCAGGAGCTG GGAAAAAAGA TTAAGGTGTT CGGGCCAGGG ACAAAGTTGA
1621 TTATTACCGA TAAGCAGCTC GATGCGGACG TGTCACCTAA ACCGACTATT TTCTTGCCAA
1681 GTATAGCCGA GACAAAGCTT CAGAAGGCAG GGACTTACTT ATGCCTGCTG GAGAAGTTTT
1741 TCCCTGACGT CATCAAGATT CACTGGGAAG AAAAGAAGAG CAACACTATC CTCGGATCCC
1801 AGGAGGGGAA TACAATGAAG ACCAATGATA CCTATATGAA GTTTTCTTGG CTGACTGTGC
1861 CCGAGAAGTC CCTTGATAAG GAACATAGAT GCATCGTGAG ACATGAGAAC AATAAAAACG
1921 GGGTGGATCA GGAAATCATT TTCCCCCCCA TTAAGACCGA CGTTATCACC ATGGATCCAA
1981 AGGATAATTG CTCTAAGGAC GCCAACGACA CTCTTCTGCT TCAGCTGACT AATACAAGCG
2041 CTTACTATAT GTACCTGCTC CTGCTTCTGA AAAGCGTGGT GTACTTCGCA ATCATTACTT
2101 GTTGCCTTCT GCGGAGAACT GCCTTCTGTT GTAACGGTGA AAAATCCGGG TCAGGCGAGG
2161 GCAGAGGAAG TCTGCTAACA TGCGGTGACG TCGAGGAGAA TCCTGGACCT ATGCAGAGAA
2221 TCAGCTCTCT GATCCACCTG AGCCTGTTCT GGGCAGGCGT GATGTCTGCC ATCGAGCTGG
2281 TGCCTGAGCA CCAGACCGTT CCAGTGAGCA TCGGCGTGCC TGCCACCCTG AGATGCAGCA
2341 TGAAGGGCGA GGCCATCGGC AACTATTACA TCAACTGGTA CAGAAAGACC CAGGGCAACA
2401 CCATGACCTT CATCTACAGA GAGAAGGACA TCTACGGACC CGGCTTCAAG GACAACTTCC
2461 AGGGGGACAT TGACATCGCC AAGAACCTGG CTGTGCTGAA GATCCTGGCC CCTAGCGAGA
2521 GAGACGAGGG CAGCTACTAT TGCGCCTGCG ATGCACTGAA GAGAACCGAC ACCGATAAGC
2581 TGATCTTCGG CAAGGGAACC AGAGTGACCG TTGAGCCCAG AAGCCAGCCT CACACCAAGC
2641 CCAGCGTGTT CGTGATGAAG AACGGCACCA ACGTTGCCTG CCTGGTGAAG GAGTTCTACC
2701 CTAAGGACAT CAGAATCAAC CTGGTGTCCA GCAAGAAGAT CACCGAGTTC GACCCAGCCA
2761 TCGTGATCAG CCCAAGCGGA AAGTACAACG CCGTGAAACT GGGCAAGTAC GAGGACAGCA
2821 ACTCTGTGAC TTGCAGCGTG CAGCACGACA ACAAGACCGT TCACTCCACC GACTTCGAGG
2881 TGAAGACCGA CAGCACCGAT CACGTGAAGC CCAAGGAGAC CGAGAACACC AAACAGCCTA
2941 GCAAGAGCTG CCACAAGCCC AAAGCCATCG TGCACACCGA GAAGGTGAAC ATGATGAGCC
3001 TGACCGTGCT TGGACTCAGA ATGCTGTTCG CCAAGACCGT AGCCGTGAAC TTCCTGCTTA
3061 CCGCCAAGCT GTTCTTCCTG TAGATATCGA GCATCTTACC GCCATTTATA CCCATATTTG
3121 TTCTGTTTTT CTTGATTTGG GTATACATTT AAATGTTAAT AAAACAAAAT GGTGGGGCAA
3181 TCATTTACAT TTTTAGGGAT ATGTAATTAC TAGTTCAGGT GTATTGCCAC AAGACAAACA
3241 TGTTAAGAAA CTTTCCCGTT ATTTACGCTC TGTTCCTGTT AATCAACCTC TGGATTACAA
3301 AATTTGTGAA AGATTGACTG ATATTCTTAA CTATGTTGCT CCTTTTACGC TGTGTGGATA
3361 TGCTGCTTTA TAGCCTCTGT ATCTAGCTAT TGCTTCCCGT ACGGCTTTCG TTTTCTCCTC
3421 CTTGTATAAA TCCTGGTTGC TGTCTCTTTT AGAGGAGTTG TGGCCCGTTG TCCGTCAACG
3481 TGGCGTGGTG TGCTCTGTGT TTGCTGACGC AACCCCCACT GGCTGGGGCA TTGCCACCAC
3541 CTGTCAACTC CTTTCTGGGA CTTTCGCTTT CCCCCTCCCG ATCGCCACGG CAGAACTCAT
3601 CGCCGCCTGC CTTGCCCGCT GCTGGACAGG GGCTAGGTTG CTGGGCACTG ATAATTCCGT
3661 GGTGTTGTCA GTACTGGTAC CTTTAAGACC AATGACTTAC AAGGCAGCTG TAGATCTTAG
3721 CCACTTTTTA AAAGAAAAGG GGGGACTGGA AGGGCTAATT CACTCCCAAA GAAGACAAGA
3781 TCTGCTTTTT GCCTGTACTG GGTCTCTCTG GTTAGACCAG ATCTGAGCCT GGGAGCTCTC

3841 TGGCTAACTA GGGAACCCAC TGCTTAAGCC TCAATAAAGC TTGCCTTGAG TGCTTCAATG
3901 ATCATAATCA AGCCATATCA CATCTGTAGA GGTTTACTTG CTTTAAAAAA CCTCCACACC
3961 TCCCCCTGAA CCTGAAACAT AAAATGAATG CAATTGTTGT TGTTAACTTG TTTATTGCAG
4021 CTTATAATGG TTACAAATAA AGCAATAGCA TCACAAATTT CACAAATAAA GCATTTTTTT
4081 CACTGCATTC TAGTTGTGGT TTGTCCAAAC TCATCAATGT ATCTTATCAT GTCTGGATCT
4141 GCGTCGACAC GAAGAGACGA CTGACTGACT GACTGGAAAG AGGAAGGGCT GGAAGAGGAA
4201 GGAGCTTGAT CCAGATCCCG ATCTCGATCC AGATCCGGAT CGCAGCTTGG TCTTCCGCTT
4261 CCTCGCTCAC TGACTCGCTG CGCTCGGTCG TTCGGCTGCG GCGAGCGGTA TCAGCTCACT
4321 CAAAGGCGGT AATACGGTTA TCCACAGAAT CAGGGGATAA CGCAGGAAAG AACATGTGAG
4381 CAAAAGGCCA GCAAAAGGCC AGGAACCGTA AAAAGGCCGC GTTGCTGGCG TTTTTCCATA
4441 GGCTCCGCCC CCCTGACGAG CATCACAAAA ATCGACGCTC AAGTCAGAGG TGGCGAAACC
4501 CGACAGGACT ATAAAGATAC CAGGCGTTTC CCCCTGGAAG CTCCCTCGTG CGCTCTCCTG
4561 TTCCGACCCT GCCGCTTACC GGATACCTGT CCGCCTTTCT CCCTTCGGGA AGCGTGGCGC
4621 TTTCTCATAG CTCACGCTGT AGGTATCTCA GTTCGGTGTA GGTCGTTCGC TCCAAGCTGG
4681 GCTGTGTGCA CGAACCCCCC GTTCAGCCCG ACCGCTGCGC CTTATCCGGT AACTATCGTC
4741 TTGAGTCCAA CCCGGTAAGA CACGACTTAT CGCCACTGGC AGCAGCCACT GGTAACAGGA
4801 TTAGCAGAGC GAGGTATGTA GGCGGTGCTA CAGAGTTCTT GAAGTGGTGG CCTAACTACG
4861 GCTACACTAG AAGAACAGTA TTTGGTATCT GCGCTCTGCT GAAGCCAGTT ACCTTCGGAA
4921 AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC AAACCACCGC TGGTAGCGGT GGTTTTTTTG
4981 TTTGCAAGCA GCAGATTACG CGCAGAAAAA AAGGATCTCA AGAAGATCCT TTGATCTTTT
5041 CTACGGGGTC TGACGCTCAG TGGAACGAAA ACTCACGTTA AGGGATTTTG GTCATGAGTT
5101 AATTAACTTG CGCCGTCCCG TCAAGTCAGC GTAATGCTCT GCCAGTGTTA CAACCAATTA
5161 ACCAATTCTG ATTAGAAAAA CTCATCGAGC ATCAAATGAA ACTGCAATTT ATTCACATCA
5221 GGATTATCAA TACCATATTT TTGAAAAAGC CGTTTCTGTA ATGAAGGAGA AAACTCACCG
5281 AGGCAGTTCC ATAGGATGGC AAGATCCTGG TATCGGTCTG CGATTCCGAC TCGTCCAACA
5341 TCAATACAAC CTATTAATTT CCCCTCGTCA AAAATAAGGT TATCAAGTGA GAAATCACCA
5401 TGAGTGACGA CTGAATCCGG TGAGAATGGC AAAAGTTTAT GCATTTCTTT CCAGACTTGT
5461 TCAACAGGCC AGCCATTACG CTCGTCATCA AAATCACTCG CATCAACCAA ACCGTTATTC
5521 ATTCGTGATT GCGCCTGAGC AAGACGAAAT ACGCGATCGC TGTTAAAAGG ACAATTACAA
5581 ACAGGAATCG AATGCAACCG GCGCAGGAAC ACTGCCAGCG CATCAACAAT ATTTTCACCT
5641 GAATCAGGAT ATTCTTCTAA TACCTGGAAT GCTGTTTTTC CGGGGATCGC AGTGGTGAGT
5701 AACCATGCAT CATCAGGAGT ACGGATAAAA TGCTTGATGG TCGGAAGAGG CATAAATTCC
5761 GTCAGCCAGT TTAGTCTGAC CATCTCATCT GTAACATCAT TGGCAACGCT ACCTTTGCCA
5821 TGTTTCAGAA ACAACTCTGG CGCATCGGGC TTCCCATACA AGCGATAGAT TGTCGCACCT
5881 GATTGCCCGA CATTATCGCG AGCCCATTTA TACCCATATA AATCAGCATC CATGTTGGAA
5941 TTTAATCGCG GCCTCGACGT TTCCCGTTGA ATATGGCTCA TAACACCCCT TGTATTACTG
6001 TTTATGTAAG CAGACAGTTT TATTGTTCAT GATGATATAT TTTTATCTTG TGCAATGTAA
6061 CATCAGAGAT TTTGAGACAC AACGTGGCTT TCCCCCCCCC CCCCATGACA TTAACCTATA
6121 AAAATAGGCG TATCACGAGG CCAGCTTGGG AAACCATAAG ACCGAGATAG AGTTGAGTGT
6181 TGTTCCAGTT TGGAACAAGA GTCCACTATT AAAGAACGTG GACTCCAACG TCAAAGGGCG
6241 AAAAACCGTC TATCAGGGCG ATGGCCCACT ACGTGAACCA TCACCCAAAT CAAGTTTTTT
6301 GGGGTCGAGG TGCCGTAAAG CACTAAATCG GAACCCTAAA GGGAGCCCCC GATTTAGAGC

6361 TTGACGGGGA AAGCCGGCGA ACGTGGCGAG AAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGG
6421 CGCTAAGGCG CTGGCAAGTG TAGCGGTCAC GCTGCGCGTA ACCACCACAC CCGCCGCGCT
6481 TAATGCGCCG CTACAGGGCG CGTACTATGG TTGCTTTGAC GTATGCGGTG TGAAATACCG
6541 CACAGATGCG TAAGGAGAAA ATACATCGTG ATCCGGATCA AGATCCAGAT CGAATTGGAG
6601 GCTACAGTCA GTGGAGAGGA CTTTCACTGA CTGACTGACT GCGTCTCAAC CTCCTAGGGG
6661 ACATTGATTA TTGACTAGTT ATTAATAGTA ATCAATTACG GGGTCATTAG TTCATAGCCC
6721 ATATATGGAG TTCCGCGTTA CATAACTTAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCT GACCGCCCAA
6781 CGACCCCCGC CCATTGACGT CAATAATGAC GTATGTTCCC ATAGTAACGC CAATAGGGAC
6841 TTTCCATTGA CGTCAATGGG TGGAGTATTT ACGGTAAACT GCCCACTTGG CAGTACATCA
6901 AGTGTATCAT ATGCCAAGTA CGCCCCCTAT TGACGTCAAT GACGGTAAAT GGCCCGCCTG
6961 GCATTATGCC CAGTACATGA CCTTATGGGA CTTTCCTACT TGGCAGTACA TCTACGTATT
7021 AGTCATCGCT ATTACCATGG TGATGCGGTT TTGGCAGTAC ATCAATGGGC GTGGATAGCG
7081 GTTTGACTCA CGGGGATTTC CAAGTCTCCA CCCCATTGAC GTCAATGGGA GTTTGTTTTG
7141 GCACCAAAAT CAACGGGACT TTCCAAAATG TCGTAACAAC TCCGCCCCAT TGACGCAAAT
7201 GGGCGGTAGG CGTGTACGGT GGGAGGTCTA TATAAGCAGA GCTCGTTTAG TGAACCGGGT
7261 CTCTCTGGTT AGACCAGATC TGAGCCTGGG AGCTCTCTGG CTAACTAGGG AACCCACTGC
7321 TTAAGCCTCA ATAAAGCTTG CCTTGAGTGC TCAAAGTAGT GTGTGCCCGT CTGTTGTGTG
7381 ACTCTGGTAA CTAGAGATCC CTCAGACCCT TTTAGTCAGT GTGGAAAATC TCTAGCAGTG
7441 GCGCCCGAAC AGGGACTTGA AAGCGAAAGT AAAGCCAGAG GAGATCTCTC GACGCAGGAC
7501 TCGGCTTGCT GAAGCGCGCA CGGCAAGAGG CGAGGGGCGG CGACTGGTGA GTACGCCAAA
7561 AATTTTGACT AGCGGAGGCT AGAAGGAGAG AGTAGGGTGC GAGAGCGTCG GTATTAAGCG
7621 GGGGAGAATT AGATAAATGG GAAAAAATTC GGTTAAGGCC AGGGGGAAAG AAACAATATA
7681 AACTAAAACA TATAGTTAGG GCAAGCAGGG AGCTAGAACG ATTCGCAGTT AATCCTGGCC
7741 TTTTAGAGAC ATCAGAAGGC TGTAGACAAA TACTGGGACA GCTACAACCA TCCCTTCAGA
7801 CAGGATCAGA AGAACTTAGA TCATTATATA ATACAATAGC AGTCCTCTAT TGTGTGCATC
7861 AAAGGATAGA TGTAAAAGAC ACCAAGGAAG CCTTAGATAA GATAGAGGAA GAGCAAAACA
7921 AAAGTAAGAA AAAGGCACAG CAAGCGATCT TCAGACCTGG AGGAGGCAGG AGGCGATATG
7981 AGGGACAATT GGAGAAGTGA ATTATATAAA TATAAAGTAG TAAAAATTGA ACCATTAGGA
8041 GTAGCACCCA CCAAGGCAAA GAGAAGAGTG GTGCAGAGAG AAAAAAGAGCAGTGGGAATA
8101 GGAGCTTTGT TCCTTGGGTT CTTGGGAGCA GCAGGAAGCA CTATGGGCGC AGCGTCAATG
8161 ACGCTGACGG TACAGGCCAG ACAATTATTG TCTGATATAG TGCAGCAGCA GAACAATTTG
8221 CTGAGGGCTA TTGAGGCGCA ACAGCATCTG TTGCAACTCA CAGTCTGGGG CATCAAACAG
8281 CTCCAGGCAA GAATCCTGGC TGTGGAAAGA TACCTAAAGG ATCAACAGCT CCTGGGGATT
8341 TGGGGTTGCT CTGGAAAACT CATTTGCACC ACTGCTGTGC CTTGGAATGC TAGTTGGAGT
8401 AATAAATCTC TGGAACAGAT TTGGAATAAC ATGACCTGGA TGGAGTGGGA CAGAGAAATT
8461 AACAATTACA CAAGCTTAAT ACACTCCTTA ATTGAAGAAT CGCAAAACCA GCAAGAAAAG
8521 AATGAACAAG AATTATTGGA ATTAGATAAA TGGGCAAGTT TGTGGAATTG GTTTAACATA
8581 ACAAATTGGC TGTGGTATAT AAAATTATTC ATAATGATAG TAGGAGGCTT GGTAGGTTTA
8641 AGAATAGTTT TTGCTGTACT TTCTATAGTG AATAGAGTTA GGCAGGGATA TTCACCATTA
8701 TCGTTTCAGA CCCACCTCCC AATCCCGAGG GGACCACGCG TACAAATGGC AGTATTCATC
8761 CACAATTTTA AAAGAAAAGG GGGGATTGGG GGGTACAGTG CAGGGGAAAG AATAGTAGAC
8821 ATAATAGCAA CAGACATACA AACTAAAGAA TTACAAAAAC AAATTACAAA AATTCAAAAT

8881 TTTCGGGTTT ATTACAGGGA CAGCAGAAAT CCACTTTGGA AAGCTGAGCA TCC

pLRPS TCR γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε (SEQ ID NO:192)

1 GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG
61 GGAGGGGTCG GCAATTGAAC CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT
121 GATGTCGTGT ACTGGCTCCG CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA
181 GTAGTCGCCG TGAACGTTCT TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC
241 GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT
301 ACTTCCACGC CCCTGGCTGC AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG
361 GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC
421 CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC
481 TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT
541 CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG
601 GGCCGCGGGC GGCGACGGGG CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT
661 GCGAGCGCGG CCACCGAGAA TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT
721 GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC
781 ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG
841 GAGGACGCGG CGCTCGGGAG AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT
901 TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT
961 CGATTAGTTC TCGAGCTTTT GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC
1021 GATGGAGTTT CCCCACACTG AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT
1081 GTAATTCTCC TTGGAATTTG CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA
1141 GACAGTGGTT CAAAGTTTTT TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCGGGATGC
1201 TACTACTTGT GACCTCACTA TTGTTATGCG AACTCCCTCA TCCCGCATTC TTGCTGATTC
1261 CAGCAGGACA CCTGGAGCAG CCTCAAATCT CTTCCACAAA GACTCTGTCT AAGACTGCTA
1321 GACTTGAGTG CGTCGTTAGC GGGATCACCA TCTCCGCAAC CTCCGTATAC TGGTACCGCG
1381 AACGGCCTGG AGAGGTGATT CAGTTTCTGG TAAGCATTTC TTACGATGGT ACCGTGCGTA
1441 AAGAAAGCGG GATCCCTTCA GGCAAGTTCG AAGTTGACCG CATCCCCGAG ACGTCAACTA
1501 GCACCCTCAC TATCCACAAC GTGGAGAAGC AGGACATCGC GACCTACTAT TGTGCCTTGT
1561 GGGAAGCGCA GCAGGAGCTG GGAAAAAAGA TTAAGGTGTT CGGGCCAGGG ACAAAGTTGA
1621 TTATTACCGA TAAGCAGCTC GATGCGGACG TGTCACCTAA ACCGACTATT TTCTTGCCAA
1681 GTATAGCCGA GACAAAGCTT CAGAAGGCAG GGACTTACTT ATGCCTGCTG GAGAAGTTTT
1741 TCCCTGACGT CATCAAGATT CACTGGGAAG AAAAGAAGAG CAACACTATC CTCGGATCCC
1801 AGGAGGGGAA TACAATGAAG ACCAATGATA CCTATATGAA GTTTTCTTGG CTGACTGTGC
1861 CCGAGAAGTC CCTTGATAAG GAACATAGAT GCATCGTGAG ACATGAGAAC AATAAAAACG
1921 GGGTGGATCA GGAAATCATT TTCCCCCCCA TTAAGACCGA CGTTATCACC ATGGATCCAA
1981 AGGATAATTG CTCTAAGGAC GCCAACGACA CTCTTCTGCT TCAGCTGACT AATACAAGCG
2041 CTTACTATAT GTACCTGCTC CTGCTTCTGA AAAGCGTGGT GTACTTCGCA ATCATTACTT
2101 GTTGCCTTCT GCGGAGAACT GCCTTCTGTT GTAACGGTGA AAAATCCGGG TCAGGCGAGG
2161 GCAGAGGAAG TCTGCTAACA TGCGGTGACG TCGAGGAGAA TCCTGGACCT ATGCAGAGAA
2221 TCAGCTCTCT GATCCACCTG AGCCTGTTCT GGGCAGGCGT GATGTCTGCC ATCGAGCTGG
2281 TGCCTGAGCA CCAGACCGTT CCAGTGAGCA TCGGCGTGCC TGCCACCCTG AGATGCAGCA

2341 TGAAGGGCGA GGCCATCGGC AACTATTACA TCAACTGGTA CAGAAAGACC CAGGGCAACA
2401 CCATGACCTT CATCTACAGA GAGAAGGACA TCTACGGACC CGGCTTCAAG GACAACTTCC
2461 AGGGGGACAT TGACATCGCC AAGAACCTGG CTGTGCTGAA GATCCTGGCC CCTAGCGAGA
2521 GAGACGAGGG CAGCTACTAT TGCGCCTGCG ATGCACTGAA GAGAACCGAC ACCGATAAGC
2581 TGATCTTCGG CAAGGGAACC AGAGTGACCG TTGAGCCCAG AAGCCAGCCT CACACCAAGC
2641 CCAGCGTGTT CGTGATGAAG AACGGCACCA ACGTTGCCTG CCTGGTGAAG GAGTTCTACC
2701 CTAAGGACAT CAGAATCAAC CTGGTGTCCA GCAAGAAGAT CACCGAGTTC GACCCAGCCA
2761 TCGTGATCAG CCCAAGCGGA AAGTACAACG CCGTGAAACT GGGCAAGTAC GAGGACAGCA
2821 ACTCTGTGAC TTGCAGCGTG CAGCACGACA ACAAGACCGT TCACTCCACC GACTTCGAGG
2881 TGAAGACCGA CAGCACCGAT CACGTGAAGC CCAAGGAGAC CGAGAACACC AAACAGCCTA
2941 GCAAGAGCTG CCACAAGCCC AAAGCCATCG TGCACACCGA GAAGGTGAAC ATGATGAGCC
3001 TGACCGTGCT TGGACTCAGA ATGCTGTTCG CCAAGACCGT AGCCGTGAAC TTCCTGCTTA
3061 CCGCCAAGCT GTTCTTCCTG GGAAGTGGCG CTACTAACTT CAGCCTGCTG AAGCAGGCTG
3121 GAGACGTGGA GGAGAACCCT GGACCTATGC TTCTCCTGGT GACAAGCCTT CTGCTCTGTG
3181 AGTTACCACA CCCAGCATTC CTCCTGATCC CAGACATCCA GATGACACAG ACTACATCCT
3241 CCCTGTCTGC CTCTCTGGGA GACAGAGTCA CCATCAGTTG CAGGGCAAGT CAGGACATTA
3301 GTAAATATTT AAATTGGTAT CAGCAGAAAC CAGATGGAAC TGTTAAACTC CTGATCTACC
3361 ATACATCAAG ATTACACTCA GGAGTCCCAT CAAGGTTCAG TGGCAGTGGG TCTGGAACAG
3421 ATTATTCTCT CACCATTAGC AACCTGGAGC AAGAAGATAT TGCCACTTAC TTTTGCCAAC
3481 AGGGTAATAC GCTTCCGTAC ACGTTCGGAG GGGGGACTAA GTTGGAAATA ACAGGCTCCA
3541 CCTCTGGATC CGGCAAGCCC GGATCTGGCG AGGGATCCAC CAAGGGCGAG GTGAAACTGC
3601 AGGAGTCAGG ACCTGGCCTG GTGGCGCCCT CACAGAGCCT GTCCGTCACA TGCACTGTCT
3661 CAGGGGTCTC ATTACCCGAC TATGGTGTAA GCTGGATTCG CCAGCCTCCA CGAAAGGGTC
3721 TGGAGTGGCT GGGAGTAATA TGGGGTAGTG AAACCACATA CTATAATTCA GCTCTCAAAT
3781 CCAGACTGAC CATCATCAAG GACAACTCCA AGAGCCAAGT TTTCTTAAAA ATGAACAGTC
3841 TGCAAACTGA TGACACAGCC ATTTACTACT GTGCCAAACA TTATTACTAC GGTGGTAGCT
3901 ATGCTATGGA CTACTGGGGT CAAGGAACCT CAGTCACCGT CTCCTCAGCT GCCGCAGGTG
3961 GGGGAGGATC TGGAGGCGGT GGCAGTGGGG GTGGAGGCTC ACTGGAGGAT GGTAATGAAG
4021 AAATGGGTGG TATTACACAG ACACCATATA AAGTCTCCAT CTCTGGAACC ACAGTAATAT
4081 TGACATGCCC TCAGTATCCT GGATCTGAAA TACTATGGCA ACACAATGAT AAGAACATCG
4141 GCGGAGATGA GGATGATAAA AACATAGGCA GTGATGAGGA TCACCTGTCA CTGAAGGAAT
4201 TTTCAGAATT GGAGCAAAGT GGTTATTATG TCTGCTACCC CAGAGGAAGC AAACCAGAAG
4261 ATGCGAACTT TTATCTCTAC CTGAGGGCAA GAGTGTGTGA GAACTGCATG GAGATGGATG
4321 TGATGTCGGT GGCCACAATT GTCATAGTGG ACATCTGCAT CACTGGGGGC TTGCTGCTGC
4381 TGGTTTACTA CTGGAGCAAG AATAGAAAGG CCAAGGCCAA GCCTGTGACA CGAGGAGCGG
4441 GTGCTGGCGG CAGGCAAAGG GGACAAAACA AGGAGAGGCC ACCACCTGTT CCCAACCCAG
4501 ACTATGAGCC CATCCGGAAA GGCCAGCGGG ACCTGTATTC TGGCCTGAAT CAGAGACGCA
4561 TCTAAGATAT CGAGCATCTT ACCGCCATTT ATACCCATAT TTGTTCTGTT TTTCTTGATT
4621 TGGGTATACA TTTAAATGTT AATAAAACAA AATGGTGGGG CAATCATTTA CATTTTTAGG
4681 GATATGTAAT TACTAGTTCA GGTGTATTGC CACAAGACAA ACATGTTAAG AAACTTTCCC
4741 GTTATTTACG CTCTGTTCCT GTTAATCAAC CTCTGGATTA CAAAATTTGT GAAAGATTGA
4801 CTGATATTCT TAACTATGTT GCTCCTTTTA CGCTGTGTGG ATATGCTGCT TTATAGCCTC

4861 TGTATCTAGC TATTGCTTCC CGTACGGCTT TCGTTTTCTC CTCCTTGTAT AAATCCTGGT
4921 TGCTGTCTCT TTTAGAGGAG TTGTGGCCCG TTGTCCGTCA ACGTGGCGTG GTGTGCTCTG
4981 TGTTTGCTGA CGCAACCCCC ACTGGCTGGG GCATTGCCAC CACCTGTCAA CTCCTTTCTG
5041 GGACTTTCGC TTTCCCCCTC CCGATCGCCA CGGCAGAACT CATCGCCGCC TGCCTTGCCC
5101 GCTGCTGGAC AGGGGCTAGG TTGCTGGGCA CTGATAATTC CGTGGTGTTG TCAGTACTGG
5161 TACCTTTAAG ACCAATGACT TACAAGGCAG CTGTAGATCT TAGCCACTTT TTAAAAGAAA
5221 AGGGGGGACT GGAAGGGCTA ATTCACTCCC AAAGAAGACA AGATCTGCTT TTTGCCTGTA
5281 CTGGGTCTCT CTGGTTAGAC CAGATCTGAG CCTGGGAGCT CTCTGGCTAA CTAGGGAACC
5341 CACTGCTTAA GCCTCAATAA AGCTTGCCTT GAGTGCTTCA ATGATCATAA TCAAGCCATA
5401 TCACATCTGT AGAGGTTTAC TTGCTTTAAA AAACCTCCAC ACCTCCCCCT GAACCTGAAA
5461 CATAAAATGA ATGCAATTGT TGTTGTTAAC TTGTTTATTG CAGCTTATAA TGGTTACAAA
5521 TAAAGCAATA GCATCACAAA TTTCACAAAT AAAGCATTTT TTTCACTGCA TTCTAGTTGT
5581 GGTTTGTCCA AACTCATCAA TGTATCTTAT CATGTCTGGA TCTGCGTCGA CACGAAGAGA
5641 CGACTGACTG ACTGACTGGA AAGAGGAAGG GCTGGAAGAG GAAGGAGCTT GATCCAGATC
5701 CCGATCTCGA TCCAGATCCG GATCGCAGCT TGGTCTTCCG CTTCCTCGCT CACTGACTCG
5761 CTGCGCTCGG TCGTTCGGCT GCGGCGAGCG GTATCAGCTC ACTCAAAGGC GGTAATACGG
5821 TTATCCACAG AATCAGGGGA TAACGCAGGA AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAG
5881 GCCAGGAACC GTAAAAAGGC CGCGTTGCTG GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG CCCCCCTGAC
5941 GAGCATCACA AAAATCGACG CTCAAGTCAG AGGTGGCGAA ACCCGACAGG ACTATAAAGA
6001 TACCAGGCGT TTCCCCCTGG AAGCTCCCTC GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC CCTGCCGCTT
6061 ACCGGATACC TGTCCGCCTT TCTCCCTTCG GGAAGCGTGG CGCTTTCTCA TAGCTCACGC
6121 TGTAGGTATC TCAGTTCGGT GTAGGTCGTT CGCTCCAAGC TGGGCTGTGT GCACGAACCC
6181 CCCGTTCAGC CCGACCGCTG CGCCTTATCC GGTAACTATC GTCTTGAGTC CAACCCGGTA
6241 AGACACGACT TATCGCCACT GGCAGCAGCC ACTGGTAACA GGATTAGCAG AGCGAGGTAT
6301 GTAGGCGGTG CTACAGAGTT CTTGAAGTGG TGGCCTAACT ACGGCTACAC TAGAAGAACA
6361 GTATTTGGTA TCTGCGCTCT GCTGAAGCCA GTTACCTTCG GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT
6421 TGATCCGGCA AACAAACCAC CGCTGGTAGC GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT
6481 ACGCGCAGAA AAAAAGGATC TCAAGAAGAT CCTTTGATCT TTTCTACGGG GTCTGACGCT
6541 CAGTGGAACG AAAACTCACG TTAAGGGATT TTGGTCATGA GTTAATTAAC TTGCGCCGTC
6601 CCGTCAAGTC AGCGTAATGC TCTGCCAGTG TTACAACCAA TTAACCAATT CTGATTAGAA
6661 AAACTCATCG AGCATCAAAT GAAACTGCAA TTTATTCACA TCAGGATTAT CAATACCATA
6721 TTTTTGAAAA AGCCGTTTCT GTAATGAAGG AGAAAACTCA CCGAGGCAGT TCCATAGGAT
6781 GGCAAGATCC TGGTATCGGT CTGCGATTCC GACTCGTCCA ACATCAATAC AACCTATTAA
6841 TTTCCCCTCG TCAAAAATAA GGTTATCAAG TGAGAAATCA CCATGAGTGA CGACTGAATC
6901 CGGTGAGAAT GGCAAAAGTT TATGCATTTC TTTCCAGACT TGTTCAACAG GCCAGCCATT
6961 ACGCTCGTCA TCAAAATCAC TCGCATCAAC CAAACCGTTA TTCATTCGTG ATTGCGCCTG
7021 AGCAAGACGA AATACGCGAT CGCTGTTAAA AGGACAATTA CAAACAGGAA TCGAATGCAA
7081 CCGGCGCAGG AACACTGCCA GCGCATCAAC AATATTTTCA CCTGAATCAG GATATTCTTC
7141 TAATACCTGG AATGCTGTTT TTCCGGGGAT CGCAGTGGTG AGTAACCATG CATCATCAGG
7201 AGTACGGATA AAATGCTTGA TGGTCGGAAG AGGCATAAAT TCCGTCAGCC AGTTTAGTCT
7261 GACCATCTCA TCTGTAACAT CATTGGCAAC GCTACCTTTG CCATGTTTCA GAAACAACTC
7321 TGGCGCATCG GGCTTCCCAT ACAAGCGATA GATTGTCGCA CCTGATTGCC CGACATTATC

7381 GCGAGCCCAT TTATACCCAT ATAAATCAGC ATCCATGTTG GAATTTAATC GCGGCCTCGA
7441 CGTTTCCCGT TGAATATGGC TCATAACACC CCTTGTATTA CTGTTTATGT AAGCAGACAG
7501 TTTTATTGTT CATGATGATA TATTTTTATC TTGTGCAATG TAACATCAGA GATTTTGAGA
7561 CACAACGTGG CTTTCCCCCC CCCCCCCATG ACATTAACCT ATAAAAATAG GCGTATCACG
7621 AGGCCAGCTT GGGAAACCAT AAGACCGAGA TAGAGTTGAG TGTTGTTCCA GTTTGGAACA
7681 AGAGTCCACT ATTAAAGAAC GTGGACTCCA ACGTCAAAGG GCGAAAAACC GTCTATCAGG
7741 GCGATGGCCC ACTACGTGAA CCATCACCCA AATCAAGTTT TTTGGGGTCG AGGTGCCGTA
7801 AAGCACTAAA TCGGAACCCT AAAGGGAGCC CCCGATTTAG AGCTTGACGG GGAAAGCCGG
7861 CGAACGTGGC GAGAAAGGAA GGGAAGAAAG CGAAAGGAGCGGGCGCTAAGGCGCTGGCAA
7921 GTGTAGCGGT CACGCTGCGC GTAACCACCA CACCCGCCGC GCTTAATGCG CCGCTACAGG
7981 GCGCGTACTA TGGTTGCTTT GACGTATGCG GTGTGAAATA CCGCACAGAT GCGTAAGGAG
8041 AAAATACATC GTGATCCGGA TCAAGATCCA GATCGAATTG GAGGCTACAG TCAGTGGAGA
8101 GGACTTTCAC TGACTGACTG ACTGCGTCTC AACCTCCTAG GGGACATTGA TTATTGACTA
8161 GTTATTAATA GTAATCAATT ACGGGGTCAT TAGTTCATAG CCCATATATG GAGTTCCGCG
8221 TTACATAACT TACGGTAAAT GGCCCGCCTG GCTGACCGCC CAACGACCCC CGCCCATTGA
8281 CGTCAATAAT GACGTATGTT CCCATAGTAA CGCCAATAGG GACTTTCCAT TGACGTCAAT
8341 GGGTGGAGTA TTTACGGTAA ACTGCCCACT TGGCAGTACA TCAAGTGTAT CATATGCCAA
8401 GTACGCCCCC TATTGACGTC AATGACGGTA AATGGCCCGC CTGGCATTAT GCCCAGTACA
8461 TGACCTTATG GGACTTTCCT ACTTGGCAGT ACATCTACGT ATTAGTCATC GCTATTACCA
8521 TGGTGATGCG GTTTTGGCAG TACATCAATG GGCGTGGATA GCGGTTTGAC TCACGGGGAT
8581 TTCCAAGTCT CCACCCCATT GACGTCAATG GGAGTTTGTT TTGGCACCAA AATCAACGGG
8641 ACTTTCCAAA ATGTCGTAAC AACTCCGCCC CATTGACGCA AATGGGCGGT AGGCGTGTAC
8701 GGTGGGAGGT CTATATAAGC AGAGCTCGTT TAGTGAACCG GGTCTCTCTG GTTAGACCAG
8761 ATCTGAGCCT GGGAGCTCTC TGGCTAACTA GGGAACCCAC TGCTTAAGCC TCAATAAAGC
8821 TTGCCTTGAG TGCTCAAAGT AGTGTGTGCC CGTCTGTTGT GTGACTCTGG TAACTAGAGA
8881 TCCCTCAGAC CCTTTTAGTC AGTGTGGAAA ATCTCTAGCA GTGGCGCCCG AACAGGGACT
8941 TGAAAGCGAA AGTAAAGCCA GAGGAGATCT CTCGACGCAG GACTCGGCTT GCTGAAGCGC
9001 GCACGGCAAG AGGCGAGGGG CGGCGACTGG TGAGTACGCC AAAAATTTTG ACTAGCGGAG
9061 GCTAGAAGGA GAGAGTAGGG TGCGAGAGCG TCGGTATTAA GCGGGGGAGA ATTAGATAAA
9121 TGGGAAAAAA TTCGGTTAAG GCCAGGGGGA AAGAAACAAT ATAAACTAAA ACATATAGTT
9181 AGGGCAAGCA GGGAGCTAGA ACGATTCGCA GTTAATCCTG GCCTTTTAGA GACATCAGAA
9241 GGCTGTAGAC AAATACTGGG ACAGCTACAA CCATCCCTTC AGACAGGATC AGAAGAACTT
9301 AGATCATTAT ATAATACAAT AGCAGTCCTC TATTGTGTGC ATCAAAGGAT AGATGTAAAA
9361 GACACCAAGG AAGCCTTAGA TAAGATAGAG GAAGAGCAAA ACAAAAGTAAGAAAAAGGCA
9421 CAGCAAGCGA TCTTCAGACC TGGAGGAGGC AGGAGGCGAT ATGAGGGACA ATTGGAGAAG
9481 TGAATTATAT AAATATAAAG TAGTAAAAAT TGAACCATTA GGAGTAGCAC CCACCAAGGC
9541 AAAGAGAAGA GTGGTGCAGA GAGAAAAAAG AGCAGTGGGA ATAGGAGCTT TGTTCCTTGG
9601 GTTCTTGGGA GCAGCAGGAA GCACTATGGG CGCAGCGTCA ATGACGCTGA CGGTACAGGC
9661 CAGACAATTA TTGTCTGATA TAGTGCAGCA GCAGAACAAT TTGCTGAGGG CTATTGAGGC
9721 GCAACAGCAT CTGTTGCAAC TCACAGTCTG GGGCATCAAA CAGCTCCAGG CAAGAATCCT
9781 GGCTGTGGAA AGATACCTAA AGGATCAACA GCTCCTGGGG ATTTGGGGTT GCTCTGGAAA
9841 ACTCATTTGC ACCACTGCTG TGCCTTGGAA TGCTAGTTGG AGTAATAAAT CTCTGGAACA

9901 GATTTGGAAT AACATGACCT GGATGGAGTG GGACAGAGAA ATTAACAATT ACACAAGCTT
9961 AATACACTCC TTAATTGAAG AATCGCAAAA CCAGCAAGAA AAGAATGAAC AAGAATTATT
10021 GGAATTAGAT AAATGGGCAA GTTTGTGGAA TTGGTTTAAC ATAACAAATT GGCTGTGGTA
10081 TATAAAATTA TTCATAATGA TAGTAGGAGG CTTGGTAGGT TTAAGAATAG TTTTTGCTGT
10141 ACTTTCTATA GTGAATAGAG TTAGGCAGGG ATATTCACCA TTATCGTTTC AGACCCACCT
10201 CCCAATCCCG AGGGGACCAC GCGTACAAAT GGCAGTATTC ATCCACAATT TTAAAAGAAA
10261 AGGGGGGATT GGGGGGTACA GTGCAGGGGA AAGAATAGTA GACATAATAGCAACAGACAT
10321 ACAAACTAAA GAATTACAAA AACAAATTAC AAAAATTCAA AATTTTCGGG TTTATTACAG
10381 GGACAGCAGA AATCCACTTT GGAAAGCTGA GCATCC

pLKaUS mTRAC(82-137) T2A mTRBC(123-173) P2A MH1CD3ε (SEQ ID NO:193)
1 TGATCATAAT CAAGCCATAT CACATCTGTA GAGGTTTACT TGCTTTAAAA AACCTCCACA
61 CCTCCCCCTG AACCTGAAAC ATAAAATGAA TGCAATTGTT GTTGTTAACT TGTTTATTGC
121 AGCTTATAAT GGTTACAAAT AAAGCAATAG CATCACAAAT TTCACAAATA AAGCATTTTT
181 TTCACTGCAT TCTAGTTGTG GTTTGTCCAA ACTCATCAAT GTATCTTATC ATGTCTGGAT
241 CTGCGTCGAC ACGAAGAGAC GACTGACTGA CTGACTGGAA AGAGGAAGGG CTGGAAGAGG
301 AAGGAGCTTG ATCCAGATCC CGATCTCGAT CCAGATCCGG ATCGCAGCTT GGTCTTCCGC
361 TTCCTCGCTC ACTGACTCGC TGCGCTCGGT CGTTCGGCTG CGGCGAGCGG TATCAGCTCA
421 CTCAAAGGCG GTAATACGGT TATCCACAGA ATCAGGGGAT AACGCAGGAA AGAACATGTG
481 AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCGTTGCTGG CGTTTTTCCA
541 TAGGCTCCGC CCCCCTGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGGCGAAA
601 CCCGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCCCCTGGA AGCTCCCTCG TGCGCTCTCC
661 TGTTCCGACC CTGCCGCTTA CCGGATACCT GTCCGCCTTT CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC
721 GCTTTCTCAT AGCTCACGCT GTAGGTATCT CAGTTCGGTG TAGGTCGTTC GCTCCAAGCT
781 GGGCTGTGTG CACGAACCCC CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACTATCG
841 TCTTGAGTCC AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG
901 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGGCGGTGC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT GGCCTAACTA
961 CGGCTACACT AGAAGAACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG CTGAAGCCAG TTACCTTCGG
1021 AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT
1081 TGTTTGCAAG CAGCAGATTA CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT
1141 TTCTACGGGG TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACTCACGT TAAGGGATTT TGGTCATGAG
1201 TTAATTAACT TGCGCCGTCC CGTCAAGTCA GCGTAATGCT CTGCCAGTGT TACAACCAAT
1261 TAACCAATTC TGATTAGAAA AACTCATCGA GCATCAAATG AAACTGCAAT TTATTCACAT
1321 CAGGATTATC AATACCATAT TTTTGAAAAA GCCGTTTCTG TAATGAAGGA GAAAACTCAC
1381 CGAGGCAGTT CCATAGGATG GCAAGATCCT GGTATCGGTC TGCGATTCCG ACTCGTCCAA
1441 CATCAATACA ACCTATTAAT TTCCCCTCGT CAAAAATAAG GTTATCAAGT GAGAAATCAC
1501 CATGAGTGAC GACTGAATCC GGTGAGAATG GCAAAAGTTT ATGCATTTCT TTCCAGACTT
1561 GTTCAACAGG CCAGCCATTA CGCTCGTCAT CAAAATCACT CGCATCAACC AAACCGTTAT
1621 TCATTCGTGA TTGCGCCTGA GCAAGACGAA ATACGCGATC GCTGTTAAAA GGACAATTAC
1681 AAACAGGAAT CGAATGCAAC CGGCGCAGGA ACACTGCCAG CGCATCAACA ATATTTTCAC
1741 CTGAATCAGG ATATTCTTCT AATACCTGGA ATGCTGTTTT TCCGGGGATC GCAGTGGTGA
1801 GTAACCATGC ATCATCAGGA GTACGGATAA AATGCTTGAT GGTCGGAAGA GGCATAAATT

1861 CCGTCAGCCA GTTTAGTCTG ACCATCTCAT CTGTAACATC ATTGGCAACG CTACCTTTGC
1921 CATGTTTCAG AAACAACTCT GGCGCATCGG GCTTCCCATA CAAGCGATAG ATTGTCGCAC
1981 CTGATTGCCC GACATTATCG CGAGCCCATT TATACCCATA TAAATCAGCA TCCATGTTGG
2041 AATTTAATCG CGGCCTCGAC GTTTCCCGTT GAATATGGCT CATAACACCC CTTGTATTAC
2101 TGTTTATGTA AGCAGACAGT TTTATTGTTC ATGATGATAT ATTTTTATCT TGTGCAATGT
2161 AACATCAGAG ATTTTGAGAC ACAACGTGGC TTTCCCCCCC CCCCATGACA TTAACCTATA
2221 AAAATAGGCG TATCACGAGG CCAGCTTGGG AAACCATAAG ACCGAGATAG AGTTGAGTGT
2281 TGTTCCAGTT TGGAACAAGA GTCCACTATT AAAGAACGTG GACTCCAACG TCAAAGGGCG
2341 AAAAACCGTC TATCAGGGCG ATGGCCCACT ACGTGAACCA TCACCCAAAT CAAGTTTTTT
2401 GGGGTCGAGG TGCCGTAAAG CACTAAATCG GAACCCTAAA GGGAGCCCCC GATTTAGAGC
2461 TTGACGGGGA AAGCCGGCGA ACGTGGCGAG AAAGGAAGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGG
2521 CGCTAAGGCG CTGGCAAGTG TAGCGGTCAC GCTGCGCGTA ACCACCACAC CCGCCGCGCT
2581 TAATGCGCCG CTACAGGGCG CGTACTATGG TTGCTTTGAC GTATGCGGTG TGAAATACCG
2641 CACAGATGCG TAAGGAGAAA ATACATCGTG ATCCGGATCA AGATCCAGAT CGAATTGGAG
2701 GCTACAGTCA GTGGAGAGGA CTTTCACTGA CTGACTGACT GCGTCTCAAC CTCCTAGGGG
2761 ACATTGATTA TTGACTAGTT ATTAATAGTA ATCAATTACG GGGTCATTAG TTCATAGCCC
2821 ATATATGGAG TTCCGCGTTA CATAACTTAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCT GACCGCCCAA
2881 CGACCCCCGC CCATTGACGT CAATAATGAC GTATGTTCCC ATAGTAACGC CAATAGGGAC
2941 TTTCCATTGA CGTCAATGGG TGGAGTATTT ACGGTAAACT GCCCACTTGG CAGTACATCA
3001 AGTGTATCAT ATGCCAAGTA CGCCCCCTAT TGACGTCAAT GACGGTAAAT GGCCCGCCTG
3061 GCATTATGCC CAGTACATGA CCTTATGGGA CTTTCCTACT TGGCAGTACA TCTACGTATT
3121 AGTCATCGCT ATTACCATGG TGATGCGGTT TTGGCAGTAC ATCAATGGGC GTGGATAGCG
3181 GTTTGACTCA CGGGGATTTC CAAGTCTCCA CCCCATTGAC GTCAATGGGA GTTTGTTTTG
3241 GCACCAAAAT CAACGGGACT TTCCAAAATG TCGTAACAAC TCCGCCCCAT TGACGCAAAT
3301 GGGCGGTAGG CGTGTACGGT GGGAGGTCTA TATAAGCAGA GCTCGTTTAG TGAACCGGGT
3361 CTCTCTGGTT AGACCAGATC TGAGCCTGGG AGCTCTCTGG CTAACTAGGG AACCCACTGC
3421 TTAAGCCTCA ATAAAGCTTG CCTTGAGTGC TCAAAGTAGT GTGTGCCCGT CTGTTGTGTG
3481 ACTCTGGTAA CTAGAGATCC CTCAGACCCT TTTAGTCAGT GTGGAAAATC TCTAGCAGTG
3541 GCGCCCGAAC AGGGACTTGA AAGCGAAAGT AAAGCCAGAG GAGATCTCTC GACGCAGGAC
3601 TCGGCTTGCT GAAGCGCGCA CGGCAAGAGG CGAGGGGCGG CGACTGGTGA GTACGCCAAA
3661 AATTTTGACT AGCGGAGGCT AGAAGGAGAG AGTAGGGTGC GAGAGCGTCG GTATTAAGCG
3721 GGGGAGAATT AGATAAATGG GAAAAAATTC GGTTAAGGCC AGGGGGAAAG AAACAATATA
3781 AACTAAAACA TATAGTTAGG GCAAGCAGGG AGCTAGAACG ATTCGCAGTT AATCCTGGCC
3841 TTTTAGAGAC ATCAGAAGGC TGTAGACAAA TACTGGGACA GCTACAACCA TCCCTTCAGA
3901 CAGGATCAGA AGAACTTAGA TCATTATATA ATACAATAGC AGTCCTCTAT TGTGTGCATC
3961 AAAGGATAGA TGTAAAAGAC ACCAAGGAAG CCTTAGATAA GATAGAGGAA GAGCAAAACA
4021 AAAGTAAGAA AAAGGCACAG CAAGCGATCT TCAGACCTGG AGGAGGCAGG AGGCGATATG
4081 AGGGACAATT GGAGAAGTGA ATTATATAAA TATAAAGTAG TAAAAATTGA ACCATTAGGA
4141 GTAGCACCCA CCAAGGCAAA GAGAAGAGTG GTGCAGAGAG AAAAAAGAGCAGTGGGAATA
4201 GGAGCTTTGT TCCTTGGGTT CTTGGGAGCA GCAGGAAGCA CTATGGGCGC AGCGTCAATG
4261 ACGCTGACGG TACAGGCCAG ACAATTATTG TCTGATATAG TGCAGCAGCA GAACAATTTG
4321 CTGAGGGCTA TTGAGGCGCA ACAGCATCTG TTGCAACTCA CAGTCTGGGG CATCAAACAG

4381 CTCCAGGCAA GAATCCTGGC TGTGGAAAGA TACCTAAAGG ATCAACAGCT CCTGGGGATT
4441 TGGGGTTGCT CTGGAAAACT CATTTGCACC ACTGCTGTGC CTTGGAATGC TAGTTGGAGT
4501 AATAAATCTC TGGAACAGAT TTGGAATAAC ATGACCTGGA TGGAGTGGGA CAGAGAAATT
4561 AACAATTACA CAAGCTTAAT ACACTCCTTA ATTGAAGAAT CGCAAAACCA GCAAGAAAAG
4621 AATGAACAAG AATTATTGGA ATTAGATAAA TGGGCAAGTT TGTGGAATTG GTTTAACATA
4681 ACAAATTGGC TGTGGTATAT AAAATTATTC ATAATGATAG TAGGAGGCTT GGTAGGTTTA
4741 AGAATAGTTT TTGCTGTACT TTCTATAGTG AATAGAGTTA GGCAGGGATA TTCACCATTA
4801 TCGTTTCAGA CCCACCTCCC AATCCCGAGG GGACCACGCG TACAAATGGC AGTATTCATC
4861 CACAATTTTA AAAGAAAAGG GGGGATTGGG GGGTACAGTG CAGGGGAAAG AATAGTAGAC
4921 ATAATAGCAA CAGACATACA AACTAAAGAA TTACAAAAAC AAATTACAAA AATTCAAAAT
4981 TTTCGGGTTT ATTACAGGGA CAGCAGAAAT CCACTTTGGA AAGCTGAGCA TCCGGCTCCG
5041 GTGCCCGTCA GTGGGCAGAG CGCACATCGC CCACAGTCCC CGAGAAGTTG GGGGGAGGGG
5101 TCGGCAATTG AACCGGTGCC TAGAGAAGGT GGCGCGGGGT AAACTGGGAA AGTGATGTCG
5161 TGTACTGGCT CCGCCTTTTT CCCGAGGGTG GGGGAGAACC GTATATAAGT GCAGTAGTCG
5221 CCGTGAACGT TCTTTTTCGC AACGGGTTTG CCGCCAGAAC ACAGGTAAGT GCCGTGTGTG
5281 GTTCCCGCGG GCCTGGCCTC TTTACGGGTT ATGGCCCTTG CGTGCCTTGA ATTACTTCCA
5341 CGCCCCTGGC TGCAGTACGT GATTCTTGAT CCCGAGCTTC GGGTTGGAAG TGGGTGGGAG
5401 AGTTCGAGGC CTTGCGCTTA AGGAGCCCCT TCGCCTCGTG CTTGAGTTGA GGCCTGGCCT
5461 GGGCGCTGGG GCCGCCGCGT GCGAATCTGG TGGCACCTTC GCGCCTGTCT CGCTGCTTTC
5521 GATAAGTCTC TAGCCATTTA AAATTTTTGA TGACCTGCTG CGACGCTTTT TTTCTGGCAA
5581 GATAGTCTTG TAAATGCGGG CCAAGATCTG CACACTGGTA TTTCGGTTTT TGGGGCCGCG
5641 GGCGGCGACG GGGCCCGTGC GTCCCAGCGC ACATGTTCGG CGAGGCGGGG CCTGCGAGCG
5701 CGGCCACCGA GAATCGGACG GGGGTAGTCT CAAGCTGGCC GGCCTGCTCT GGTGCCTGGC
5761 CTCGCGCCGC CGTGTATCGC CCCGCCCTGG GCGGCAAGGC TGGCCCGGTC GGCACCAGTT
5821 GCGTGAGCGG AAAGATGGCC GCTTCCCGGC CCTGCTGCAG GGAGCTCAAA ATGGAGGACG
5881 CGGCGCTCGG GAGAGCGGGC GGGTGAGTCA CCCACACAAA GGAAAAGGGC CTTTCCGTCC
5941 TCAGCCGTCG CTTCATGTGA CTCCACGGAG TACCGGGCGC CGTCCAGGCA CCTCGATTAG
6001 TTCTCGAGCT TTTGGAGTAC GTCGTCTTTA GGTTGGGGGG AGGGGTTTTA TGCGATGGAG
6061 TTTCCCCACA CTGAGTGGGT GGAGACTGAA GTTAGGCCAG CTTGGCACTT GATGTAATTC
6121 TCCTTGGAAT TTGCCCTTTT TGAGTTTGGA TCTTGGTTCA TTCTCAAGCC TCAGACAGTG
6181 GTTCAAAGTT TTTTTCTTCC ATTTCAGGTG TCGTGAAAAC TACCCCTCAG AGCCGCCACC
6241 ATGCTTCTCC TGGTGACAAG CCTTCTGCTC TGTGAGTTAC CACACCCAGC ATTCCTCCTG
6301 ATCCCCGCCA CCTACCCCAG TTCAGACGTT CCCTGTGATG CCACGTTGAC TGAGAAAAGC
6361 TTTGAAACAG ATATGAACCT AAACTTTCAA AACCTGTCAG TTATGGGACT CCGAATCCTC
6421 CTGCTGAAAG TAGCCGGATT TAACCTGCTC ATGACGCTGA GGCTGTGGTC CAGTGGCAGC
6481 GGCGAGGGCA GAGGAAGTCT GCTAACATGC GGTGACGTCG AGGAGAATCC TGGACCTGGT
6541 CGAGCAGACT GTGGTATTAC CTCAGCATCC TATCAACAAG GAGTCTTGTC TGCCACCATC
6601 CTCTATGAGA TCCTGCTAGG GAAAGCCACC CTGTATGCTG TGCTTGTCAG TACACTGGTG
6661 GTGATGGCTA TGGTCAAAAG AAAGAATTCA GGGTCAGGCG CTACTAACTT CAGCCTGCTG
6721 AAGCAGGCTG GAGACGTGGA GGAGAACCCT GGACCTATGC TACTACTTGT GACCTCACTA
6781 TTGTTATGCG AACTCCCTCA TCCCGCATTC TTGCTGATTC CAGAAGTTCA GCTGGTAGAG
6841 TCCGGTGGCG GGCTGGTACA GCCAGGGGGA TCTCTCCGTC TCTCATGTGC TGCCAGTGGG

6901 GGAGATTGGT CCGCTAACTT TATGTACTGG TATCGTCAAG CACCTGGGAA ACAACGCGAG
6961 CTGGTTGCAC GGATCTCTGG ACGAGGGGTA GTGGATTACG TGGAAAGTGT GAAAGGACGA
7021 TTCACAATTT CCAGGGACAA TTCTAAAAAC ACCCTTTATT TGCAAATGAA TAGTCTGAGA
7081 GCAGAAGACA CAGCCGTATA TTATTGTGCA GTCGCATCCT ATTGGGGGCA GGGGACTCTT
7141 GTCACAGTCT CGAGTGCTGC CGCAGGAGGC GGTGGCAGTG GTGGGGGAGG ATCTGGCGGA
7201 GGAGGTAGCC TCGAGGATGG TAATGAAGAA ATGGGTGGTA TTACACAGAC ACCATATAAA
7261 GTCTCCATCT CTGGAACCAC AGTAATATTG ACATGCCCTC AGTATCCTGG ATCTGAAATA
7321 CTATGGCAAC ACAATGAcAA AAACATAGGC GGaGATGAGG ATGATAAgAA CATAGGCAGT
7381 GATGAGGATC ACCTGTCACT GAAGGAATTT TCAGAATTGG AGCAAAGTGG TTATTATGTC
7441 TGCTACCCCA GAGGAAGCAA ACCAGAAGAT GCGAACTTTT ATCTCTACCT GAGGGCAAGA
7501 GTGTGTGAGA ACTGCATGGA GATGGATGTG ATGTCGGTGG CCACAATTGT CATAGTGGAC
7561 ATCTGCATCA CTGGGGGCTT GCTGCTGCTG GTTTACTACT GGAGCAAGAA TAGAAAGGCC
7621 AAGGCCAAGC CTGTGACACG AGGAGCGGGT GCTGGCGGCA GGCAAAGGGG ACAAAACAAG
7681 GAGAGGCCAC CACCTGTTCC CAACCCAGAC TATGAGCCCA TCCGGAAAGG CCAGCGGGAC
7741 CTGTATTCTG GCCTGAATCA GAGACGCATC TAAGATATCG AGCATCTTAC CGCCATTTAT
7801 ACCCATATTT GTTCTGTTTT TCTTGATTTG GGTATACATT TAAATGTTAA TAAAACAAAA
7861 TGGTGGGGCA ATCATTTACA TTTTTAGGGA TATGTAATTA CTAGTTCAGG TGTATTGCCA
7921 CAAGACAAAC ATGTTAAGAA ACTTTCCCGT TATTTACGCT CTGTTCCTGT TAATCAACCT
7981 CTGGATTACA AAATTTGTGA AAGATTGACT GATATTCTTA ACTATGTTGC TCCTTTTACG
8041 CTGTGTGGAT ATGCTGCTTT ATAGCCTCTG TATCTAGCTA TTGCTTCCCG TACGGCTTTC
8101 GTTTTCTCCT CCTTGTATAA ATCCTGGTTG CTGTCTCTTT TAGAGGAGTT GTGGCCCGTT
8161 GTCCGTCAAC GTGGCGTGGT GTGCTCTGTG TTTGCTGACG CAACCCCCAC TGGCTGGGGC
8221 ATTGCCACCA CCTGTCAACT CCTTTCTGGG ACTTTCGCTT TCCCCCTCCC GATCGCCACG
8281 GCAGAACTCA TCGCCGCCTG CCTTGCCCGC TGCTGGACAG GGGCTAGGTT GCTGGGCACT
8341 GATAATTCCG TGGTGTTGTC AGTACTGGTA CCTTTAAGAC CAATGACTTA CAAGGCAGCT
8401 GTAGATCTTA GCCACTTTTT AAAAGAAAAG GGGGGACTGG AAGGGCTAAT TCACTCCCAA
8461 AGAAGACAAG ATCTGCTTTT TGCCTGTACT GGGTCTCTCT GGTTAGACCA GATCTGAGCC
8521 TGGGAGCTCT CTGGCTAACT AGGGAACCCA CTGCTTAAGC CTCAATAAAG CTTGCCTTGA
8581 GTGCTTCAAG TAGTGTGTGC CCGTCTGTTG TGTGACTCTG GTAACTAGAG ATCCCTCAGA
8641 CCCTTTTAGT CAGTGTGGAA AATCTCTAGC A

pLKaUS MH1mTRAC(2-137) P2A MH1mTRBC(2-173) (SEQ ID NO:194)
1 CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT
61 ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA
121 AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC
181 TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA
241 AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC CGACCCTGCC
301 GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCATAGCTC
361 ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA
421 ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC
481 GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG
541 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT ACACTAGAAG

601 AACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG
661 CTCTTGATCC GGCAAACAAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA
721 GATTACGCGC AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA
781 CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGTTAAT TAACTTGCGC
841 CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT
901 AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC
961 CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA
1021 GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA
1081 TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG
1141 AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC
1201 CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG
1261 CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT
1321 GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT
1381 CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT
1441 CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA
1501 GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA
1561 ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT
1621 TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC
1681 TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG
1741 ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT
1801 GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT
1861 CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG
1921 AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT
1981 CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC
2041 CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG
2101 CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG AAAGCGAAAG GAGCGGGCGCTAAGGCGCTG
2161 GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA
2221 CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA
2281 GGAGAAAATA CATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG
2341 GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG
2401 ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC
2461 CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA
2521 TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT
2581 CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG
2641 CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG
2701 TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT
2761 ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG
2821 GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA
2881 CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT
2941 GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA
3001 CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA
3061 AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA

3121 GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG
3181 GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA
3241 GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC
3301 GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA
3361 TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT
3421 AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC
3481 AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA
3541 ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT
3601 AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG CAAAACAAAAGTAAGAAAAA
3661 GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA
3721 GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA
3781 AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC
3841 TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC
3901 AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG
3961 AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA
4021 TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG
4081 GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG
4141 AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA
4201 GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT
4261 TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT
4321 GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG
4381 CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC
4441 ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA
4501 GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG
4561 ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT
4621 ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG
4681 GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC
4741 CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG
4801 CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT
4861 TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC
4921 TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC
4981 AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT
5041 GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC
5101 GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG
5161 CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA
5221 ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG
5281 CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA
5341 TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT
5401 GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA
5461 GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG
5521 AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT
5581 CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT

5641 GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG
5701 AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG
5761 CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT
5821 TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCATGCCGC CACCATGCTT CTCCTGGTGA
5881 CAAGCCTTCT GCTCTGTGAG TTACCACACC CAGCATTCCT CCTGATCCCA GAAGTTCAGC
5941 TGGTAGAGTC CGGTGGCGGG CTGGTACAGC CAGGGGGATC TCTCCGTCTC TCATGTGCTG
6001 CCAGTGGGGG AGATTGGTCC GCTAACTTTA TGTACTGGTA TCGTCAAGCA CCTGGGAAAC
6061 AACGCGAGCT GGTTGCACGG ATCTCTGGAC GAGGGGTAGT GGATTACGTG GAAAGTGTGA
6121 AAGGACGATT CACAATTTCC AGGGACAATT CTAAAAACAC CCTTTATTTG CAAATGAATA
6181 GTCTGAGAGC AGAAGACACA GCCGTATATT ATTGTGCAGT CGCATCCTAT TGGGGGCAGG
6241 GGACTCTTGT CACAGTCTCG AGTATTCAGA ACCCTGAGCC TGCCGTGTAT CAACTGAAGG
6301 ACCCTAGAAG CCAGGACAGC ACCCTGTGCC TGTTCACCGA CTTCGACAGC CAGATCAACG
6361 TGCCCAAGAC CATGGAAAGC GGCACCTTCA TCACCGATAA GACTGTGCTG GACATGAAGG
6421 CCATGGACAG CAAGAGCAAC GGCGCCATTG CATGGTCCAA TCAGACCAGC TTTACCTGCC
6481 AAGACATCTT CAAAGAGACA AACGCCACCT ACCCCAGTTC AGACGTTCCC TGTGATGCCA
6541 CGTTGACTGA GAAAAGCTTT GAAACAGATA TGAACCTAAA CTTTCAAAAC CTGTCAGTTA
6601 TGGGACTCCG AATCCTCCTG CTGAAAGTAG CCGGATTTAA CCTGCTCATG ACGCTGAGGC
6661 TGTGGTCCAG TGGCAGCGGC GCTACTAACT TCAGCCTGCT GAAGCAGGCT GGAGACGTGG
6721 AGGAGAACCC TGGACCTATG CTACTACTTG TGACCTCACT ATTGTTATGC GAACTCCCTC
6781 ATCCCGCATT CTTGCTGATT CCAGAGGTGC AACTTGTGGA AAGTGGGGGA GGTCTCGTTC
6841 AACCTGGTGG CAGCCTTAGA CTGAGCTGCG CAGCTTCAGG AGGTGACTGG AGTGCAAATT
6901 TCATGTATTG GTACAGACAG GCTCCAGGAA AGCAGCGAGA ACTTGTAGCC AGAATTAGCG
6961 GTAGGGGAGT TGTCGACTAT GTCGAGTCAG TTAAGGGTAG GTTTACCATC AGTCGAGATA
7021 ACAGCAAGAA TACATTGTAC CTCCAGATGA ACTCACTTCG GGCTGAGGAT ACTGCAGTGT
7081 ACTACTGCGC TGTTGCTAGT TACTGGGGAC AAGGTACATT GGTAACTGTT AGTTCAGATC
7141 TGAGAAATGT GACTCCACCC AAGGTCTCCT TGTTTGAGCC ATCAAAAGCA GAGATTGCAA
7201 ACAAACAAAA GGCTACCCTC GTGTGCTTGG CCAGGGGCTT CTTCCCTGAC CACGTGGAGC
7261 TGAGCTGGTG GGTGAATGGC AAGGAGGTCC ACAGTGGGGT CAGCACGGAC CCaCAGGCCT
7321 ACAAGGAGAG CAATTATAGC TACTGCCTGA GCAGCCGCCT GAGGGTCTCT GCTACCTTCT
7381 GGCACAATCC TCGCAACCAC TTCCGCTGCC AAGTGCAGTT CCATGGGCTT TCAGAGGAGG
7441 ACAAGTGGCC AGAGGGCTCA CCCAAACCTG TCACACAGAA CATCAGTGCA GAGGCCTGGG
7501 GTCGAGCAGA CTGTGGTATT ACCTCAGCAT CCTATCAACA AGGAGTCTTG TCTGCCACCA
7561 TCCTCTATGA GATCCTGCTA GGGAAAGCCA CCCTGTATGC TGTGCTTGTC AGTACACTGG
7621 TGGTGATGGC TATGGTCAAA AGAAAGAATT CATGAGATAT CGAGCATCTT ACCGCCATTT
7681 ATACCCATAT TTGTTCTGTT TTTCTTGATT TGGGTATACA TTTAAATGTT AATAAAACAA
7741 AATGGTGGGG CAATCATTTA CATTTTTAGG GATATGTAAT TACTAGTTCA GGTGTATTGC
7801 CACAAGACAA ACATGTTAAG AAACTTTCCC GTTATTTACG CTCTGTTCCT GTTAATCAAC
7861 CTCTGGATTA CAAAATTTGT GAAAGATTGA CTGATATTCT TAACTATGTT GCTCCTTTTA
7921 CGCTGTGTGG ATATGCTGCT TTATAGCCTC TGTATCTAGC TATTGCTTCC CGTACGGCTT
7981 TCGTTTTCTC CTCCTTGTAT AAATCCTGGT TGCTGTCTCT TTTAGAGGAG TTGTGGCCCG
8041 TTGTCCGTCA ACGTGGCGTG GTGTGCTCTG TGTTTGCTGA CGCAACCCCC ACTGGCTGGG
8101 GCATTGCCAC CACCTGTCAA CTCCTTTCTG GGACTTTCGC TTTCCCCCTC CCGATCGCCA

8161 CGGCAGAACT CATCGCCGCC TGCCTTGCCC GCTGCTGGAC AGGGGCTAGG TTGCTGGGCA
8221 CTGATAATTC CGTGGTGTTG TCAGTACTGG TACCTTTAAG ACCAATGACT TACAAGGCAG
8281 CTGTAGATCT TAGCCACTTT TTAAAAGAAA AGGGGGGACT GGAAGGGCTA ATTCACTCCC
8341 AAAGAAGACA AGATCTGCTT TTTGCCTGTA CTGGGTCTCT CTGGTTAGAC CAGATCTGAG
8401 CCTGGGAGCT CTCTGGCTAA CTAGGGAACC CACTGCTTAA GCCTCAATAA AGCTTGCCTT
8461 GAGTGCTTCA AGTAGTGTGT GCCCGTCTGT TGTGTGACTC TGGTAACTAG AGATCCCTCA
8521 GACCCTTTTA GTCAGTGTGG AAAATCTCTA GCATGATCAT AATCAAGCCA TATCACATCT
8581 GTAGAGGTTT ACTTGCTTTA AAAAACCTCC ACACCTCCCC CTGAACCTGA AACATAAAAT
8641 GAATGCAATT GTTGTTGTTA ACTTGTTTAT TGCAGCTTAT AATGGTTACA AATAAAGCAA
8701 TAGCATCACA AATTTCACAA ATAAAGCATT TTTTTCACTG CATTCTAGTT GTGGTTTGTC
8761 CAAACTCATC AATGTATCTT ATCATGTCTG GATCTGCGTC GACACGAAGA GACGACTGAC
8821 TGACTGACTG GAAAGAGGAA GGGCTGGAAG AGGAAGGAGC TTGATCCAGA TCCCGATCTC
8881 GATCCAGATC CGGATCGCAG CTTGGTCTTC CGCTTCCTCG CTCACTGA

pLKaUS mTRAC(2-137) T2A mTRBC(2-173) P2A MH1CD3ε (SEQ ID NO:195)
1 CTCGCTGCGC TCGGTCGTTC GGCTGCGGCG AGCGGTATCA GCTCACTCAA AGGCGGTAAT
61 ACGGTTATCC ACAGAATCAG GGGATAACGC AGGAAAGAAC ATGTGAGCAA AAGGCCAGCA
121 AAAGGCCAGG AACCGTAAAA AGGCCGCGTT GCTGGCGTTT TTCCATAGGC TCCGCCCCCC
181 TGACGAGCAT CACAAAAATC GACGCTCAAG TCAGAGGTGG CGAAACCCGA CAGGACTATA
241 AAGATACCAG GCGTTTCCCC CTGGAAGCTC CCTCGTGCGC TCTCCTGTTC CGACCCTGCC
301 GCTTACCGGA TACCTGTCCG CCTTTCTCCC TTCGGGAAGC GTGGCGCTTT CTCATAGCTC
361 ACGCTGTAGG TATCTCAGTT CGGTGTAGGT CGTTCGCTCC AAGCTGGGCT GTGTGCACGA
421 ACCCCCCGTT CAGCCCGACC GCTGCGCCTT ATCCGGTAAC TATCGTCTTG AGTCCAACCC
481 GGTAAGACAC GACTTATCGC CACTGGCAGC AGCCACTGGT AACAGGATTA GCAGAGCGAG
541 GTATGTAGGC GGTGCTACAG AGTTCTTGAA GTGGTGGCCT AACTACGGCT ACACTAGAAG
601 AACAGTATTT GGTATCTGCG CTCTGCTGAA GCCAGTTACC TTCGGAAAAA GAGTTGGTAG
661 CTCTTGATCC GGCAAACAAA CCACCGCTGG TAGCGGTGGT TTTTTTGTTT GCAAGCAGCA
721 GATTACGCGC AGAAAAAAAG GATCTCAAGA AGATCCTTTG ATCTTTTCTA CGGGGTCTGA
781 CGCTCAGTGG AACGAAAACT CACGTTAAGG GATTTTGGTC ATGAGTTAAT TAACTTGCGC
841 CGTCCCGTCA AGTCAGCGTA ATGCTCTGCC AGTGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT
901 AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT CACATCAGGA TTATCAATAC
961 CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA CTCACCGAGG CAGTTCCATA
1021 GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA
1081 TTAATTTCCC CTCGTCAAAA ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG
1141 AATCCGGTGA GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC
1201 CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC GTTATTCATT CGTGATTGCG
1261 CCTGAGCAAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA ATTACAAACA GGAATCGAAT
1321 GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT
1381 CTTCTAATAC CTGGAATGCT GTTTTTCCGG GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT
1441 CAGGAGTACG GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA
1501 GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC TTTGCCATGT TTCAGAAACA
1561 ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT CGCACCTGAT TGCCCGACAT

1621 TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC
1681 TCGACGTTTC CCGTTGAATA TGGCTCATAA CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG
1741 ACAGTTTTAT TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT
1801 GAGACACAAC GTGGCTTTCC CCCCCCCCCC CATGACATTA ACCTATAAAA ATAGGCGTAT
1861 CACGAGGCCA GCTTGGGAAA CCATAAGACC GAGATAGAGT TGAGTGTTGT TCCAGTTTGG
1921 AACAAGAGTC CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA AAGGGCGAAA AACCGTCTAT
1981 CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCCAAATCAA GTTTTTTGGG GTCGAGGTGC
2041 CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCCTAAAGGG AGCCCCCGAT TTAGAGCTTG ACGGGGAAAG
2101 CCGGCGAACG TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG AAAGCGAAAG GAGCGGGCGCTAAGGCGCTG
2161 GCAAGTGTAG CGGTCACGCT GCGCGTAACC ACCACACCCG CCGCGCTTAA TGCGCCGCTA
2221 CAGGGCGCGT ACTATGGTTG CTTTGACGTA TGCGGTGTGA AATACCGCAC AGATGCGTAA
2281 GGAGAAAATA CATCGTGATC CGGATCAAGA TCCAGATCGA ATTGGAGGCT ACAGTCAGTG
2341 GAGAGGACTT TCACTGACTG ACTGACTGCG TCTCAACCTC CTAGGGGACA TTGATTATTG
2401 ACTAGTTATT AATAGTAATC AATTACGGGG TCATTAGTTC ATAGCCCATA TATGGAGTTC
2461 CGCGTTACAT AACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCCA
2521 TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCCCATA GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT
2581 CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG
2641 CCAAGTACGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCA TTATGCCCAG
2701 TACATGACCT TATGGGACTT TCCTACTTGG CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT
2761 ACCATGGTGA TGCGGTTTTG GCAGTACATC AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG
2821 GGATTTCCAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT TGTTTTGGCA CCAAAATCAA
2881 CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAACAACTCC GCCCCATTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT
2941 GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA ACCGGGTCTC TCTGGTTAGA
3001 CCAGATCTGA GCCTGGGAGC TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA
3061 AAGCTTGCCT TGAGTGCTCA AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA
3121 GAGATCCCTC AGACCCTTTT AGTCAGTGTG GAAAATCTCT AGCAGTGGCG CCCGAACAGG
3181 GACTTGAAAG CGAAAGTAAA GCCAGAGGAG ATCTCTCGAC GCAGGACTCG GCTTGCTGAA
3241 GCGCGCACGG CAAGAGGCGA GGGGCGGCGA CTGGTGAGTA CGCCAAAAAT TTTGACTAGC
3301 GGAGGCTAGA AGGAGAGAGT AGGGTGCGAG AGCGTCGGTA TTAAGCGGGG GAGAATTAGA
3361 TAAATGGGAA AAAATTCGGT TAAGGCCAGG GGGAAAGAAA CAATATAAAC TAAAACATAT
3421 AGTTAGGGCA AGCAGGGAGC TAGAACGATT CGCAGTTAAT CCTGGCCTTT TAGAGACATC
3481 AGAAGGCTGT AGACAAATAC TGGGACAGCT ACAACCATCC CTTCAGACAG GATCAGAAGA
3541 ACTTAGATCA TTATATAATA CAATAGCAGT CCTCTATTGT GTGCATCAAA GGATAGATGT
3601 AAAAGACACC AAGGAAGCCT TAGATAAGAT AGAGGAAGAG CAAAACAAAAGTAAGAAAAA
3661 GGCACAGCAA GCGATCTTCA GACCTGGAGG AGGCAGGAGG CGATATGAGG GACAATTGGA
3721 GAAGTGAATT ATATAAATAT AAAGTAGTAA AAATTGAACC ATTAGGAGTA GCACCCACCA
3781 AGGCAAAGAG AAGAGTGGTG CAGAGAGAAA AAAGAGCAGT GGGAATAGGA GCTTTGTTCC
3841 TTGGGTTCTT GGGAGCAGCA GGAAGCACTA TGGGCGCAGC GTCAATGACG CTGACGGTAC
3901 AGGCCAGACA ATTATTGTCT GATATAGTGC AGCAGCAGAA CAATTTGCTG AGGGCTATTG
3961 AGGCGCAACA GCATCTGTTG CAACTCACAG TCTGGGGCAT CAAACAGCTC CAGGCAAGAA
4021 TCCTGGCTGT GGAAAGATAC CTAAAGGATC AACAGCTCCT GGGGATTTGG GGTTGCTCTG
4081 GAAAACTCAT TTGCACCACT GCTGTGCCTT GGAATGCTAG TTGGAGTAAT AAATCTCTGG

4141 AACAGATTTG GAATAACATG ACCTGGATGG AGTGGGACAG AGAAATTAAC AATTACACAA
4201 GCTTAATACA CTCCTTAATT GAAGAATCGC AAAACCAGCA AGAAAAGAAT GAACAAGAAT
4261 TATTGGAATT AGATAAATGG GCAAGTTTGT GGAATTGGTT TAACATAACA AATTGGCTGT
4321 GGTATATAAA ATTATTCATA ATGATAGTAG GAGGCTTGGT AGGTTTAAGA ATAGTTTTTG
4381 CTGTACTTTC TATAGTGAAT AGAGTTAGGC AGGGATATTC ACCATTATCG TTTCAGACCC
4441 ACCTCCCAAT CCCGAGGGGA CCACGCGTAC AAATGGCAGT ATTCATCCAC AATTTTAAAA
4501 GAAAAGGGGG GATTGGGGGG TACAGTGCAG GGGAAAGAAT AGTAGACATA ATAGCAACAG
4561 ACATACAAAC TAAAGAATTA CAAAAACAAA TTACAAAAAT TCAAAATTTT CGGGTTTATT
4621 ACAGGGACAG CAGAAATCCA CTTTGGAAAG CTGAGCATCC GGCTCCGGTG CCCGTCAGTG
4681 GGCAGAGCGC ACATCGCCCA CAGTCCCCGA GAAGTTGGGG GGAGGGGTCG GCAATTGAAC
4741 CGGTGCCTAG AGAAGGTGGC GCGGGGTAAA CTGGGAAAGT GATGTCGTGT ACTGGCTCCG
4801 CCTTTTTCCC GAGGGTGGGG GAGAACCGTA TATAAGTGCA GTAGTCGCCG TGAACGTTCT
4861 TTTTCGCAAC GGGTTTGCCG CCAGAACACA GGTAAGTGCC GTGTGTGGTT CCCGCGGGCC
4921 TGGCCTCTTT ACGGGTTATG GCCCTTGCGT GCCTTGAATT ACTTCCACGC CCCTGGCTGC
4981 AGTACGTGAT TCTTGATCCC GAGCTTCGGG TTGGAAGTGG GTGGGAGAGT TCGAGGCCTT
5041 GCGCTTAAGG AGCCCCTTCG CCTCGTGCTT GAGTTGAGGC CTGGCCTGGG CGCTGGGGCC
5101 GCCGCGTGCG AATCTGGTGG CACCTTCGCG CCTGTCTCGC TGCTTTCGAT AAGTCTCTAG
5161 CCATTTAAAA TTTTTGATGA CCTGCTGCGA CGCTTTTTTT CTGGCAAGAT AGTCTTGTAA
5221 ATGCGGGCCA AGATCTGCAC ACTGGTATTT CGGTTTTTGG GGCCGCGGGC GGCGACGGGG
5281 CCCGTGCGTC CCAGCGCACA TGTTCGGCGA GGCGGGGCCT GCGAGCGCGG CCACCGAGAA
5341 TCGGACGGGG GTAGTCTCAA GCTGGCCGGC CTGCTCTGGT GCCTGGCCTC GCGCCGCCGT
5401 GTATCGCCCC GCCCTGGGCG GCAAGGCTGG CCCGGTCGGC ACCAGTTGCG TGAGCGGAAA
5461 GATGGCCGCT TCCCGGCCCT GCTGCAGGGA GCTCAAAATG GAGGACGCGG CGCTCGGGAG
5521 AGCGGGCGGG TGAGTCACCC ACACAAAGGA AAAGGGCCTT TCCGTCCTCA GCCGTCGCTT
5581 CATGTGACTC CACGGAGTAC CGGGCGCCGT CCAGGCACCT CGATTAGTTC TCGAGCTTTT
5641 GGAGTACGTC GTCTTTAGGT TGGGGGGAGG GGTTTTATGC GATGGAGTTT CCCCACACTG
5701 AGTGGGTGGA GACTGAAGTT AGGCCAGCTT GGCACTTGAT GTAATTCTCC TTGGAATTTG
5761 CCCTTTTTGA GTTTGGATCT TGGTTCATTC TCAAGCCTCA GACAGTGGTT CAAAGTTTTT
5821 TTCTTCCATT TCAGGTGTCG TGAAAACTAC CCCATGCCGC CACCATGCTT CTCCTGGTGA
5881 CAAGCCTTCT GCTCTGTGAG TTACCACACC CAGCATTCCT CCTGATCCCA ATTCAGAACC
5941 CTGAGCCTGC CGTGTATCAA CTGAAGGACC CTAGAAGCCA GGACAGCACC CTGTGCCTGT
6001 TCACCGACTT CGACAGCCAG ATCAACGTGC CCAAGACCAT GGAAAGCGGC ACCTTCATCA
6061 CCGATAAGAC TGTGCTGGAC ATGAAGGCCA TGGACAGCAA GAGCAACGGC GCCATTGCAT
6121 GGTCCAATCA GACCAGCTTT ACCTGCCAAG ACATCTTCAA AGAGACAAAC GCCACCTACC
6181 CCAGTTCAGA CGTTCCCTGT GATGCCACGT TGACTGAGAA AAGCTTTGAA ACAGATATGA
6241 ACCTAAACTT TCAAAACCTG TCAGTTATGG GACTCCGAAT CCTCCTGCTG AAAGTAGCCG
6301 GATTTAACCT GCTCATGACG CTGAGGCTGT GGTCCAGTGG CAGCGGCGAG GGCAGAGGAA
6361 GTCTGCTAAC ATGCGGTGAC GTCGAGGAGA ATCCTGGACC TATGCTACTA CTTGTGACCT
6421 CACTATTGTT ATGCGAACTC CCTCATCCCG CATTCTTGCT GATTCCAGAT CTGAGAAATG
6481 TGACTCCACC CAAGGTCTCC TTGTTTGAGC CATCAAAAGC AGAGATTGCA AACAAACAAA
6541 AGGCTACCCT CGTGTGCTTG GCCAGGGGCT TCTTCCCTGA CCACGTGGAG CTGAGCTGGT
6601 GGGTGAATGG CAAGGAGGTC CACAGTGGGG TCAGCACGGA CCCaCAGGCC TACAAGGAGA

6661 GCAATTATAG CTACTGCCTG AGCAGCCGCC TGAGGGTCTC TGCTACCTTC TGGCACAATC
6721 CTCGCAACCA CTTCCGCTGC CAAGTGCAGT TCCATGGGCT TTCAGAGGAG GACAAGTGGC
6781 CAGAGGGCTC ACCCAAACCT GTCACACAGA ACATCAGTGC AGAGGCCTGG GGTCGAGCAG
6841 ACTGTGGTAT TACCTCAGCA TCCTATCAAC AAGGAGTCTT GTCTGCCACC ATCCTCTATG
6901 AGATCCTGCT AGGGAAAGCC ACCCTGTATG CTGTGCTTGT CAGTACACTG GTGGTGATGG
6961 CTATGGTCAA AAGAAAGAAT TCAGGATCTG GTGCTACTAA CTTCAGCCTG CTGAAGCAGG
7021 CTGGAGACGT GGAGGAGAAC CCTGGACCTA TGCTCCTGCT TGTGACGTCC CTCCTGCTTT
7081 GTGAACTCCC GCATCCTGCC TTCCTGCTCA TCCCTGAAGT TCAGCTGGTA GAGTCCGGTG
7141 GCGGGCTGGT ACAGCCAGGG GGATCTCTCC GTCTCTCATG TGCTGCCAGT GGGGGAGATT
7201 GGTCCGCTAA CTTTATGTAC TGGTATCGTC AAGCACCTGG GAAACAACGC GAGCTGGTTG
7261 CACGGATCTC TGGACGAGGG GTAGTGGATT ACGTGGAAAG TGTGAAAGGA CGATTCACAA
7321 TTTCCAGGGA CAATTCTAAA AACACCCTTT ATTTGCAAAT GAATAGTCTG AGAGCAGAAG
7381 ACACAGCCGT ATATTATTGT GCAGTCGCAT CCTATTGGGG GCAGGGGACT CTTGTCACAG
7441 TCTCGAGTGC TGCCGCAGGA GGCGGTGGCA GTGGTGGGGG AGGATCTGGC GGAGGAGGTA
7501 GCCTCGAGGA CGGAAACGAG GAGATGGGGG GAATCACTCA AACCCCTTAC AAGGTGTCTA
7561 TTTCCGGCAC TACCGTGATT CTTACCTGTC CACAATACCC AGGCAGCGAT ATTCTCTGGC
7621 AGCATAACGA CAAAAATATC GGAGGAGACG AAGACGACAA GAATATCGGG TCGGACGAAG
7681 ACCATCTCAG CCTTAAAGAG TTCAGCGAGC TTGAACAGAG CGGCTACTAC GTTTGTTATC
7741 CACGAGGGTC TAAGCCTGAG GACGCAAATT TCTACCTGTA TCTCAGAGCT AGGGTTTGCG
7801 AAAATTGTAT GGAAATGGAC GTTATGAGTG TCGCTACGAT CGTGATTGTT GATATTTGTA
7861 TTACAGGAGG GCTGCTTTTG CTCGTCTATT ATTGGTCTAA AAACCGGAAA GCTAAAGCAA
7921 AACCCGTAAC GAGGGGCGCT GGAGCAGGAG GAAGACAGAG AGGCCAGAATAAAGAACGTC
7981 CTCCCCCAGT GCCAAATCCC GATTACGAAC CAATTAGAAA GGGACAAAGA GATTTGTACA
8041 GCGGACTCAA CCAACGGAGA ATTTGAGATA TCGAGCATCT TACCGCCATT TATACCCATA
8101 TTTGTTCTGT TTTTCTTGAT TTGGGTATAC ATTTAAATGT TAATAAAACA AAATGGTGGG
8161 GCAATCATTT ACATTTTTAG GGATATGTAA TTACTAGTTC AGGTGTATTG CCACAAGACA
8221 AACATGTTAA GAAACTTTCC CGTTATTTAC GCTCTGTTCC TGTTAATCAA CCTCTGGATT
8281 ACAAAATTTG TGAAAGATTG ACTGATATTC TTAACTATGT TGCTCCTTTT ACGCTGTGTG
8341 GATATGCTGC TTTATAGCCT CTGTATCTAG CTATTGCTTC CCGTACGGCT TTCGTTTTCT
8401 CCTCCTTGTA TAAATCCTGG TTGCTGTCTC TTTTAGAGGA GTTGTGGCCC GTTGTCCGTC
8461 AACGTGGCGT GGTGTGCTCT GTGTTTGCTG ACGCAACCCC CACTGGCTGG GGCATTGCCA
8521 CCACCTGTCA ACTCCTTTCT GGGACTTTCG CTTTCCCCCT CCCGATCGCC ACGGCAGAAC
8581 TCATCGCCGC CTGCCTTGCC CGCTGCTGGA CAGGGGCTAG GTTGCTGGGC ACTGATAATT
8641 CCGTGGTGTT GTCAGTACTG GTACCTTTAA GACCAATGAC TTACAAGGCA GCTGTAGATC
8701 TTAGCCACTT TTTAAAAGAA AAGGGGGGAC TGGAAGGGCT AATTCACTCC CAAAGAAGAC
8761 AAGATCTGCT TTTTGCCTGT ACTGGGTCTC TCTGGTTAGA CCAGATCTGA GCCTGGGAGC
8821 TCTCTGGCTA ACTAGGGAAC CCACTGCTTA AGCCTCAATA AAGCTTGCCT TGAGTGCTTC
8881 AAGTAGTGTG TGCCCGTCTG TTGTGTGACT CTGGTAACTA GAGATCCCTC AGACCCTTTT
8941 AGTCAGTGTG GAAAATCTCT AGCATGATCA TAATCAAGCC ATATCACATC TGTAGAGGTT
9001 TACTTGCTTT AAAAAACCTC CACACCTCCC CCTGAACCTG AAACATAAAA TGAATGCAAT
9061 TGTTGTTGTT AACTTGTTTA TTGCAGCTTA TAATGGTTAC AAATAAAGCA ATAGCATCAC
9121 AAATTTCACA AATAAAGCAT TTTTTTCACT GCATTCTAGT TGTGGTTTGT CCAAACTCAT

9181 CAATGTATCT TATCATGTCT GGATCTGCGT CGACACGAAG AGACGACTGA CTGACTGACT
9241 GGAAAGAGGA AGGGCTGGAA GAGGAAGGAG CTTGATCCAG ATCCCGATCT CGATCCAGAT
9301 CCGGATCGCA GCTTGGTCTT CCGCTTCCTC GCTCACTGA

Анти-MSLN-CD3 эпсилон (SEQ ID NO 198)
MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQRELV
ARISGRGVVDYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVSSAAAGGG
GSGGGGSGGGGSLEDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDED
HLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYW
SKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

Анти-CD19-CD3 эпсилон (SEQ ID NO 199)
MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHT
SRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSE
VKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDN
SKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSAAAGGGGSGGGGSGGGGSLED
GNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYY
VCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGA
GAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая

(a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий

(i) субъединицу TCR, содержащую

(1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR и

(2) трансмембранный домен, и

(ii) антитело, содержащее антигенсвязывающий домен; и

(b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта;

причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и

при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

2. Рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая

(a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий

(i) субъединицу TCR, содержащую

(1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR,

(2) трансмембранный домен, и

(ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и

(b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта;

причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и

при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

3. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 1 или 2, в которой субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта.

4. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-3, в которой константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта.

5. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 4, в которой константный домен TCR дельта содержит SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

6. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 3-5, в которой внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR гамма.

7. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 3-5, в которой последовательность, кодирующая константный домен TCR дельта, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта.

8. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 7, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP.

9. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 7, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR дельта, посредством линкера.

10. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-3, в которой константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма.

11. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 10, в которой константный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты или аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

12. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 10 или 11, в которой внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR дельта.

13. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 8-12, в которой последовательность, кодирующая константный домен TCR дельта, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR гамма.

14. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 13, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP.

15. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 13, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR гамма, посредством линкера.

16. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-3, причем рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта.

17. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 16, в которой константный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

18. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 16 или 17, в которой последовательность, кодирующая константный домен TCR гамма, дополнительно кодирует вариабельный домен TCR гамма, тем самым кодируя полный домен TCR гамма..

19. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 18, в которой полный домен TCR гамма представляет собой гамма 9 или гамма 4.

20. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 18 или 19, в которой полный константный домен TCR гамма содержит SEQ ID NO:255, его функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций..

21. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.16-20, в которой константный домен TCR дельта содержит SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты и их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

22. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.16-21, в которой последовательность, кодирующая константный домен TCR дельта, дополнительно кодирует вариабельный домен TCR дельта, тем самым кодируя полный домен TCR дельта.

23. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 22, в которой полный домен TCR дельта представляет собой дельта 2 или дельта 1.

24. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 22 или 23, в которой полный константный домен TCR дельта содержит SEQ ID NO:256, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

25. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.16-24, в которой внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта.

26. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.16-25, в которой внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон.

27. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-26, дополнительно содержащая по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер.

28. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 27, дополнительно содержащая часть константного домена TCR альфа, часть домена TCR бета или и то, и другое.

29. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRGC.

30. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, последовательность линкера и последовательность гена TRGC.

31. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность и последовательность гена TRGC.

32. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRDC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRGC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон.

33. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность первого антигенсвязывающего домена, первую линкерную последовательность, последовательность гена TRDC или ее фрагмент, последовательность гена TRAC или ее фрагмент, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность второго антигенсвязывающего домена, вторую линкерную последовательность, последовательность гена TRGC или ее фрагмент и последовательность гена TRBC или ее фрагмент.

34. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:1.

35. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:2.

36. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:3.

37. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:4.

38. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:5.

39. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:242.

40. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:244.

41. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:245.

42. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:246.

43. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:248.

44. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:250.

45. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:252.

46. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:257.

47. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:263.

48. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, в которой последовательность кодирует последовательность SEQ ID NO:264.

49. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела.

50. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1.

51. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4.

52. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п.1, в которой антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности.

53. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой антитело или его фрагмент являются мышиными, человеческими или гуманизированными.

54. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки.

55. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер.

56. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой связывающий лиганд не содержит антитело или его фрагмент.

57. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 56, в которой связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент.

58. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 56, в которой связывающий лиганд включает CD16-связывающий полипептид.

59. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, в которой связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным.

60. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 1, дополнительно содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом.

61. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 60, в которой антитело или его фрагмент способны секретироваться из клетки.

62. Рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая

(a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий

(i) субъединицу TCR, содержащую

(1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR и

(2) трансмембранный домен, и

(ii) антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и

(b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма или константный домен TCR дельта, или последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта;

причем субъединица TCR и домен антитела функционально связаны, и

при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

63. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой субъединица TCR дополнительно содержит внутриклеточный домен TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта или внутриклеточный домен, содержащий стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта.

64. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-63, дополнительно содержащая по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета, или частичную последовательность как константного домена TCR альфа, так и константного домена TCR бета.

65. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой антигенсвязывающий домен содержит лиганд.

66. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой лиганд связывается с рецептором клетки.

67. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки.

68. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, включает рецептор или полипептид стрессовой реакции.

69. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I.

70. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 69, в которой гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций.

71. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой антигенсвязывающий домен включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер.

72. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 71, в которой антигенсвязывающий домен включает мономер или димер лиганда или его фрагмент.

73. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер.

74. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 73, в которой лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер.

75. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент.

76. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область.

77. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой антигенсвязывающий домен не содержит CDR.

78. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 62, в которой лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент.

79. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-78, в которой константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

80. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79, в которой константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке.

81. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-80, в которой последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(-ые) домен(-ы) TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты.

82. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-81, причем кодированный TFP и кодированные константные домены TCR функционально связаны первой линкерной последовательностью.

83. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 82, в которой первый линкер содержит участок расщепления протеазой.

84. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 83, в которой участок расщепления протеазой представляет собой участок расщепления 2A, например, T2A или P2A.

85. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-84, в которой последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный домен TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновой кислоты.

86. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 1-85, в которой субъединица TCR и домен антитела, антигенсвязывающий домен или связывающий лиганд, или его фрагмент TFP функционально связаны второй линкерной последовательностью.

87. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 86, в которой вторая линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 4.

88. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-87, в которой трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR из CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта, TCR альфа, TCR бета, TCR дельта или TCR гамма.

89. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 3-61 и 63-88, в которой внутриклеточный домен получен только из CD3 эпсилон, только из CD3 гамма, только из CD3 дельта, только из TCR альфа, TCR бета, TCR гамма или TCR дельта.

90. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-89, в которой субъединица TCR содержит (i) внеклеточный домен TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, причем по меньшей мере два из (i), (ii) и (iii) относятся к одной и той же субъединице TCR.

91. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-90, в которой внеклеточный домен TCR содержит внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из гамма-цепи TCR, дельта-цепи TCR, субъединицы TCR CD3 эпсилон, субъединицы TCR CD3 гамма, субъединицы TCR CD3 дельта, их функциональных фрагментов или их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

92. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 91, в которой субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR.

93. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 92, в которой внеклеточный домен TCR содержит внеклеточную часть константного домена гамма-цепи TCR или дельта-цепи TCR, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

94. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 92 или 93, в которой субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR представляет собой или содержит константный домен дельта или его фрагмент.

95. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 94, в которой константный домен дельта имеет последовательность SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:243 или SEQ ID NO:265, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, содержащие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

96. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 92 или 93, в которой субъединица TCR, содержащая (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен гамма.

97. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 96, в которой константный домен гамма имеет последовательность SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:155, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

98. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 94-97, в которой внеклеточный домен TFP не содержит вариабельный домен гамма-цепи или дельта-цепи.

99. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 3-61 и 63-88, в которой субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

100. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 99, в которой субъединица TCR TFP содержит внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон.

101. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 100, в которой субъединица TCR CD3 эпсилон содержит последовательность SEQ ID NO: 258, его функциональные фрагменты или ее аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

102. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-101, в которой TFP, константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR.

103. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.1-102, в которой

(a) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR дельта, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию;

(b) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу TCR гамма, CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или

(c) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

104. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-103, в которой к тому же по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP.

105. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1, 3-61 и 85-104, в которой антитело представляет собой фрагмент антитела.

106. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 105, в которой фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен V_H или домен V_L.

107. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1, 3-61 и 85-106, в которой антигенсвязывающий домен выбран из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигену созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего домена против CD20, связывающего домена против CD70, связывающего домена против 79b, связывающего домена против HER2, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-L1, связывающего домена против BAFF или рецептору BAFF, связывающего домена против нектина-4, связывающего домена против TROP-2, связывающего домена против GPC3 и связывающего домена против ROR-1.

108. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, в которой связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:60, CDR2 из SEQ ID NO:61 и CDR3 из SEQ ID NO:62.

109. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, в которой связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:63, CDR2 из SEQ ID NO:64 и CDR3 из SEQ ID NO:65.

110. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, в которой связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:66, CDR2 из SEQ ID NO:67 и CDR3 из SEQ ID NO:68.

111. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, в которой связывающий домен против MSLN содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 80% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70 или SEQ ID NO:71.

112. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, в которой связывающий домен против CD19 содержит CDR1 легкой цепи из SEQ ID NO:73, CDR2 из SEQ ID NO:75 и CDR3 из SEQ ID NO:77.

113. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, в которой связывающий домен против CD19 содержит CDR1 тяжелой цепи из SEQ ID NO:79, CDR2 из SEQ ID NO:81 и CDR3 из SEQ ID NO:83.

114. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 107, а которой связывающий домен против CD19 содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере около 80% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO:85, и/или вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере около 80% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO:87.

115. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-114, дополнительно содержащая последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа.

116. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-114, дополнительно содержащая последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета.

117. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-114, дополнительно содержащая последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR альфа, и последовательность, кодирующую трансмембранный домен TCR бета.

118. Рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая

(a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий

(i) субъединицу TCR, содержащую

(1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и

(2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и

(ii) антитело или его фрагмент, содержащие антигенсвязывающий домен; и

(b) последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши; или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши;

причем субъединица TCR и антитело функционально связаны, и

при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

119. Рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая

(a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий

(i) субъединицу TCR, содержащую

(1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и

(2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и

(ii) связывающий лиганд или его фрагмент, который способен связываться с антителом или его фрагментом; и

(b) последовательность, кодирующую константный(ые) домен(ы) TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши; или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши;

причем субъединица TCR и связывающий лиганд или его фрагмент функционально связаны, и

при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

120. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 118 или 119, в которой субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши.

121. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 или 120, в которой константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа.

122. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 121, в которой константный домен TCR альфа содержит SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

123. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из п. 121, в которой константный домен TCR альфа содержит константный домен TCR альфа мыши.

124. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 123, в которой константный домен TCR альфа мыши содержит аминокислоты 2-137 константного домена TCR альфа мыши.

125. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 124, в которой константный домен TCR альфа мыши содержит аминокислоты 2-137 из SEQ ID NO:146.

126. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из п. 124, в которой константный домен TCR альфа мыши содержит последовательность SEQ ID NO:207.

127. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 123, в которой константный домен TCR альфа мыши содержит аминокислоты 82-137 из SEQ ID NO:146.

128. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 127, в которой константный домен TCR альфа мыши содержит последовательность SEQ ID NO:17.

129. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 122-128, в которой внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR бета.

130. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 121-129, в которой последовательность, кодирующая константный домен TCR альфа, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR альфа.

131. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 130, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP.

132. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 130, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR альфа, посредством линкера.

133. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-120, в которой константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета.

134. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 133, в которой константный домен TCR бета содержит SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

135. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из п. 134, в которой константный домен TCR бета содержит константный домен TCR бета мыши.

136. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 134, в которой константный домен TCR бета мыши содержит аминокислоты 2-173 константного домена TCR бета мыши.

137. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 134, в которой константный домен TCR бета мыши содержит аминокислоты 2-173 из SEQ ID NO:152.

138. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 134, в которой константный домен TCR бета мыши содержит SEQ ID NO:209.

139. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 134, в которой константный домен TCR бета содержит аминокислоты 123-173 из SEQ ID NO:152.

140. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 134, в которой константный домен TCR бета содержит последовательность SEQ ID NO:18.

141. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 133-140, в которой внутриклеточный домен представляет собой внутриклеточный домен TCR альфа.

142. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-141, в которой последовательность, кодирующая константный домен TCR бета, дополнительно кодирует второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен, который функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR бета.

143. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 142, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен является таким же или отличным от антигенсвязывающего домена или лигандсвязывающего домена TFP.

144. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 142, в которой второй антигенсвязывающий домен или лигандсвязывающий домен функционально связан с последовательностью, кодирующей константный домен TCR бета, посредством линкера.

145. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-120, причем рекомбинантная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета.

146. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 145, в которой константный домен TCR альфа содержит SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

147. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 145 или 146, в которой константный домен TCR бета содержит SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

148. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-147, в которой внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта.

149. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.118-147 в которой внутриклеточный сигнальный домен представляет собой CD3 эпсилон.

150. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 145, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC.

151. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 145, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер,

последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность и последовательность гена TRBC.

152. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 145, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер и последовательность гена TRBC.

153. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 145, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкер и последовательность гена TRBC.

154. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 145, в которой последовательность содержит с 5’ по 3’ первую лидерную последовательность, последовательность гена TRAC, первую последовательность расщепляемого линкера, вторую лидерную последовательность, последовательность гена TRBC, вторую последовательность расщепляемого линкера, третью лидерную последовательность, последовательность антигенсвязывающего домена, линкерную последовательность и последовательность гена CD3 эпсилон.

155. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:10.

156. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:204.

157. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:206.

158. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:210.

159. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:211.

160. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:217.

161. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:218.

162. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:219.

163. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:220.

164. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:259.

165. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:261.

166. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-154, в которой последовательность кодирует полипептид, представленный в SEQ ID NO:262.

167. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 115-166, дополнительно содержащая по меньшей мере одну лидерную последовательность и по меньшей мере один линкер.

168. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, в которой связывающий лиганд способен связывать Fc-домен антитела.

169. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, в которой связывающий лиганд способен селективно связывать антитело IgG1.

170. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, в которой связывающий лиганд способен специфически связывать антитело IgG4.

171. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 и 120-170, в которой антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности.

172. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 и 120-170, в которой антитело или его фрагмент являются мышиными, человеческими или гуманизированными.

173. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 и 120-170, в которой антитело или его фрагмент связывается с антигеном клеточной поверхности на поверхности опухолевой клетки.

174. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, в которой связывающий лиганд включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер.

175. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, в которой связывающий лиганд не содержит антитело или его фрагмент.

176. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 175, в которой связывающий лиганд включает полипептид CD16 или его фрагмент.

177. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 175, в которой связывающий лиганд включает CD16-связывающий полипептид.

178. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, в которой связывающий лиганд является человеческим или гуманизированным.

179. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 119-167, дополнительно содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или его фрагмент, способные связываться связывающим лигандом.

180. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 и 120-170, в которой антитело или его фрагмент способны секретироваться из клетки.

181. Рекомбинантная нуклеиновая кислота, содержащая

(a) последовательность, кодирующую слитый белок (TFP) Т-клеточного рецептора (TCR), содержащий

(i) субъединицу TCR, содержащую

(1) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и

(2) трансмембранный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши, и

(ii) антигенсвязывающий домен, содержащий лиганд или его фрагмент, который связывается с рецептором или полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки; и

(b) последовательность, кодирующую константный домен TCR, причем константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа мыши или константный домен TCR бета мыши; или последовательность, кодирующую константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши;

причем субъединица TCR и домен антитела функционально связаны, и

при этом TFP функционально внедряется в комплекс TCR при экспрессии в модифицированной Т-клетке, содержащей функциональное нарушение эндогенного TCR.

182. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 181, в которой субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа мыши или TCR бета мыши.

183. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-182, в которой внеклеточный домен содержит внеклеточную часть константного домена TCR альфа или константного домена TCR бета, или их фрагмент.

184. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-183, дополнительно содержащая по меньшей мере частичную последовательность, кодирующую константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта, или частичную последовательность как константного домена TCR гамма, так и константного домена TCR дельта.

185. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 181-184, в которой антигенсвязывающий домен содержит лиганд.

186. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой лиганд связывается с рецептором клетки.

187. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой лиганд связывается с полипептидом, экспрессируемым на поверхности клетки.

188. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, включает рецептор или полипептид стрессовой реакции.

189. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой рецептор или полипептид, экспрессируемый на поверхности клетки, представляет собой гликопротеин, родственный MHC класса I.

190. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 189, в которой гликопротеин, родственный MHC класса I, выбран из группы, состоящей из MICA, MICB, RAET1E, RAET1G, ULBP1, ULBP2, ULBP3, ULBP4 и их комбинаций.

191. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой антигенсвязывающий домен включает мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер.

192. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 191, в которой антигенсвязывающий домен включает мономер или димер лиганда или его фрагмент.

193. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой лиганд или его фрагмент представляет собой мономер, димер, тример, тетрамер, пентамер, гексамер, гептамер, октамер, нонамер или декамер.

194. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 193, в которой лиганд или его фрагмент представляет собой мономер или димер.

195. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой антигенсвязывающий домен не содержит антитело или его фрагмент.

196. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой антигенсвязывающий домен не содержит вариабельную область.

197. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой антигенсвязывающий домен не содержит CDR.

198. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 185, в которой лиганд или его фрагмент представляет собой лиганд группы 2D натуральных киллеров (NKG2D) или его фрагмент.

199. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-198, в которой константный домен TCR внедряется в функциональный комплекс TCR при экспрессии в Т-клетке.

200. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 199, в которой константный домен TCR внедряется в тот же функциональный комплекс TCR, что и функциональный комплекс TCR, в который внедряется TFP при экспрессии в Т-клетке.

201. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-200, в которой последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(-ые) домен(-ы) TCR, содержатся в одной и той же молекуле нуклеиновой кислоты.

202. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-200, причем TFP и константные домены TCR функционально связаны первой линкерной последовательностью.

203. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты по п. 202, в которой первый линкер содержит участок расщепления протеазой.

204. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты по п. 203, в которой участок расщепления протеазой представляет собой участок расщепления 2A, например, T2A или P2A.

205. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-200, в которой последовательность, кодирующая TFP, и последовательность, кодирующая константный(ые) домен(ы) TCR, содержатся в разных молекулах нуклеиновой кислоты.

206. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по пп. 118-205, в которой субъединица TCR и домен антитела, антигенсвязывающий домен или связывающий лиганд, или его фрагмент TFP функционально связаны второй линкерной последовательностью.

207. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 206, в которой вторая линкерная последовательность содержит $(G_4S)_n$, где n = от 1 до 4.

208. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой трансмембранный домен представляет собой трансмембранный домен TCR альфа или TCR бета, например, TCR альфа или TCR бета мыши.

209. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR и (iii) внутриклеточный домен TCR альфа или TCR бета.

210. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой внеклеточный домен TCR содержит внеклеточную часть константного домена альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, их функциональных фрагментов или их аминокислотных последовательностей, имеющих по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

211. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой субъединица TCR содержит трансмембранный домен, содержащий трансмембранный домен альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

212. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR, например, альфа-цепи TCR или бета-цепи TCR мыши, или аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну ее модификацию.

213. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой субъединица TCR содержит (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR, а (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен альфа.

214. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 213, в которой константный домен альфа имеет последовательность SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:146 или SEQ ID NO:207, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций, например, аминокислоты 2-137 из SEQ ID NO:146.

215. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118-207, в которой кодируемый TCR, содержащий (i) по меньшей мере часть внеклеточного домена TCR, (ii) трансмембранный домен TCR, и (iii) внутриклеточный домен TCR, представляет собой или содержит константный домен бета.

216. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 215, в которой константный домен бета имеет последовательность SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:152 или SEQ ID NO:209, их функциональные фрагменты или их аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций, например, аминокислоты 2-173 из SEQ ID NO:152.

217. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 215 или 216, в которой внеклеточный домен субъединицы TCR не содержит вариабельный домен альфа-цепи или бета-цепи.

218. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-217, в которой субъединица TCR содержит внутриклеточный домен TCR, содержащий стимулирующий домен, выбранный из внутриклеточного сигнального домена CD3 эпсилон, CD3 гамма или CD3 дельта, или аминокислотную последовательность, имеющую к тому же по меньшей мере одну модификацию.

219. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 218, в которой субъединица TCR TFP содержит внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домен CD3 эпсилон.

220. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 218 или 219, в которой субъединица TCR CD3 эпсилон содержит последовательность SEQ ID NO: 258, его функциональные фрагменты или ее аминокислотные последовательности, имеющие по меньшей мере одну, но не более 20 модификаций.

221. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-220, в которой TFP, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета и любая их комбинация способны функционально взаимодействовать с эндогенным комплексом TCR и/или по меньшей мере одним эндогенным полипептидом TCR.

222. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп.1-221, в которой

(a) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию;

(b) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию; или

(c) константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, и TFP функционально интегрируется в комплекс TCR, содержащий эндогенную субъединицу CD3 эпсилон, CD3 гамма, CD3 дельта или их комбинацию.

223. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 220-222, в которой к тому же по меньшей мере одна, но не более 20 модификаций включают модификацию аминокислоты, которая опосредует клеточную сигнализацию, или модификацию аминокислоты, которая фосфорилируется в ответ на связывание лиганда с TFP.

224. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 и 120-180, в которой антитело представляет собой фрагмент антитела.

225. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 224, в которой фрагмент антитела представляет собой scFv, домен однодоменного антитела, домен V_H или домен V_L.

226. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 118 и 120-180, в которой антигенсвязывающий домен выбран из группы, состоящей из связывающего домена против CD19, связывающего домена против антигену созревания B-клеток (BCMA), связывающего домена против мезотелина (MSLN), связывающего

домена против CD20, связывающего домена против CD70, связывающего домена против 79b, связывающего домена против HER2, связывающего домена против PMSA, связывающего домена против MUC16, связывающего домена против CD22, связывающего домена против PD-L1, связывающего домена против BAFF или рецептору BAFF, связывающего домена против нектина-4, связывающего домена против TROP-2, связывающего домена против GPC3 и связывающего домена против ROR-1.

227. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:60, CDR2 из SEQ ID NO:61 и CDR3 из SEQ ID NO:62.

228. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:63, CDR2 из SEQ ID NO:64 и CDR3 из SEQ ID NO:65.

229. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против MSLN содержит CDR1 из SEQ ID NO:66, CDR2 из SEQ ID NO:67 и CDR3 из SEQ ID NO:68.

230. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против MSLN содержит последовательность, имеющую по меньшей мере около 80% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70 или SEQ ID NO:71.

231. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против CD19 содержит CDR1 легкой цепи из SEQ ID NO:73, CDR2 из SEQ ID NO:75 и CDR3 из SEQ ID NO:77.

232. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против CD19 содержит CDR1 тяжелой цепи из SEQ ID NO:79, CDR2 из SEQ ID NO:81 и CDR3 из SEQ ID NO:83.

233. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 226, в которой связывающий домен против CD19 содержит вариабельную область легкой цепи, имеющую по меньшей мере около 80% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO:85, и/или вариабельную область тяжелой цепи, имеющую по меньшей мере около 80% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO:87.

234. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, в которой нуклеиновая кислота выбрана из группы, состоящей из ДНК и РНК.

235. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из по любому из предшествующих пунктов, причем нуклеиновая кислота представляет собой мРНК.

236. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, причем нуклеиновая кислота представляет собой циркРНК.

237. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, причем рекомбинантная нуклеиновая кислота включает аналог нуклеиновой кислоты, причем аналог нуклеиновой кислоты не входит в кодирующую последовательность рекомбинантной нуклеиновой кислоты.

238. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по п. 237, в которой нуклеотидный аналог выбирается из группы, состоящей из 2'-O-метила, 2'-O-метоксиэтила (2'-O-MOE), 2'-O-аминопропила, 2'-дезокси, T-дезокси-2'-фтор, 2'-O-аминопропила (2'-O-AP), 2'-O-диметиламиноэтила (2'-O-DMAOE), 2'-O-диметиламинопропила (2'-O-DMAP), T-O-диметиламиноэтилоксиэтила (2'-O-DMAEOE), модифицированного 2'-O-N-метилацетамидо (2'-O-NMA), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), этиленнуклеиновой кислоты (ЭНК), пептидо-нуклеиновой кислоты (ПНК), 1',5'- ангидрогекситоловой нуклеиновой кислоты (АНК), морфолино, метилфосфонатного нуклеотида, тиолфосфонатного нуклеотида и 2'-фтор N3-P5'-фосфорамидита.

239. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая лидерную последовательность.

240. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая промоторную последовательность.

241. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая последовательность, кодирующую поли(A)-хвост.

242. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая последовательность 3'UTR.

243. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из предшествующих пунктов, причем нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту или не встречающуюся в природе нуклеиновую кислоту.

244. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты по любому из предшествующих пунктов, причем нуклеиновая кислота представляет собой транскрибированную *in vitro* нуклеиновую кислоту.

245. Вектор, содержащий рекомбинантную нуклеиновую кислоту по любому из предшествующих пунктов.

246. Вектор по п. 245, причем вектор выбран из группы, состоящей из ДНК, РНК, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора (AAV), вектора на основе вируса саркомы Рауса (RSV) или ретровирусного вектора.

247. Вектор по пп. 245 или 246, причем вектор представляет собой вектор AAV6.

248. Вектор по любому из пп. 245-247, дополнительно содержащий промотор.

249. Вектор по любому из пп. 245-248, в котором вектор представляет собой транскрибированный *in vitro* вектор.

250. Модифицированная Т-клетка, содержащая рекомбинантную нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-244, или вектор по любому из пп. 245-249, в которых модифицированная Т-клетка включает функциональное нарушение эндогенного TCR.

251. Модифицированная Т-клетка, содержащая последовательность, кодирующую TFP в виде нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-244, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-244, кодирующей TFP, отличающуюся тем, что модифицированная Т-клетка содержит функциональное нарушение эндогенного TCR.

252. Модифицированная аллогенная Т-клетка, содержащая последовательность, кодирующую TFP по любому из пп. 1-244, или TFP, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-244, кодирующей TFP.

253. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-252, причем Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR гамма, константный домен TCR дельта или константный домен TCR гамма и константный домен TCR дельта.

254. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-253, в которой Т-клетка дополнительно содержит гетерологичную последовательность, кодирующую константный домен TCR, где константный домен TCR представляет собой константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета.

255. Модифицированная Т-клетка по п. 254, в которой константный домен TCR, например, константный домен TCR альфа, константный домен TCR бета или константный домен TCR альфа и константный домен TCR бета, представляет собой константный домен TCR мыши, например, константный домен TCR альфа мыши, константный домен TCR бета мыши или константный домен TCR альфа мыши и константный домен TCR бета мыши.

256. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-255, в которой эндогенный TCR, который функционально нарушен, представляет собой эндогенную альфа-цепь TCR, эндогенную бета-цепь TCR или эндогенную альфа-цепь TCR и эндогенную бета-цепь TCR.

257. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-256, в которой эндогенный TCR, который функционально нарушен, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению со связыванием немодифицированной контрольной Т-клеткой.

258. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-257, в которой функциональное нарушение представляет собой нарушение гена, кодирующего эндогенный TCR.

259. Модифицированная Т-клетка по п. 258, в которой нарушение гена, кодирующего эндогенный TCR, представляет собой удаление последовательности гена, кодирующего эндогенный TCR, из генома Т-клетки.

260. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-259, причем Т-клетка представляет собой человеческую Т-клетку, выбранную из CD4 клеток, CD8 клеток, наивных Т-клеток, стволовых Т-клеток памяти, центральных Т-клеток памяти, дважды отрицательных Т-клеток, эффекторных Т-клеток памяти, эффекторных Т-клеток, клеток ThO, клеток TcO, клеток Th1, клеток Tc1, клеток Th2, клеток Tc2, клеток Th17, клеток Th22, альфа/бета-Т-клеток, гамма/дельта-Т-клеток, натуральных клеток-киллеров (NK), Т-натуральных клеток-киллеров (NKT), гемопоэтических стволовых клеток и плюрипотентных стволовых клеток.

261. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-260, причем Т-клетка представляет собой CD8+ или CD4+ Т-клетку.

262. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-261, причем Т-клетка представляет собой аллогенную Т-клетку.

263. Модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-262, дополнительно содержащая нуклеиновую кислоту, кодирующую ингибирующую молекулу, содержащую первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть ингибирующей молекулы, связанный со вторым полипептидом, содержащим положительный сигнал от внутриклеточного сигнального домена.

264. Модифицированная Т-клетка по п. 263, в которой ингибирующая молекула содержит первый полипептид, содержащий по меньшей мере часть PD1, и второй полипептид, содержащий костимулирующий домен и первичный сигнальный домен.

265. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(a) модифицированные Т-клетки по любому из пп. 250-264; и

(b) фармацевтически приемлемый носитель.

266. Способ получения модифицированных Т-клеток по любому из пп. 250-264, включающий

(a) нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR; тем самым продуцируя Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR; и

(b) трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой по любому из пп. 1-244 или вектором по любому из пп. 245-249.

267. Способ по п. 266, в котором нарушение включает трансдукцию Т-клетки белком нуклеазы или последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок нуклеазы, нацеленной на эндогенный ген, кодирующий альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

268. Способ получения модифицированной Т-клетки по любому из пп. 250-264, включающий трансдукцию Т-клетки, содержащей функциональное нарушение эндогенного гена TCR, рекомбинантной нуклеиновой кислотой по любому из пп. 1-244 или вектором по любому из пп. 245-249.

269. Способ по п. 268, в котором Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, представляет собой Т-клетку, содержащую функциональное нарушение эндогенного гена TCR, кодирующего альфа-цепь TCR, бета-цепь TCR или альфа-цепь TCR и бета-цепь TCR.

270. Способ по любому из пп. 266-269, в котором Т-клетка представляет собой Т-клетку человека.

271. Способ по любому из пп. 266-270, в котором Т-клетка, содержащая функциональное нарушение эндогенного гена TCR, имеет пониженное связывание с комплексом MHC-пептид по сравнению со связыванием немодифицированной контрольной Т-клеткой.

272. Способ по любому из пп. 267-271, в котором нуклеаза представляет собой мегануклеазу, цинк-пальцевую нуклеазу (ZFN), эффекторную нуклеазу, подобную активатору транскрипции (TALEN), нуклеазу CRISPR/Cas или нуклеазу megaTAL.

273. Способ по любому из пп. 266-272, в котором последовательность, содержащаяся в рекомбинантной нуклеиновой кислоте или векторе, вставляется в ген эндогенной субъединицы TCR в сайте рестрикции, и при этом вставка последовательности в ген эндогенной субъединицы TCR функционально нарушает эндогенную субъединицу TCR.

274. Способ по любому из пп. 267-271, в котором нуклеаза представляет собой мегануклеазу.

275. Способ по п. 274, в котором мегануклеаза содержит первую субъединицу и вторую субъединицу, причем первая субъединица связывается с первым полусайтом распознавания последовательности распознавания, а вторая субъединица связывается со вторым полусайтом распознавания последовательности распознавания.

276. Способ по п. 275, в котором мегануклеаза представляет собой одноцепочечную мегануклеазу, содержащую линкер, при этом линкер ковалентно соединяет первую субъединицу и вторую субъединицу.

277. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 265.

278. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированные Т-клетки, полученные в соответствии со способом по любому из пп. 266-276; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

279. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей (a) модифицированные Т-клетки, полученные в соответствии со способом по любому из пп. 266-276; и (b) фармацевтически приемлемый носитель.

280. Способ по любому из пп. 277-279, в котором модифицированная Т-клетка представляет собой аллогенную Т-клетку.

281. Способ по любому из пп. 277-280, в котором у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество немодифицированных контрольных Т-клеток.

282. Способ по любому из пп. 277-281, в котором у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводят эффективное количество модифицированной Т-клетки, содержащей рекомбинантную нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-244 или вектор по любому из пп. 245-249.

283. Способ по любому из пп. 277-282, включающий введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, повышающим эффективность фармацевтической композиции.

284. Способ по любому из пп. 277-283, включающий введение фармацевтической композиции в комбинации с агентом, который ослабляет один или несколько побочных эффектов, связанных с фармацевтической композицией.

285. Способ по любому из пп. 277-284 в котором рак представляет собой солидный рак, лимфому или лейкоз.

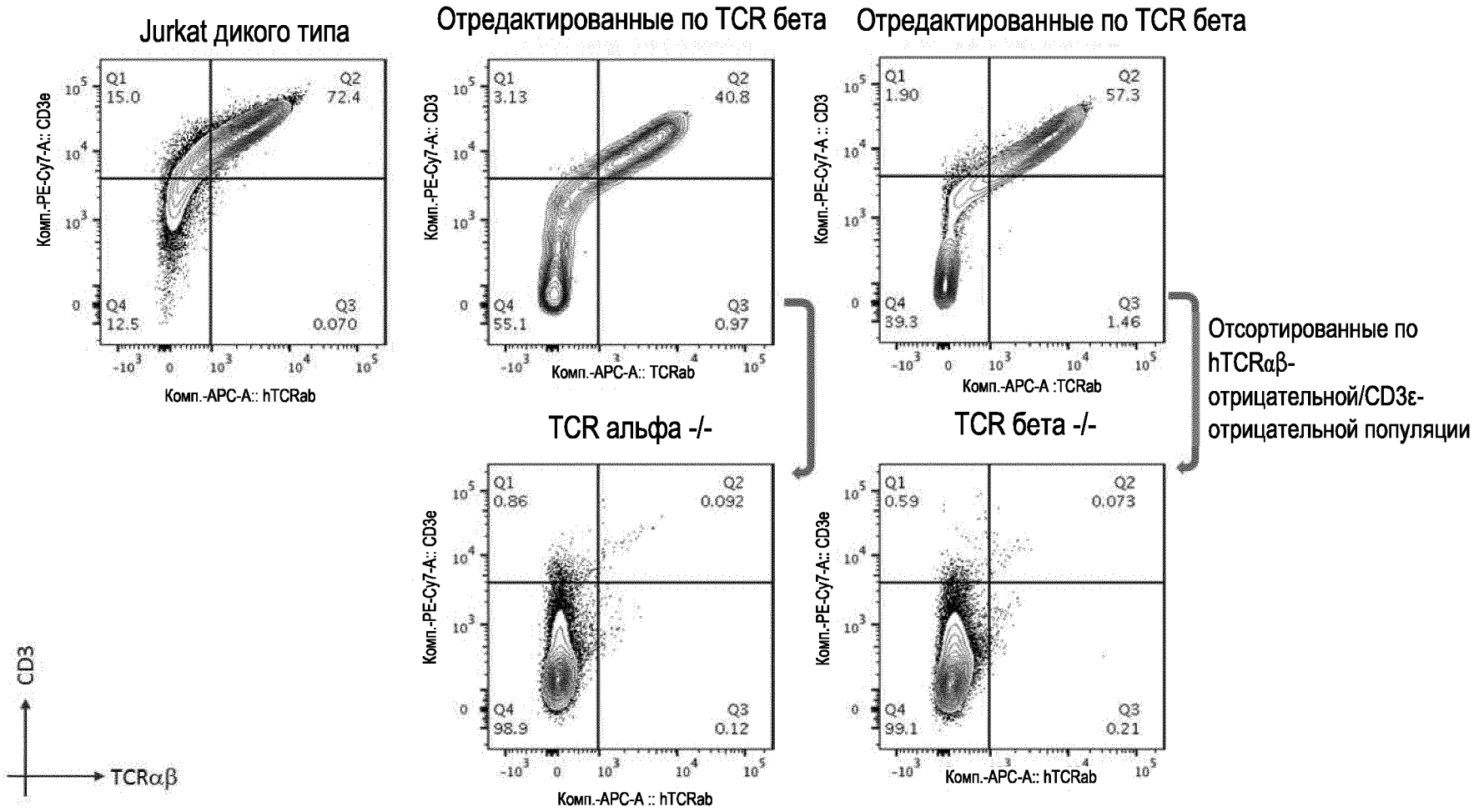
286. Способ по любому из пп. 277-285, в котором рак выбран из группы, состоящей из почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, рака легкого, рака яичников, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака шейки матки, рака головного мозга, рака печени, рака поджелудочной железы, рака почки и желудка.

287. Способ по любому из пп. 277-286, в котором у субъекта высвобождается меньше цитокинов по сравнению с субъектом, которому вводили эффективное количество аутологичных Т-клеток, экспрессирующих TFP по пп. 1-244.

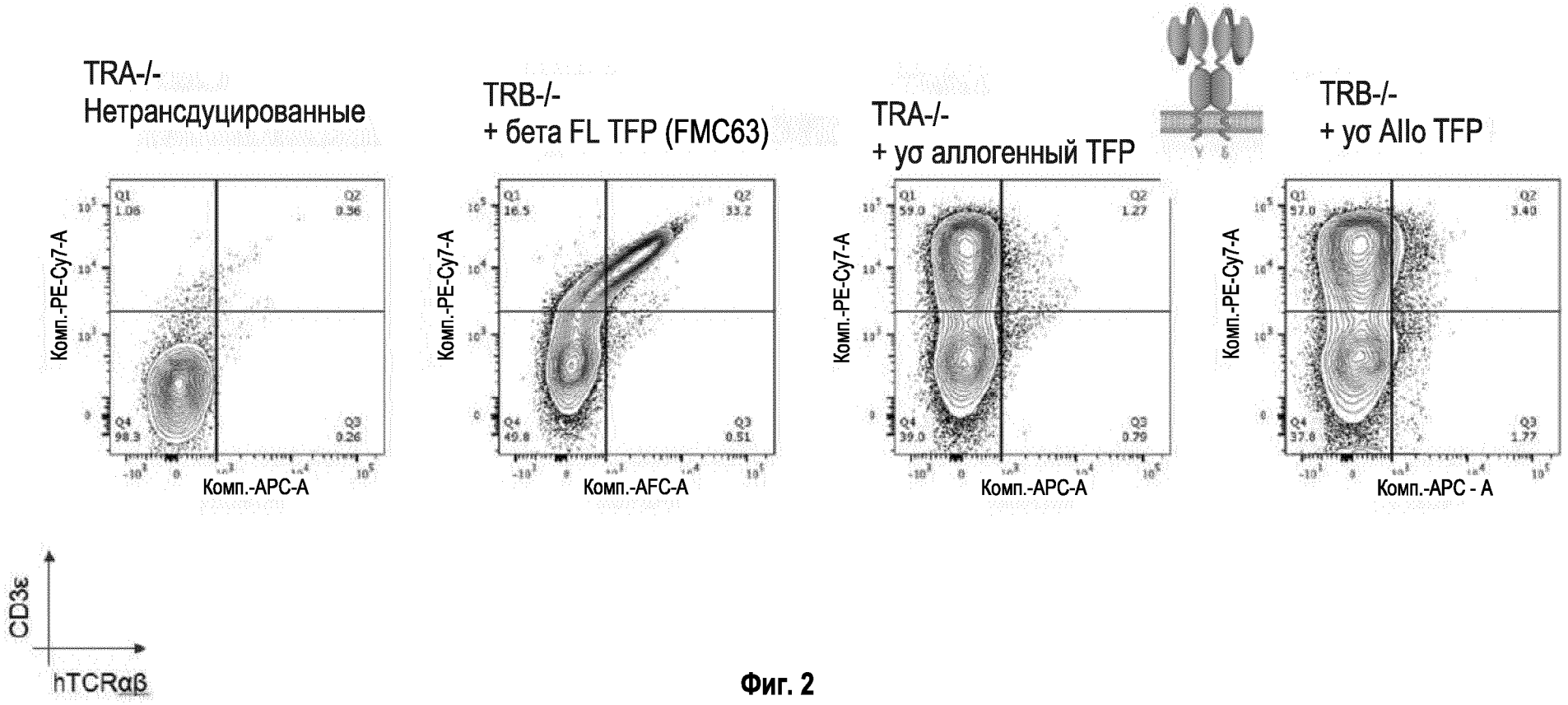
288. Способ по любому из пп. 277-287, причем способ не индуцирует развитие болезни «трансплантат против хозяина».

289. Способ по любому из пп. 277-288, в котором у субъекта снижен риск развития болезни «трансплантат против хозяина» по сравнению с субъектом, которому вводили эффективное количество аутологичных Т-клеток, экспрессирующих TFP по пп. 1-244.

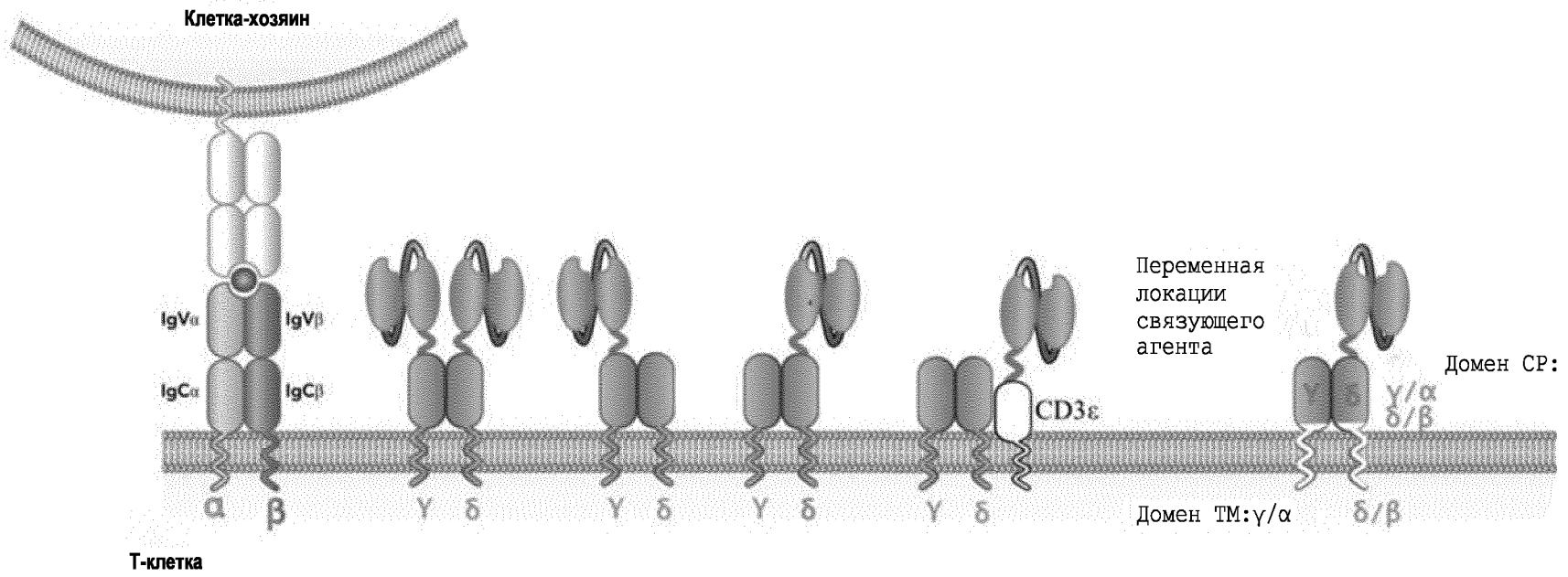
290. Рекомбинантная нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-244, вектор по любому из пп. 245-249, модифицированная Т-клетка по любому из пп. 250-264 или фармацевтическая композиция по п. 265, для применения в качестве лекарственного средства или при приготовлении лекарственного средства.


Jurkat дикого типа
Отредактированные по TCR бета
Отредактированные по TCR бета
Q1 15.0
Q2 72.4
Q4 12.5
Q3 0.070
Комп.-PE-Cy7-A:: CD3e
Комп.-APC-A:: hTCRab
Q1 3.13
Q2 40.8
Q4 55.1
Q3 0.97
Комп.-PE-Cy7-A:: CD3
Комп.-APC-A:: TCRab
Q1 1.90
Q2 57.3
Q4 39.3
Q3 1.46
Комп.-PE-Cy7-A :: CD3
Комп.-APC-A :TCRab
TCR альфа -/-
TCR бета -/-
Отсортированные по hTCRαβ-отрицательной/CD3ε-отрицательной популяции
Q1 0.86
Q2 0.092
Q4 98.9
Q3 0.12
Комп.-PE-Cy7-A:: CD3e
Комп.-APC-A :: hTCRab
Q1 0.59
Q2 0.073
Q4 99.1
Q3 0.21
Комп.-PE-Cy7-A:: CD3e
Комп.-APC-A:: hTCRab
CD3
TCRαβ

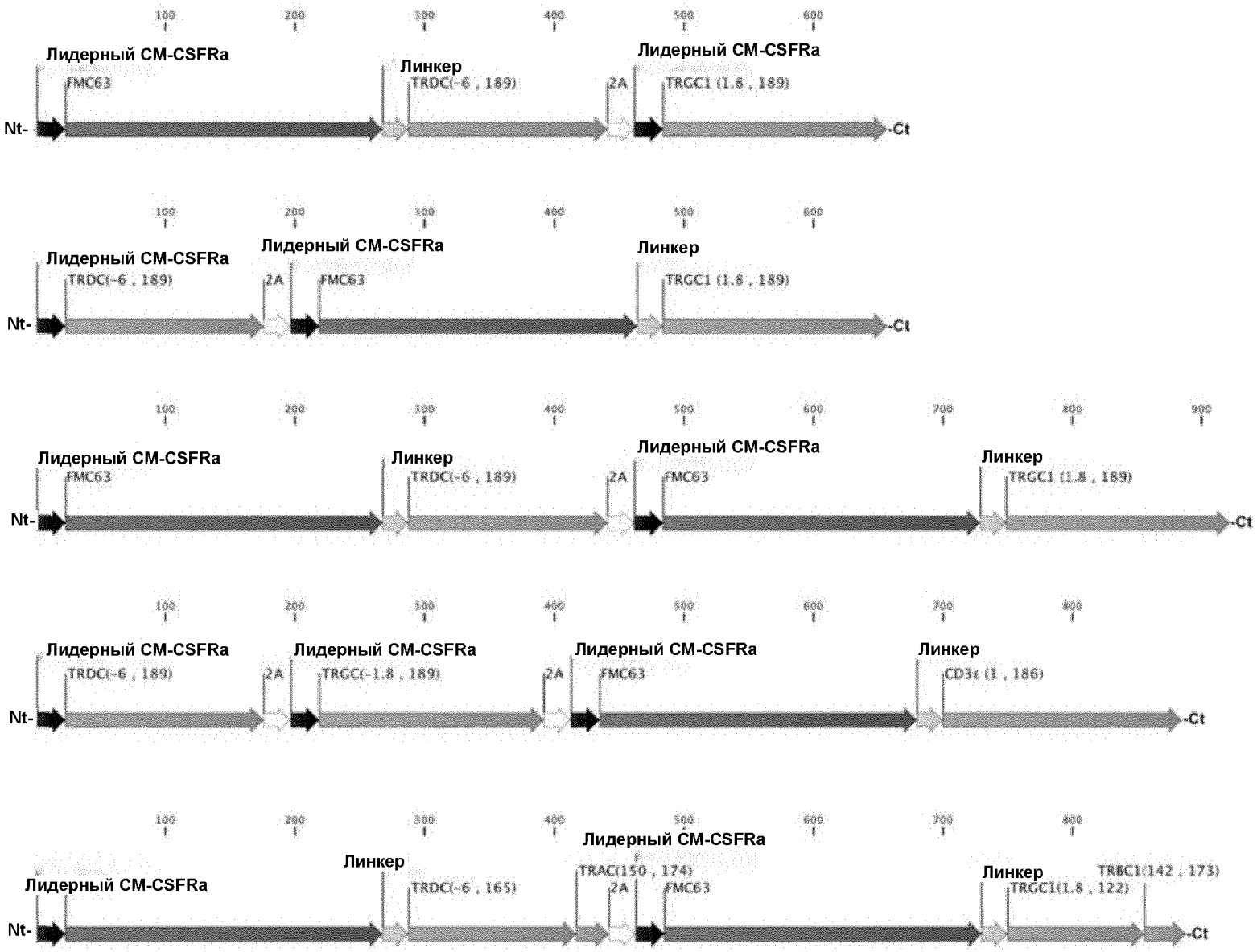
Фиг. 1


TRA-/-
Нетрансдуцированные
TRB-/-
+ бета FL TFP (FMC63)
TRA-/-
+ γσ аллогенный TFP
TRB-/-
+ γσ Allo TFP
Комп.-PE-Cy7-A
Комп.-APC-A
Комп.-AFC-A
Комп.-APC - A
Q1 1.08
Q2 0.36
Q4 98.3
Q3 0.26
Q1 16.5
Q2 33.2
Q4 49.8
Q3 0.51
Q1 59.0
Q2 1.27
Q4 39.0
Q3 0.79
Q1 57.0
Q2 3.40
Q4 37.8
Q3 1.77
CD3ε
hTCRαß

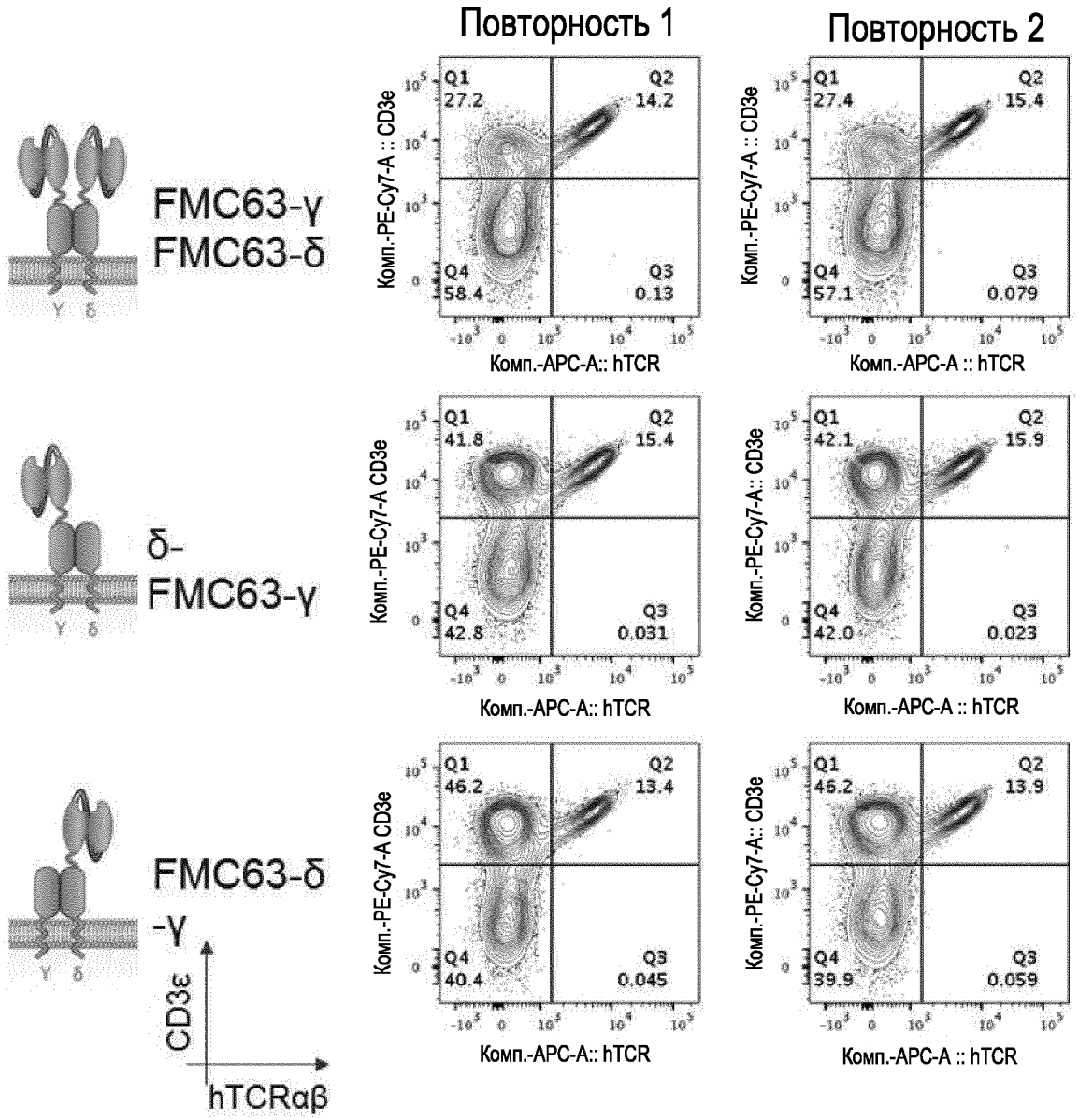
Фиг. 2

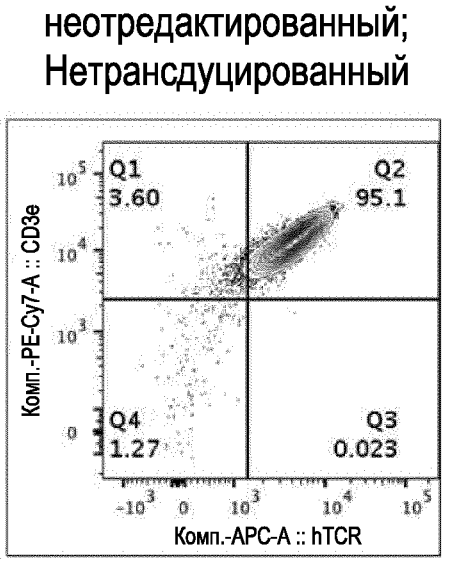

Клетка-хозяин
IgVα
IgVβ
IgCα
IgCβ
α
β
γ
δ
γ
δ
γ
δ
γ
δ
CD3ε
Переменная
локации
связующего
агента
Домен СР:
γ/α
δ/β
Домен ТМ:γ/α
δ/β
Т-клетка

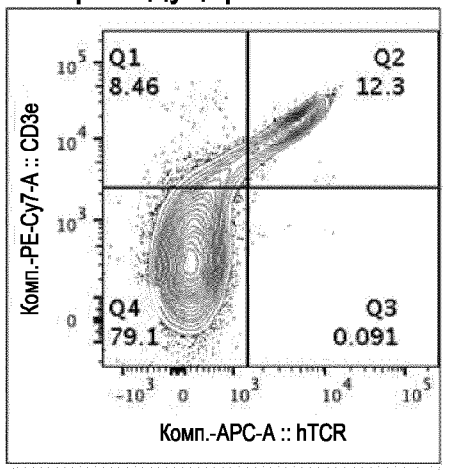
Фиг. 3


Лидерный CM-CSFRa
FMC63
Линкер
TRDC(-6 , 189)
2A
Лидерный CM-CSFRa
TRGC1 (1.8 , 189)
Nt-
-Ct
Лидерный CM-CSFRa
TRDC(-6 , 189)
2A
Лидерный CM-CSFRa
FMC63
Линкер
TRGC1 (1.8 , 189)
Лидерный CM-CSFRa
FMC63
Линкер
TRDC(-6 , 189)
2A
Лидерный CM-CSFRa
FMC63
Линкер
TRGC1 (1.8 , 189)
Лидерный CM-CSFRa
TRDC(-6 , 189)
2A
Лидерный CM-CSFRa
TRGC(-1.8 , 189)
2A
Лидерный CM-CSFRa
FMC63
Линкер
CD3ε (1 , 186)
Лидерный CM-CSFRa
Линкер
TRDC(-6 , 165)
Лидерный CM-CSFRa
TRAC(150 , 174)
2A
FMC63
Линкер
TRBC1(142 , 173)
TRGC1(1.8 , 122)

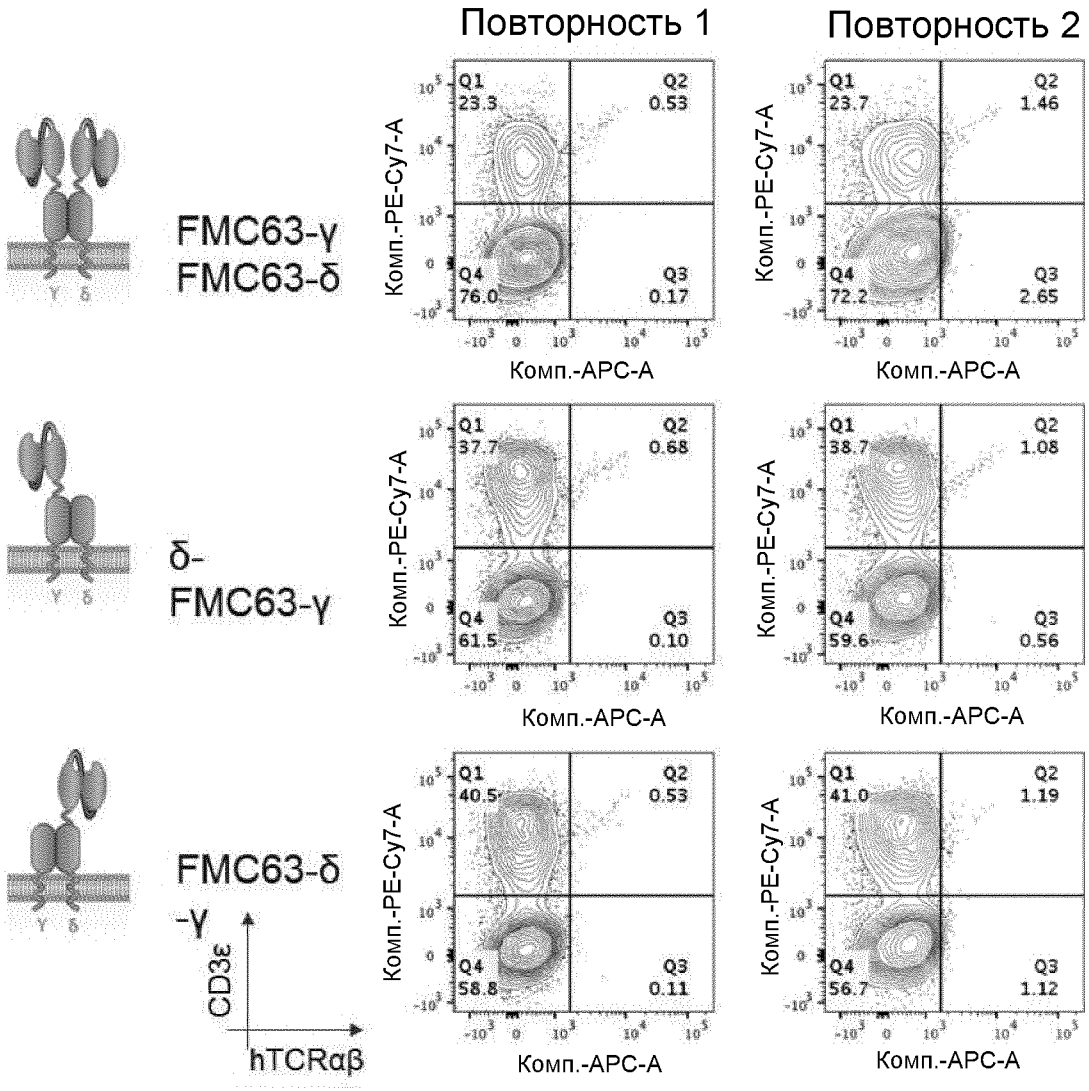
Фиг. 4


Повторность 1
Повторность 2
FMC63-γ
FMC63-δ
δ-
FMC63-γ
FMC63-δ
-γ
CD3ε
hTCRαβ
Комп.-PE-Cy7-A :: CD3e
Комп.-APC-A :: hTCR
Q1 27.2
Q2 14.2
Q4 58.4
Q3 0.13
Q1 27.4
Q2 15.4
Q4 57.1
Q3 0.079
Q1 41.8
Q2 15.4
Q4 42.8
Q3 0.031
Q1 42.1
Q2 15.9
Q4 42.0
Q3 0.023
Q1 46.2
Q2 13.4
Q4 40.4
Q3 0.045
Q1 46.2
Q2 13.9
Q4 39.9
Q3 0.059


неотредактированный;
Нетрансдуцированный
Комп.-PE-Cy7-A :: CD3e
Комп.-APC-A :: hTCR
Q1 3.60
Q2 95.1
Q4 1.27
Q3 0.023

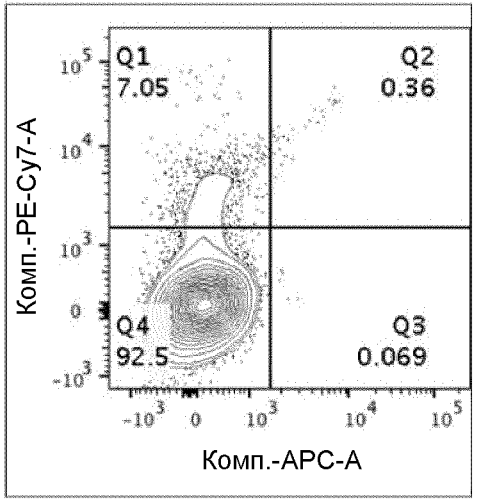

Отредактированный;
нетрансдуцированный
Комп.-PE-Cy7-A :: CD3e
Комп.-APC-A :: hTCR
Q1 8.46
Q2 12.3
Q4 79.1
Q3 0.091

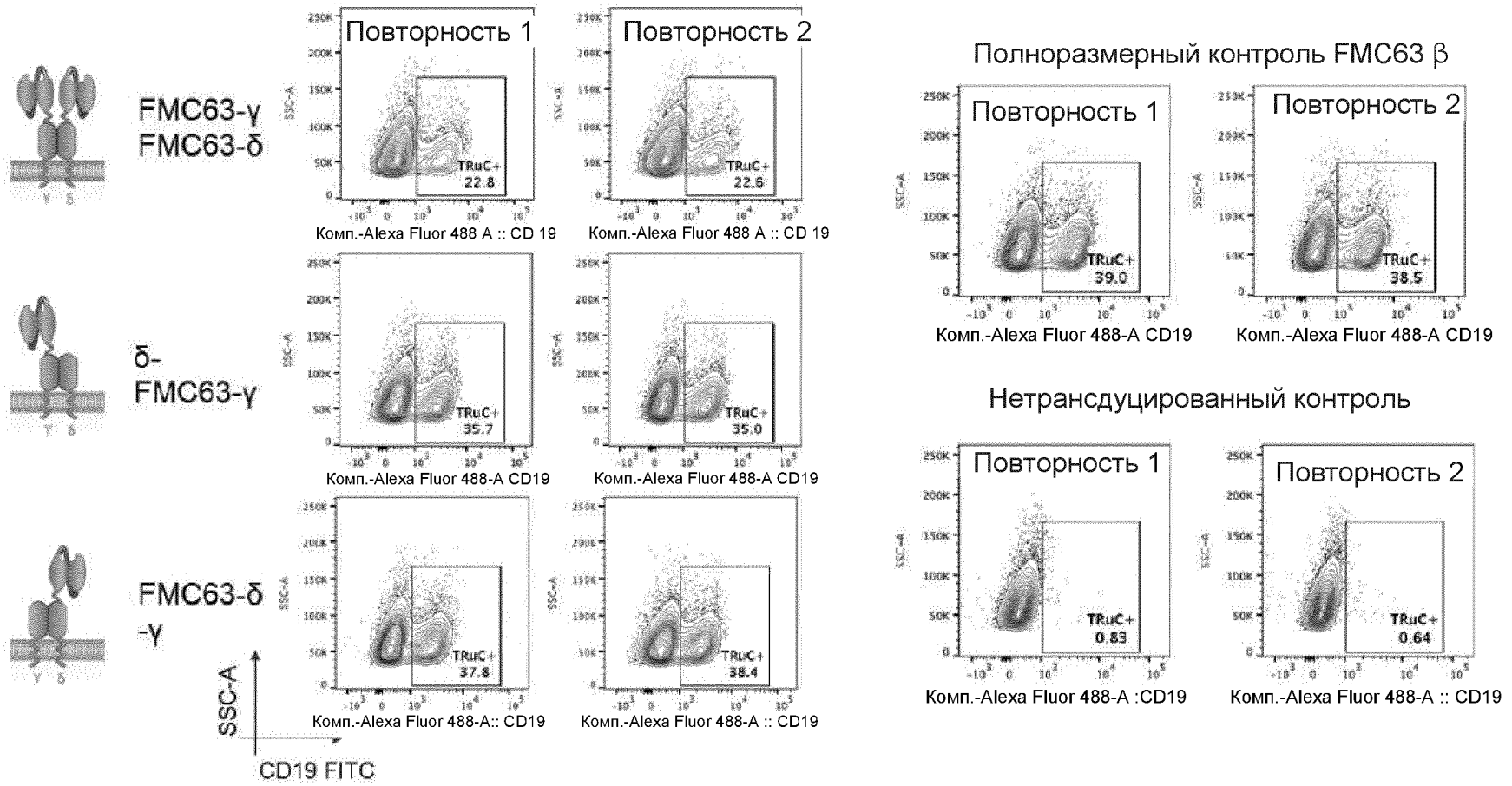
Фиг. 5



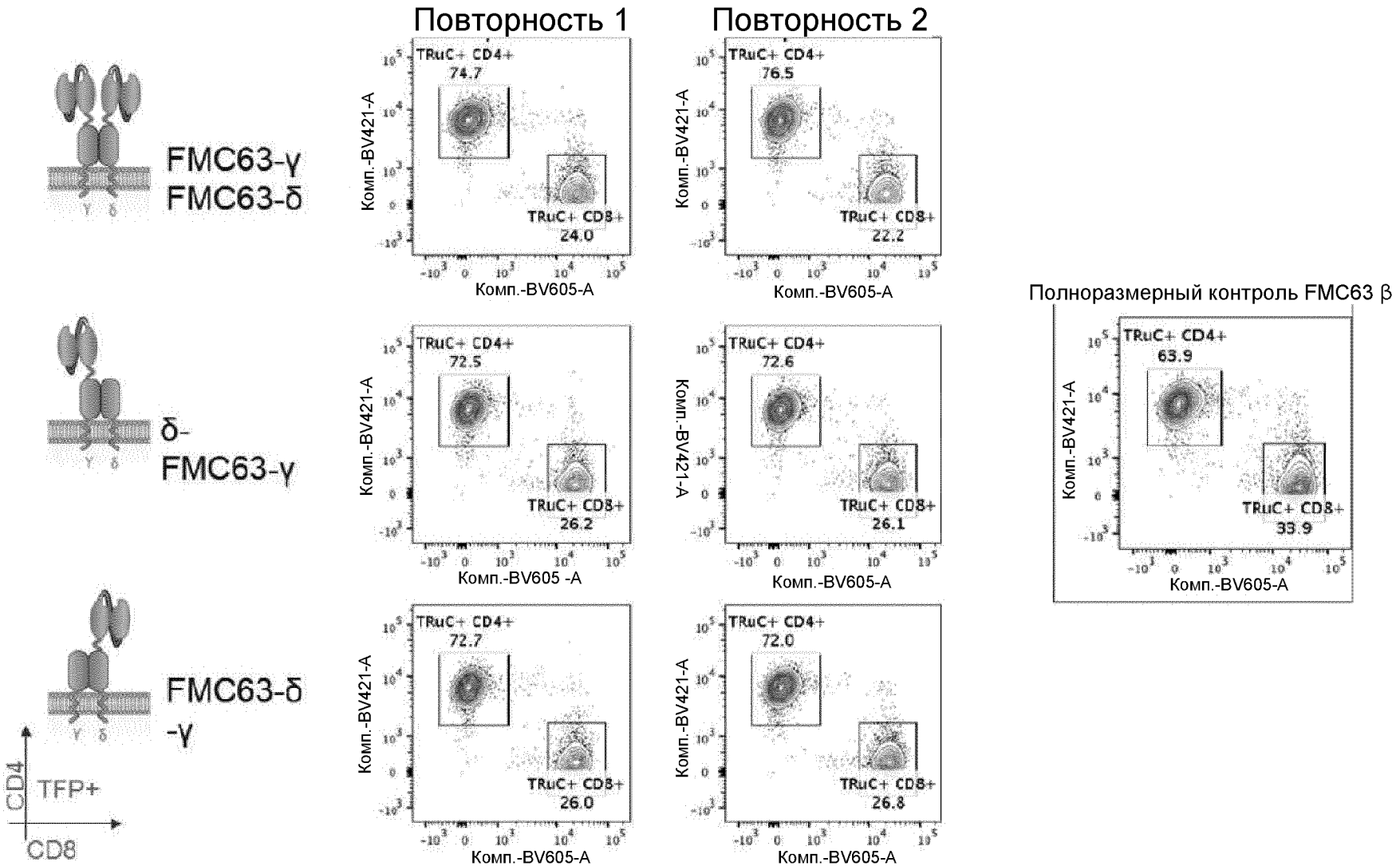
Фиг. 6

Отредактированный;
нетрансдуцированный

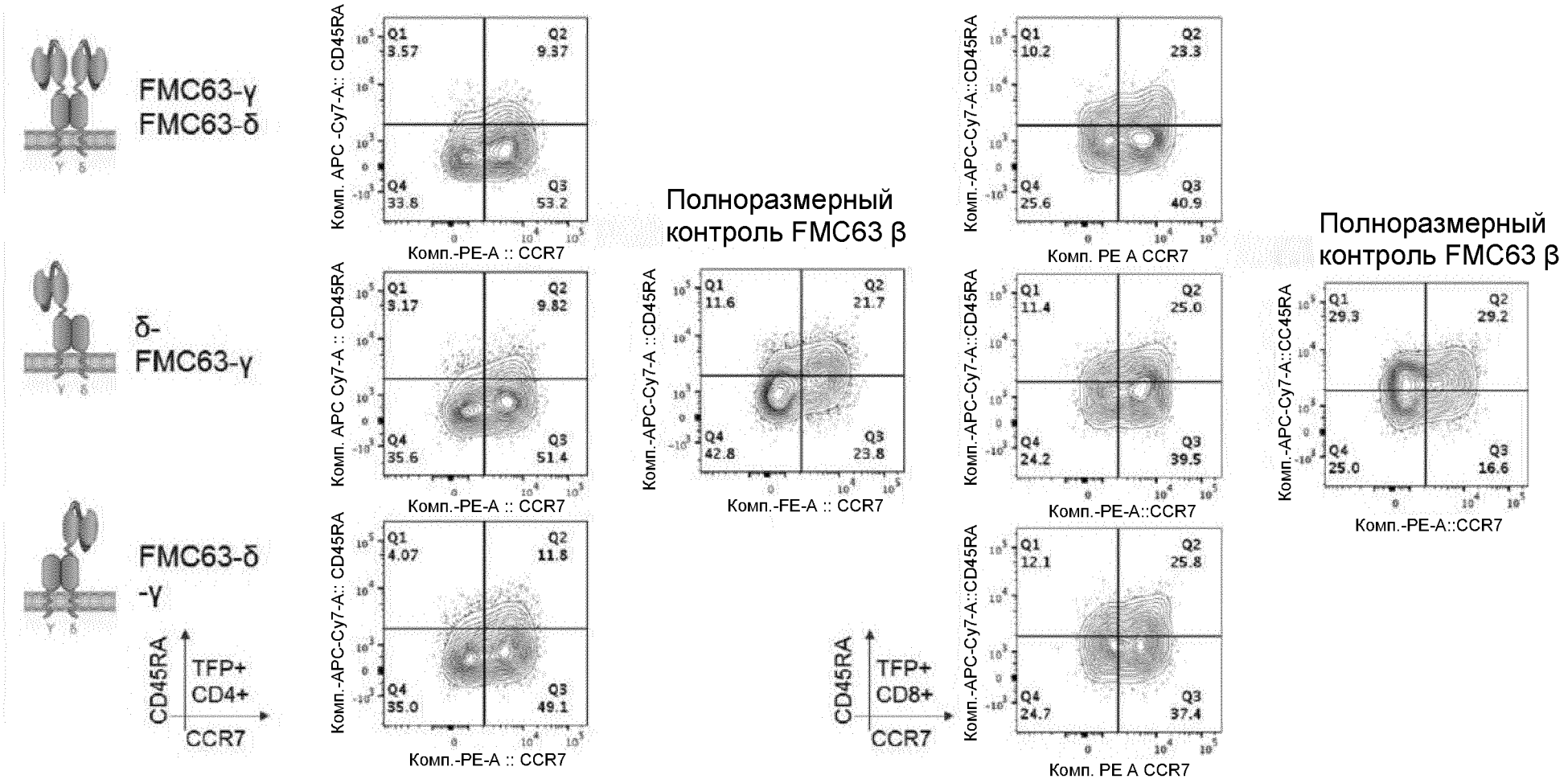



FMC63-γ
FMC63-δ
δ-
FMC63-γ
FMC63-δ
-γ
Повторность 1
Повторность 2
TRuC+
22.8
22.6
35.7
35.0
37.8
38.4
Комп.-Alexa Fluor 488 A :: CD 19
Комп.-Alexa Fluor 488-A CD19
Комп.-Alexa Fluor 488-A:: CD19
Комп.-Alexa Fluor 488-A :: CD19
SSC-A
CD19 FITC
Полноразмерный контроль FMC63 β
39.0
38.5
Нетрансдуцированный контроль
0.83
0.64
Комп.-Alexa Fluor 488-A :CD19

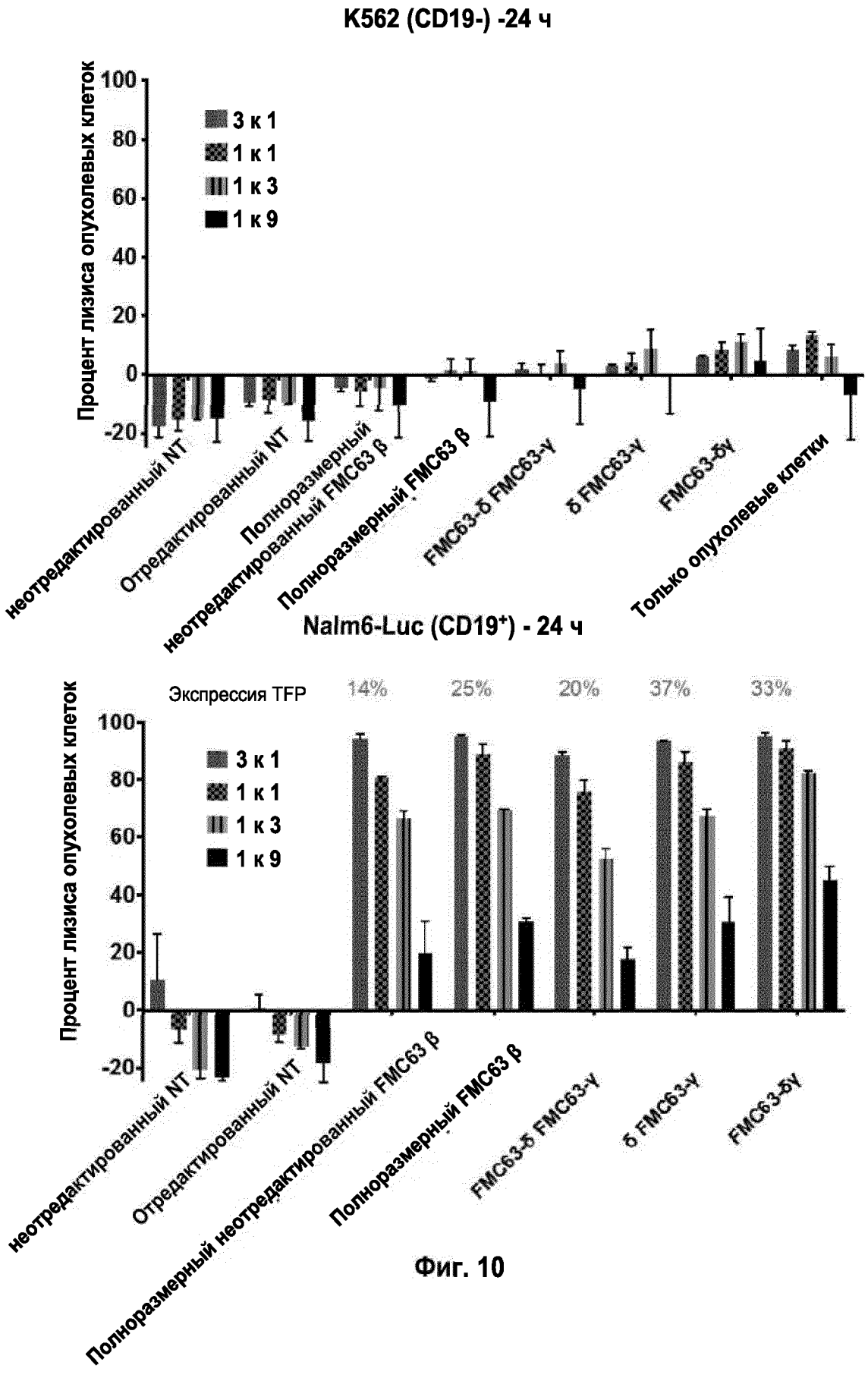
Фиг. 7


Повторность 1
Повторность 2
FMC63-γ
FMC63-δ
δ-
FMC63-γ
FMC63-δ
-γ
CD4
TFP+
CD8
TRuC+ CD4+
74.7
TRuC+ CD8+
24.0
TRuC+ CD4+
76.5
TRuC+ CD8+
22.2
TRuC+ CD4+
72.5
TRuC+ CD8+
26.2
TRuC+ CD4+
72.6
TRuC+ CD8+
26.1
TRuC+ CD4+
72.7
TRuC+ CD8+
26.0
TRuC+ CD4+
72.0
TRuC+ CD8+
26.8
Комп.-BV421-A
Комп.-BV605-A
Полноразмерный контроль FMC63 β
TRuC+ CD4+
63.9
TRuC+ CD8+
33.9

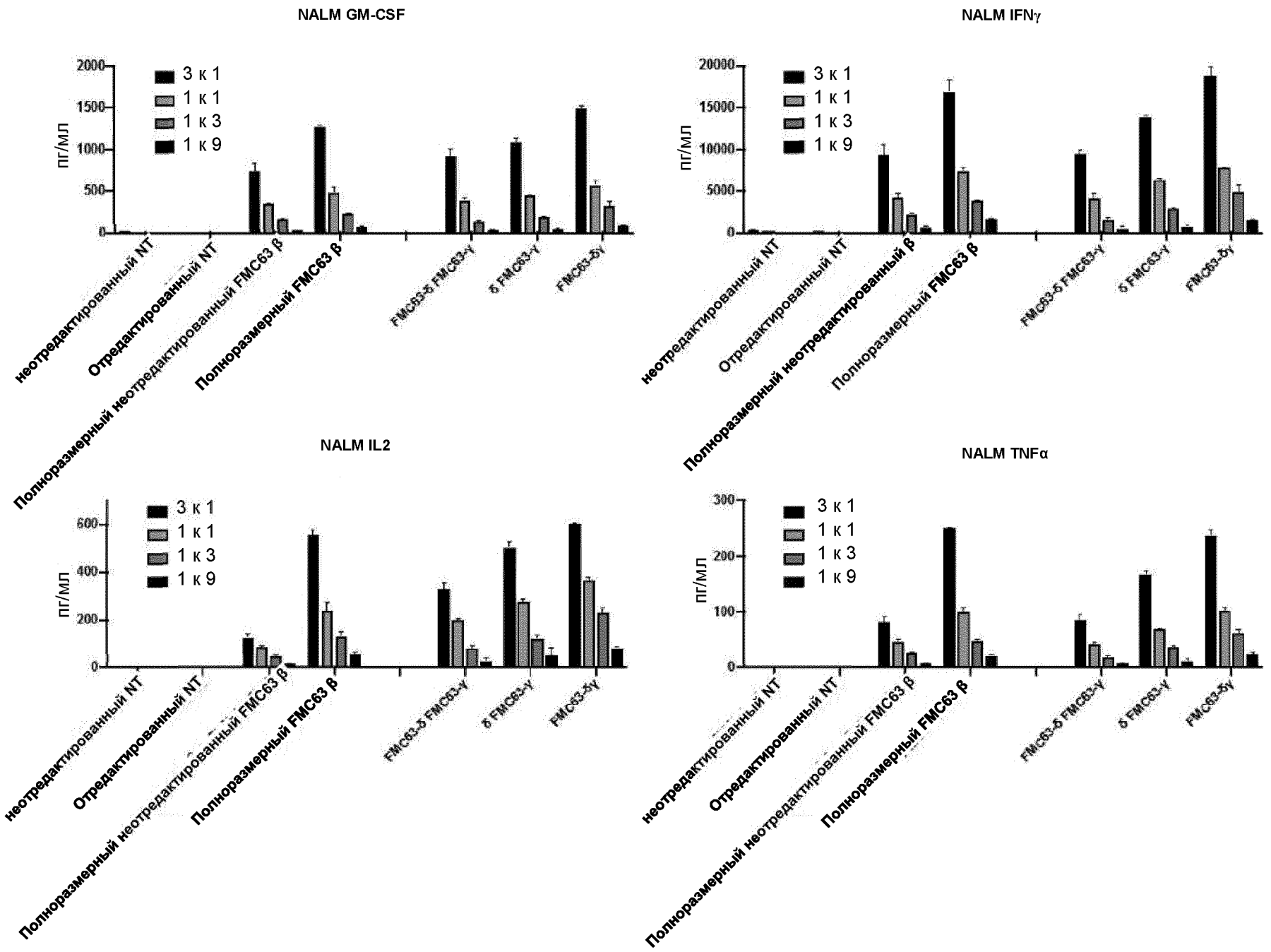
Фиг. 8


FMC63-γ
FMC63-δ
δ-
FMC63-γ
FMC63-δ
-γ
CD45RA
TFP+
CD4+
CCR7
Комп. APC -Cy7-A:: CD45RA
Комп.-PE-A :: CCR7
Q1 3.57
Q2 9.37
Q4 33.8
Q3 53.2
Комп. APC Cy7-A :: CD45RA
Q1 3.17
Q2 9.82
Q4 35.6
Q3 51.4
Комп.-APC-Cy7-A:: CD45RA
Q1 4.07
Q2 11.8
Q4 35.0
Q3 49.1
Полноразмерный контроль FMC63 β
Комп.-APC-Cy7-A ::CD45RA
Комп.-FE-A :: CCR7
Q1 11.6
Q2 21.7
Q4 42.8
Q3 23.8
CD45RA
TFP+
CD8+
CCR7
Комп.-APC-Cy7-A::CD45RA
Комп. PE A CCR7
Q1 10.2
Q2 23.3
Q4 25.6
Q3 40.9
Комп.-APC-Cy7-A::CD45RA
Комп.-PE-A::CCR7
Q1 11.4
Q2 25.0
Q4 24.2
Q3 39.5
Комп.-APC-Cy7-A::CD45RA
Комп. PE A CCR7
Q1 12.1
Q2 25.8
Q4 24.7
Q3 37.4
Полноразмерный контроль FMC63 β
Комп.-APC-Cy7-A::CC45RA
Комп.-PE-A::CCR7
Q1 29.3
Q2 29.2
Q4 25.0
Q3 16.6

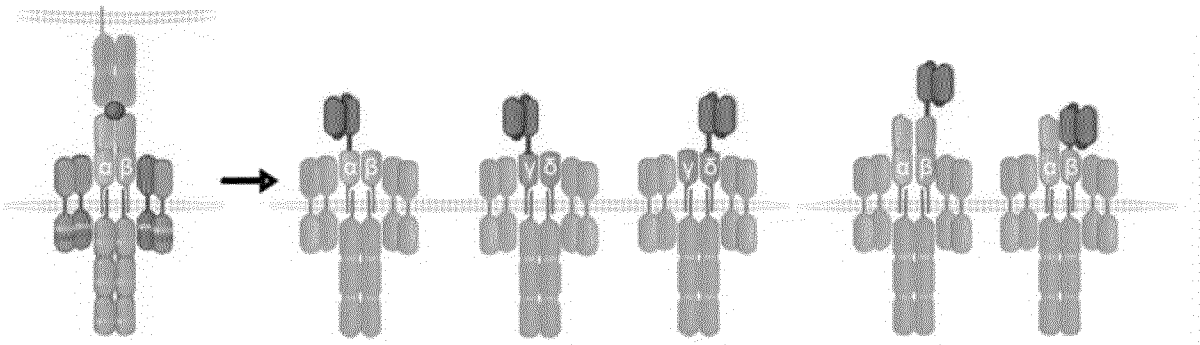
Фиг. 9


K562 (CD19-) -24 ч
Процент лизиса опухолевых клеток
100
80
60
40
20
0
-20
3 к 1
1 к 1
1 к 3
1 к 9
неотредактированный NT
Отредактированный NT
Полноразмерный неотредактированный FMC63 β
Полноразмерный FMC63 β
FMC63-δ FMC63-γ
δ FMC63-γ
FMC63-δγ
Только опухолевые клетки
Nalm6-Luc (CD19+) - 24 ч
Экспрессия TFP
14%
25%
20%
37%
33%
Процент лизиса опухолевых клеток
100
80
60
40
20
0
-20
3 к 1
1 к 1
1 к 3
1 к 9
неотредактированный NT
Отредактированный NT
Полноразмерный неотредактированный FMC63 β
Полноразмерный FMC63 β
FMC63-δ FMC63-γ
δ FMC63-γ
FMC63-δγ

Фиг. 10

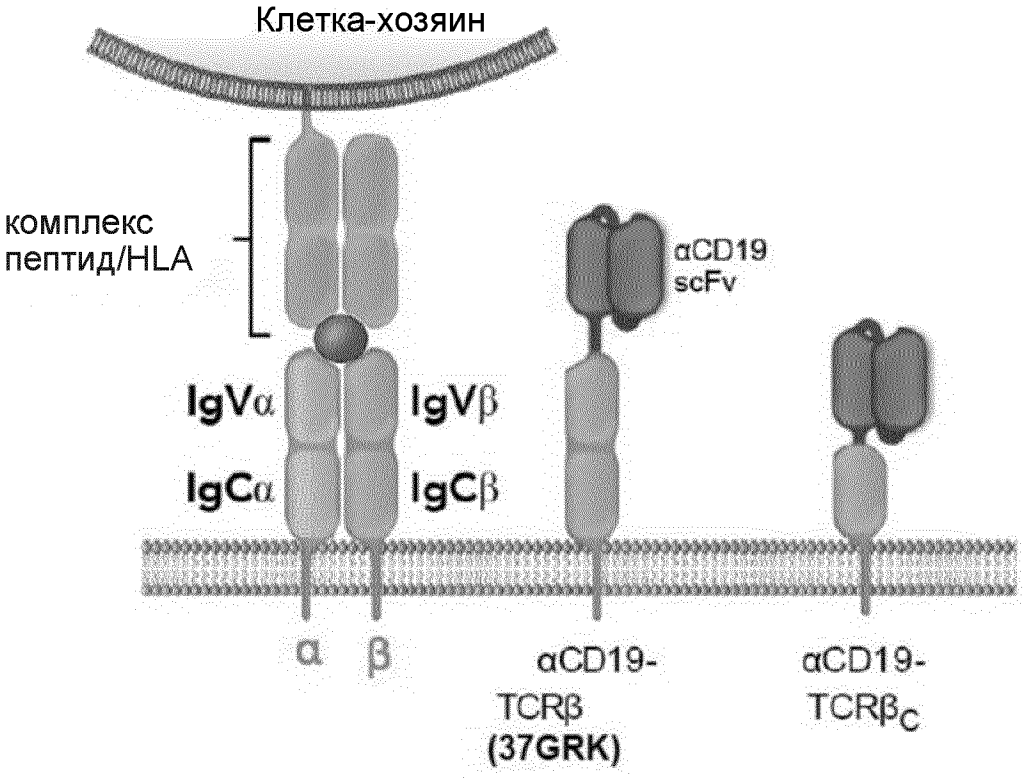

NALM GM-CSF
NALM IFNγ
NALM IL2
NALM TNFα
пг/мл
3 к 1
1 к 1
1 к 3
1 к 9
неотредактированный NT
Отредактированный NT
Полноразмерный неотредактированный FMC63 β
Полноразмерный FMC63 β
FMC63-δ FMC63-γ
δ FMC63-γ
FMC63-δγ

Фиг. 11

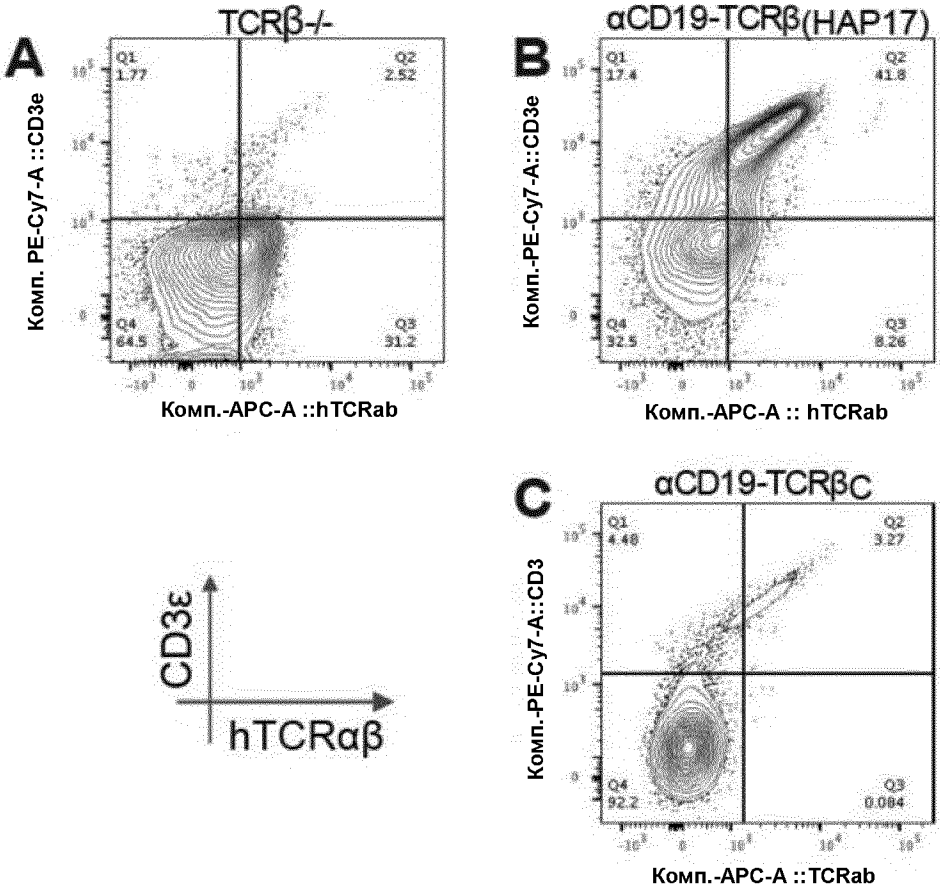


TCR KO	$TRA^{-/-}$	$TRA^{-/-}$	$TRA^{-/-}$	$TRB^{-/-}$	$TRB^{-/-}$
Трансген	αCD19-[mm]α_C/β_C	αCD19-γ_C/δ_C	γ_C/αCD19-δ_C	αCD19-$TCR\beta_{(37GRK)}$	αCD19-$TCR\beta_C$
Восстановление TCR	Да	Да	Да	Да	Нет

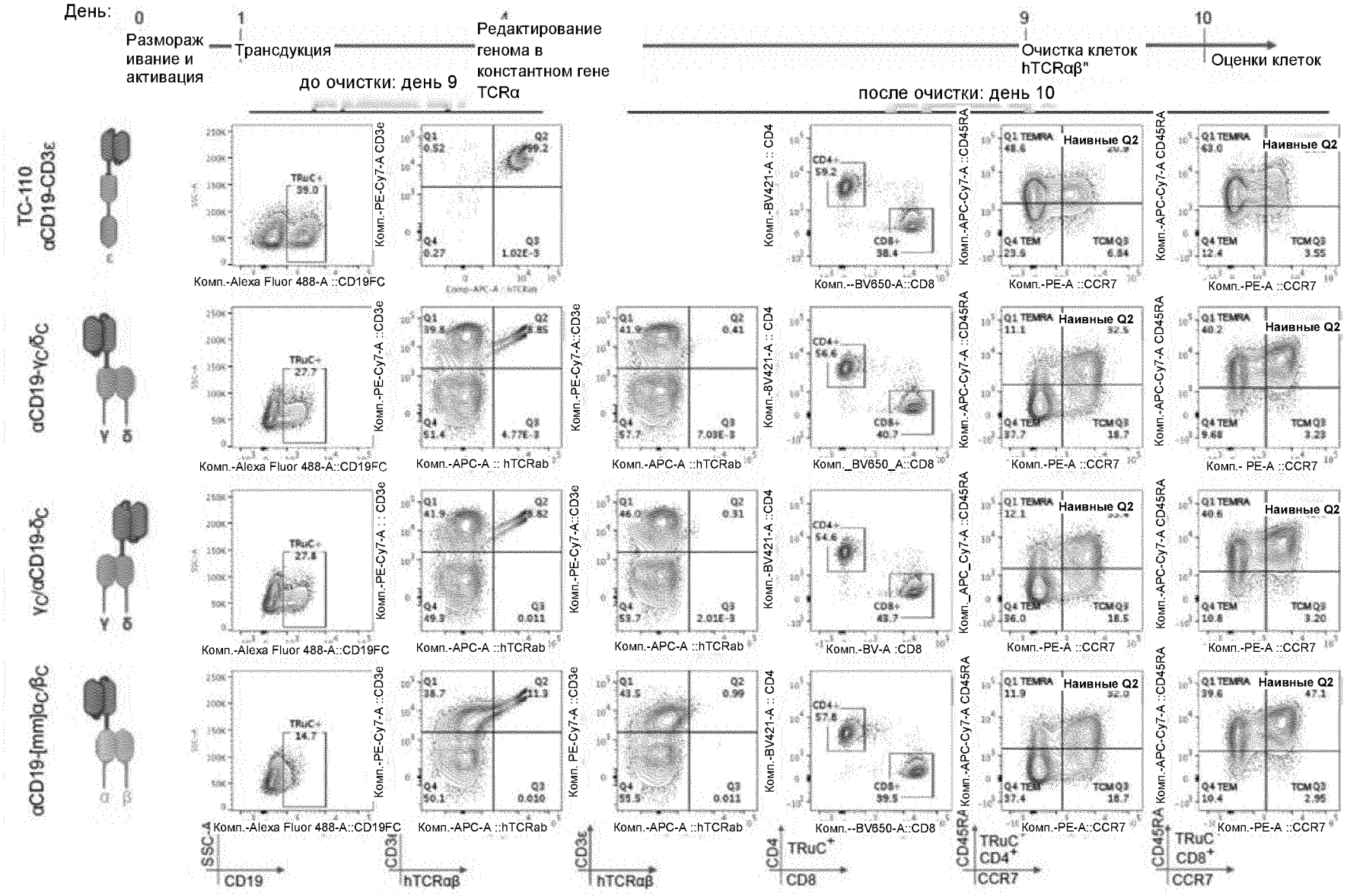
Фиг. 12


Клетка-хозяин
комплекс
пептид/HLA
αCD19
scFv
IgVα
IgVβ
IgCα
IgCβ
α
β
αCD19-
TCRβ
(37GRK)
αCD19-
TCRβC

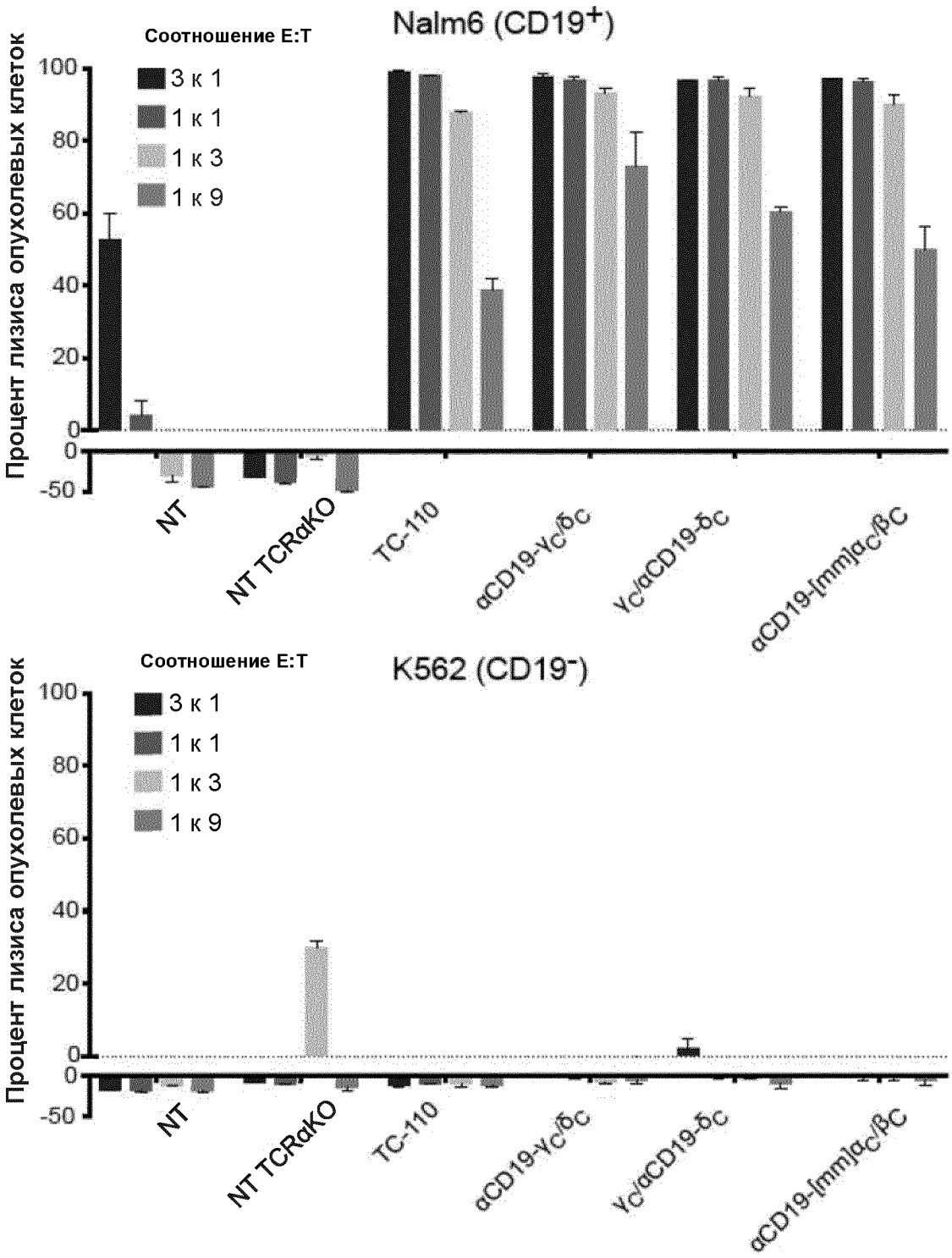
Фиг. 13A


A
TCRβ-/-
Q1
1.77
Q2
2.52
Q4
64.5
Q3
31.2
Комп. PE-Cy7-A ::CD3e
Комп.-APC-A ::hTCRab
B
αCD19-TCRβ(HAP17)
Q1
17.4
Q2
41.8
Q4
32.5
Q3
8.26
Комп.-PE-Cy7-A::CD3e
Комп.-APC-A :: hTCRab
CD3ε
hTCRαβ
C
αCD19-TCRβC
Q1
4.48
Q2
3.27
Q4
92.2
Q3
0.084
Комп.-PE-Cy7-A::CD3
Комп.-APC-A ::TCRab

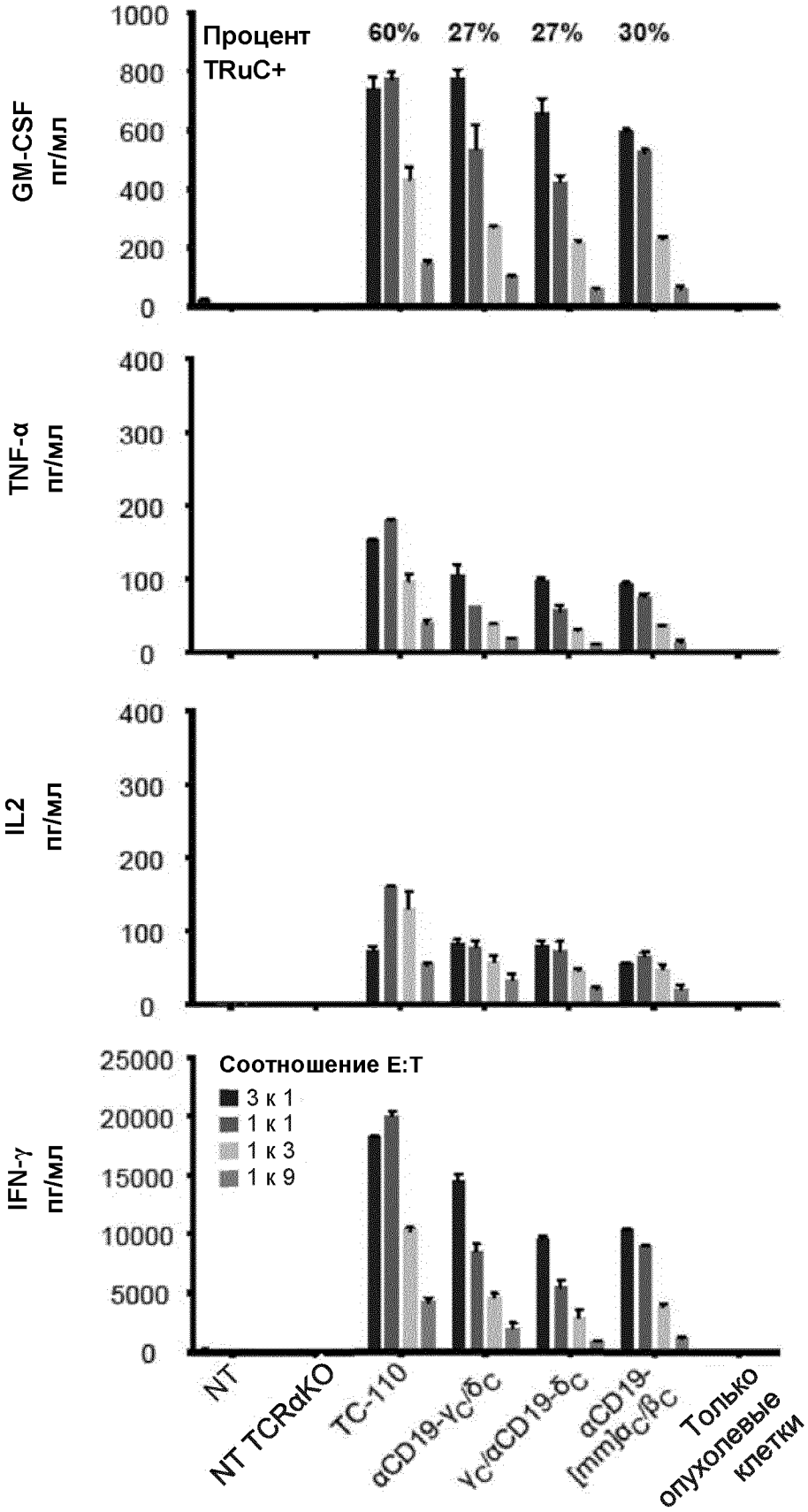
Фиг. 13B


День:
0
Размораживание и активация
1
Трансдукция
Редактирование генома в константном гене TCRα
9
Очистка клеток hTCRαβ"
10
Оценки клеток
до очистки: день 9
после очистки: день 10
TC-110 αCD19-CD3ε
αCD19-γc/δc
γc/αCD19-δc
αCD19-[mm]αc/βc
Комп.-Alexa Fluor 488-A ::CD19FC
Комп.-PE-Cy7-A CD3e
Комп.-APC-A :: hTCRab
Комп.-BV421-A :: CD4
Комп.--BV650-A::CD8
Комп.-APC-Cy7-A ::CD45RA
Комп.-PE-A ::CCR7
SSC-A
CD19
CD3ε
hTCRαβ
CD4
CD8
TRuC+ CD4+ CCR7
TRuC+ CD8+ CCR7

Фиг. 14

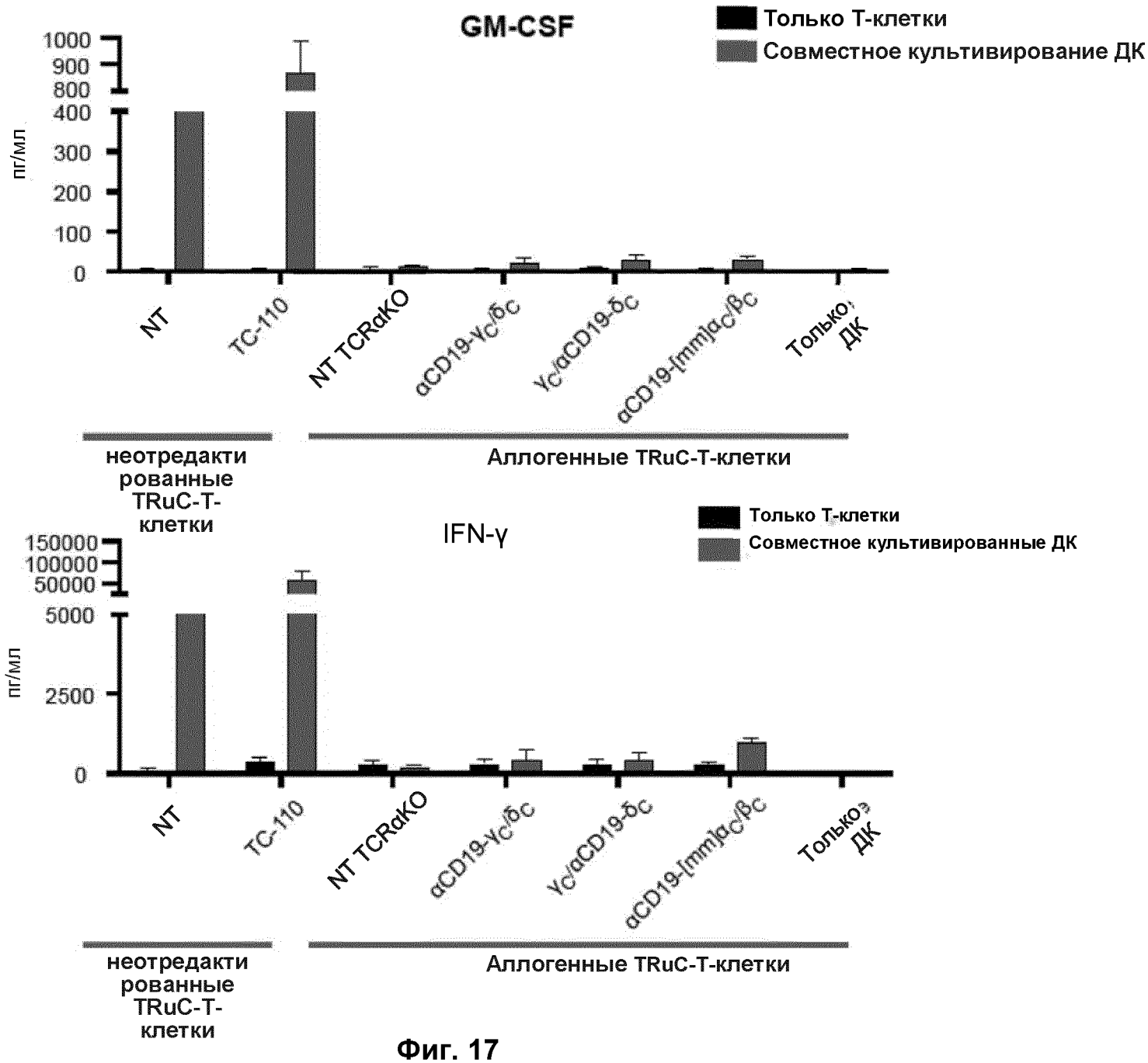

Nalm6 (CD19+)
Соотношение E:T
3 к 1
1 к 1
1 к 3
1 к 9
Процент лизиса опухолевых клеток
100
80
60
40
20
0
0
-50
NT
NT TCRαKO
TC-110
αCD19-γc/δc
γc/αCD19-δc
αCD19-[mm]αc/βc
K562 (CD19-)
Соотношение E:T
3 к 1
1 к 1
1 к 3
1 к 9
Процент лизиса опухолевых клеток
100
80
60
40
20
0
0
-50
NT
NT TCRαKO
TC-110
αCD19-γc/δc
γc/αCD19-δc
αCD19-[mm]αc/βc

Фиг. 15

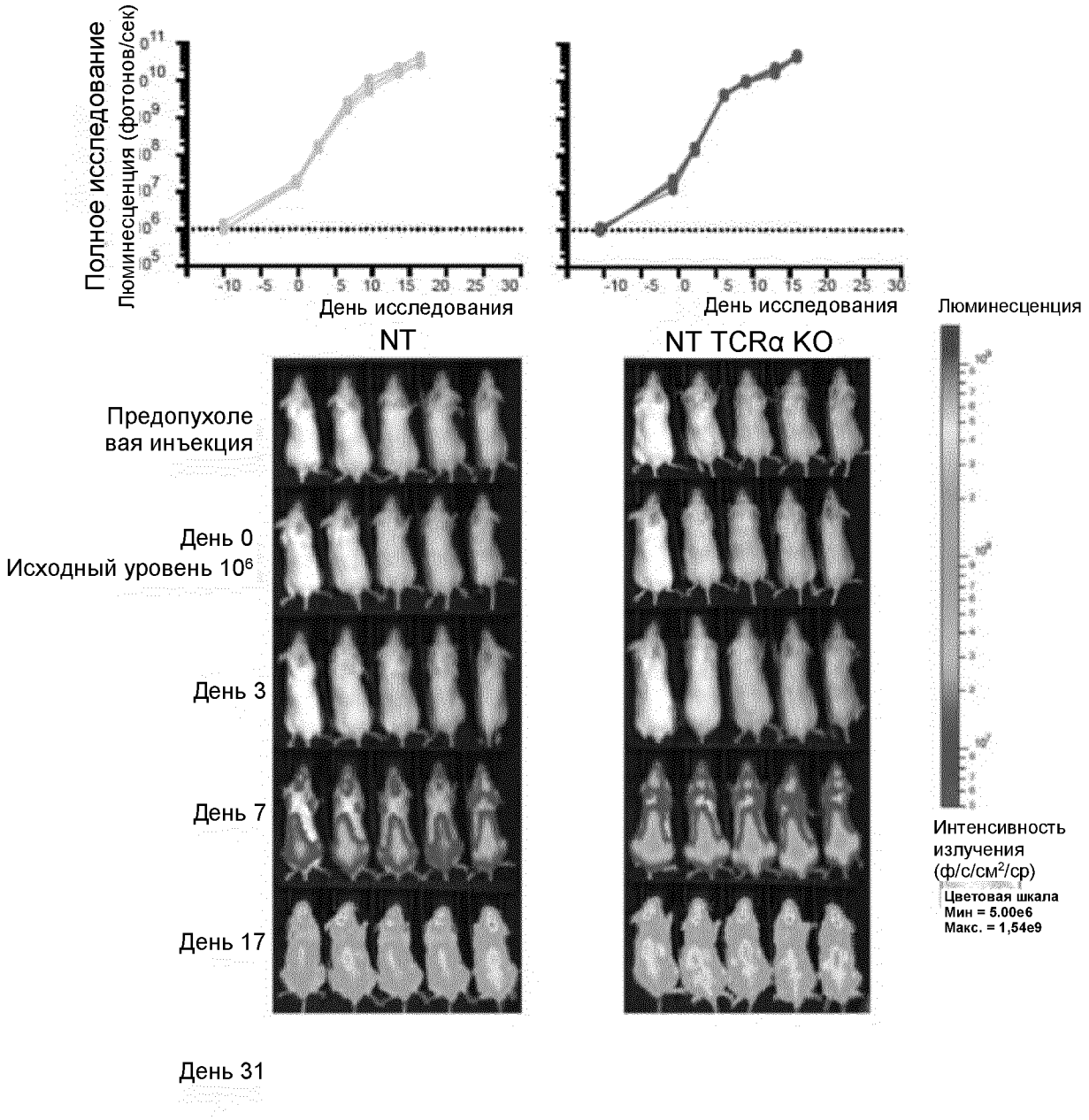

GM-CSF пг/мл
TNF-α пг/мл
IL2 пг/мл
IFN-γ пг/мл
Процент TRuC+
60%
27%
27%
30%
Соотношение E:T
3 к 1
1 к 1
1 к 3
1 к 9
NT
NT TCRαKO
TC-110
αCD19-γc/δc
γc/αCD19-δc
αCD19-[nm]αc/βc
Только опухолевые клетки

Фиг. 16

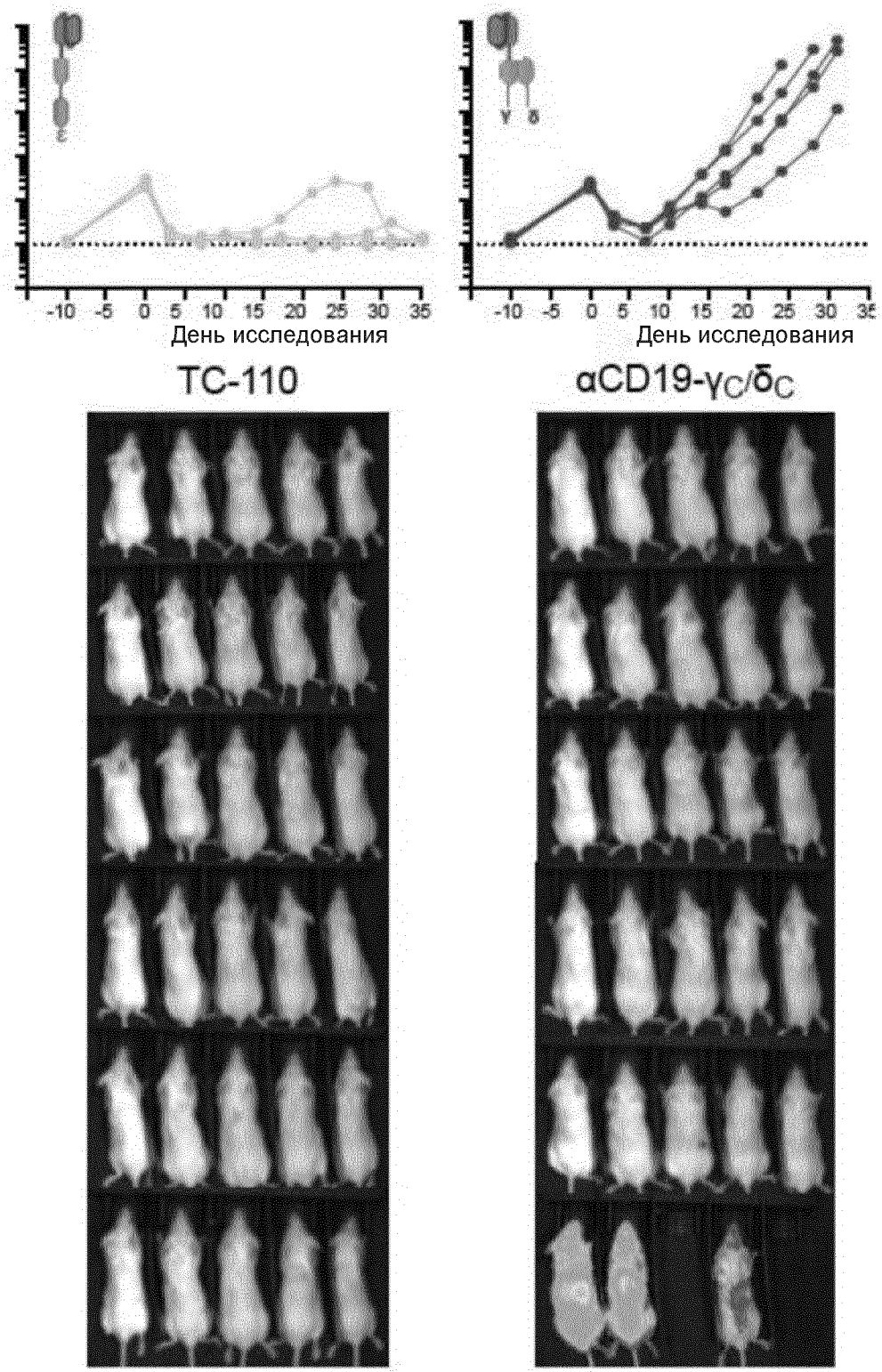
Смешанная лейкоцитарная реакция (MLR): Клетки TRuC-T, совместно культивированные с несовпадающими по HLA дендритными клетками, полученными *in vitro*



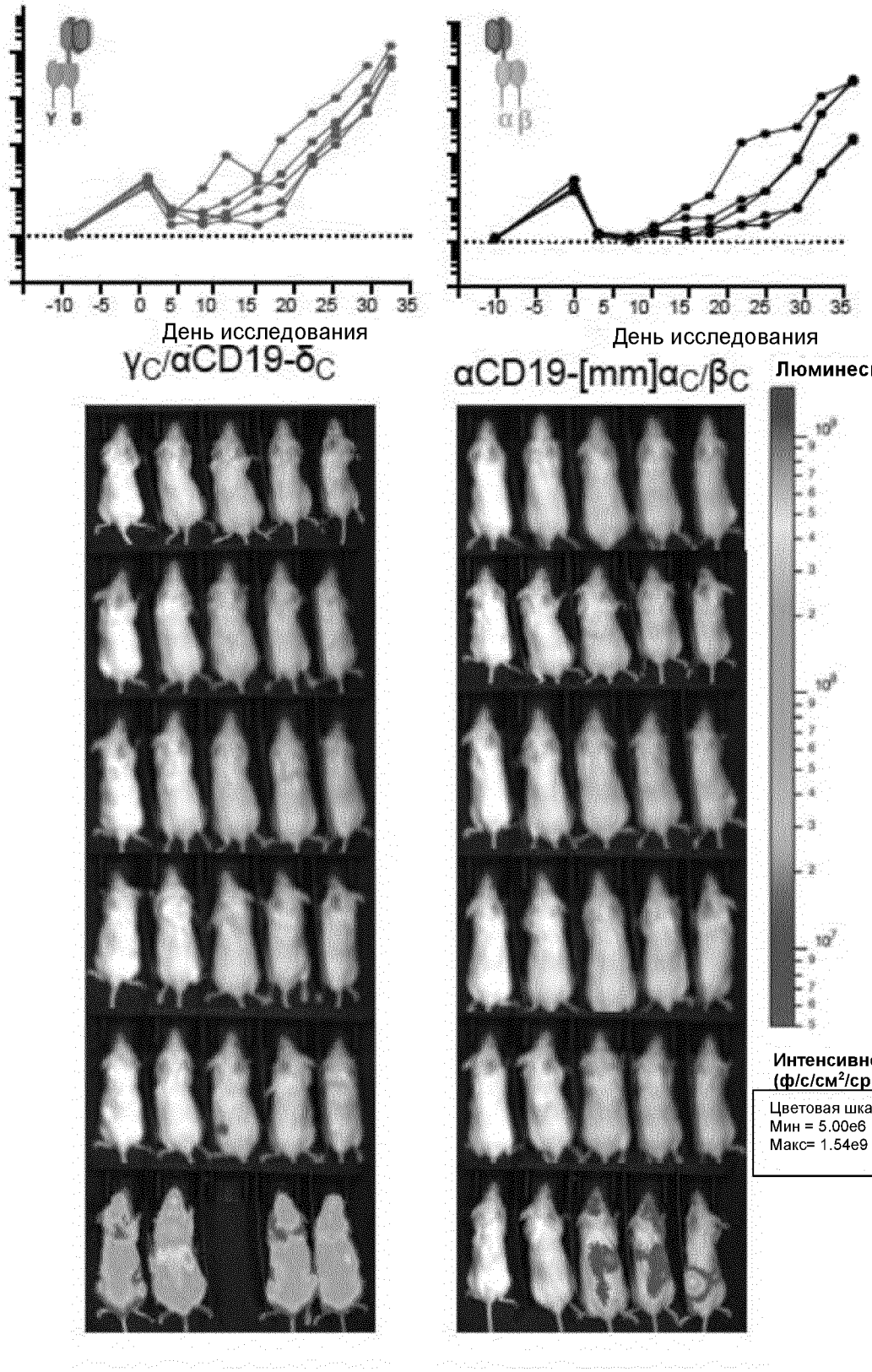
Фиг. 17


Полное исследование
Люминесценция (фотонов/сек)
День исследования
День исследования
NT
NT TCRα KO
Люминесценция
Предопухолевая инъекция
День 0
Исходный уровень 10^6
День 3
День 7
День 17
День 31
Интенсивность излучения (ф/с/см²/ср)
Цветовая шкала
Мин = 5.00e6
Макс. = 1,54e9

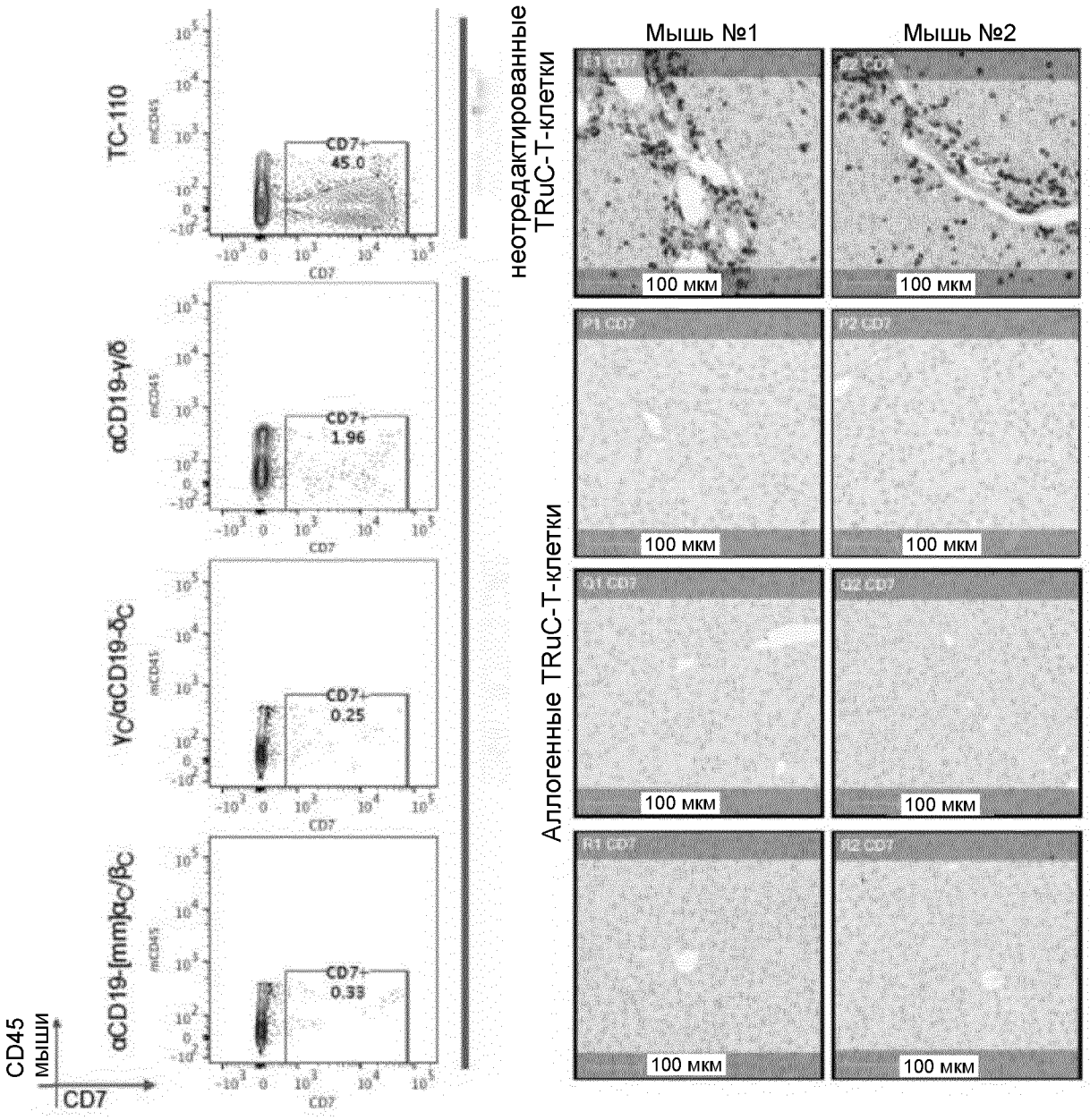
Фиг. 18A


ε
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35
День исследования
γ δ
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35
День исследования
TC-110
αCD19-γC/δC

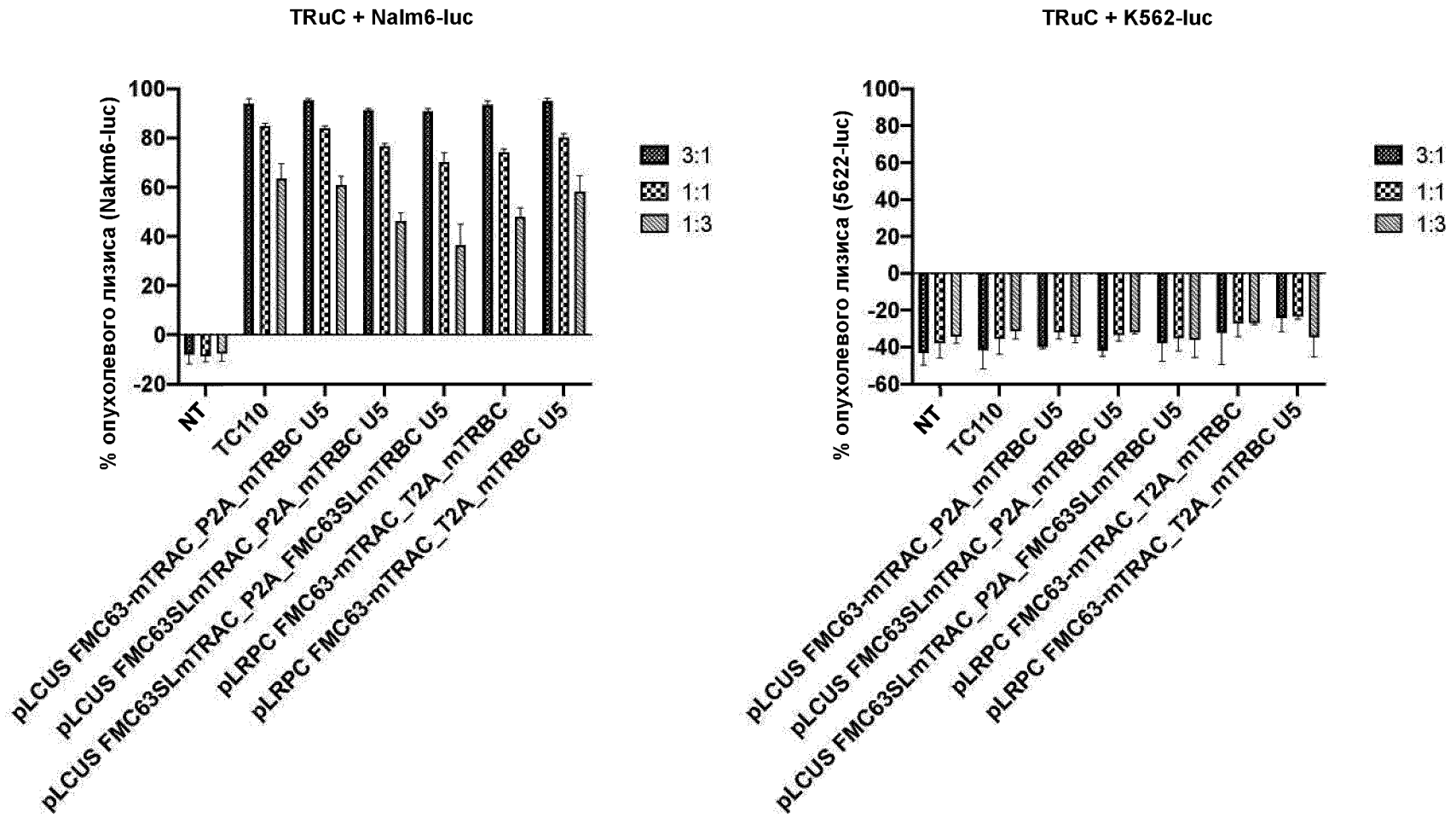
Фиг. 18B


γ δ
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35
День исследования
αβ
-10 -5 0 5 10 15 20 25 30 35
День исследования
γC/αCD19-δC
αCD19-[mm]αC/βC
Люминесценция
Интенсивность излучения (ф/с/см²/ср)
Цветовая шкала
Мин = 5.00e6
Макс= 1.54e9

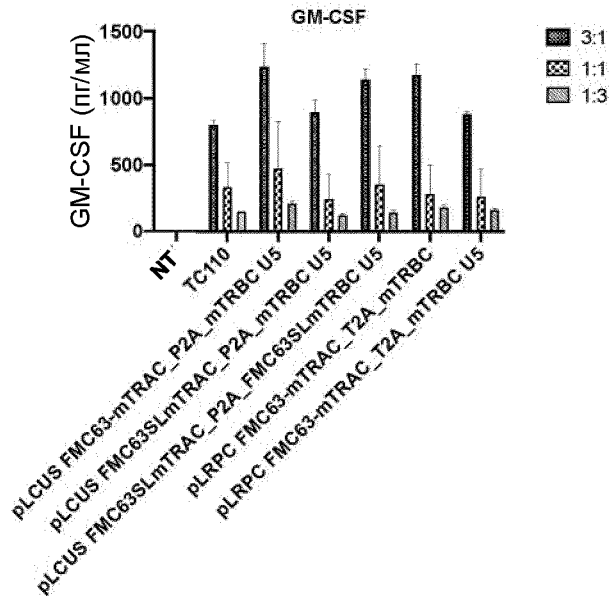
Фиг. 18C

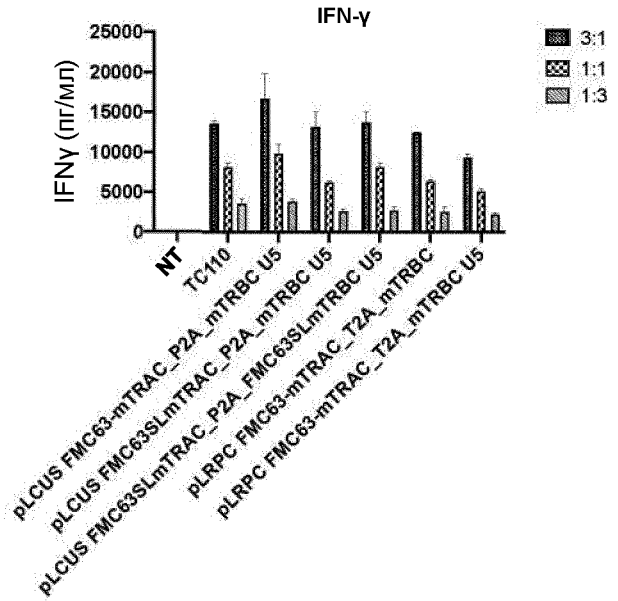

TC-110
CD7+
45.0
αCD19-γ/δ
CD7+
1.96
γC/αCD19-δC
CD7+
0.25
αCD19-[mm]αC/βC
CD7+
0.33
CD45
мыши
CD7
Мышь №1
Мышь №2
неотредактированные
TRuC-T-клетки
Аллогенные TRuC-T-клетки
100 мкм

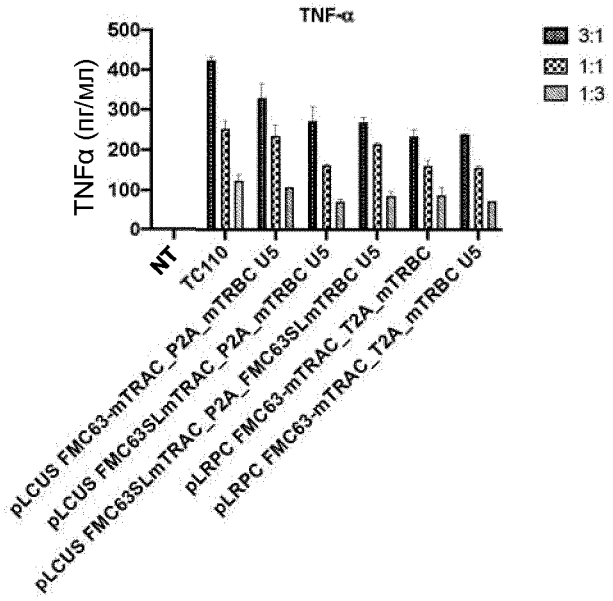
Фиг. 19

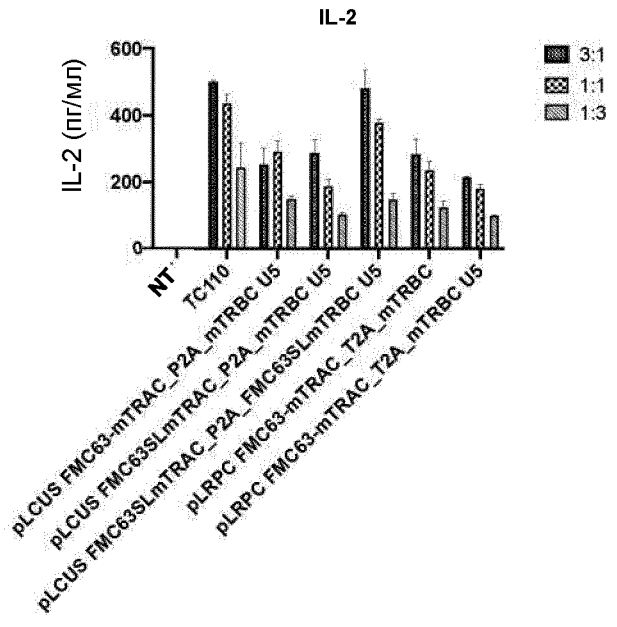

TRuC + Nalm6-luc
% опухолевого лизиса (Nakm6-luc)
100
80
60
40
20
0
-20
3:1
1:1
1:3
NT
TC110
pLCUS FMC63-mTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC U5
TRuC + K562-luc
% опухолевого лизиса (5622-luc)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
3:1
1:1
1:3
NT
TC110
pLCUS FMC63-mTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC U5

Фиг. 20

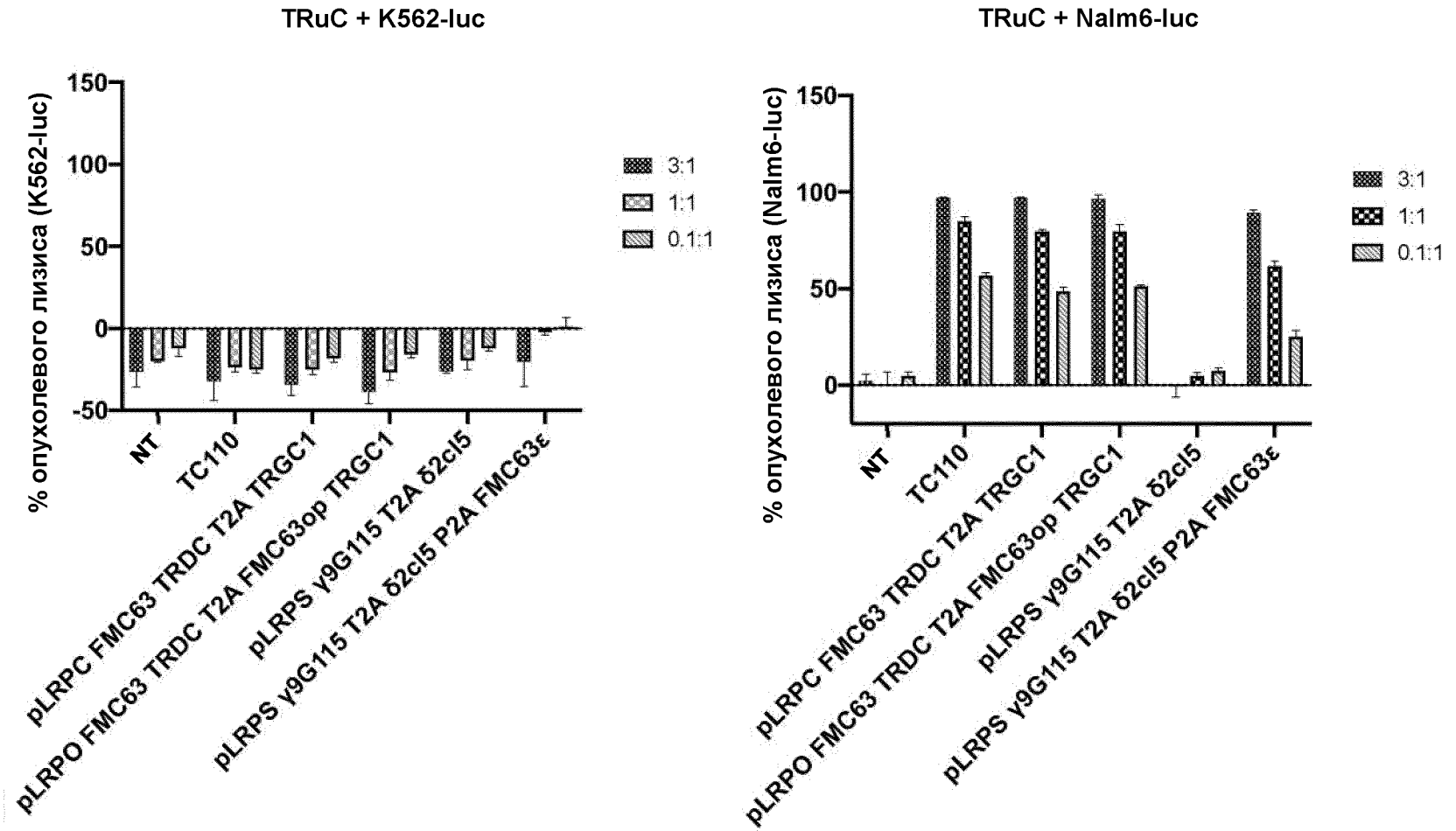

GM-CSF
GM-CSF (пг/мл)
1500
1000
500
0
3:1
1:1
1:3
NT
TC110
pLCUS FMC63-mTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC U5


IFN-γ
IFNγ (пг/мл)
25000
20000
15000
10000
5000
0
3:1
1:1
1:3
NT
TC110
pLCUS FMC63-mTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC U5

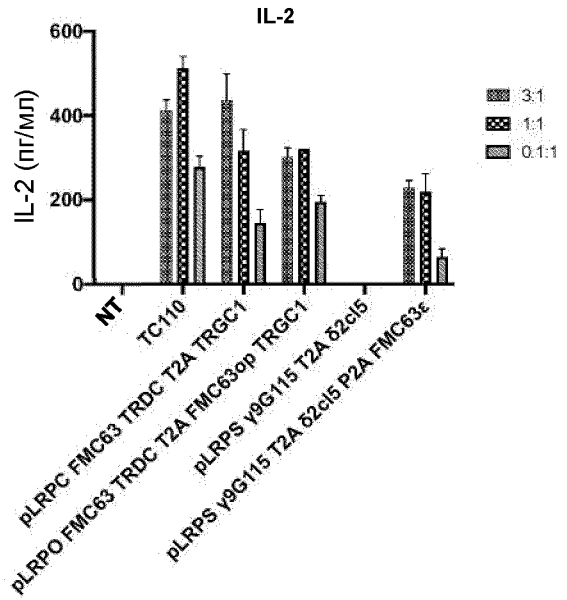

TNF-α
TNFα (пг/мл)
500
400
300
200
100
0
3:1
1:1
1:3
NT
TC110
pLCUS FMC63-mTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC U5

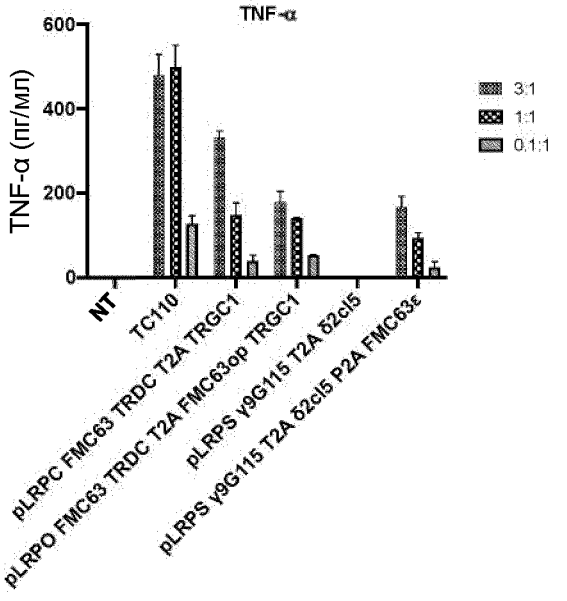

IL-2
IL-2 (пг/мл)
600
400
200
0
3:1
1:1
1:3
NT
TC110
pLCUS FMC63-mTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_mTRBC U5
pLCUS FMC63SLmTRAC_P2A_FMC63SLmTRBC U5
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC
pLRPC FMC63-mTRAC_T2A_mTRBC U5

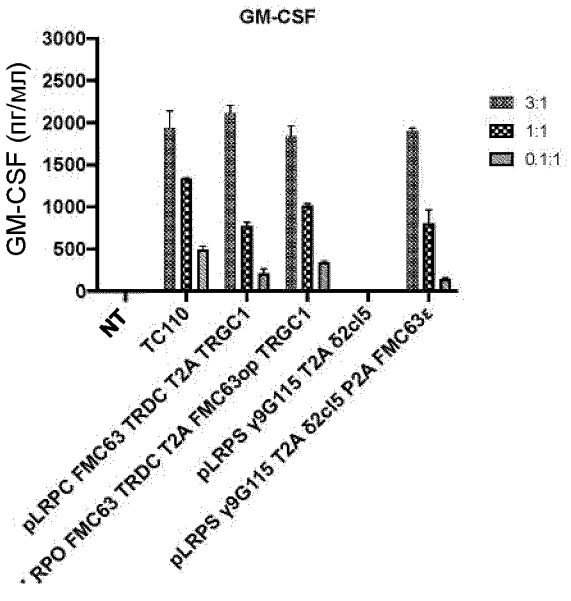
Фиг. 21

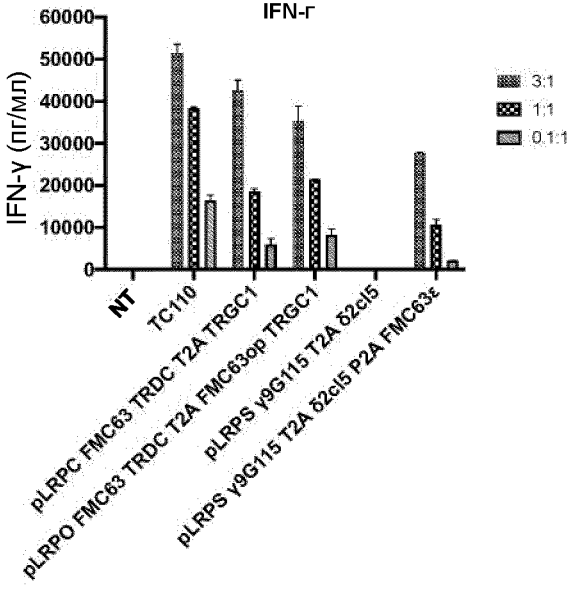

TRuC + K562-luc
% опухолевого лизиса (K562-luc)
150
100
50
0
-50
3:1
1:1
0.1:1
NT
TC110
pLRPC FMC63 TRDC T2A TRGC1
pLRPO FMC63 TRDC T2A FMC63op TRGC1
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε
TRuC + Nalm6-luc
% опухолевого лизиса (Nalm6-luc)
150
100
50
0
3:1
1:1
0.1:1
NT
TC110
pLRPC FMC63 TRDC T2A TRGC1
pLRPO FMC63 TRDC T2A FMC63op TRGC1
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε

Фиг. 22


IL-2
IL-2 (пг/мл)
600
400
200
0
3:1
1:1
0.1:1
NT
TC110
pLRPC FMC63 TRDC T2A TRGC1
pLRPO FMC63 TRDC T2A FMC63op TRGC1
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε


TNF-α
TNF-α (пг/мл)
600
400
200
0
3:1
1:1
0.1:1
NT
TC110
pLRPC FMC63 TRDC T2A TRGC1
pLRPO FMC63 TRDC T2A FMC63op TRGC1
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε


GM-CSF
GM-CSF (пг/мл)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
3:1
1:1
0.1:1
NT
TC110
pLRPC FMC63 TRDC T2A TRGC1
pLRPO FMC63 TRDC T2A FMC63op TRGC1
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε


IFN-γ
IFN-γ (пг/мл)
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
3:1
1:1
0.1:1
NT
TC110
pLRPC FMC63 TRDC T2A TRGC1
pLRPO FMC63 TRDC T2A FMC63op TRGC1
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5
pLRPS γ9G115 T2A δ2cl5 P2A FMC63ε

Фиг. 23