



(21) 申请号 201880021788.0	(51) Int.Cl.
(22) 申请日 2018.01.30	C12N 7/01 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 110741081 A	C12N 15/34 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.01.31	A61K 35/761 (2015.01)
(30) 优先权数据 62/452,075 2017.01.30 US	A61P 35/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2019.09.26	A61P 35/02 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2018/016025 2018.01.30	(56) 对比文件
(87) PCT国际申请的公布数据 W02018/140970 EN 2018.08.02	CN 102325887 A, 2012.01.18
(73) 专利权人 埃皮辛特瑞柯斯公司 地址 美国加利福尼亚州	US 2011318311 A1, 2011.12.29
(72) 发明人 托尼·R·雷德 布莱恩·T·奥兰斯基 法拉·海德兰 克里斯托弗·拉森	Shapiro, R., Gao, W., Tzeng, E., Robbins, P.D., Timoty, B.R. and Gamb. Adenoviral expression vector Ad- hiNOS.《Genbank》.2001, 1-8.
(74) 专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330	Shapiro, R.等. Adenoviral expression vector Ad-hiNOS.《Genbank》.2001, 2.
专利代理师 杨剑	Timothy F. Osborne 等. The TATA homology and the mRNA 5' untranslated sequence are not required for expression of essential adenovirus E1A functions. Cell. 1982, 第29卷第139-148页, 特 别是摘要.
	审查员 许文彦
	权利要求书3页 说明书24页 序列表81页 附图16页

(54) 发明名称  
肿瘤选择性TATA盒和CAAT盒突变体

(57) 摘要  
本发明提供了例如一种重组病毒,其包含与基因可操作地连接的(i)修饰的基于TATA盒的启动子和/或(ii)修饰的基于CAAT盒的启动子,其中所述修饰的基于TATA盒的启动子和/或修饰的基于CAAT盒的启动子缺少具功能性TATA盒和/或CAAT盒,并允许所述基因在过度增殖性细胞中选择性表达。所述重组病毒可用于治疗细胞增殖性疾病和障碍,包括某些形式的癌症。

1. 一种重组腺病毒,其包含与基因可操作地连接的修饰的基于TATA盒和/或CAAT盒的启动子,其中所述修饰的基于TATA盒和/或CAAT盒的启动子缺少功能性TATA盒和/或CAAT盒并允许所述基因在癌细胞中选择性表达,其中所述修饰的基于TATA盒和/或CAAT盒的启动子是E1a启动子,其中包含在所述修饰的基于TATA盒和/或CAAT盒的启动子中的修饰不包含单独的功能性启动子序列的添加或替换,并且还包含编码治疗性转基因的核苷酸序列,其中所述重组腺病毒选择性地地在癌细胞中复制,并且其中所述修饰如下任一所示:

(i) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的353至552位核苷酸的200个核苷酸的缺失;

(ii) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的468至475位核苷酸的8个核苷酸的缺失;

(iii) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的423至431位核苷酸的9个核苷酸的缺失;

(iv) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的423至431位核苷酸的9个核苷酸的缺失以及468至475位核苷酸的8个核苷酸的缺失;

(v) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的423至431位核苷酸的9个核苷酸的缺失以及472至475位核苷酸的4个核苷酸的缺失;以及

(vi) 对应于如SEQ ID NO:24所示的Ad35基因组的477至487位核苷酸的缺失。

2. 如权利要求1所述的重组腺病毒,其中所述重组腺病毒选自5型腺病毒和35型腺病毒。

3. 如权利要求1所述的重组腺病毒,其中所述腺病毒是5型腺病毒。

4. 如权利要求3所述的重组腺病毒,其中所述重组腺病毒选择性地地在癌细胞中表达E1a和/或E1b。

5. 如权利要求1所述的重组腺病毒,其中所述修饰包含整个TATA盒的缺失。

6. 如权利要求1所述的重组腺病毒,其中所述修饰包含整个CAAT盒的缺失。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述治疗性转基因编码治疗性多肽,所述治疗性多肽选自癌蛋白、肿瘤抑制多肽、酶、细胞因子、免疫调节多肽、抗体、裂解肽、疫苗抗原、补充体细胞中的遗传缺陷的多肽和催化导致细胞死亡的过程的多肽。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述治疗性转基因编码治疗性多肽,所述治疗性多肽选自凋亡剂、抗体、CTL应答肽、细胞因子、细胞裂解剂、细胞毒性剂、酶、在肿瘤细胞表面表达以引发免疫应答的异源抗原、免疫刺激或免疫调节剂、裂解肽、癌蛋白、催化导致细胞死亡的过程的多肽、补充体细胞中的遗传缺陷的多肽、肿瘤抑制蛋白、疫苗抗原及其任何组合。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述治疗性转基因编码治疗性多肽,所述治疗性多肽是干扰素。

10. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述治疗性转基因编码治疗性多肽,所述治疗性多肽选自抗PD-1抗体重链或轻链、抗PD-L1抗体重链或轻链、BORIS/CTCFL、CD19、CD20、CD80、CD86、CD137L、CD154、DKK1/Wnt、ICAM-1、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-17、IL-23、IL-23A/p19、干扰素- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta$  trap、FGF、IL-24、IL-27、IL-35、MAGE、NY-ESO-1、p53和胸苷激酶。

11. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述治疗性转基因编码TGF- $\beta$  trap。

12. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述治疗性转基因编码选自反义RNA和核酶的治疗性核酸。

13. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述腺病毒包含E1b-19K和E1b-55K起始位点,并且其中编码所述治疗性转基因的核苷酸序列被插入到所述E1b-19K的起始位点与E1b-55K的起始位点之间。

14. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述重组腺病毒选择性地在癌细胞中具有细胞裂解活性。

15. 如权利要求1-6中任一项所述的重组腺病毒,其中所述重组腺病毒选择性地在癌细胞中表达所述治疗性转基因。

16. 如权利要求15所述的重组腺病毒,其中所述癌细胞选自膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、胃肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、头颈癌、血液癌症、肾癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌癌症、前列腺癌、肉瘤、皮肤癌和睾丸癌细胞。

17. 如权利要求15所述的重组腺病毒,其中所述癌细胞是甲状腺癌细胞。

18. 如权利要求15所述的重组腺病毒,其中所述癌细胞是人类儿童的癌细胞。

19. 如权利要求15所述的重组腺病毒,其中所述癌细胞是上皮癌细胞。

20. 如权利要求15所述的重组腺病毒,其中所述癌细胞选自胃癌细胞、肺癌细胞、结肠癌细胞和胰腺癌细胞。

21. 一种药物组合物,其包含权利要求1-20中任一项所述的重组腺病毒和至少一种可药用载体或稀释剂。

22. 一种非诊断治疗目的的在靶细胞中表达治疗性转基因的方法,所述方法包括将所述细胞暴露于有效量的权利要求1-20中任一项所述的重组腺病毒,以表达所述治疗性转基因。

23. 一种非诊断治疗目的的抑制肿瘤细胞的增殖的方法,所述方法包括将所述细胞暴露于有效量的权利要求1-20中任一项所述的重组腺病毒,以抑制所述肿瘤细胞的增殖。

24. 权利要求1-20中任一项所述的重组腺病毒在制备用于在需要的受试者中抑制肿瘤生长的药物中的用途,其中包括向所述受试者施用有效量的所述重组腺病毒,以抑制所述肿瘤的增殖。

25. 权利要求1-20中任一项所述的重组腺病毒在制备用于在需要的受试者中治疗癌症的药物中的用途,其中包括向所述受试者施用有效量的所述重组腺病毒,以在所述受试者中治疗所述癌症。

26. 如权利要求25所述的用途,其中所述癌症选自头颈癌、乳腺癌、间皮瘤、肾细胞癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、脑癌、神经内分泌癌症和肉瘤。

27. 如权利要求25所述的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、胃肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、头颈癌、血液癌症、肾癌、肺癌、间皮瘤、神经内分泌癌症、前列腺癌、肉瘤、皮肤癌和睾丸癌。

28. 如权利要求25所述的用途,其中所述癌症是甲状腺癌。

29. 如权利要求25所述的用途,其中所述受试者是人类儿童。

30. 如权利要求25所述的用途,其中所述癌症是上皮癌。
31. 如权利要求25所述的用途,其中所述重组腺病毒与选自手术、放射、化疗、免疫疗法、激素疗法和病毒疗法的一种或多种疗法联合施用。
32. 如权利要求25所述的用途,其中所述重组腺病毒的有效量是 $10^2$ - $10^{15}$ 噬斑形成单位(pfu)。
33. 如权利要求25所述的用途,其中所述受试者是人类。
34. 如权利要求25所述的用途,其中进一步还包括在所述受试者中测量对抗原的免疫应答。
35. 如权利要求34所述的用途,其中通过在受试者皮肤上的注射部位注射抗原并测量注射部位的硬结大小来测量对抗原的免疫应答。
36. 如权利要求25所述的用途,其中所述重组腺病毒的有效量通过在所述受试者中测量对抗原的免疫应答来鉴定。
37. 一种工程化改造溶瘤腺病毒的方法,所述方法包括修饰与基因可操作地连接的基于病毒TATA盒和/或CAAT盒的启动子,使得修饰的基于TATA盒和/或CAAT盒的启动子缺少功能性TATA盒和/或CAAT盒并允许所述基因在癌细胞中选择性表达,其中包含在所述修饰的基于TATA盒和/或CAAT盒的启动子中的修饰不包含单独的功能性启动子序列的添加或替换,其中所述修饰如下任一所示:
- (i) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的353至552位核苷酸的200个核苷酸的缺失;
  - (ii) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的468至475位核苷酸的8个核苷酸的缺失;
  - (iii) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的423至431位核苷酸的9个核苷酸的缺失;
  - (iv) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的423至431位核苷酸的9个核苷酸的缺失以及468至475位核苷酸的8个核苷酸的缺失;
  - (v) 对应于如SEQ ID NO:8所示的Ad5基因组的423至431位核苷酸的9个核苷酸的缺失以及472至475位核苷酸的4个核苷酸的缺失;以及
  - (vi) 对应于如SEQ ID NO:24所示的Ad35基因组的477至487位核苷酸的缺失。



## 肿瘤选择性TATA盒和CAAT盒突变体

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年1月30日提交的美国临时专利申请系列号62/452,075的利益和优先权,所述临时申请在此整体通过参考并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明的领域是分子生物学和病毒学,具体来说,是偏好性感染过度增殖性和/或非生长停滞细胞的修饰的病毒。

### 背景技术

[0004] 尽管对引起癌症的潜在分子机制已有广泛了解,但大多数晚期癌症仍不能使用当前的化疗和放射方案治愈。溶瘤病毒已成为具有显著增强当前用于各种不同恶性肿瘤的标准治疗的潜力的平台技术(Kumar, S.等, (2008), CURRENT OPINION IN MOLECULAR THERAPEUTICS 10(4):371-379; Kim, D., (2001), EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY 1(3):525-538; Kim D. (2000) ONCOGENE 19(56):6660-6669)。已显示,这些病毒有希望作为不仅通过感染-繁殖-裂解的链式反应直接破坏恶性细胞,而且间接地诱导抗肿瘤免疫力的溶瘤剂。这些免疫刺激性质,通过在每次病毒复制时复制并表达的治疗性转基因的插入而被增强。

[0005] 以前开发的溶瘤病毒包括被称为TAV-255的溶瘤性5血清型腺病毒(Ad5),其在正常细胞中被转录弱化但在癌细胞中有转录活性(参见PCT公布号W02010/101921)。据信TAV-255载体实现这种肿瘤选择性的机制是通过用于转录因子Pea3和E2F的三个转录因子(TF)结合位点的靶向缺失,所述转录因子是通过结合到特定DNA序列来调控病毒进入宿主细胞后将会转录的最早基因E1a的腺病毒表达的蛋白质。

[0006] 尽管到目前为止已作出尝试,但对具体来说表现出肿瘤选择性复制、病毒介导的裂解和/或治疗性转基因表达的用于在人类患者中治疗癌症或过度增殖性障碍的改进的溶瘤病毒,仍存在需求。

### 发明内容

[0007] 本发明部分是基于下述发现,即对于某些病毒启动子来说,TATA和/或CAAT盒尽管对于在正常的健康细胞中驱动转录来说是必需的,但对于癌性细胞中的活跃转录来说是可有可无的。

[0008] 因此,一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含:(i)与基因可操作地连接的修饰的基于TATA盒的启动子,其中所述修饰的基于TATA盒的启动子缺少功能性TATA盒并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的选择性表达;和/或(ii)与基因可操作地连接的修饰的基于CAAT盒的启动子,其中所述修饰的基于CAAT盒的启动子缺少功能性CAAT盒并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的选择性表达。

[0009] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含与基因可操作地连接的修饰的基

于TATA盒的启动子,其中所述修饰的基于TATA盒的启动子缺少功能性TATA盒并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的选择性表达。

[0010] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含与基因可操作地连接的修饰的基于CAAT盒的启动子,其中所述修饰的基于CAAT盒的启动子缺少功能性CAAT盒并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的选择性表达。

[0011] 在前述重组病毒任一者的某些实施方式中,所述重组病毒选自重组痘苗病毒、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、单纯性疱疹病毒1(HSV1)、黏液瘤病毒、呼肠孤病毒、脊髓灰质炎病毒、水疱性口炎病毒(VSV)、麻疹病毒(MV)和新城疫病毒(NDV)。在某些实施方式中,所述重组病毒是腺病毒例如5型腺病毒(Ad5)或35型腺病毒(Ad35),例如5型腺病毒。在某些实施方式中,所述修饰的基于TATA盒的启动子和/或修饰的基于CAAT盒的启动子是早期基因启动子,例如E1a启动子、E1b启动子或E4启动子,例如E1a启动子。

[0012] 在前述重组病毒任一者的某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含整个TATA盒的缺失。在某些实施方式中,所述病毒包含对应于所述5型腺病毒E1a启动子的-27至-24、-31至-24、-44至+54或-146至+54位的核苷酸的缺失,所述核苷酸分别对应于SEQ ID NO:2的471至474、467至474、454至551和352至551位核苷酸和SEQ ID NO:8的472至475、468至475、455至552和353至552位核苷酸。

[0013] 在某些实施方式中,所述病毒包含对应于所述5型腺病毒E1a启动子的-29至-26、-33至-26、-44至+52或-148至+52位的核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述病毒包含对应于SEQ ID NO:2的471至475、467至475、446至551和352至551位核苷酸的核苷酸缺失。

[0014] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其中所述病毒是5型腺病毒,并且所述病毒包含对应于所述5型腺病毒E1a启动子的-27至-24、-31至-24、-44至+54或-146至+54位的核苷酸的缺失,所述核苷酸分别对应于SEQ ID NO:2的471至474、467至474、454至551和352至551位核苷酸和SEQ ID NO:8的472至475、468至475、455至552和353至552位核苷酸。

[0015] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其中所述病毒是5型腺病毒,并且所述病毒包含对应于所述5型腺病毒E1a启动子的-29至-26、-33至-26、-44至+52或-148至+52位的核苷酸的缺失,或对应于SEQ ID NO:2的471至475、467至475、446至551和352至551位核苷酸的核苷酸缺失。

[0016] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其中所述病毒是5型腺病毒,并且所述病毒包含多核苷酸缺失,所述核苷酸缺失导致包含序列CTAGGACTG(SEQ ID NO:7)、AGTGCCCG(SEQ ID NO:12)或TATTCCCG(SEQ ID NO:13)的重组5型腺病毒,其由联结原本在所述被缺失的多核苷酸序列两侧的两个多核苷酸序列产生。

[0017] 在前述重组病毒任一者的某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含整个CAAT盒的缺失。在某些实施方式中,所述病毒包含对应于5型腺病毒E1a启动子的-76至-68位的核苷酸的缺失,所述核苷酸对应于SEQ ID NO:2的422至430位核苷酸和SEQ ID NO:8的423至431位核苷酸。

[0018] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其中所述病毒是5型腺病毒,并且所述病毒包含对应于5型腺病毒E1a启动子的-76至-68位的核苷酸的缺失,所述核苷酸对应于SEQ ID NO:2的422至430位核苷酸和SEQ ID NO:8的423至431位核苷酸。

[0019] 在前述重组病毒任一者的某些实施方式中,所述病毒包含SEQ ID NO:3、SEQ ID

NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:23的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:23具有80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

[0020] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其中所述病毒是5型腺病毒,并且所述病毒包含多核苷酸缺失,所述多核苷酸缺失导致包含序列TTCCGTGGCG (SEQ ID NO:14) 的重组5型腺病毒,其由联结原本在所述被缺失的多核苷酸序列两侧的两个多核苷酸序列产生。

[0021] 在前述重组病毒任一者的某些实施方式中,所述病毒包含对应于所述Ad35基因组的477至484位的核苷酸的缺失。

[0022] 在某些实施方式中,任何前述重组病毒还可以包含编码治疗性转基因的核苷酸序列。所述治疗性转基因可以编码治疗性多肽,例如凋亡剂、抗体、CTL应答肽、细胞因子、细胞裂解剂、细胞毒性剂、酶、在肿瘤细胞表面表达以引发免疫应答的异源抗原、免疫刺激或免疫调节剂、干扰素、裂解肽、癌蛋白、催化导致细胞死亡的过程的多肽、补充体细胞中的遗传缺陷的多肽、肿瘤抑制蛋白、疫苗抗原及其任何组合。所述治疗性转基因可以编码治疗性核酸例如反义RNA或核酶。在某些实施方式中,所述治疗性转基因选自乙酰胆碱、抗PD-1抗体重链或轻链、抗PD-L1抗体重链或轻链、BORIS/CTCFL、CD19、CD20、CD80、CD86、CD137L、CD154、DKK1/Wnt、ICAM-1、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-17、IL-23、IL-23A/p19、干扰素- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta$ 拮抗剂、FGF、IL-24、IL-27、IL-35、MAGE、NY-ESO-1、p53和胸苷激酶。在某些实施方式中,所述治疗性转基因是TGF- $\beta$ 拮抗剂。在某些实施方式中,所述重组病毒包含E1b-19K和E1b-55K起始位点,并且编码所述治疗性转基因的核苷酸序列被插入到所述E1b-19K的起始位点与E1b-55K的起始位点之间。

[0023] 在某些实施方式中,任何前述重组病毒可以包含至少一个Pea3结合位点或其功能性部分的缺失。

[0024] 在某些实施方式中,任何前述重组病毒可以选择性地在过度增殖性细胞和/或非生长停滞细胞中复制。在某些实施方式中,任何前述重组病毒可以选择性地在过度增殖性细胞和/或非生长停滞细胞中表达E1a、E1b和/或治疗性转基因。在某些实施方式中,任何前述重组病毒可以选择性地在过度增殖性细胞和/或非生长停滞细胞中具有细胞裂解活性。

[0025] 所述过度增殖性和/或非生长停滞细胞可以是癌细胞、内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞和/或免疫细胞。所述过度增殖性和/或非生长停滞细胞可以是癌细胞,例如肛门癌、基底细胞癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、上皮癌、胆管癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、胃肠(GI)癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌、妇科癌症、头颈癌、血液癌症、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、神经内分泌癌症、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、儿科癌症、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、皮肤的鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌细胞。

[0026] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含允许在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达所述病毒的任何修饰或缺失的病毒调控序列。

[0027] 另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含前述重组病毒中的任一者或组合和至少一种可药用载体或稀释剂。

[0028] 另一方面,本发明提供了一种在受试者中治疗过度增殖性疾病的方法。所述方法

包括向所述受试者施用有效量的本文描述的重组病毒,以在所述受试者中治疗所述过度增殖性疾病。在某些实施方式中,所述过度增殖性疾病选自癌症、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、银屑病、狼疮、特发性肺纤维化、硬皮病肺动脉高压、哮喘、肾纤维化、COPD、囊性纤维化、DIP、UIP、黄斑变性、再狭窄、视网膜病、过度增殖性成纤维细胞障碍、硬皮病、肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥、肾小球病和硬化症。

[0029] 在某些实施方式中,所述过度增殖性疾病是癌症。在某些实施方式中,所述癌症选自肛门癌、基底细胞癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、上皮癌、胆管癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、胃肠(GI)癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌、妇科癌症、头颈癌、血液癌症、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、神经内分泌症、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、儿科癌症、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、皮肤的鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌和甲状腺癌。

[0030] 另一方面,本发明提供了一种在受试者中抑制肿瘤生长的方法。所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文描述的重组病毒,以抑制所述肿瘤细胞的增殖。

[0031] 另一方面,本发明提供了一种抑制肿瘤细胞增殖的方法。所述方法包括将所述细胞暴露于有效量的本文描述的重组病毒,以抑制所述肿瘤细胞的增殖。

[0032] 在每种上述方法中,所述重组病毒可以例如与选自手术、放射、化疗、免疫疗法、激素疗法和病毒疗法的一种或多种疗法联合施用。在每种上述方法中,所述重组病毒的有效量可以包含例如 $10^2$ - $10^{15}$ 噬斑形成单位(pfu)。在每种上述方法中,所述受试者可以是例如人类例如人类儿童或动物。

[0033] 在每种上述方法中,所述重组病毒的有效量可以例如通过测量所述受试者中对抗原的免疫应答来鉴定。在某些实施方式中,通过在受试者皮肤上的注射部位向受试者注射抗原并测量注射部位的硬结大小来测量对抗原的免疫应答。

[0034] 另一方面,本发明提供了一种在靶细胞中表达治疗性转基因的方法。所述方法包括将所述细胞暴露于有效量的本文描述的重组病毒,以表达所述靶转基因。

[0035] 另一方面,本发明提供了一种工程化改造溶瘤病毒的方法。所述方法包括修饰与基因可操作地连接的基于病毒TATA盒的启动子,使得修饰的基于TATA盒的启动子缺少功能性TATA盒,并允许在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达所述基因。

[0036] 另一方面,本发明提供了一种工程化改造溶瘤病毒的方法。所述方法包括修饰与基因可操作地连接的基于病毒CAAT盒的启动子,使得修饰的基于CAAT盒的启动子缺少功能性CAAT盒,并允许在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达所述基因。

[0037] 另一方面,本发明提供了一种工程化改造溶瘤病毒的方法。所述方法包括修饰与基因可操作地连接的基于病毒TATA盒的启动子,使得修饰的基于TATA盒的启动子缺少功能性TATA盒,并允许在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达所述基因,和/或修饰与基因可操作地连接的基于病毒CAAT盒的启动子,使得修饰的基于CAAT盒的启动子缺少功能性CAAT盒,并允许在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达所述基因。

[0038] 另一方面,本发明提供了一种分离的核酸,其包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:23的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:23具有80%、85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。在某些实施方式中,所述分离的核酸包含SEQ ID NO:4的核苷酸序列。本发明提供了包含一种或多种上述核酸的宿主细胞。

[0039] 另一方面,本发明提供了一种生产重组病毒的方法。所述方法包括:(a)将一种或多种上述宿主细胞在使所述宿主细胞生产所述重组病毒的条件下生长;以及(b)纯化所述重组病毒。

[0040] 本发明的这些和其他方面和优点,通过下面的附图、详细描述和权利要求书来说明。

## 附图说明

[0041] 参考下面的附图,可以更完整地理解本发明。

[0042] 图1A描绘了Ad- $\Delta$ 350(其包括TATA盒和CAAT盒两者的缺失)的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列。从野生型腺病毒序列缺失200个核苷酸的位点用连字符表示。图1B描绘了Ad-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列。从野生型腺病毒序列缺失8个核苷酸的位点用连字符表示。图1C描绘了Ad-CAAT的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列。从野生型腺病毒序列缺失9个核苷酸的位点用连字符表示。图1D描绘了Ad-CAAT-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列。从野生型腺病毒序列缺失9个核苷酸和8个核苷酸的位点用连字符表示。图1E描绘了Ad-CAAT-mTATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列。从野生型腺病毒序列缺失9个核苷酸和4个核苷酸的位点用连字符表示。图1F描绘了野生型Ad5的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列。CAAT盒(GGTCAAAGT)和TATA盒(TATTTATA)用框指明。

[0043] 图2A描绘了Western印迹,示出了在用Ad- $\Delta$ 350或Ad-TAV-255感染后指定时间内癌性Panc-1细胞中的E1a表达水平。图2B描绘了Western印迹,示出了在用Ad- $\Delta$ 350或Ad-TAV-255感染后指定时间内非癌性WI-38细胞中的E1a表达水平。L表示分子量标准Ladder,CN表示未感染的对照。

[0044] 图3A描绘了Western印迹,示出了在用Ad- $\Delta$ 350或Ad-TAV-255以3或5的感染复数(MOI)感染后72小时癌性Panc-1细胞中的E1a表达水平。图3B描绘了Western印迹,示出了在用Ad- $\Delta$ 350或Ad-TAV-255以3或5的感染复数(MOI)感染后72小时癌性A549细胞中的E1a表达水平。L表示分子量标准Ladder,CN表示未感染的对照。

[0045] 图4A描绘了癌性HCT116细胞、Panc-1细胞和A549细胞在用Ad- $\Delta$ 350以指示的MOI感染后指示的时间点时的结晶紫染色。图4B描绘了非癌性MRC5细胞和WI38细胞在用Ad- $\Delta$ 350或Ad-TAV-255以指示的MOI感染后10天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0046] 图5描绘了癌性A549、Panc1、HCT116和Hep3b细胞作为未感染的对照和在用Ad-CAAT或Ad-CAAT-mTATA以5MOI感染后三天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0047] 图6描绘了癌性ADS-12、ASPC1、HT-29和Hep3b细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$ 350和Ad-TAV- $\Delta$ 19k以5MOI感染后三天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0048] 图7描绘了癌性ADS-12、ASPC1、HT-29和Hep3b细胞作为未感染的对照和用Ad-

TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后四天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0049] 图8描绘了癌性Panc1、A549、MeWo和HCT-116细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后三天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0050] 图9描绘了癌性Panc1、A549、MeWo和HCT-116细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后四天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0051] 图10描绘了癌性A549、HCT116、Hep3b和Panc1细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0052] 图11描绘了癌性MeWo、HT29、ADS12和ASPC细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0053] 图12描绘了非癌性WI38细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以指示的MOI感染后四天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0054] 图13描绘了非癌性WI38细胞作为未感染的对照和用Ad-TATA、Ad-CAAT、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$  350和Ad-TAV- $\Delta$  19k以指示的MOI感染后六天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。

[0055] 图14描绘了癌性Panc-1细胞、A549细胞和ADS12细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k以指示的MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0056] 图15描绘了癌性Panc-1细胞、A549细胞和ADS12细胞用Ad- $\Delta$  350-GM-CSF以指示的MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0057] 图16描绘了癌性A549细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k、Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后三天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0058] 图17描绘了癌性A549细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k、Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0059] 图18描绘了癌性HCT116细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k、Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后三天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0060] 图19描绘了癌性HCT116细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k、Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0061] 图20描绘了癌性Hep3b细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k、Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后三天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0062] 图21描绘了癌性MeWo细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k、Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF和Ad-TAV- $\Delta$  19k以5MOI感染后五天的结晶紫染色。结晶紫将活细胞染为蓝色。CN表示未感染的对照。

[0063] 图22描绘了柱状图,示出了在将A549细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k或Ad- $\Delta$  350-mGM-CSF以10MOI感染后通过ELISA测定的mGM-CSF表达。

[0064] 图23描绘了柱状图,示出了在将ADS12细胞用Ad- $\Delta$  350- $\Delta$  19k或Ad- $\Delta$  350-mGM-

CSF以指示的MOI感染后通过ELISA测定的mGM-CSF表达。

[0065] 图24描绘了带有皮下ADS-12肿瘤,用缓冲液、Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k(表示为350-19k)或Ad-TAV- $\Delta$ 19k(表示为TAV-19k)的三次肿瘤内注射进行治疗的小鼠的肿瘤体积。图中的每条线代表单个小鼠的肿瘤体积。

[0066] 图25是描绘了从在E1A启动子中包含TATA盒缺失的人类35型腺病毒基因组转染的HEK-293细胞产生的病毒细胞病理效应的图像。发明详述

[0067] 转录需要RNA聚合酶II(RNA pol II)正确定位在被称为启动子的短DNA序列上。启动子序列通常包含高度保守的被称为TATA盒的富含A/T的序列,其通常在侧翼带有富含G/C的序列,位于转录起始位点上游大约30个碱基对处。缺少可识别的TATA盒的基因通常是管家基因,并且依赖转录因子Sp1来转录,而含有TATA盒的基因通常是对生物响应途径做出响应的高度受调控的基因。TATA盒被RNA pol III的召集所需的转录因子IIB(TFIIB)和TATA结合蛋白(TBP)识别。在TATA盒的突变或移除例如腺病毒E1a基因的启动子中的TATA盒的移除后转录受损或失活的实验观察,支持了TATA盒在转录中的核心作用(Wu等,(1987) NATURE 326(6112):512-5)。

[0068] 许多启动子中存在的另一种序列是CAAT盒。CAAT盒通常位于基因的转录起始位点上游大约60-100碱基处,并具有共有序列GG(T/C)CAATCT。CAAT盒被核心结合因子(也被称为核因子Y或NF-Y)和CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)识别。

[0069] 本发明部分是基于下述发现,即对于某些病毒启动子例如5型腺病毒(Ad5)E1a启动子来说,TATA和/或CAAT盒尽管在正常的健康细胞中对驱动转录来说是必需的,但对于癌细胞中的活跃转录来说是可有可无的。因此,一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含:(i)与基因可操作地连接的修饰的基于TATA盒的启动子,其中所述修饰的基于TATA盒的启动子缺少功能性TATA盒,并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达;和/或(ii)与基因可操作地连接的修饰的基于CAAT盒的启动子,其中所述修饰的基于CAAT盒的启动子缺少功能性CAAT盒,并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达。所述基于TATA盒的启动子和基于CAAT盒的启动子可以是相同启动子(例如Ad5 E1a启动子),或者可以是不同启动子。

[0070] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含与基因可操作地连接的修饰的基于TATA盒的启动子,其中所述修饰的基于TATA盒的启动子缺少功能性TATA盒,并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达。

[0071] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含与基因可操作地连接的修饰的基于CAAT盒的启动子,其中所述修饰的基于CAAT盒的启动子缺少功能性CAAT盒,并允许所述基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达。

[0072] 另一方面,本发明提供了一种重组病毒,其包含允许所述病毒在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中选择性表达的任何修饰或缺失的病毒调控序列。示例性的病毒调控序列除了TATA和CAAT盒之外还包括TATA盒下游的Ad5 E1a引发序列和Ad5 E1a启动子元件。

[0073] 当在本文中使用时,“TATA盒”是指能够结合到TATA结合蛋白(TBP)的核苷酸序列。TATA盒通常包含富含A/T的8核苷酸的区段,其含有核心序列TATAAA(SEQ ID NO:1),其中所述8核苷酸区段在侧翼带有富含G/C的序列,然而,TATA盒可能与所述典型TATA序列具有很少相似之处。

[0074] 当在本文中使用时,“修饰的TATA盒”是指相对于野生型TATA盒序列具有一个或多个核苷酸的缺失、替换或添加的TATA盒。

[0075] 当在本文中使用时,“功能性TATA盒”是指能够结合到TBP的TATA盒,例如具有相应的野生型TATA盒序列的至少100%、至少90%、至少80%、至少70%、至少60%、至少50%或至少40%的TBP结合活性的TATA盒。当在本文中使用时,“无功能的TATA盒”是指例如具有相应的野生型TATA盒序列的低于30%、低于20%、低于10%或0%的TBP结合活性的TATA盒。用于确定TBP是否结合到TATA盒的测定法在本领域中是已知的。示例性的结合测定法包括电泳迁移率变动测定法、染色质免疫沉淀测定法和DNase足迹测定法。

[0076] 当在本文中使用时,“基于TATA盒的启动子”是指含有TATA盒的任何基因启动子。

[0077] 当在本文中使用时,“修饰的基于TATA盒的启动子”是指已通过一个或多个核苷酸的缺失、替换或添加进行修饰的基于TATA盒的启动子。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的一个或多个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰由野生型基于TATA盒的启动子序列的一个或多个核苷酸的缺失构成。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的整个TATA盒的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰由野生型基于TATA盒的启动子序列的整个TATA盒的缺失构成。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含所述整个基于TATA盒的启动子的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰由所述整个基于TATA盒的启动子的缺失构成。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰不包含分开的有功能的启动子序列的添加或替换。

[0078] 在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的1至300、1至200、1至100、1至75、1至50、1至25、1至10、1至8、1至4个核苷酸、4至300、4至200、4至150、4至100、4至75、4至50、4至25、4至10、4至8、8至300、8至200、8至150、8至100、8至75、8至50、8至25、8至10、10至300、10至200、10至150、10至100、10至75、10至50、10至25、25至300、25至200、25至150、25至100、25至75、25至50、50至300、50至200、50至150、50至100、50至75、75至300、75至200、75至150、75至100、100至300、100至200、100至150、150至300、150至200或200至300个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的约10、约25、约50、约75、约100、约150、约200或约300个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的约200个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的1、2、3、4、5、6、7、8或10个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰包含野生型基于TATA盒的启动子序列的4或8个核苷酸的缺失。

[0079] 当在本文中使用时,“CAAT盒”是指能够结合到C/EBP或NF-Y蛋白的核苷酸序列。TATA盒通常包含共有序列GG(T/C)CAATCT。

[0080] 当在本文中使用时,“修饰的CAAT盒”是指相对于野生型CAAT盒序列具有一个或多个核苷酸的缺失、替换或添加的CAAT盒。



[0081] 当在本文中使用时,“功能性CAAT盒”是指能够结合到C/EBP或NF-Y蛋白的CAAT盒,例如具有相应的野生型CAAT盒序列的至少100%、至少90%、至少80%、至少70%、至少60%、至少50%或至少40%的C/EBP或NF-Y结合活性的CAAT盒。当在本文中使用时,“无功能的CAAT盒”是指例如具有相应的野生型CAAT盒序列的低于30%、低于20%、低于10%或0%的C/EBP或NF-Y结合活性的CAAT盒。用于确定C/EBP或NF-Y蛋白是否结合到CAAT盒的测定法在本领域中是已知的。示例性的结合测定法包括电泳迁移率变动测定法、染色质免疫沉淀测定法和DNase足迹测定法。

[0082] 当在本文中使用时,“基于CAAT盒的启动子”是指含有CAAT盒的任何基因启动子。

[0083] 当在本文中使用时,“修饰的基于CAAT盒的启动子”是指已通过一个或多个核苷酸的缺失、替换或添加进行修饰的基于CAAT盒的启动子。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含野生型基于CAAT盒的启动子序列的一个或多个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰由野生型基于CAAT盒的启动子序列的一个或多个核苷酸的缺失构成。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含所述野生型基于CAAT盒的启动子序列的整个CAAT盒的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰由所述野生型基于CAAT盒的启动子序列的整个CAAT盒的缺失构成。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含所述整个基于CAAT盒的启动子的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰由所述整个基于CAAT盒的启动子的缺失构成。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰不包含分开的有功能的启动子序列的添加或替换。

[0084] 在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含野生型基于CAAT盒的启动子序列的1至300、1至200、1至100、1至75、1至50、1至25、1至10、1至8、1至4个核苷酸、4至300、4至200、4至150、4至100、4至75、4至50、4至25、4至10、4至8、8至300、8至200、8至150、8至100、8至75、8至50、8至25、8至10、10至300、10至200、10至150、10至100、10至75、10至50、10至25、25至300、25至200、25至150、25至100、25至75、25至50、50至300、50至200、50至150、50至100、50至75、75至300、75至200、75至150、75至100、100至300、100至200、100至150、150至300、150至200或200至300个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含野生型基于CAAT盒的启动子序列的约10、约25、约50、约75、约100、约150、约200或约300个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含野生型基于CAAT盒的启动子序列的约200个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含野生型基于CAAT盒的启动子序列的1、2、3、4、5、6、7、8或10个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰包含野生型基于CAAT盒的启动子序列的9个核苷酸的缺失。

[0085] 术语“可操作连接”是指多核苷酸元件以有功能的关系连接。核酸序列当与另一个核酸序列以有功能的关系放置时,被“可操作连接”。例如,如果启动子或增强子影响基因的转录,则它被可操作连接到所述基因。可操作连接的核苷酸序列通常是毗连的。然而,由于增强子通常在与启动子相隔几千碱基时起作用并且内含子序列可能具有可变的长度,因此某些多核苷酸元件可能是可操作连接的但不直接在两侧,并且甚至可能从不同的等位基因

或染色体反式起作用。在某些实施方式中,基因(编码区)被可操作连接到修饰的基于TATA盒和/或修饰的基于CAAT盒的启动子。

[0086] 术语“转基因”是指外源基因或多核苷酸序列。术语“治疗性转基因”是指当在病毒中或被病毒复制和/或表达时,在靶细胞、体液、组织、器官、生理系统或受试者中提供治疗效果的转基因。

[0087] 在某些实施方式中,所述重组病毒表现出可操作连接到修饰的基于TATA盒和/或修饰的基于CAAT盒的启动子的基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞例如癌细胞相对于非过度增殖性和/或生长停滞细胞中的选择性表达。在某些实施方式中,所述基因在所述非过度增殖性和/或生长停滞细胞中的表达为所述基因在所述过度增殖性细胞和/或非生长停滞细胞中的表达的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%或约5%。在某些实施方式中,所述病毒在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中不表现出所述基因的可检测的表达。在某些实施方式中,所述重组病毒在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中对可操作连接到修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的基因的表达,为不含所述修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的相应病毒对所述基因的表达的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%或约5%。在某些实施方式中,所述重组病毒表现出早期基因例如腺病毒E1a或E1b的选择性表达。基因表达可以通过本领域中已知的任何适合的方法来确定,例如在本文实施例2中所描述的Western印迹。

[0088] 在某些实施方式中,可操作连接到修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的基因例如早期基因被所述重组病毒在过度增殖性和/或非生长停滞细胞例如癌细胞中的选择性表达,引起所述病毒在所述过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的选择性复制。在某些实施方式中,所述病毒在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中的复制为所述病毒在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的复制的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%或约5%。在某些实施方式中,所述病毒在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中的复制为不含修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的相应病毒的复制的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%或约5%。病毒复制可以通过本领域中已知的任何适合的方法来确定,例如通过例如本文实施例2中描述的Western印迹测定病毒蛋白质的表达,通过例如本文实施例3中描述的结晶紫染色测定病毒介导的裂解,或通过定量聚合酶链反应(qPCR)。

[0089] 在某些实施方式中,可操作连接到修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的基因例如早期基因被所述重组病毒在过度增殖性和/或非生长停滞细胞例如癌细胞中的选择性表达,引起所述过度增殖性和/或非生长停滞细胞的选择性的病毒介导的裂解(即细胞裂解活性)。在某些实施方式中,非过度增殖性和/或生长停滞细胞的所述病毒介导的裂解为过度增殖性和/或非生长停滞细胞的病毒介导的裂解的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%,或约5%。在某些实施方式中,所述病毒不表现出非过度增殖性和/或生长停滞细胞的可检测的病毒介导的裂解。在某些实施方式中,非过度增殖性和/或生长停滞细胞的所述病毒介导的裂解为不含修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的相应病毒的病毒介导的裂解的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%或约5%。病毒介导的裂解可以通过本领域中已知的

任何适合的方法来确定,例如本文实施例3中所描述的结晶紫染色。

[0090] 在某些实施方式中,可操作连接到修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的基因例如早期基因被所述重组病毒在过度增殖性和/或非生长停滞细胞例如癌细胞中的选择性表达,引起治疗性转基因被所述重组病毒的选择性表达。在某些实施方式中,治疗性转基因在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中的表达为所述治疗性转基因在过度增殖性和/或非生长停滞细胞中的表达的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%或约5%。在某些实施方式中,所述病毒在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中不表现出所述治疗性转基因的可检测的表达。在某些实施方式中,治疗性转基因在非过度增殖性和/或生长停滞细胞中的表达为不含修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的相应病毒在所述细胞中的所述治疗性转基因的表达的约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%、约10%、或约5%。治疗性转基因的表达可以通过本领域中已知的任何适合的方法来确定,例如本文实施例4中所描述的ELISA。

[0091] 所述过度增殖性和/或非生长停滞细胞可以是癌细胞、内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞和/或免疫细胞。所述过度增殖性和/或非生长停滞细胞可以是癌细胞,例如肛门癌、基底细胞癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、上皮癌、胆管癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、胃肠(GI)癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌、妇科癌症、头颈癌、血液癌症、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、神经内分泌癌症、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、儿科癌症、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、皮肤的鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌细胞。在其他实施方式中,所述过度增殖性细胞源自于过度增殖性障碍。示例性的过度增殖性障碍包括血管增殖性障碍(例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化)、纤维化障碍(例如硬化症例如肝硬化(其可能是病毒感染例如肝炎继发的))、肾小球膜障碍(例如人类肾病如肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病)、癌前障碍(例如增生或发育不良)、自体免疫障碍、类风湿性关节炎、银屑病、狼疮、特发性肺纤维化、硬皮病肺动脉高压、哮喘、肾纤维化、COPD、囊性纤维化、DIP、UIP、黄斑变性、过度增殖性成纤维细胞障碍和硬皮病。

[0092] 序列同一性可以以本领域技术之内的各种不同方式确定,例如使用公开可用的计算机软件例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。使用程序blastp、blastn、blastx、tblastn和tblastx所利用的算法的BLAST(局部序列比对检索基本工具)分析(Karlin等,(1990)PROC.NATL.ACAD.SCI.USA 87:2264-2268;Altschul,(1993)J.MOL.EVOL.36,290-300;Altschul等,(1997)NUCLEIC ACIDS RES.25:3389-3402,通过参考并入本文),被定制用于序列相似性检索。对于检索序列数据库中的基本问题的讨论,参见Altschul等,(1994)NATURE GENETICS 6:119-129,其整体通过参考并入本文。本领域技术人员可以为用于测量对齐、包括在待比较的序列的整个长度上获得最大对齐所需的任何算法,确定适合的参数。用于直方图、描述、比对、期望值(即报告对数据库序列的匹配的统计显著性阈值)、截止值、矩阵和筛选程序的搜索参数,采用缺省设置。被blastp、blastx、tblastn和tblastx使用的缺省评分矩阵是BLOSUM62矩阵(Henikoff等,(1992)PROC.NATL.ACAD.SCI.USA 89:10915-10919,其整体通过参考并入本文)。四种blastn参数可以如下调整:Q=10(间隙生成罚分);R=10(间隙扩展罚分);wink=1(在沿着查询的每个wink位置处产生词命中数);和gapw=16(设置在其中产生带间隙的比对的窗口宽度)。等效

的Blastp参数设置可以是Q=9,R=2,wink=1和gapw=32。检索也可以使用NCBI (National Center for Biotechnology Information) BLAST高级选项参数来进行(例如:-G,间隙开放罚分[Integer]:缺省值=对于核苷酸来说5/对于蛋白质来说11;-E,间隙扩展罚分[Integer]:缺省值=对于核苷酸来说2/对于蛋白质来说1;-q,核苷酸错配罚分[Integer]:缺省值=-3;-r,核苷酸匹配奖励[Integer]:缺省值=1;-e,期望值[Real]:缺省值=10;-W,词大小[Integer]:缺省值=对于核苷酸来说11/对于megablast来说28/对于蛋白质来说3;-y,以字节为单位的blast扩展的衰减(X):缺省值=对于blastn来说20/对于其他来说7;-X,带间隙的比对的X衰减值(以字节为单位):缺省值=对于所有程序来说15,不适用于blastn;和-Z,带间隙的比对的最终X衰减值(以字节为单位):对于blastn来说50,对于其他来说25)。也可以将ClustalW用于成对蛋白质比对(缺省参数可以包括例如Blosun62矩阵和间隙开放罚分=10和间隙扩展罚分=0.1)。在GCG软件包10.0版中可用的序列之间的Bestfit比较,使用DNA参数GAP=50(间隙生成罚分)和LEN=3(间隙扩展罚分),在蛋白质比较中的等同设置是GAP=8和LEN=2。

#### [0093] I. 病毒

[0094] 术语“病毒”在本文中用于指称不具有蛋白质合成或能量产生机制的任何专性细胞内寄生物。病毒的基因组可以是RNA或DNA。在本发明的实践中有用的病毒包括重组修饰的有包膜或无包膜DNA和RNA病毒,优选地选自杆状病毒、细小病毒、小核糖核酸病毒、疱疹病毒、痘病毒或腺病毒。重组修饰的病毒在本文中被称为“重组病毒”。重组病毒可以通过重组DNA技术修饰成复制缺陷型、条件复制型或复制型,和/或通过重组DNA技术修饰成包含外源转基因的表达。利用每种母体载体性质的有利要素的嵌合病毒载体(参见例如Feng等,(1997)NATURE BIOTECHNOLOGY 15:866-870)也可用于本发明的实践。尽管使用来自于待治疗物种的病毒通常是有利的,但在某些情况下,使用源自于具有有利致病特点的不同物种的载体,可能是有利的。例如,在PCT公布号W0 98/27216中描述了将马疱疹病毒载体用于人类基因疗法。由于所述马病毒对人类不致病,因此所述载体被描述为可用于人类的治疗。同样地,绵羊腺病毒载体可用于人类基因疗法,因为它们据称避免了对人类腺病毒载体的抗体。这些载体描述在PCT公布号W0 97/06826中。

[0095] 对本发明的实践有用的病毒含有基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子。在某些实施方式中,所述基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子是早期基因例如编码在进入宿主细胞之后但在复制之前产生的蛋白质的基因的启动子,所述蛋白质通常启动基因组的复制和晚期基因的表达。

[0096] 具有早期基因的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子的病毒的实例包括人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)、1型单纯性疱疹病毒、腺相关病毒、流感病毒、呼肠孤病毒、水疱性口炎病毒(VSV)、新城疫病毒、痘苗病毒、脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、辛德毕斯病毒(SIN)和仙台病毒(SV)。

[0097] 优选地,所述重组病毒是腺病毒。腺病毒是中等大小(90-100nm)、无包膜(裸露的)二十面体病毒,由核衣壳和双链线性DNA基因组构成。腺病毒在哺乳动物细胞的核中使用宿主的复制机制复制。术语“腺病毒”是指腺病毒属包括但不限于人类、牛、绵羊、马、犬、猪、鼠和猴腺病毒亚属的任何病毒。具体来说,人类腺病毒包括A-F亚属及其各个血清型,所述各个血清型和A-F亚属包括但不限于人类1、2、3、4、4a、5、6、7、8、9、10、11(Ad11a和Ad11p)、12、

13、14、15、16、17、18、19、19a、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、34a、35、35p、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48和91型腺病毒。优选的是源自于人类2、5和35型腺病毒的重组病毒。除非另有陈述,否则所有5型腺病毒的核苷酸编号是相对于本文中描绘在SEQ ID NO:8中的NCBI参比序列AC\_000008.1,并且所有35型腺病毒的核苷酸编号是相对于本文中描绘在SEQ ID NO:24中的NCBI参比序列AC\_000019.1。编码5型腺病毒基因组的5'末端的示例性载体质粒(pXC1)的序列在本文中描绘在SEQ ID NO:2中。

[0098] 腺病毒复制周期具有两个阶段:早期阶段,在此期间四个转录单元E1、E2、E3和E4被表达;和晚期阶段,其在病毒DNA合成开始之后发生,此时晚期转录本主要从主要晚期启动子(MLP)表达。晚期讯息编码病毒的大多数结构蛋白质。E1、E2和E4的基因产物负责转录激活、细胞转化、病毒DNA复制以及其他病毒功能,并且对于病毒生长来说是必需的。

[0099] 在某些实施方式中,所述修饰的基于TATA盒的启动子是腺病毒E1a、E1b或E4启动子。在某些实施方式中,所述修饰的基于TATA盒的启动子是腺病毒E1a启动子,例如Ad5 E1a启动子。包含在所述修饰的基于TATA盒的启动子中的修饰可以例如包含整个E1a启动子TATA盒的缺失,例如包含对应于Ad5 E1a启动子的-27至-24位核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述病毒包含对应于Ad5 E1a启动子的-27至-24、-31至-24、-44至+54或-146至+54位的核苷酸的缺失,所述核苷酸分别对应于SEQ ID NO:2的471至474、467至474、454至551和352至551位核苷酸和SEQ ID NO:8的472至475、468至475、455至552和353至552位核苷酸。在某些实施方式中,所述病毒包含对应于Ad5 E1a启动子的-29至-26、-33至-26、-44至+52或-148至+52位的核苷酸的缺失。

[0100] 在某些实施方式中,所述病毒包含对应于Ad5 E1a启动子的约-50至约-10、约-50至约-20、约-50至约-30、约-50至约-40、约-40至约-10、约-40至约-20、约-40至约-30、约-30至约-10、约-30至约-20或约-20至约-10位的核苷酸的缺失。

[0101] 在某些实施方式中,所述病毒包含产生包含序列CTAGGACTG (SEQ ID NO:7)、AGTGCCCG (SEQ ID NO:12) 或TATTCCCG (SEQ ID NO:13) 的病毒的多核苷酸缺失,其由联结原本在所述被缺失的多核苷酸序列两侧的两个多核苷酸序列产生。在某些实施方式中,所述病毒包含序列CTAGGACTG (SEQ ID NO:7)、AGTGCCCG (SEQ ID NO:12) 或TATTCCCG (SEQ ID NO:13),或与CTAGGACTG (SEQ ID NO:7)、AGTGCCCG (SEQ ID NO:12) 或TATTCCCG (SEQ ID NO:13) 具有80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

[0102] 在某些实施方式中,所述修饰的基于CAAT盒的启动子是腺病毒E1a、E1b或E4启动子。在某些实施方式中,所述修饰的基于CAAT盒的启动子是腺病毒E1a启动子,例如Ad5 E1a启动子。包含在所述修饰的基于CAAT盒的启动子中的修饰可以例如包含整个E1a启动子CAAT盒的缺失,例如包含对应于5型腺病毒E1a启动子的-76至-68位核苷酸的缺失,所述核苷酸对应于SEQ ID NO:2的422至430位核苷酸和SEQ ID NO:8的423至431位核苷酸。

[0103] 在某些实施方式中,所述病毒包含对应于Ad5 E1a启动子的约-90至约-50、约-90至约-60、约-90至约-70、约-90至约-80、约-80至约-50、约-80至约-60、约-80至约-70、约-70至约-50、约-70至约-60或约-60至约-50位的核苷酸的缺失。

[0104] 在某些实施方式中,所述病毒包含产生包含序列TTCCGTGGCG (SEQ ID NO:14) 的病毒的多核苷酸缺失,其由联结原本在所述被缺失的多核苷酸序列两侧的两个多核苷酸序列

产生。在某些实施方式中,所述病毒包含序列TTCCGTGGCG (SEQ ID NO:14) 或与TTCCGTGGCG (SEQ ID NO:14) 具有80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列。

[0105] 在某些实施方式中,所述病毒包含对应于Ad5 E1a启动子的约-200至约+50、约-175至约+50、约-150至约+50、约-125至约+50、约-100至约+50、约-75至约+50、约-50至约+50、约-25至约+50、约+1至约+50、约+25至约+50、约-200至约+25、约-175至约+25、约-150至约+25、约-125至约+25、约-100至约+25、约-75至约+25、约-50至约+25、约-25至约+25、约+1至约+25、约-200至约+1、约-175至约+1、约-150至约+1、约-125至约+1、约-100至约+1、约-75至约+1、约-50至约+1、约-25至约+1、约-200至约-25、约-175至约-25、约-150至约-25、约-125至约-25、约-100至约-25、约-75至约-25、约-50至约-25、约-200至约-50、约-175至约-50、约-150至约-50、约-125至约-50、约-100至约-50、约-75至约-50、约-200至约-75、约-175至约-75、约-150至约-75、约-125至约-75、约-100至约-75、约-200至约-100、约-175至约-100、约-150至约-100、约-125至约-100、约-200至约-125、约-175至约-125、约-150至约-125、约-200至约-150、约-175至约-150或约-200至约-175位的核苷酸的缺失。

[0106] 在某些实施方式中,除了修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子之外,所述病毒还具有对调控序列或启动子的一个或多个其他修饰。对调控序列或启动子的其他修饰包括与所述调控序列或启动子的野生型序列相比一个或多个核苷酸的缺失、替换或添加。所述其他修饰可以邻近或远离所述修饰的基于TATA盒和/或基于CAAT盒的启动子。

[0107] 在某些实施方式中,所述调控序列或启动子的其他修饰包括转录因子结合位点序列的修饰,以例如通过缺失其一部分或通过所述结合位点中插入单个点突变来降低对所述转录因子的亲和性。在某些实施方式中,所述其他的修饰的调控序列增强在癌细胞中的表达但减弱在正常细胞中的表达。

[0108] 在某些实施方式中,所述调控序列或启动子的其他修饰包括对E1a调控序列的其他修饰。E1a调控序列含有用于转录因子Pea3的5个结合位点,被称为Pea3 I、Pea3 II、Pea3 III、Pea3 IV和Pea3 V,其中Pea3 I是最靠近E1a起始位点的Pea3结合位点,Pea3 V是最远离的。E1a调控序列也含有用于转录因子E2F的结合位点,因此被称为E2F I和E2F II,其中E2F I是最靠近E1a起始位点的E2F结合位点,E2F II更远离一些。从E1a起始位点起,所述结合位点的排列为:Pea3 I,E2F I,Pea3 II,E2F II,Pea3 III,Pea3 IV和Pea3 V。

[0109] 在某些实施方式中,这七个结合位点中的至少一个或其功能性部分被缺失。“功能性部分”是所述结合位点的在被缺失时将所述结合位点的功能例如对其相应转录因子(Pea3或E2F)的结合亲和性与完整序列相比降低例如至少40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%或甚至消除所述功能的部分。在某些实施方式中,一个或多个完整的结合位点被缺失。在某些实施方式中,一个或多个结合位点的功能性部分被缺失。“缺失的结合位点”涵盖了完整结合位点的缺失和功能性部分的缺失两者。当两个或更多个结合位点被缺失时,可以使用完整结合位点缺失和功能性部分缺失的任何组合。

[0110] 在某些实施方式中,至少一个Pea3结合位点或其功能性部分被缺失。所述缺失的Pea3结合位点可以是Pea3 I、Pea3 II、Pea3 III、Pea3 IV和/或Pea3 V。在某些实施方式中,所述缺失的Pea3结合位点是Pea3 II、Pea3 III、Pea3 IV和/或Pea3 V。在某些实施方式中,所述缺失的Pea3结合位点是Pea3 IV和/或Pea3 V。在某些实施方式中,所述缺失的Pea3

结合位点是Pea3 II和/或Pea3 III。在某些实施方式中,所述缺失的Pea3结合位点是Pea3 II和Pea3 III两者。在某些实施方式中,Pea3 I结合位点或其功能性部分被保留。

[0111] 在某些实施方式中,至少一个E2F结合位点或其功能性部分被缺失。在某些实施方式中,至少一个E2F结合位点或其功能性部分被保留。在某些实施方式中,所述保留的E2F结合位点是E2F I和/或E2F II。在某些实施方式中,所述保留的E2F结合位点是E2F II。在某些实施方式中,全部缺失基本上由Pea3 II、Pea3 III、Pea3 IV和/或Pea3 V或其功能性部分中的一者或多者构成。在某些实施方式中,所述病毒具有位于E1a起始位点上游-305至-255位的50个碱基对区域的缺失,其在后文中被称为TAV-255缺失。在某些实施方式中,所述病毒具有位于E1a起始位点上游-304至-255位、例如对应于Ad5基因组(SEQ ID NO:8)的195-244位的50个碱基对区域的缺失,其在后文中被称为TAV-255缺失。在某些实施方式中,所述TAV-255缺失产生包含序列GGTGTTTGG(SEQ ID NO:11)的E1a启动子。

[0112] 公开的重组病毒可以包含编码治疗性转基因的核苷酸序列。所述治疗性转基因可以编码治疗性核酸例如反义RNA或核酶RNA。所述治疗性转基因可以编码治疗性肽或多肽,例如凋亡剂、抗体、CTL应答肽、细胞因子、细胞裂解剂、细胞毒性剂、酶、在肿瘤细胞表面表达以引发免疫应答的异源抗原、免疫刺激或免疫调节剂、干扰素、裂解肽、癌蛋白、催化导致细胞死亡的过程的多肽、补充体细胞中的遗传缺陷的多肽、肿瘤抑制蛋白、疫苗抗原或其任何组合。

[0113] 在某些实施方式中,所述治疗性转基因编码治疗性多肽,所述治疗性多肽选自乙酰胆碱、抗PD-1抗体重链或轻链、抗PD-L1抗体重链或轻链、BORIS/CTCFL、CD19、CD20、CD80、CD86、CD137L、CD154、DKK1/Wnt、ICAM-1、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-17、IL-23、IL-23A/p19、干扰素- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta$ 拮抗剂、FGF、IL-24、IL-27、IL-35、MAGE、NY-ESO-1、p53和胸苷激酶。在某些实施方式中,所述治疗性转基因是TGF- $\beta$ 拮抗剂。适合用于本发明的TGF- $\beta$ 拮抗剂蛋白描述在2017年9月27日提交的美国专利申请号15/717,199中。

[0114] 腺病毒E1b-19k基因主要起到抗凋亡基因的作用,并且是细胞抗凋亡基因BCL-2的同源物。由于在子代病毒粒子成熟之前的宿主细胞死亡将限制病毒复制,因此E1b-19k作为E1盒式元件的一部分表达以防止过早的细胞死亡,由此允许感染继续并产生成熟病毒粒子。因此,在某些实施方式中,提供了包含E1b-19K插入位点的重组病毒,例如所述腺病毒具有插入到E1b-19K插入位点中的编码治疗性转基因的核苷酸序列。

[0115] 在某些实施方式中,所述E1b-19K插入位点位于E1b-19K的起始位点(即编码E1b-19k的起始密码子的核苷酸序列,例如对应于SEQ ID NO:8的1714-1716位核苷酸)与E1b-55K的起始位点(即编码E1b-55k的起始密码子的核苷酸序列,例如对应于SEQ ID NO:8的2019-2021位核苷酸)之间。在整个本描述和权利要求书中,两个位点之间的插入,例如(i)第一基因(例如E1b-19k)的起始位点与第二基因(例如E1b-55K)的起始位点、(ii)第一基因的起始位点与第二基因的终止位点、(iii)第一基因的终止位点与第二基因的起始位点或(iv)第一基因的终止位点与第二基因的终止位点之间的插入,被理解为意味着在所述插入周围的构成给定起始位点或终止位点的全部或部分核苷酸,可能存在或不存在于最终病毒中。同样地,两个核苷酸之间的插入被理解为意味着所述插入周围的核苷酸可能存在或不存在于最终病毒中。

[0116] 在某些实施方式中,所述E1b-19K插入位点位于E1b-19K的起始位点(即编码E1b-

19k的起始密码子的核苷酸序列,例如对应于SEQ ID NO:8的1714-1716位核苷酸)与E1b-19K的终止位点(即编码E1b-19k的终止密码子的核苷酸序列,例如对应于SEQ ID NO:8的2242-2244位核苷酸)之间。在某些实施方式中,所述E1b-19K插入位点包含邻近所述E1b-19K的起始位点的约100至约305、约100至约300、约100至约250、约100至约200、约100至约150、约150至约305、约150至约300、约150至约250或约150至约200个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述E1b-19K插入位点包含邻近所述E1b-19K的起始位点的约200个核苷酸例如203个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述E1b-19K插入位点包含对应于Ad5基因组(SEQ ID NO:8)的1714-1916位核苷酸的缺失,或者编码所述治疗性转基因的核苷酸序列被插入到对应于Ad5基因组(SEQ ID NO:8)的1714和1916位的核苷酸之间。在某些实施方式中,编码所述治疗性转基因的核苷酸序列被插入到CTGACCTC(SEQ ID NO:9)与TCACCAGG(SEQ ID NO:10)之间,例如所述重组腺病毒以5'至3'方向包含CTGACCTC(SEQ ID NO:9)、编码所述治疗性转基因的核苷酸序列和TCACCAGG(SEQ ID NO:10)。CTGACCTC(SEQ ID NO:9)和TCACCAGG(SEQ ID NO:10)为Ad5基因组(SEQ ID NO:8)内的E1b-19K插入位点定义了独特的边界序列。在整个本描述和权利要求书中,邻近位点的缺失,例如邻近基因的起始位点的缺失或邻近基因的终止位点的缺失,被理解为意味着所述缺失可以包括构成给定起始位点或终止位点的全部或一部分核苷酸的缺失或不包括所述核苷酸的缺失。

[0117] 在某些实施方式中,在任何前述病毒中,所述重组腺病毒还包含E4缺失。在某些实施方式中,所述E4缺失位于E4-ORF6/7的起始位点(即编码E4-ORF6/7的起始密码子的核苷酸序列,例如对应于SEQ ID NO:23的34075-34077位核苷酸)与右侧末端反向重复序列(ITR;例如对应于SEQ ID NO:23的35836-35938位核苷酸)之间。在某些实施方式中,所述E4缺失位于E4-ORF6/7的起始位点与E4-ORF1的起始位点(即编码E4-ORF1的起始密码子的核苷酸序列,例如对应于SEQ ID NO:23的35524-35526位核苷酸)之间。在某些实施方式中,所述E4缺失包含E4-ORF6/7的起始位点与E4-ORF1的起始位点之间的核苷酸序列的缺失。在某些实施方式中,所述E4缺失包含约500至约2500、约500至约2000、约500至约1500、约500至约1000、约1000至约2500、约1000至约2000、约1000至约1500、约1500至约2500、约1500至约2000或约2000至约2500个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述E4缺失包含邻近E4-ORF6/7的起始位点的约250至约1500、约250至约1250、约250至约1000、约250至约750、约250至约500、500至约1500、约500至约1250、约500至约1000、约500至约750、750至约1500、约750至约1250、约750至约1000、约1000至约1500或约1000至约1250个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述E4缺失包含邻近E4-ORF6/7的起始位点的约1450个核苷酸的缺失,例如所述E4缺失包含邻近E4-ORF6/7的起始位点的约1449个核苷酸的缺失。在某些实施方式中,所述E4缺失包含对应于Ad5基因组(SEQ ID NO:23)的34078-35526位核苷酸的缺失。

## [0118] II. 病毒的生产方法

[0119] 用于生产本发明的重组病毒的方法在本领域中是已知的。通常,本公开的病毒在适合的宿主细胞系中,使用常规的技术来生产,所述技术包括将转染或感染的宿主细胞在适合条件下培养,以便允许生产感染性病毒粒子。可以将编码病毒基因的核酸并入到质粒中,并通过常规的转染或转化技术引入到宿主细胞中。适合于生产本公开的病毒的示例性宿主细胞包括人类细胞系例如HeLa、HeLa-S3、HEK293、911、A549、HER96或PER-C6细胞。具体的生产和纯化条件随着病毒和使用的生产系统而变。对于腺病毒来说,用于病毒粒子的产



生的传统方法是穿梭质粒(通常含有少部分腺病毒的基因组并任选地含有可能的转基因表达盒)和腺病毒辅助质粒(含有完整腺病毒基因组的大部分)的共转染和随后的体内重组。

[0120] 用于产生腺病毒的另一种技术包括使用细菌人工染色体(BAC)系统,利用含有互补腺病毒序列的两个质粒在 $recA^-$ 细菌菌株中的体内细菌重组,以及酵母人工染色体(YAC)系统。

[0121] 在生产后,将感染性病毒粒子从培养物回收并任选地纯化。典型的纯化步骤可以包括噬斑纯化、离心例如氯化铯梯度离心、澄清、酶处理例如全能核酸酶(benzonase)或蛋白酶处理、层析步骤例如离子交换层析或过滤步骤。

### [0122] III. 治疗性组合物和治疗方法

[0123] 为了治疗性使用,优选地将重组病毒与可药用载体合并。当在本文中使用,“可药用载体”意味着适合与人类和动物的组织相接触使用而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的缓冲剂、载体和赋形剂。所述载体应该在与配方的其他成分相容并对接受者无害的意义上是“可接受的”。可药用载体包括与药物施用相容的缓冲剂、溶剂、分散介质、包衣、等渗和吸收延迟剂等。这些介质和药剂用于药物活性物质的使用在本领域中是已知的。

[0124] 含有本文公开的重组病毒的药物组合物可以以剂量单位形式存在,并且可以通过任何适合的方法制备。药物组合物应该被配制成为与其目标施用途径相容。施用途径的实例是静脉内(IV)、真皮内、吸入、透皮、局部、透黏膜和直肠施用。用于融合蛋白的优选的施用途径是IV输注。有用的配方可以通过制药技术领域已知的方法来制备。例如参见《Remington制药学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)第18版(Mack Publishing Company, 1990)。适合于肠胃外施用的配方组分包括无菌稀释剂例如注射用水、盐水溶液、非挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂,抗细菌剂例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯,抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠,螯合剂例如EDTA,缓冲剂例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节渗透压的药剂例如氯化钠或右旋糖。

[0125] 对于静脉内施用来说,适合的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor ELTM(BASF, Parsippany, NJ)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。所述载体在制造和储存条件下应该是稳定的,并且应该对微生物进行防腐。所述载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其适合的混合物的溶剂或分散介质。

[0126] 药物配方优选为无菌的。除菌可以通过任何适合的方法例如通过除菌滤膜过滤来实现。当所述组合物被冷冻干燥时,过滤除菌可以在冷冻干燥和重构之前或之后进行。

[0127] 当在本文中使用,术语“有效量”是指足以实现有益或所需结果的活性组分的量(例如本发明的重组病毒的量)。有效量可以在一次或多次施用、施用或剂量中施用,并且不打算限于特定配方或施用途径。

[0128] 在某些实施方式中,活性组分的治疗有效量在0.1mg/kg至100mg/kg例如1mg/kg至100mg/kg、1mg/kg至10mg/kg的范围内。在某些实施方式中,重组病毒的治疗有效量在 $10^2$ 至 $10^{15}$ 噬斑形成单位(pfu)例如 $10^2$ 至 $10^{10}$ 、 $10^2$ 至 $10^5$ 、 $10^5$ 至 $10^{15}$ 、 $10^5$ 至 $10^{10}$ 或 $10^{10}$ 至 $10^{15}$ 噬斑形成单位的范围内。施用的量取决于多种变量,例如待治疗的疾病或指征的类型和程度、患者的总体健康、抗体的体内效能、药物配方和施用途径。初始剂量可以提高到超过上限,以便快速获得所需的血液水平或组织水平。或者,初始剂量可以低于最适剂量,并且可以在治疗过

程中逐渐提高每日剂量。人类剂量可以例如在被设计从0.5mg/kg运行到20mg/kg的常规I期升剂量研究中进行优化。施用频率可以随着多种因素而变,例如施用途径、剂量、病毒的血清半衰期和待治疗的疾病。示例性的施用频率是每天一次、每周一次和每两周一次。优选的施用途径是肠胃外,例如静脉内输注。基于病毒的药物的配制在本领域的普通技术范围之内。在某些实施方式中,重组病毒被冷冻干燥,然后在施用时在缓冲盐水中重构。

[0129] 本文公开的重组病毒可用于治疗各种不同的医学指征。例如,本文公开的重组病毒可用于治疗各种不同的过度增殖性疾病例如癌症。将过度增殖性细胞例如癌细胞暴露于治疗有效量的所述重组病毒,以便抑制或减少所述癌细胞的增殖。本发明提供了一种在受试者中治疗癌症的方法。所述方法包括向所述受试者单独地或与另一种治疗剂联合施用有效量的本发明的重组病毒,以在所述受试者中治疗所述癌症。在某些实施方式中,向受试者施用有效量的重组病毒,将该受试者中的肿瘤负荷降低至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

[0130] 当在本文中使用时,“治疗”意味着受试者中例如人类中疾病的治疗。这包括:(a)抑制所述疾病,即停止其发展;和(b)缓解所述疾病,即引起疾病状态的消退。当在本文中使用时,术语“受试者”和“患者”是指通过本文描述的方法和组合物治疗的生物体。这些生物体优选地包括但不限于哺乳动物(例如鼠科动物、猴科动物、马科动物、牛科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物等),更优选地包括人类。

[0131] 癌症的实例包括实体肿瘤、软组织肿瘤、造血系肿瘤和转移病灶。造血系肿瘤的实例包括白血病、急性白血病、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、B-细胞、T-细胞或FAB ALL、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)例如转化的CLL、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、淋巴瘤、霍奇金病、恶性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤或Richter's综合征(Richter's转化)。实体肿瘤的实例包括各种不同器官系统的恶性肿瘤例如肉瘤、腺癌和癌,例如影响头颈部(包括咽)、甲状腺、肺(小细胞或非小细胞肺癌(NSCLC))、乳腺、淋巴系、胃肠道(例如口腔、食道、胃、肝、胰腺、小肠、结肠和直肠、肛管)、生殖器和生殖泌尿道(例如肾、尿道上皮、膀胱、卵巢、子宫、宫颈、子宫内膜、前列腺、睾丸)、CNS(例如神经或神经胶质细胞例如成神经细胞瘤或神经胶质瘤)或皮肤(例如黑素瘤)的恶性肿瘤。

[0132] 在某些实施方式中,所述癌症选自肛门癌、基底细胞癌、膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、上皮癌、胆管癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃食管癌、胃肠(GI)癌、胃肠道间质瘤、肝细胞癌、妇科癌症、头颈癌、血液癌症、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、神经内分泌癌症、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、儿科癌症、前列腺癌、肾细胞癌、肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、皮肤的鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌和甲状腺癌。

[0133] 其他示例性过度增殖性疾病包括血管增殖性障碍(例如再狭窄、视网膜病和动脉粥样硬化)、纤维化障碍(例如硬化症例如肝硬化(其可以是病毒感染例如肝炎继发的))、肾小球膜障碍(例如人类肾病如肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、移植排斥和肾小球病)、癌前障碍(例如增生或发育不良)、自体免疫障碍、类风湿性关节炎、银屑病、狼疮、特发性肺纤维化、硬皮病肺动脉高压、哮喘、肾纤维化、COPD、囊性纤维

化、DIP、UIP、黄斑变性、过度增殖性成纤维细胞障碍和硬皮病。

[0134] 在某些实施方式中,将重组病毒与一种或多种疗法例如手术、放射、化疗、免疫疗法、激素疗法或病毒疗法联合施用到所述受试者。

[0135] 在某些实施方式中,本发明的重组病毒与酪氨酸激酶抑制剂例如埃罗替尼联合施用。

[0136] 在某些实施方式中,本发明的重组病毒与检验点抑制剂例如抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体联合施用。示例性的抗PD-1抗体包括例如纳武单抗(**Opdivo®**, Bristol-Myers Squibb Co.)、派姆单抗(**Keytruda®**, Merck Sharp&Dohme Corp.)、PDR001 (Novartis Pharmaceuticals)和pidilizumab(CT-011, Cure Tech)。示例性的抗PD-L1抗体包括例如阿特珠单抗(**Tecentriq®**, Genentech)、duvalumab(AstraZeneca)、MEDI4736、avelumab和BMS 936559(Bristol Myers Squibb Co.)。

[0137] 当在本文中使用时,术语“联合”施用被理解为意味着在受试者患有所述障碍的过程中将两种(或更多种)不同治疗递送到所述受试者,使得所述治疗对所述患者的效果在时间点上交叠。在某些实施方式中,在一种治疗的递送仍在进行时开始第二种治疗的递送,使得在施用方面存在交叠。这有时在本文中被称为“同时”或“共同递送”。在其他实施方式中,一种治疗的递送在另一种治疗的递送开始之前结束。在任一种情况的某些实施方式中,由于组合施用,所述治疗更加有效。例如,所述第二种治疗更加有效,例如使用更少的第二种治疗时观察到等同的效果,或与在不存在所述第一种治疗的情况下施用所述第二种治疗时观察到的相比,所述第二种治疗更大程度地减轻症状,或者对于所述第一种治疗来说观察到类似的情形。在某些实施方式中,递送使得症状或与所述障碍相关的其他参数的减轻,大于在递送一种治疗而不存在另一种治疗的情况下观察到的减轻。所述两种治疗的效果可以是部分累加、完全累加或大于累加的。所述递送可以使得在递送第二种治疗时,递送的第一种治疗的效果仍然可检测。

[0138] 在某些实施方式中,所述重组病毒的有效量通过在所述受试者中测量对抗原的免疫应答来鉴定,和/或治疗所述受试者的方法还包括在所述受试者中测量对抗原的免疫应答。过度增殖性疾病例如癌症可以通过免疫抑制来表征,并且在所述受试者中测量对抗原的免疫应答可以指示所述受试者中免疫抑制的水平。因此,在所述受试者中测量对抗原的免疫应答可以指示所述治疗的效能和/或所述重组病毒的有效量。所述受试者中对所述抗原的免疫应答可以通过本领域中已知的任何方法来测量。在某些实施方式中,对所述抗原的免疫应答通过在所述受试者皮肤上的注射部位处用所述抗原注射所述受试者,并在所述注射部位处测量硬结的大小或炎症的量来测量。在某些实施方式中,对所述抗原的免疫应答通过在暴露于所述抗原后从所述受试者的细胞释放的细胞因子(例如干扰素- $\gamma$ 、IL-4和/或IL-5)来测量。

[0139] 在整个本描述中,当病毒、组合物或系统被描述为具有、包括或包含特定组分时,或者当过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时,设想了另外还存在基本上由所叙述的组分构成或由所叙述的组分构成的本发明的组合物、装置和系统,并且存在基本上由所叙述的过程步骤构成或由所叙述的过程步骤构成的符合本发明的过程和方法。

[0140] 在本申请中,当要素或组分被称为包含在叙述的要素或组分的名单中和/或选自所述名单时,应该理解所述要素或组分可以是所叙述的要素或组分中的任一者,或者所述

要素或组分可以选自两种或更多种所述叙述的要素或组分。

[0141] 此外,应该理解,本文描述的病毒、组合物、系统、方法或过程的要素和/或特点可以以本文中明示或暗示的各种不同的方式组合,而不背离本发明的精神和范围。例如,当对特定化合物做出指称时,该化合物可用于本发明的组合物的各种不同实施方式中和/或本发明的方法中,除非从上下文理解不是如此。换句话说,在本申请中,实施方式以能够写出或画出清晰简明的申请的方式进行描述和描绘,但是意图是并且应该认识到的是,实施方式可以进行各种不同的组合或分离,而不背离本发明的教授。例如,应该认识到,本文中描述和描绘的所有特点可以适用于本文中描述和描绘的本发明的所有方面。

[0142] 应该理解,表述“至少一个”包括在所述表述之后的单独的每个所叙述的物体以及两个或更多个所述叙述的物体的各种不同组合,除非从上下文和用法理解不是如此。与三个或更多个叙述的物体相结合的表述“和/或”应该被理解为具有相同的意义,除非从上下文理解不是如此。

[0143] 术语“包括”、“具有”或“含有”包括其语法等同语的使用,通常应该被理解为开放性和非限制性的,例如不排除其他未叙述的要素或步骤,除非上下文另有具体陈述或从上下文理解不是如此。

[0144] 在本说明书中的各个不同地方,病毒、组合物、系统、过程和方法或其特点成组或以范围公开。具体来说,所述描述包括这些组合和范围的成员的每一个单独的子组合。作为另一个实例,1至20范围内的整数打算单个地公开1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20。

[0145] 当在定量值之前使用术语“约”时,本发明还包括所述特定定量值本身,除非另有具体陈述。当在本文中使用时,术语“约”是指从所述标称值变动 $\pm 10\%$ ,除非另有指明或推断。

[0146] 应该理解,步骤的顺序或用于执行某些行动的顺序并不重要,只要本发明仍然可操作即可。此外,两个或更多个步骤或行动可以同时进行。

[0147] 本文中任何和所有的实例或示例性语言如“例如”或“包括”的使用,仅仅是打算更好地说明本发明,并且除非要求,否则不对本发明的范围做出限制。本说明书中的所有语言都不应该被解释为指示任何未提出权利要求的要素对于本发明的实践来说是必不可少的。

## 实施例

[0148] 下面的实施例仅仅是说明性的,并且不打算以任何方式限制本发明的范围或内容。

[0149] 实施例1:质粒和腺病毒构建

[0150] 本实施例描述了在包括TATA和/或CAAT盒的E1a启动子区中具有缺失的重组5型(Ad5)腺病毒的生产。

[0151] 带有Ad5基因组的5'部分的腺病毒载体质粒pXC1从Microbix Biosystem (Toronto, Canada)获得。pXC1载体质粒的核苷酸序列在本文中描绘在SEQ ID NO:2中。Ad5基因组的NCBI参考序列AC\_000008.1在本文中描绘在SEQ ID NO:8中。图1F描绘了野生型Ad5的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列,说明了CAAT盒和TATA盒的位置。

[0152] 产生了修饰的pXC1载体质粒,其具有对应于SEQ ID NO:2的352-551位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的353-552位核苷酸)的200个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的CAAT盒和TATA盒。所述突变的载体质粒在后文中被称为pXC1-Δ350,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-Δ350。pXC1-Δ350的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列被示出在SEQ ID NO:20中。pXC1-Δ350的全长核苷酸序列示出在SEQ ID NO:4中。Ad-Δ350的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在图1A和SEQ ID NO:3中。所述pXC1载体质粒(和任何修饰的pXC1载体质粒)的5'末端处的21个核苷酸不同于野生型腺病毒序列,然而,这些核苷酸在产生重组腺病毒的过程中被转变成所述野生型腺病毒序列。

[0153] 在指明时,pXC1-Δ350被进一步修饰,以在E1b-19k区的起始位点处带有SalI位点并在所述SalI位点的3'方向200个碱基对处带有XhoI位点,以便于治疗性转基因的插入。所述修饰的E1b-19k区的核苷酸序列提供在SEQ ID NO:5中。得到的载体质粒在后文中被称为pXC1-Δ350-Δ19k,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-Δ350-Δ19k。

[0154] 在指明时,将鼠类GM-CSF的基因克隆到pXC1-Δ350-Δ19k中,在SalI与XhoI位点之间的修饰的E1b-19k区中。小鼠GM-CSF的氨基酸序列提供在SEQ ID NO:6中。得到的载体质粒在后文中被称为pXC1-Δ350-mGM-CSF,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-Δ350-mGM-CSF。

[0155] 产生了另一个修饰的pXC1载体质粒,其具有对应于SEQ ID NO:2的467-474位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的468-475位核苷酸)的8个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的TATA盒。所述突变的载体质粒在后文中被称为pXC1-TATA,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-TATA。pXC1-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在SEQ ID NO:21中。Ad-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在图1B和SEQ ID NO:15中。

[0156] 产生了另一个修饰的pXC1载体质粒,其具有对应于SEQ ID NO:2的422-430位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的423-431位核苷酸)的9个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的CAAT盒。所述突变的载体质粒在后文中被称为pXC1-CAAT,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-CAAT。pXC1-CAAT的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在SEQ ID NO:22中。Ad-CAAT的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在图1C和SEQ ID NO:16中。

[0157] 产生了另一个修饰的pXC1载体质粒,其具有对应于SEQ ID NO:2的422-430位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的423-431位核苷酸)的9个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的CAAT盒,以及对应于SEQ ID NO:2的467-474位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的468-475位核苷酸)的8个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的TATA盒。所述突变的载体质粒在后文中被称为pXC1-CAAT-TATA,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-CAAT-TATA。pXC1-CAAT-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在SEQ ID NO:23中。Ad-CAAT-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在图1D和SEQ ID NO:17中。

[0158] 产生了另一个修饰的pXC1载体质粒,其具有对应于SEQ ID NO:2的422-430位核苷

酸(对应于SEQ ID NO:8的423-431位核苷酸)的9个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的CAAT盒,以及对应于SEQ ID NO:2的471-474位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的472-475位核苷酸)的4个核苷酸的缺失,包括E1a启动子中的TATA盒的4个核苷酸的TATA序列(在后文中被称为最小TATA或mTATA缺失)。所述突变的载体质粒在后文中被称为pXC1-CAAT-mTATA,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-CAAT-mTATA。pXC1-CAAT-mTATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在SEQ ID NO:25中。Ad-CAAT-TATA的5'末端直至E1a基因的起始密码子之前的核苷酸序列示出在图1E和SEQ ID NO:26中。

[0159] 产生了另一个修饰的pXC1载体质粒,其具有对应于SEQ ID NO:2的194-243位核苷酸(对应于SEQ ID NO:8的195-244位核苷酸和E1a起始位点上游的-304至-255位核苷酸)的50个核苷酸的缺失,其使E1a具有癌症选择性表达(正如以前在美国专利号9,073,980中描述的)。所述突变的载体质粒在后文中被称为pXC1-TAV-255,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-TAV-255。在指明时,pXC1-TAV-255被进一步修饰以在E1b-19k区的起始位点处带有SalI位点并在所述SalI位点的3'方向200个碱基对处带有XhoI位点,以如上所述便于治疗性转基因的插入。得到的载体质粒在后文中被称为pXC1-TAV-Δ19k,并且从其产生的任何得到的病毒粒子在后文中被称为Ad-TAV-Δ19k。

[0160] 将各个修饰的pXC1质粒与质粒pJM17共转染到HEK-293A细胞中,以允许通过同源重组来挽救重组病毒。收集病毒并经历两轮噬斑纯化,并在必要时测序以测试相应的缺失的存在。

[0161] 实施例2:在正常和癌性细胞中来自于Ad-Δ350的E1a表达

[0162] 本实施例描述了在癌性和正常细胞中来自于修饰的腺病毒Ad-Δ350的病毒蛋白表达之间的比较。

[0163] 将Panc1细胞(人类胰腺癌细胞)和WI-38细胞(非癌性人类肺成纤维细胞)用如实施例1中所述制备的Ad-Δ350或Ad-TAV-255病毒感染。在感染后指示的小时通过Western印迹测定E1a表达。

[0164] 如图2A和2B中所示,在用Ad-Δ350病毒感染后,WI-38细胞以比Panc1细胞更低的水平并在更晚的时间点表达腺病毒蛋白E1a。

[0165] 将Panc1细胞和A549细胞(人类肺癌细胞)用Ad-TAV-255或Ad-Δ350以3或5的感染复数(MOI)感染,并在感染后72小时通过Western印迹测定E1a表达。如图3A(Panc1细胞)和图3B(A549细胞)中所示,两种癌细胞系都支持从Ad-Δ350或Ad-TAV-255病毒的高水平E1a表达。

[0166] 合在一起,这些结果显示Ad5中包括E1a TATA盒的200个核苷酸的区域为非癌性细胞中的E1a表达所需,尽管该区域对于肿瘤细胞中的E1a表达来说是可有可无的。

[0167] 实施例3:在正常和癌性细胞中来自于Ad-Δ350、Ad-CAAT、Ad-TATA、Ad-CAAT-TATA和Ad-CAAT-mTATA的细胞毒性

[0168] 本实施例描述了在癌性和正常细胞中从修饰的腺病毒Ad-Δ350、Ad-CAAT、Ad-TATA、Ad-CAAT-TATA和Ad-CAAT-mTATA产生的细胞毒性之间的比较。

[0169] 将HCT116细胞(人类结肠癌细胞)、Panc1细胞和A549细胞用如实施例1中所述制备的Ad-Δ350感染。细胞以指示的MOI感染或未保持作为感染的对照,并在感染后指示的时间用结晶紫染色,其将活细胞染为蓝色。如图4A中所示,每种癌性细胞系在感染后4至5天显示

出大范围的细胞死亡。

[0170] 将一组癌性细胞系用如实施例1中所述制备的Ad-CAAT、Ad-TATA、Ad-CAAT-TATA或Ad-CAAT-mTATA感染。所述一组细胞系包括A549、Panc1、HCT116、Hep3b、ADS-12m ASPC 1、HT-29和MeWo细胞。将细胞以5的MOI感染,并在感染后3-4天用结晶紫染色。作为对照,将所述细胞系在不感染或用以前描述的溶瘤病毒Ad-TAV- $\Delta$ 19k感染的情况下培养。结果示出在图5-11中。所有人类癌性细胞系在感染后,特别是到感染后5天为止显示出大范围的细胞死亡,而小鼠细胞系ADS-12在用每种病毒感染后显示出可变的细胞死亡。

[0171] 将非癌性MRC5细胞(人类肺成纤维细胞)和WI38细胞用如实施例1中所述制备的Ad- $\Delta$ 350或Ad-TAV感染。将细胞以指示的MOI感染并在感染后10天用结晶紫染色。如图4B中所示,与在感染后4-5天被杀死的癌性细胞相反,所述非癌性细胞在晚到感染后10天仍然存活。

[0172] 将非癌性WI38细胞用如实施例1中所述制备的Ad-CAAT、Ad-TATA、Ad-CAAT-TATA、Ad- $\Delta$ 350和Ad-TAV- $\Delta$ 19k以3和5的MOI感染,并在感染后4天(图12)或6天(图13)用结晶紫染色。结果证实对于每种病毒来说在感染后存在极小的细胞毒性。

[0173] 合在一起,这些结果显示Ad5中包含E1a TATA盒的200个核苷酸的区域为非癌性细胞中Ad5介导的细胞毒性所需,尽管该区域对于肿瘤细胞中Ad5介导的细胞毒性来说是可有可无的。同样地,在E1a启动子中具有单独的TATA盒、单独的CAAT盒或TATA和CAAT盒两者的缺失的Ad5病毒,显示出癌症选择性细胞毒性。

[0174] 实施例4:在正常和癌性细胞中来自于Ad- $\Delta$ 350的治疗性转基因表达

[0175] 进一步调查了带有 $\Delta$ 350缺失的腺病毒用治疗性转基因代替病毒的E1b-19k基因进行武装的潜力。如实施例1中所述产生下述病毒:病毒Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k,其带有 $\Delta$ 350缺失并缺失了19k区域并且随后未插入任何转基因;病毒Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF,其带有 $\Delta$ 350缺失并携带克隆到E1b-19k区域中SalI与XhoI之间的小鼠GM-CSF的基因;以及病毒Ad-TAV- $\Delta$ 19k,其带有TAV-255缺失和缺失了19k区域并且随后未插入任何转基因。

[0176] 将癌性Panc1细胞、A549细胞和ADS12细胞(小鼠肺癌)用Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k以指示的MOI感染并在感染后5天用结晶紫染色。如图14中所示,所述癌性细胞系以剂量依赖性方式被杀死。

[0177] 将癌性Panc1细胞、A549细胞和ADS12细胞用Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF以指示的MOI感染并在感染后5天用结晶紫染色。如图15中所示,带有小鼠GM-CSF基因的病毒保留了溶瘤活性。

[0178] 将A549、HCT116、Hep3b和MeWo细胞用Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF、Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k和Ad-TAV- $\Delta$ 19k以5的MOI感染,并在感染后3至5天用结晶紫染色。如图16-21中所示,Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF维持与Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k和Ad-TAV- $\Delta$ 19k可比的细胞裂解活性。

[0179] 将A549细胞用Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k或Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF病毒以10MOI感染。将感染后4天的调制培养基用于mGM-CSF的ELISA。如图22中所示,Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF诱导mGM-CSF的表达。

[0180] 将ADS12细胞用Ad- $\Delta$ 350- $\Delta$ 19k或Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF以指示的MOI感染,并将感染后4天的调制培养基用于mGM-CSF的ELISA。如图23中所示,Ad- $\Delta$ 350-mGM-CSF在该小鼠癌细胞系中诱导mGM-CSF的表达。

[0181] 合在一起,这些结果显示Ad5中包含E1a TATA盒和CAAT盒的200个核苷酸的区域为非癌性细胞中来自于E1b-19k表达位点的治疗性转基因表达所需,尽管该区域对于肿瘤细胞中来自于E1b-19k表达位点的治疗性转基因表达来说是可有可无的。

[0182] 实施例5:Ad-Δ350的抗癌活性

[0183] 本实施例描述了如实施例1中所述生产的具有TATA盒和/或CAAT盒缺失的重组腺病毒的抗癌活性。

[0184] 将小鼠(129S4株)用ADS-12细胞(小鼠肺癌)皮下注射并允许形成肿瘤。在肿瘤达到大约50-100mm<sup>3</sup>的体积后,将所述小鼠随机分组,用Ad-Δ350-Δ19k、Ad-TAV-Δ19k(作为有效的溶瘤病毒的阳性对照)或缓冲液(作为阳性对照)治疗。小鼠每4天通过所指示的治疗的肿瘤内注射进行施用,共三剂。如图24中所示,用缓冲液治疗的小鼠具有快速的肿瘤生长,而用Ad-Δ350-Δ19k或Ad-TAV-Δ19k治疗的小鼠的肿瘤大小减小,并且在许多病例中没有可检测的剩余肿瘤。

[0185] 这个结果表明,带有移除了病毒E1a基因的启动子的CAAT盒和TATA盒两者的缺失的Ad-Δ350-Δ19k,是有效的癌症治疗。

[0186] 实施例6:Ad35中的TATA盒缺失

[0187] 本实施例描述了在E1a启动子区中具有包括TATA盒的缺失的重组35型(Ad35)腺病毒的生产。

[0188] 35型腺病毒(Ad35)的E1a启动子在对应于SEQ ID NO:24的477至484位核苷酸的核苷酸处含有TATA盒。产生了具有TATA盒缺失的重组Ad35腺病毒,所述缺失通过将天然序列

[0189] TTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGTATTTATACCTCAGGGTTTGTGTCAAGAGGCCACTCTT (SEQ ID NO:18;TATA盒被下划线)

[0190] 转变成下述序列来产生:

[0191] TTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGCCTCAGGGTTTGTGTCAAGAGGCCACTCTT (SEQ ID NO:19)。

[0192] 将HEK-293细胞用TATA缺失的Ad35病毒的基因组转染,并且如图25中所示,发生了指示病毒生长的细胞病理效应。这些结果表明,产生了具有TATA盒缺失的重组Ad35腺病毒,其可以适合地用作溶瘤病毒。

[0193] 通过参考并入

[0194] 本文中提到的每个专利文献和科学论文的全部内容作为所有目的通过参考并入本文。

[0195] 等同性

[0196] 本发明可以以其他特定形式体现而不背离其精神或本质特征。因此,前述实施方式应该在所有情况下被认为是说明性的而不是限制本文描述的发明。因此,本发明的范围由随附的权利要求书而不是上面的描述指明,并且打算将进入权利要求书的意义和等同性范围之内的所有变化涵盖在其中。



## 序列表

	<110>	埃皮辛特瑞柯斯公司	
	<120>	肿瘤选择性 TATA 盒和 CAAT 盒突变体	
	<130>	AJ4309PT1904	
	<150>	US62/452, 075	
	<151>	2017-01-30	
	<160>	27	
	<170>	PatentIn version 3.5	
	<210>	1	
	<211>	6	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>		
[0001]	<223>	典型 TATA 盒	
	<400>	1	
	tataaa		6
	<210>	2	
	<211>	9905	
	<212>	DNA	
	<213>	人工序列 (人工序列 (Artificial sequence))	
	<220>		
	<223>	pXC1 载体质粒	
	<400>	2	
	cccttcacgc tctctgcccc ttttgattg aagccaatat gataatgagg gggtggagtt		60
	tgtgacgtgg cgcggggcgt gggaacgggg cgggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg		120
	atgttgcaag tgtggcggaa cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagtg acgtttttgg		180
	tgtgcgccgg tgtacacagg aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgtttagt		240

	aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa	300
	gtgaaatctg aataattttg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag ggccgcgggg	360
	actttgaccg tttacgtgga gactcgccca ggtgtttttc tcagggtgtt tccgcgttcc	420
	gggtcaaagt tggcgtttta ttattatagt cagctgacgt gtagtgtatt tatacccggc	480
	gagttcctca agaggccact cttgagtgcc agcgagtaga gttttctcct ccgagccgct	540
	ccgacaccgg gactgaaaat gagacatatt atctgccacg gaggtgttat taccgaagaa	600
	atggccgcca gtcttttggg ccagctgac gaagaggtag tggctgataa tcttccacct	660
	cctagccatt ttgaaccacc tacccttcac gaactgtatg atttagacgt gacggccccc	720
	gaagatccca acgaggaggc ggtttcgag attttcccg actctgtaat gttggcggtg	780
	caggaaggga ttgacttact cacttttccg ccggcgcccg gttctccgga gccgcctcac	840
	ctttcccggc agcccgagca gccggagcag agagccttgg gtccggttcc tatgccaaac	900
[0002]	cttgtagcgg aggtgatcga tcttacctgc cacgaggctg gctttccacc cagtgcacac	960
	gaggatgaag agggtagga gtttgtgta gattatgtgg agcaccgccg gcacgggtgc	1020
	aggtcttgtc attatcaccg gaggaatacg ggggaccag atattatgtg ttcgctttgc	1080
	tatatgagga cctgtggcat gtttgtctac agtaagtga aattatgggc agtgggtgat	1140
	agagtgggtg gtttggtgtg gtaattttt ttttaatttt tacagttttg tggtttaag	1200
	aattttgtat tgtgattttt ttaaaaggc ctgtgtctga acctgagcct gagcccgagc	1260
	cagaaccgga gcctgcaaga cctaccgcc gtcctaaaat ggccgctgct atcctgagac	1320
	gcccgcacac acctgtgtct agagaatgca atagtagtac ggatagctgt gactccggtc	1380
	cttctaacac acctcctgag atacaccgg tggccccgct gtgccccatt aaaccagttg	1440
	ccgtgagagt tgggtggcgt cgccaggctg tggaatgtat cgaggacttg cttaacgagc	1500
	ctgggcaacc tttggacttg agctgtaaac gcccaggcc ataaggtgta aacctgtgat	1560

	tgcgtgtgtg gttaacgcct ttgtttgctg aatgagttga tgtaagtta ataaagggtg	1620
	agataatgtt taacttgcac gccgtgttaa atggggcggg gcttaaaggg tatataatgc	1680
	gccgtgggct aatcttgggt acatctgacc tcatggaggc ttgggagtggt ttggaagatt	1740
	tttctgctgt gcgtaacttg ctggaacaga gctctaacag tacctcttgg ttttgagggt	1800
	ttctgtgggg ctcatcccag gcaaagttag tctgcagaat taaggaggat tacaagtggg	1860
	aatttgaaga gcttttgaat tcctgtgggt agctgtttga ttctttgaat ctgggtcacc	1920
	aggcgttttt ccaagagaag gtcatacaaga ctttgatttt ttccacaccg gggcgcgctg	1980
	cggctgctgt tgcttttttg agttttataa aggataaatg gagcgaagaa acccatctga	2040
	gcggggggta cctgctggat tttctggcca tgcatctgtg gagagcgggt gtgagacaca	2100
	agaatgcct gctactgttg tcttccgtcc gcccgcgat aataccgacg gaggagcagc	2160
	agcagcagca ggaggaagcc aggcggcggc ggcaggagca gagcccatgg aacccgagag	2220
[0003]	ccggcctgga ccctcgggaa tgaatgttgt acaggtggct gaactgtatc cagaactgag	2280
	acgcattttg acaattacag aggatgggca ggggctaaag ggggtaaga gggagcgggg	2340
	ggcttgtgag gctacagagg aggctaggaa tctagctttt agcttaatga ccagacaccg	2400
	tcctgagtgt attacttttc aacagatcaa ggataattgc gctaattgagc ttgatctgct	2460
	ggcgcagaag tattccatag agcagctgac cacttactgg ctgcagccag gggatgattt	2520
	tgaggaggct attaggttat atgcaaaggt ggcacttagg ccagattgca agtacaagat	2580
	cagcaaactt gtaaataatca ggaattgttg ctacatttct gggaacgggg ccgaggtgga	2640
	gatagatacg gaggataggg tggccttttag atgtagcatg ataaatatgt ggccgggggt	2700
	gcttggcatg gacgggggtg ttattatgaa tgtaagggtt actggcccca attttagcgg	2760
	tacggttttc ctggccaata ccaaccttat cctacacggg gtaagcttct atgggtttta	2820
	caatacctgt gtggaagcct ggaccgatgt aagggttcgg ggctgtgcct ttactgctg	2880

	ctggaagggg gtggtgtgtc gccccaaaag cagggttca attaagaaat gcctctttga	2940
	aaggtgtacc ttgggtatcc tgtctgaggg taactccagg gtgcgccaca atgtggcctc	3000
	cgactgtggt tgcttcatgc tagtgaaaag cgtggctgtg attaagcata acatggtatg	3060
	tggcaactgc gaggacaggg cctctcagat gctgacctgc tcggacggca actgtcacct	3120
	gctgaagacc attcacgtag ccagccactc tcgcaaggcc tggccagtgt ttgagcataa	3180
	catactgacc cgctgttcct tgcatattggg taacaggagg ggggtgttcc taccttacca	3240
	atgcaatttg agtcacacta agatattgct tgagcccag agcatgtcca aggtgaacct	3300
	gaacggggtg ttgacatga ccatgaagat ctggaagggt ctgaggtacg atgagacccg	3360
	caccaggtgc agaccctgcg agtgtggcgg taaacatatt aggaaccagc ctgtgatgct	3420
	ggatgtgacc gaggagctga ggcccgatca cttggtgctg gcctgcaccc gcgctgagtt	3480
	tggctctagc gatgaagata cagattgagg tactgaaatg tgtgggcgtg gcttaagggt	3540
[0004]	gggaaagaat atataagggtg ggggtcttat gtagttttgt atctgttttg cagcagccgc	3600
	cgccgccatg agcaccaact cgtttgatgg aagcattgtg agctcatatt tgacaacgcg	3660
	catgccccca tgggccgggg tgcgtcagaa tgtgatgggc tccagcattg atggtcgccc	3720
	cgtcctgccc gcaaactcta ctaccttgac ctacgagacc gtgtctggaa cgccgttgga	3780
	gactgcagcc tccgccgcg cttcagccgc tgcagccacc gcccgcggga ttgtgactga	3840
	ctttgctttc ctgagccgc ttgcaagcag tgcagcttcc cgttcatccg cccgcgatga	3900
	caagttgacg gctcttttgg cacaattgga ttctttgacc cgggaactta atgtcgtttc	3960
	tcagcagctg ttggatctgc gccagcaggt ttctgccctg aaggcttcct cccctcccaa	4020
	tgcggtttaa aacataaata aaaaaccaga ctctgttttg atttggatca agcaagtgtc	4080
	ttgctgtctt tatttagggg ttttgccgc gcggtaggcc cgggaccagc ggtctcggtc	4140
	gttgagggtc ctgtgtatit tttccaggac gtggtaaagg tgactctgga tgttcagata	4200

	catgggcata agcccgtctc tggggtggag gtagcaccac tgcagagctt catgctgcgg	4260
	ggtggtgttg tagatgatcc agtcgtagca ggagcgctgg gcgtggtgcc taaaaatgtc	4320
	tttcagtagc aagctgattg ccaggggcag gcccttgggtg taagtgttta caaagcggtt	4380
	aagctgggat ggggtgcatac gtggggatat gagatgcac ttggactgta ttttaggtt	4440
	ggctatgttc ccagccatat cctccgggg attcatgttg tgcagaacca ccagcacagt	4500
	gtatccggtg cacttgggaa atttgtcatg tagcttagaa ggaaatgcgt ggaagaactt	4560
	ggagacgcc ttgtgacctc caagattttc catgcattcg tccataatga tggcaatggg	4620
	cccacggcg gcggcctggg cgaagatatt tctgggatca ctaacgtcat agttgtgttc	4680
	caggatgaga tcgtcatagg ccatttttac aaagcgcggg cggagggtgc cagactgcgg	4740
	tataatggtt ccatccggcc caggggcgta gttaccctca cagatttgca tttccacgc	4800
	tttgagtcca gatgggggga tcatgtctac ctgcggggcg atgaagaaa cggtttccgg	4860
[0005]	ggtaggggag atcagctggg aagaaagcag gttcctgagc agctgcgact taccgcagcc	4920
	ggtgggccc taaatcacac ctattaccgg gtgcaactgg tagttaagag agctgcagct	4980
	gccgtcatcc ctgagcaggg gggccacttc gtttaagcatg tccctgactc gcatgtttc	5040
	cctgacaaa tccgccagaa ggcgctcgcc gccagcgat agcagttctt gcaaggaagc	5100
	aaagttttc aacggtttga gaccgtccgc cgtaggcatg cttttgagcg ttgaccaag	5160
	cagttccagg cgggtccaca gctcggtcac ctgctctacg gcactcogat ccagcatatc	5220
	tcctcgtttc gcgggttggg gcggctttcg ctgtacggca gtagtcggtg ctcgtccaga	5280
	cgggccaggg tcatgtcttt ccacgggcgc agggctctcg tcagcgtagt ctgggtcacg	5340
	gtgaaggggt gcgctccggg ctgcgcgctg gccagggtgc gcttgaggct ggtcctgctg	5400
	gtgctgaagc gctgccggtc ttgcacctgc gcgtcgcca ggtagcatit gaccatggtg	5460
	tcatagtcca gccctccgc ggcgtggccc ttggcgcgca gcttgccctt ggaggaggcg	5520

	ccgcacgagg ggcagtcag acttttgagg gcgtagagct tgggcgcgag aaataccgat	5580
	tccggggagt aggcacccgc gccgcaggcc ccgcagacgg tctcgattc cacgagccag	5640
	gtgagctctg gccgttcggg gtcaaaaacc aggtttcccc catgcttttt gatgcgtttc	5700
	ttacctctgg ttccatgag ccggtgtcca cgctcggatga cgaaaaggct gtccgtgtcc	5760
	ccgtatacag acttgagagg cctgtcctcg gcctgtcctc gaccgatgcc ctgagagacc	5820
	ttcaaccacg tcagctcctt ccggtgggcg cggggcatga ctatcgtcg cgcacttatg	5880
	actgtcttct ttatcatgca actcgttaga cagggtcccg cagcgctctg ggtcattttc	5940
	ggcgaggacc gctttcgtg gagcgcgacg atgacggcc tgtcgcttgc ggtattcgga	6000
	atcttgacg ccctcgctca agccttcgtc actggtcccg ccaccaaacg ttccggcgag	6060
	aagcaggcca ttatcgccg catggcggcc gacgcgctgg gctacgtctt gctggcgctc	6120
	gcgacgcgag gctggatggc ctteccatt atgattcttc tcgcttcgg cgccatcggg	6180
[0006]	atgcccgcgt tgcaggccat gctgtccagg caggtagatg acgaccatca gggacagctt	6240
	caaggatcgc tcgcggtctt taccagccta acttcgatca ctggaccgct gatcgtcacg	6300
	gcgatttatg ccgcctcggc gagcacatgg aacgggttgg catggattgt aggcgccgcc	6360
	ctataccttg tctgcctccc cgcgttcgt cgcggtgcat ggagccgggc cacctcgacc	6420
	tgaatggaag ccggcggcac ctcgctaacg gattcaccac tccaagaatt ggagccaatc	6480
	aattcttgcg gagaactgtg aatgcgcaa ccaacccttg gcagaacata tccatcgcgt	6540
	ccgccatctc cagcagccgc acgcggcgca tctcgggcag cgttgggtcc tggccacggg	6600
	tgcgcatgat cgtgctcctg tcgttgagga cccggctagg ctggcggggt tgccttactg	6660
	gttagcagaa tgaatcacg atacgcgagc gaacgtgaag cgactgctgc tgcaaacgt	6720
	ctgcgacctg agcaacaaca tgaatggtct tcggtttccg tgtttcgtaa agtctgaaa	6780
	cgcggaagtc agcgcctgc accattatgt tccgatctg catcgagga tgcgtctggc	6840

	taccctgtgg aacacctaca tctgtattaa cgaagcgctg gcattgaccc tgagtgtatt	6900
	ttctctggtc ccgccgcata cataccgccca gttgtttacc ctcacaacgt tccagtaacc	6960
	gggcatgttc atcatcagta acccgatatcg tgagcatcct ctctcgtttc atcggtatca	7020
	ttacccccat gaacagaaat cccctttaca cggaggcatc agtgaccaa caggaaaaaa	7080
	ccgcccttaa catggccgcg tttatcagaa gccagacatt aacgcttctg gagaaactca	7140
	acgagctgga cgcggatgaa caggcagaca tctgtgaatc gcttcacgac cacgctgatg	7200
	agctttaccg cagctgcctc gcgcgtttcg gtgatgacgg tgaaaacctc tgacacatgc	7260
	agctcccgga gacggtcaca gcttgtctgt aagcggatgc cgggagcaga caagcccgtc	7320
	agggcgcgtc agcgggtgtt ggccgggtgtc gggcgcgagc catgaccag tcacgtagcg	7380
	atagcggagt gtatactggc ttaactatgc ggcatcagag cagattgtac tgagagtga	7440
	ccatatgcgg tgtgaaatac cgcacagatg cgtaaggaga aaataccgca tcaggcgctc	7500
[0007]	ttccgcttcc tcgctcactg actcgctgcg ctcggtcgtt cggctgcggc gageggatc	7560
	agctcactca aaggcggtaa tacggttatc cacagaatca ggggataacg caggaaagaa	7620
	catgtgagca aaaggccagc aaaaggccag gaaccgtaaa aaggcccgct tgctggcggt	7680
	tttccatagg ctccgcccc ctgacgagca tcacaaaaat cgacgctcaa gtcagaggtg	7740
	gcgaaacccg acaggactat aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct ccctcgtgcg	7800
	ctctcctgtt ccgacctgc cgttaccgg atacctgtcc gcctttctcc ctccgggaag	7860
	cgtggcgctt tctcatagct cacgctgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc	7920
	caagctgggc tgtgtgcacg aacccccgt tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa	7980
	ctatcgtctt gagtccaacc cggtaagaca cgacttatcg ccaactggcag cagccactgg	8040
	taacaggatt agcagagcga ggtatgtagg cgggtctaca gatttctga agtggtgccc	8100
	taactacggc tacactagaa ggacagtatt tggatatctgc gctctgtga agccagttac	8160

	cttcggaaaa agagttggta gctcttgatc cggcaaacaa accaccgtg gtagcggtagg	8220
	tttttttgtt tgcaagcagc agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt	8280
	gatcttttct acggggctctg acgctcagt gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggt	8340
	catgagatta tcaaaaagga tcttcaccta gatcctttta aattaaaaat gaagttttta	8400
	atcaatctaa agtatatatg agtaaacttg gtctgacagt taccaatgct taatcagtga	8460
	ggcacctatc tcagcgatct gtctatttcg ttcatccata gttgcctgac tccccgtcgt	8520
	gtagataact acgatacggg agggccttacc atctggcccc agtgctgcaa tgataccgcg	8580
	agaccacgc tcaccggctc cagattttatc agcaataaac cagccagccg gaaggccga	8640
	gcgcagaagt ggtcctgcaa ctttatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga	8700
	agctagagta agtagttcgc cagttaatag tttgcgcaac gttgttgcca ttgctgcagg	8760
	catcgtgggtg tcacgctcgt cgtttggtat ggcttcattc agctccggtt cccaacgatc	8820
[0008]	aaggcgagtt acatgatccc ccatgttggtg caaaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc	8880
	gatcgttgtc agaagtaagt tggccgcagt gttatcactc atggttatgg cagcactgca	8940
	taattctctt actgtcatgc catccgtaag atgcttttct gtgactgggtg agtactcaac	9000
	caagtcattc tgagaatagt gtatgcggcg accgagttgc tcttgcccg cgtaacacg	9060
	ggataatacc gcgccacata gcagaacttt aaaagtgtc atcattggaa aacgttcttc	9120
	ggggcgaaaa ctctcaagga tcttaccgt gttgagatcc agttcgatgt aaccactcg	9180
	tgcacccaac tgatcttcag catcttttac ttccaccagc gtttctgggt gagcaaaaac	9240
	aggaaggcaa aatgccgcaa aaaagggaat aaggcgaca cggaaatgtt gaatactcat	9300
	actcttctt tttcaatatt attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata	9360
	catatttgaa tgtatttaga aaaataaaca aataggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa	9420
	agtgccacct gacgtctaag aaaccattat tatcatgaca ttaacctata aaaataggcg	9480



tatcacgagg ccctttcgtc ttcaagaatt ctcatgtttg acagcttata atcgataagc	9540
tttaaatgcgg tagtttatca cagttaaatt gctaacgcag tcaggcaccg tgtatgaaat	9600
ctaacaatgc gctcatcgtc atcctcggca ccgtcaccct ggatgctgta ggcataggct	9660
tggttatgcc ggtactgccg ggcctcttgc gggatatcgt ccattccgac agcatcgcca	9720
gtcactatgg cgtgctgcta gcgctatatg cgttgatgca atttctatgc gcacccgttc	9780
tcggagcact gtccgaccgc ttggccgcc gccagtcct gctcgcttcg ctacttgag	9840
ccactatcga ctacgcgac atggcgacca caccgtcct gtggatccgg gccccattt	9900
cccct	9905

<210> 3  
 <211> 362  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial sequence)

[0009]

<220>  
 <223> Ad-del350 5' 末端

<400> 3	
catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa ttttgccta ggactgaaaa	360
tg	362

<210> 4  
 <211> 9705  
 <212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>

<223> pXC1-del1350

<400> 4

cccttcacgc tctctgcccc ttttgattg aagccaatat gataatgagg ggggtggagtt	60
tgtgacgtgg cgcggggcgt gggaacgggg cgggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg	120
atgttgcaag tgtggcggaa cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagtg acgtttttgg	180
tgtgcgccgg tgtacacagg aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgttgtagt	240
aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa	300
gtgaaatctg aataattttg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag gactgaaaat	360
gagacatatt atctgccacg gaggtgttat taccgaagaa atggccgcca gtcttttggg	420
ccagctgatac gaagaggtagc tggctgataa tcttcacact cctagccatt ttgaaccacc	480
tacccttcac gaactgtatg atttagacgt gacggccccc gaagatccca acgaggaggc	540
ggtttcgcag atttttcccg actctgtaat gttggcggtg caggaaggga ttgacttact	600
cacttttccg ccggcgcccg gttctccgga gccgcctcac ctttcccggc agcccagaca	660
gccggagcag agagccttgg gtccggtttc tatgccaac cttgtaccgg aggtgatcga	720
tcttacctgc cacgaggctg gctttccacc cagtgcgac gaggatgaag agggtagga	780
gtttgtgtta gattatgtgg agcaccgccg gcacggttgc aggtcttgtc attatcaccg	840
gaggaatacg ggggaccacg atattatgtg ttcgctttgc tatatgagga cctgtggcat	900
gtttgtctac agtaagtga aattatgggc agtgggtgat agagtggtag gtttggtgtg	960
gtaatttttt ttttaatttt tacagttttg tggtttaaag aattttgtat tgtgattttt	1020
ttaaaaggtc ctgtgtctga acctgagcct gagcccgagc cagaaccgga gcctgcaaga	1080
cctacccgcc gtcctaaaat ggcgctgct atcctgagac gcccgacatc acctgtgtct	1140

[0010]

	agagaatgca atagtagtac ggatagctgt gactccggtc cttctaacac acctcctgag	1200
	atacaccggt tgggtccgct gtgccccatt aaaccagttg ccgtgagagt tgggtggcgt	1260
	cgccaggctg tggaatgtat cgaggacttg cttaacgagc ctgggcaacc tttggacttg	1320
	agctgtaaac gccccaggcc ataaggtgta aacctgtgat tgcgtgtgtg gttaacgcct	1380
	ttgtttgctg aatgagttga tgtaagtta ataaaggtg agataatgtt taacttgcac	1440
	ggcgtgttaa atggggcggg gcttaaaggg tatataatgc gccgtgggct aatcttggtt	1500
	acatctgacc tcatggaggc ttgggagtgt ttggaagatt tttctgctgt gcgtaacttg	1560
	ctggaacaga gctctaacag tacctcttgg ttttgagggt ttctgtgggg ctcacccag	1620
	gcaaagttag tctgcagaat taaggaggat tacaagtggg aatttgaaga gcttttga	1680
	tcctgtggtg agctgtttga ttctttgaat ctgggtcacc aggcgctttt ccaagagaag	1740
	gtcatcaaga ctttgattt ttccacaccg gggcgcgctg cggctgctgt tgctttttg	1800
[0011]	agttttataa aggataaatg gagcgaagaa acccatctga gcggggggta cctgctggat	1860
	tttctggcca tgcactgtg gagagcgggt gtgagacaca agaatcgctt gctactgtt	1920
	tcttccgtcc gcccgcgat aataccgacg gaggagcagc agcagcagca ggaggaagcc	1980
	aggcggcggc ggcaggagca gagcccatgg aaccgagag ccggcctgga ccctcgggaa	2040
	tgaatgttgt acaggtggct gaactgtatc cagaactgag acgcattttg acaattacag	2100
	aggatgggca ggggctaaag ggggtaaaga gggagcgggg ggcttgtgag gctacagagg	2160
	aggctaggaa tctagctttt agcttaatga ccagacaccg tcctgagtgt attacttttc	2220
	aacagatcaa ggataattgc gctaattgac ttgatctgct ggcgcagaag tattccatag	2280
	agcagctgac cacttactgg ctgcagccag gggatgattt tgaggaggct attaggttat	2340
	atgcaaaggt ggcacttagg ccagattgca agtacaagat cagcaaaact gtaaataatca	2400
	ggaattgttg ctacatttct gggaacgggg ccgaggtgga gatagatacg gaggataggg	2460

	tggccttttag atgtagcatg ataaatatgt ggccgggggt gcttggcatg gacggggtgg	2520
	ttattatgaa tgtaaggttt actggcccca attttagcgg tacggttttc ctggccaata	2580
	ccaaccttat cctacacggt gtaagcttct atgggtttta caatacctgt gtggaagcct	2640
	ggaccgatgt aagggttcgg ggctgtgcct ttacttgctg ctggaagggg gtggtgtgtc	2700
	gccccaaaag cagggttca attaagaaat gcctctttga aaggtgtacc ttgggtatcc	2760
	tgtctgaggg taactccagg gtgcgccaca atgtggcctc cgactgtggt tgcttcatgc	2820
	tagtgaagc cgtggctgtg attaagcata acatggtatg tggcaactgc gaggacaggg	2880
	cctctcagat gctgacctgc tcggacggca actgtcacct gctgaagacc attcacgtag	2940
	ccagccactc tcgcaaggcc tggccagtgt ttgagcataa catactgacc cgctgttctt	3000
	tgcatttggg taacaggagg ggggtgttcc taccttacca atgcaatttg agtcacacta	3060
	agatattgct tgagcccgag agcatgtcca aggtgaacct gaacggggtg ttgacatga	3120
[0012]	ccatgaagat ctggaagggt ctgaggtacg atgagaccg caccagggtc agaccctgcg	3180
	agtgtggcgg taaacatatt aggaaccagc ctgtgatgct ggatgtgacc gaggagctga	3240
	ggcccgatca cttggtgctg gcctgcaccc gcgctgagtt tggctctagc gatgaagata	3300
	cagattgagg tactgaaatg tgtgggcgtg gcttaagggt gggaaagaat atataagggt	3360
	ggggtcttat gtagttttgt atctgttttg cagcagccgc cgccgccatg agcaccaact	3420
	cgtttgatgg aagcattgtg agctcatatt tgacaacgcg catgccccca tgggccgggg	3480
	tgcgtcagaa tgtgatgggc tccagcattg atggtcgccc cgtcctgccc gcaaactcta	3540
	ctaccttgac ctacgagacc gtgtctggaa cgccgttga gactgcagcc tccgccgccg	3600
	cttcagccgc tgcagccacc gcccgcgga ttgtgactga ctttgcttcc ctgagccgc	3660
	ttgcaagcag tgcagcttcc cgttcacccg cccgcgatga caagttgacg gctcttttgg	3720
	cacaattgga ttctttgacc cggaactta atgtcgtttc tcagcagctg ttggatctgc	3780

	gccagcaggt ttctgccctg aaggttcct cccctcccaa tgcggttaa aacataaata	3840
	aaaaaccaga ctctgtttgg atttgatca agcaagtgtc ttgtgtctt tatttagggg	3900
	ttttgcgcgc gcggtaggcc cgggaccagc ggtctcggtc gttgagggtc ctgtgtattt	3960
	tttccaggac gtggtaaagg tgactctgga tgttcagata catgggcata agcccgcttc	4020
	tggggtggag gtagcaccac tgcagagctt catgctgcgg ggtgggtgtg tagatgatcc	4080
	agtcgtagca ggagcgtgg gcgtgggtgcc taaaaatgtc tttcagtagc aagctgattg	4140
	ccaggggcag gcccttggtg taagtgttta caaagcgggtt aagctgggat ggggtcatac	4200
	gtggggatat gagatgcatc ttggactgta ttttaggtt ggctatgttc ccagccatat	4260
	ccctccgggg attcatgttg tgcagaacca ccagcacagt gtatccggtg cacttgggaa	4320
	atttgtcatg tagcttagaa ggaaatgcgt ggaagaactt ggagacgcc ttgtgacctc	4380
	caagattttc catgcattcg tccataatga tggcaatggg cccacgggcg gcggcctggg	4440
[0013]	cgaagatatt tctgggatca ctaacgtcat agttgtgttc caggatgaga tcgtcatagg	4500
	ccatttttac aaagcgcggg cggagggtgc cagactgcgg tataatggtt ccatccggcc	4560
	caggggcgta gttacctca cagatttgca tttccacgc tttagattca gatgggggga	4620
	tcattgtctac ctgcggggcg atgaagaaaa cggtttccgg ggtaggggag atcagctggg	4680
	aagaaagcag gttcctgagc agctgcgact taccgcagcc ggtgggccc taaatcacac	4740
	ctattaccgg gtgcaactgg tagttaagag agctgcagct gccgtcatcc ctgagcaggg	4800
	gggccacttc gtaagcatg tccctgactc gcatgttttc cctgaccaa tccgccagaa	4860
	ggcgctcgcc gccagcgat agcagttctt gcaaggaagc aaagtitttc aacggtttga	4920
	gaccgtccgc cgtaggcatg cttttgagcg ttgaccaag cagttccagg cggttccaca	4980
	gctcggtcac ctgctctacg gcattctgat ccagcatatc tctcgtttc gcgggttggg	5040
	gcggctttcg ctgtacggca gtagtcggtg ctggtccaga cgggccaggg tcattgtctt	5100

	ccacgggcgc agggtcctcg tcagcgtagt ctgggtcacg gtgaaggggt gcgctccggg	5160
	ctgcgcgctg gccagggtgc gcttgaggct ggtcctgctg gtgctgaagc gctgccggtc	5220
	ttcgccctgc gcgtcggcca ggtagcattt gaccatggtg tcatagtcca gccctccgc	5280
	ggcgtggccc ttggcgcgca gcttgccctt ggaggaggcg ccgcacgagg ggcagtgcag	5340
	acttttgagg gcgtagagct tgggcgcgag aaataccgat tccggggagt aggcatccgc	5400
	gccgcaggcc ccgcagacgg tctcgcatc cagagccag gtgagctctg gccgttcggg	5460
	gtcaaaaacc aggtttcccc catgcttttt gatgcgtttc ttacctctgg ttccatgag	5520
	ccggtgtcca cgctcgggtga cgaaaaggct gtccgtgtcc ccgtatacag acttgagagg	5580
	cctgtcctcg gcctgtcctc gaccgatgcc cttgagagcc ttcaaccag tcagctcctt	5640
	ccggtgggcg cggggcatga ctatcgctgc cgcacttatg actgtcttct ttatcatgca	5700
	actcgtagga caggtgccgg cagcgctctg ggtcattttc ggcgaggacc gctttcgctg	5760
[0014]	gagcgcgacg atgatcggcc tgtcgcttgc ggtattcgga atcttgacg ccctcgctca	5820
	agccttcgtc actggtcctc ccaccaaacg tttcggcgag aagcaggcca ttatcgccgg	5880
	catggcggcc gacgcgtgg gctacgtctt gctggcgctc gcgacgcgag gctggatggc	5940
	cttccccatt atgattcttc tcgcttcgg cgcatcggg atgcccgcgt tgcaggccat	6000
	gctgtccagg caggtagatg acgaccatca gggacagctt caaggatcgc tcgcggctct	6060
	taccagccta acttcgatca ctggaccgt gatcgtcacg gcgatttatg ccgcctcggc	6120
	gagcacatgg aacgggttgg catggattgt aggcgccgcc ctataccttg tctgcctccc	6180
	cgcgttgctg cgcggtgcat ggagccgggc cacctcgacc tgaatggaag ccggcggcac	6240
	ctcgtaacg gattcaccac tccaagaatt ggagccaatc aattcttgcg gagaactgtg	6300
	aatgcgcaaa ccaaccttg gcagaacata tccatcgctt ccgcatctc cagcagccgc	6360
	acgcggcgca tctcgggcag cgttgggtcc tggccacggg tgcgcatgat cgtgctctg	6420

	tcgttgagga cccggctagg ctggcggggt tgccttactg gttagcagaa tgaatcaccg	6480
	atacgcgagc gaacgtgaag cgactgctgc tgcaaacgt ctgcgacctg agcaacaaca	6540
	tgaatggtct tcggtttccg tgtttcgtaa agtctggaaa cgcggaagtc agcgcctgc	6600
	accattatgt tccgcatctg catcgcagga tgctgctggc taccctgtgg aacacctaca	6660
	tctgtattaa cgaagcgtg gcattgacct tgagtgattt ttctctggtc ccgcccatc	6720
	cataccgcca gttgtttacc ctcacaacgt tccagtaacc gggcatgttc atcatcagta	6780
	accggtatcg tgagcatcct ctctcgtttc atcggtatca ttacccccat gaacagaaat	6840
	cccccttaca cggaggcatc agtgaccaa caggaaaaaa ccgcccttaa catggcccg	6900
	tttatcagaa gccagacatt aacgcttctg gagaaactca acgagctgga cgcggatgaa	6960
	caggcagaca tctgtgaatc gcttcacgac cacgtgatg agctttaccg cagctgcctc	7020
	gcgcgtttcg gtgatgacgg tgaaaacctc tgacacatgc agctcccga gacggtcaca	7080
[0015]	gcttgctctgt aagcggatgc cgggagcaga caagccgctc agggcgcgctc agcgggtgtt	7140
	ggcgggtgtc ggggcgcagc catgaccag tcacgtagcg atagcggagt gtatactggc	7200
	ttaactatgc ggcatcagag cagattgtac tgagagtgca ccatatgcgg tgtgaaatac	7260
	cgcacagatg cgtaaggaga aaataccgca tcaggcgctc ttccgcttcc tcgtcactg	7320
	actcgtcgcg ctcggtcgtt cggtgcggc gagcggtatc agctcactca aaggcggtaa	7380
	tacggtatc cacagaatca ggggataacg caggaaagaa catgtgagca aaaggccagc	7440
	aaaaggccag gaaccgtaaa aaggccgctg tgctggcgtt ttccatagg ctccgcccc	7500
	ctgacgagca tcacaaaaat cgacgtcaa gtcagagggt gcgaaacccg acaggactat	7560
	aaagatacca ggcgtttccc cctggaagct cctcgtgcg ctctcctgtt ccgacctgc	7620
	cgttaccgg atacctgtcc gcctttctcc cttegggaag cgtggcgctt tctcatagct	7680
	cacgtgtag gtatctcagt tcggtgtagg tcgttcgctc caagctgggc tgtgtgcacg	7740

	aacccccctg tcagcccgac cgctgcgcct tatccggtaa ctatcgtctt gagtccaacc	7800
	cggtaaagaca cgacttatcg ccactggcag cagccactgg taacaggatt agcagagcga	7860
	ggtatgtagg cgggtgctaca gaggttctga agtgggtggc taactacggc tacactagaa	7920
	ggacagtatt tggatatctg gctctgctga agccagttac cttcggaaaa agagttggta	7980
	gctcttgatc cggcaaaaa accaccgctg gtagcgggtg tttttttgtt tgcaagcagc	8040
	agattacgcg cagaaaaaaa ggatctcaag aagatccttt gatcttttct acggggctctg	8100
	acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggg catgagatta tcaaaaagga	8160
	tcttcaccta gatcctttta aattaaaaat gaagttttta atcaatctaa agtatatatg	8220
	agtaaacttg gtctgacagt taccaatgct taatcagtg ggcacctatc tcagcgatct	8280
	gtctatttcg ttcattcata gttgcctgac tccccgtcgt gtagataact acgatacggg	8340
	agggettacc atctggcccc agtgcctgca tgataccgcg agaccacgc tcaccggctc	8400
[0016]	cagatttacc agcaataaac cagccagccg gaagggccga gcgcagaagt ggtcctgcaa	8460
	cittatccgc ctccatccag tctattaatt gttgccggga agctagagta agtagttcgc	8520
	cagttaatag ttgctgcaac gttgttgcca ttgctgcagg catcgtgggtg tcacgctcgt	8580
	cgttttggtat ggcttcattc agtccgggtt cccaacgatc aaggcgagtt acatgatccc	8640
	ccatgttggtg caaaaaagcg gttagctcct tcggtcctcc gatcgttggtc agaagtaagt	8700
	tggccgcagt gttatcactc atggttatgg cagcaactga taattctctt actgtcatgc	8760
	catccgtaag atgcttttct gtgactgggt agtactcaac caagtcattc tgagaatagt	8820
	gtatgcggcg accgagttgc tcttgcccg cgtcaacacg ggataatacc gcgccacata	8880
	gcagaacttt aaaagtgtc atcattggaa aacgtttctt ggggcgaaaa ctctcaagga	8940
	tcttaccgct gttgagatcc agttcgatgt aaccactcgt tgcaccaac tgatcttcag	9000
	catcttttac tttcaccagc gtttctgggt gagcaaaaac aggaaggcaa aatgccgcaa	9060



aaaaggaat aagggcgaca cggaaatgtt gaatactcat actcttcctt tttcaatatt	9120
attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata catatttgaa tgtatttaga	9180
aaaataaaca aataggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa agtgccacct gacgtctaag	9240
aaaccattat tatcatgaca ttaacctata aaaataggcg tatcacgagg ccctttcgtc	9300
ttcaagaatt ctcatgtttg acagcttata atcgataagc tttaatgcgg tagtttatca	9360
cagttaaatt gctaacgcag tcaggcaccg tgtatgaaat ctaacaatgc gctcatcgtc	9420
atcctcggca ccgtcacctt ggatgctgta ggcataggct tggttatgcc ggtactgccg	9480
ggcctcttgc gggatatcgt ccattccgac agcatcgcca gtcactatgg cgtgctgcta	9540
gcgctatatg cgttgatgca atttctatgc gcacccgttc tcggagcact gtccgaccgc	9600
tttgccgcc gccagtcct gctcgcttcg ctacttggag ccactatcga ctacgcgac	9660
atggcgacca caccgtcct gtggatccgg gccccattt ccct	9705

[0017]

<210> 5  
 <211> 46  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>  
 <223> 修饰的 E1b-19k 区域

<400> 5	
atcttggtta catctgacct cgteagtgca ccaggcgctt ttccaa	46

<210> 6  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠源 (Mus musculus)

<400> 6

Met	Trp	Leu	Gln	Asn	Leu	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Val	Val	Tyr	Ser	Leu
1				5					10					15	

Ser Ala Pro Thr Arg Ser Pro Ile Thr Val Thr Arg Pro Trp Lys His  
20 25 30

Val Glu Ala Ile Lys Glu Ala Leu Asn Leu Leu Asp Asp Met Pro Val  
35 40 45

Thr Leu Asn Glu Glu Val Glu Val Val Ser Asn Glu Phe Ser Phe Lys  
50 55 60

Lys Leu Thr Cys Val Gln Thr Arg Leu Lys Ile Phe Glu Gln Gly Leu  
65 70 75 80

Arg Gly Asn Phe Thr Lys Leu Lys Gly Ala Leu Asn Met Thr Ala Ser  
85 90 95

[0018] Tyr Tyr Gln Thr Tyr Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Asp Cys Glu Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Thr Tyr Ala Asp Phe Ile Asp Ser Leu Lys Thr Phe Leu  
115 120 125

Thr Asp Ile Pro Phe Glu Cys Lys Lys Pro Gly Gln Lys  
130 135 140

<210> 7

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>

<223> 来源于 del350 缺失的序列

<400> 7

ctaggactg

<210>	8	
<211>	35938	
<212>	DNA	
<213>	5 型腺病毒 (Adenovirus type 5)	
<400>	8	
	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
	gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
	agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
	gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc	420
[0019]	cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagctgacg tgtagtgtat ttatacccg	480
	tgagtctctc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagtag agttttctcc tccgagccgc	540
	tccgacaccg ggactgaaaa tgagacatat tatctgccac ggaggtgtta ttaccgaaga	600
	aatggccgcc agtcttttgg accagctgat cgaagaggta ctggctgata atcttcacc	660
	tcctagccat ttgaaccac ctacccttca cgaactgtat gatthagacg tgacggcccc	720
	cgaagatccc aacgaggagg cggtttcgca gatttttccc gactctgtaa tgttggcgg	780
	gcaggaaggg attgacttac tcacttttcc gccggcgccc ggttctccgg agccgcctca	840
	cctttcccg cagcccgagc agccggagca gagagccttg ggtccggttt ctatgccaaa	900
	ccttgtagcg gaggtgatcg atcttacctg ccacgaggct ggctttccac ccagtacga	960
	cgaggatgaa gagggtagg agtttgtgtt agattatgtg gagcaccocg ggcacggttg	1020
	caggctttgt cattatcacc ggaggaatac gggggaccca gatattatgt gttcgctttg	1080

	ctatatgagg acctgtggca tgtttgtcta cagtaagtga aaattatggg cagtgggtga	1140
	tagagtgggtg ggtttgggtg ggtaattttt tttttaattt ttacagtttt gtggttttaa	1200
	gaatttttga ttgtgatttt tttaaaaggt cctgtgtctg aacctgagcc tgagcccagag	1260
	ccagaaccgg agcctgcaag acctaccgc cgtcctaaaa tggcgccctgc tatcctgaga	1320
	cgcccacat cacctgtgtc tagagaatgc aatagtagta cggatagctg tgactccggt	1380
	ccttctaaca cacctcctga gatacacccg gtggccccgc tgtgccccat taaaccagtt	1440
	gccgtgagag ttggtgggcg tcgccaggct gtggaatgta tcgaggactt gcttaacgag	1500
	cctgggcaac ctttggactt gagctgtaaa cgccccaggc cataagggtg aaacctgtga	1560
	ttgcgtgtgt ggtaaacgcc tttgtttgct gaatgagttg atgtaagttt aataaagggt	1620
	gagataatgt ttaacttgca tggcgtgtta aatggggcgg ggcttaaagg gtatataatg	1680
	cgccgtgggc taatcttgggt tacatctgac ctcatggagg cttgggagtg tttggaagat	1740
[0020]	ttttctgctg tgcgtaactt gctggaacag agctctaaca gtacctcttg gttttggagg	1800
	tttctgtggg gctcatccca ggcaaagtta gtctgcagaa ttaaggagga ttacaagtgg	1860
	gaatttgaag agcttttgaa atcctgtgggt gagctgtttg attctttgaa tctgggtcac	1920
	caggcgcttt tccaagagaa ggtcatcaag actttggatt tttccacacc ggggcgcgct	1980
	gcggctgctg ttgctttttt gagttttata aaggataaat ggagcgaaga aacctatctg	2040
	agcggggggt acctgctgga ttttctggcc atgcatctgt ggagagcgggt tgtgagacac	2100
	aagaatcgcc tgctactgtt gtcttccgtc cgcccgccga taataccgac ggaggagcag	2160
	cagcagcagc aggaggaagc caggcggcgg cggcaggagc agagcccatg gaacccgaga	2220
	gccggcctgg accctcgagg atgaatgttg tacaggtggc tgaactgtat ccagaactga	2280
	gacgcatttt gacaattaca gaggatgggc aggggctaaa gggggtaaag agggagcggg	2340
	gggcttgtga ggctacagag gaggctagga atctagcttt tagcttaatg accagacacc	2400

	gtcctgagtg tattactttt caacagatca aggataattg cgctaagtag ctigatctgc	2460
	tggcgcagaa gtattccata gagcagctga ccacttactg gctgcagcca ggggatgatt	2520
	ttgaggaggc tattagggtat tatgcaaagg tggcacttag gccagattgc aagtacaaga	2580
	tcagcaaact tgtaaataac aggaattgtt gctacatttc tgggaacggg gccgaggtgg	2640
	agatagatac ggaggatagg gtggccttta gatgtagcat gataaatatg tggccggggg	2700
	tgcttgcat ggacggggtg gttattatga atgtaagggt tactggcccc aattttagcg	2760
	gtacggtttt cctggccaat accaacctta tcctacacgg tgtaagcttc tatgggttta	2820
	acaataacctg tgtggaagcc tggaccgatg taagggttcg gggctgtgcc ttttactgct	2880
	gctggaaggg ggtggtgtgt cggcccaaaa gcagggttc aattaagaaa tgcctctttg	2940
	aaaggtgtac ctigggtatc ctgtctgagg gtaactccag ggtgcgccac aatgtggcct	3000
	ccgactgtgg ttgcttcattg ctagtgaata gcgtggctgt gattaagcat aacatggtat	3060
[0021]	gtggcaactg cgaggacagg gcctctcaga tgctgacctg ctggacggc aactgtcacc	3120
	tgctgaagac cattcacgta gccagccact ctgcaaggc ctggccagtg tttgagcata	3180
	acatactgac ccgtgttcc ttgcatttgg gtaacaggag gggggtgttc ctacctacc	3240
	aatgcaattt gattcacact aagatattgc ttgagccga gagcatgtcc aaggtgaacc	3300
	tgaacggggt gtttgacatg accatgaaga tctggaaggt gctgaggtac gatgagacc	3360
	gcaccaggtg cagaccctgc gattgtggcg gtaaacatat taggaaccag cctgtgatgc	3420
	tggtgtgac cgaggagctg agggccgac acttggtgct ggctgcacc cgcgtgagt	3480
	ttggctctag cgatgaagat acagattgag gtactgaaat gtgtgggctg ggcttaagg	3540
	tgggaaagaa tatataaggt gggggtctta tgtagttttg tatctgtttt gcagcagccg	3600
	ccgccgcat gagcaccaac tcgtttgatg gaagcattgt gagctcatat ttgacaacgc	3660
	gcatgcccc atgggccggg gtgcgtcaga atgtgatggg ctccagcatt gatggtcgcc	3720

	ccgtcctgcc cgcaaactct actaccttga cctacgagac cgtgtctgga acgccgttgg	3780
	agactgcagc ctccgccgcc gcttcagccg ctgcagccac cgcccgcggg attgtgactg	3840
	actttgcttt cctgagcccg cttgcaagca gtgcagcttc ccgttcatcc gcccgcgatg	3900
	acaagttgac ggctcttttg gcacaattgg attctttgac ccgggaactt aatgtcgttt	3960
	ctcagcagct gttggatctg cgccagcagg tttctgcctt gaaggcttcc tccctccca	4020
	atgcggttta aaacataaat aaaaaaccag actctgtttg gatttggatc aagcaagtgt	4080
	cttgcgtctt ttatttaggg gttttgcgcg cgcggtaggc ccgggaccag cggctcgggt	4140
	cgttgagggt cctgtgtatt tttccagga cgtggtaaag gtgactctgg atgttcagat	4200
	acatgggcat aagcccgctt ctgggggtgga ggtagcacca ctgcagagct tcatgctgcg	4260
	gggtggtgtt gtagatgac cagtcgtagc aggagcgtg ggcgtggtgc ctaaaaatgt	4320
	ctttcagtag caagctgatt gccaggggca ggcccttggg gtaagtgttt acaaagcggg	4380
[0022]	taagctggga tgggtgcata cgtggggata tgagatgcat cttggactgt atttttaggt	4440
	tggctatgtt ccagccata tccctccggg gattcatgtt gtgcagaacc accagcacag	4500
	tgtatccggt gcacttgga aatttgtcat gtagcttaga aggaaatgcg tggaagaact	4560
	tggagacgcc cttgtgacct ccaagatttt ccatgcattc gtccataatg atggcaatgg	4620
	gcccacgggc ggcggcctgg gcgaagatat ttctgggac actaacgtca tagttgtgtt	4680
	ccaggatgag atcgtcatag gccattttta caaagcggg gcggagggtg ccagactgcg	4740
	gtataatggt tccatccggc ccaggggcgt agttaccctc acagatttgc atttcccacg	4800
	ctttgagttc agatgggggg atcatgtcta cctgcggggc gatgaagaaa acggtttccg	4860
	gggtagggga gatcagctgg gaagaaagca ggttcctgag cagctgcgac ttaccgcagc	4920
	cggtgggccc gtaaatacaca cctattaccg ggtgcaactg gtagttaaga gagctgcagc	4980
	tgcgctcatc cctgagcagg ggggccactt cgtaaagcat gtccctgact cgcattgttt	5040

	ccctgaccaa atccgccaga aggcgctcgc cgcccagcga tagcagttct tgcaaggaag	5100
	caaagttttt caacggtttg agaccgtccg ccgtaggcat gcttttgagc gtttgaccaa	5160
	gcagttccag gcggtcccac agctcggtea cctgctctac ggcatctcga tccagcatat	5220
	ctcctcgttt cgcgggttgg ggccggctttc gctgtacggc agtagtcggt gtcgtccag	5280
	acgggccagg gtcattgtctt tccacgggcg cagggtcttc gtcagcgtag tctgggtcac	5340
	ggtgaagggg tgcgtccgg gctgcgcgt gccagggtg cgcttgaggc tggctctgct	5400
	ggtgtgaag cgctgccgg cttcgccctg cgcgtcggcc aggtagcatt tgaccatggt	5460
	gtcatagtcc agccccccg cggcgtggcc cttggcgcgc agcttgccct tggaggaggc	5520
	gccgcacgag gggcagtgca gacttttgag ggcgtagagc ttgggcgcga gaaataccga	5580
	ttccggggag taggcatccg cgccgcaggc cccgcagacg gtctcgcatt ccacgagcca	5640
[0023]	ggtgagctct ggccgttcgg ggtcaaaaac caggtttccc ccatgctttt tgatgcgttt	5700
	cttacctctg gtttccatga gccggtgtcc acgctcgggt acgaaaaggc tgtccgtgtc	5760
	cccgtataca gacttgagag gcctgtcttc gagcgggtgtt ccgcggtcct cctcgtatag	5820
	aaactcggac cactctgaga caaaggctcg cgtccaggcc agcacgaagg aggctaagt	5880
	ggaggggtag cggtcgttgt ccactagggg gtccactcgc tccagggtgt gaagacacat	5940
	gtcgcctct tccgcatcaa ggaagggtgat tggttttag gtgtaggcca cgtgaccggg	6000
	tgttcctgaa ggggggctat aaaaggggt gggggcgcgt tcgtctcac tctcttcgc	6060
	atcgtgtct gcgaggcca gctgttgggg tgagtactcc ctctgaaaag cgggcatgac	6120
	ttctgcgcta agattgtcag ttccaaaaa cgaggaggat ttgatattca cctggcccgc	6180
	ggtgatgcct ttgagggtgg ccgcatccat ctggtcagaa aagacaatct tttgttgtc	6240
	aagcttggtg gcaaacgacc cgtagagggc gttggacagc aacttggcga tggagcgcag	6300
	ggtttggtt ttgtcgcgat cggcgcgctc cttggccgcg atgttttagct gcacgtattc	6360

	gcgcgcaacg caccgccatt cgggaaagac ggtggtgcgc tcgtcgggca ccaggtgcac	6420
	gcgccaaccg cggttgtgca gggtgacaag gtcaacgctg gtggctacct ctccgcgtag	6480
	gcgctcgttg gtccagcaga ggcggccgcc cttgcgcgag cagaatggcg gtagggggtc	6540
	tagctgcgtc tcgtccgggg ggtctgcgtc cacggtaaag accccgggca gcaggcgcgc	6600
	gtcgaagtag tctatcttgc atccttgcaa gtctagcgcc tgctgccatg cgcgggcggc	6660
	aagcgcgcgc tcgtatgggt tgagtggggg accccatggc atggggtggg tgagcgcgga	6720
	ggcgtacatg ccgcaaagt cgtaaacgta gaggggctct ctgagtattc caagatatgt	6780
	agggtagcat cttccaccgc ggatgctggc gcgcacgtaa tcgtatagtt cgtgcgaggg	6840
	agcgaggagg tcgggaccga ggttgctacg ggcgggctgc tctgctcgga agactatctg	6900
	cctgaagatg gcatgtgagt tggatgatat ggttggacgc tggaagacgt tgaagctggc	6960
	gtctgtgaga cctaccgcgt cacgcacgaa ggaggcgtag gagtcgcgca gcttgttgac	7020
[0024]	cagctcggcg gtgacctgca cgtctagggc gcagtagtcc agggtttcct tgatgatgtc	7080
	atacttatcc tgtccctttt tttccacag ctgcgggttg aggacaaact cttcgcggtc	7140
	tttccagtac tcttggatcg gaaacccgtc ggcctccgaa cggttaagagc ctagcatgta	7200
	gaactggttg acggcctggg aggcgcagca tcccttttct acgggtagcg cgtatgcctg	7260
	cgcggccttc cggagcgagg tgtgggtgag cgcaaagggtg tccctgacca tgactttgag	7320
	gtactggtat ttgaagtcag tgcgtcgca tccgccctgc tcccagagca aaaagtccgt	7380
	gcgctttttg gaacgcggat ttggcagggc gaaggtgaca tcgttgaaga gtatctttcc	7440
	cgcgcgaggc ataaagttgc gtgtgatgcg gaagggtccc ggcacctcgg aacggttggt	7500
	aattacctgg gcggcgagca cgatctcgtc aaagccgttg atgttgtggc ccacaatgta	7560
	aagttccaag aagcgcggga tgcccttgat ggaaggcaat tttttaagtt cctcgtaggt	7620
	gagctcttca ggggagctga gcccggtgctc tgaaagggcc cagtctgcaa gatgagggtt	7680



	ggaagcgacg aatgagctcc acaggtcacg ggccattagc atttgcaggt ggtcgcgaaa	7740
	ggtcctaaac tggcgaccta tggccatttt ttctggggtg atgcagtaga aggtaagcgg	7800
	gtcttgttcc cagcgggtccc atccaagggt cgcggttagg tctcgcgcgg cagtcactag	7860
	aggctcatct ccgccgaact tcatgaccag catgaagggc acgagctgct tcccaaaggc	7920
	ccccatccaa gtataggctt ctacatcgta ggtgacaaag agacgctcgg tgcgaggatg	7980
	cgagccgacg gggaagaact ggatctcccg ccaccaattg gaggagtggc tattgatgtg	8040
	gtgaaagtag aagtccttgc gacgggccga acactcgtgc tggcttttgt aaaaacgtgc	8100
	gcagtactgg cagcggtgca cgggctgtac atcctgcacg aggttgacct gacgaccgcg	8160
	cacaaggaag cagagtggga atttgagccc ctgcctggc gggtttggt ggtggtcttc	8220
	tacttcggct gcttgtcctt gaccgtctgg ctgctcgagg ggagttacgg tggatcggac	8280
	caccacgccg cgcgagccca aagtcagat gtccgcgcgc ggcggtcggg gcttgatgac	8340
[0025]	aacatcgcgc agatgggagc tgtccatggt ctggagctcc cgcggcgta ggtcaggcgg	8400
	gagctcctgc aggtttacct cgcatagacg ggtcagggcg cgggctagat ccaggtgata	8460
	cctaatttcc aggggctggt tgggtggcggc gtcgatggct tgcaagaggc cgcacccccg	8520
	cggcgcgact acggtaccgc gcggcgggcg gtggcccgcg ggggtgtcct tggatgatgc	8580
	atctaaaagc ggtgacgcgg gcgagcccc ggaggtaggg ggggctccgg acccgccggg	8640
	agagggggca ggggcacgtc ggccgcgcgc gcgggcagga gctggtgctg cgcgcgtagg	8700
	ttgctggcga acgcgacgac gcggcggttg atctcctgaa tctggcgctt ctgcgtgaag	8760
	acgacgggcc cggtagctt gacctgaaa gagagtcca cagaatcaat ttcggtgtcg	8820
	ttgacggcgg cctggcgcaa aatctcctgc acgtctcctg agttgtcttg ataggcgatc	8880
	tcggccatga actgctcgat ctcttctctc tggagatctc cgcgtccggc tcgctccacg	8940
	gtggcggcga ggtcgttga aatgcgggcc atgagctcgc agaaggcgtt gaggcctccc	9000

	tcgttccaga cgcggctgta gaccacgccc ctttcggcat cgcgggcgcg catgaccacc	9060
	tgcgcgagat tgagctccac gtgccgggcg aagacggcgt agtttcgcag gcgctgaaag	9120
	aggtagttga ggggtggtggc ggtgtgttct gccacgaaga agtacataac ccagcgtcgc	9180
	aacgtggatt cgttgatata cccaaggcc tcaaggcgt ccatggcctc gtagaagtcc	9240
	acggcgaagt tgaaaaactg ggagttgcgc gccgacacgg ttaactcctc ctccagaaga	9300
	cggatgagct cggcgacagt gtcgcgcacc tcgcgtcaa aggctacagg ggcctcttct	9360
	tcttcttcaa tctcctcttc cataagggcc tccccttctt cttcttctgg cggcgggtggg	9420
	ggagggggga cacggcggcg acgacggcg accgggaggc ggtcgacaaa gcgctcgatc	9480
	atctccccgc ggcgacggcg catggtctcg gtgacggcg gcccgttctc gcgggggcgc	9540
	agttggaaga cgccgcccg catgtcccg ttatgggttg gcggggggct gccatgcggc	9600
	agggatacgg cgctaacgat gcattctaac aattgttgt taggtactcc gccgccgagg	9660
[0026]	gacctgagcg agtccgcac gaccggatcg gaaaacctct cgagaaaggc gtctaaccag	9720
	tcacagtcgc aaggtaggct gagcaccgtg gcgggcggca gcgggcggcg gtcggggttg	9780
	tttctggcgg aggtgctgct gatgatgtaa ttaaagtagg cggctcttgag acggcggatg	9840
	gtcgacagaa gcaccatgtc cttgggtccg gcctgctgaa tgcgcaggcg gtcggccatg	9900
	ccccaggett cgttttgaca tcggcgcagg tctttgtagt agtcttgcat gaggctttct	9960
	accggcaatt cttcttctcc ttcctcttgt cctgcattc ttgcattat cgtgcggcg	10020
	gcggcggagt ttggccgtag gtggcgcct cttctccca tgcgtgtgac cccgaagccc	10080
	ctcatcggt gaagcagggc taggtcggcg acaacgcgt cggctaatat ggcctgctgc	10140
	acctgcgtga gggtagactg gaagtcatt atgtccacaa agcgggtgta tgcgccgtg	10200
	ttgatggtgt aagtgcagtt ggccataac gaccagttaa cggctctggtg acccggtgc	10260
	gagagctcg tgtacctgag acgcgagtaa gccctcgagt caaatacgta gtcgttgcaa	10320

	gtccgcacca ggtactggta tcccacaaa aagtgcggcg gcggctggcg gtagaggggc	10380
	cagcgtaggg tggccggggc tccggggcg agatcttcca acataaggcg atgatatccg	10440
	tagatgtacc tggacatcca ggtgatgccg gcggcgggtg tggaggcgcg cggaaagtcg	10500
	cggacgcggt tccagatgtt gcgcagcggc aaaaagtgtt ccatggtcgg gacgtcttgg	10560
	ccggtcaggc gcgcgcaatc gttgacgtc tagaccgtgc aaaaggagag cctgtaagcg	10620
	ggcactcttc cgtggcttgg tggataaatt cgcaagggtg tcatggcggg cgaccggggg	10680
	tcgagccccg tatccggccg tccgccgtga tccatgcggt taccgccccg gtgtcgaacc	10740
	cagggtgtcg acgtcagaca acgggggagt gtcctttttg gcttccttcc aggcgcggcg	10800
	gctgtctgcg tagctttttt ggccactggc cgcgcgcagc gtaagcggtt aggctggaaa	10860
	gcgaaagcat taagtggctc gtcctctgta gccggagggt tatitttcaa gggttgagtc	10920
	gcgggacccc cggttcgagt ctccgaccgg ccggactgcg gcgaacgggg gtttgcctcc	10980
[0027]	ccgtcatgca agaccccgtt tgcaaattcc tccggaaaca gggacgagcc ccttttttgc	11040
	ttttcccaga tgcattccgt gctgcggcag atgcgcccc ctcctcagca gcggcaagag	11100
	caagagcagc ggcagacatg cagggcaccc tcccctctc ctaccgcgtc aggaggggcg	11160
	acatccgcgg ttgacgcggc agcagatggt gattacgaac ccccgcgcg ccgggcccgg	11220
	cactacctgg acttggagga gggcgagggc ctggcgcggc taggagcgcc ctctctgag	11280
	cggtagccaa ggggtgcagct gaagcgtgat acgcgtgagg cgtacgtgcc gcggcagaac	11340
	ctgttttcgc accgcgagg agaggagccc gaggagatgc gggatcgaac gttccacgca	11400
	gggcgcgagc tgcggcatgg cctgaatgc gagcggttgc tgcgcgagga ggactttgag	11460
	cccgcgcgc gaaccgggat tagtcccgc gcgcacacg tggcgccgc cgacctggtg	11520
	accgcatacg agcagacggt gaaccaggag attaaccttc aaaaaagctt taacaaccac	11580
	gtgcgtacgc ttgtggcgcg cgaggagggt gctataggac tgatgcatct gtgggacttt	11640

	gtaagcgcgc tggagcaaaa cccaaatagc aagccgctca tggcgcagct gttccttata	11700
	gtgcagcaca gcaggacaaa cgaggcattc agggatgcgc tgctaaacat agtagagccc	11760
	gagggccgct ggctgctcga ttgataaac atcctgcaga gcatagtggc gcaggagcgc	11820
	agcttgagcc tggctgacaa ggtggccgcc atcaactatt ccatgcttag cctgggcaag	11880
	ttttacgccc gcaagatata ccatacccct tacgttccca tagacaagga ggtaaagatc	11940
	gaggggttct acatgcgcat ggcgctgaag gtgcttacct tgagcgacga cctgggcgtt	12000
	tatcgcaacg agcgcaccca caaggccgtg agcgtgagcc ggcggcgcga gctcagcgac	12060
	cgcgagctga tgcacagcct gcaaagggcc ctggctggca cgggcagcgg cgatagagag	12120
	gccgagtcct actttgacgc gggcgctgac ctgcgctggg cccaagccg acgcgccctg	12180
	gaggcagctg gggccggacc tgggctggcg gtggcaccgg cgcgcgctgg caacgtcggc	12240
	ggcgtggagg aatatgacga ggacgatgag tacgagccag aggacggcga gtactaagcg	12300
[0028]	gtgatgtttc tgatcagatg atgcaagacg caacggaccc ggcggtgcgg gcggcgctgc	12360
	agagccagcc gtccggcctt aactccacgg acgactggcg ccaggtcatg gaccgcatca	12420
	tgtcgtgac tgcgcgcaat cctgacgcgt tccggcagca gccgcaggcc aaccggctct	12480
	ccgcaattct ggaagcggcg gtcccggcgc gcgcaaacc caccgacgag aagggtgtgg	12540
	cgatcgtaaa cgcgctggcc gaaaacaggg ccacccggcc cgacgaggcc ggcctgttct	12600
	acgacgcgct gcttcagcgc gtggctcgtt acaacagcgg caacgtgcag accaacctgg	12660
	accggctggt gggggatgtg cgcgaggccg tggcgcagcg tgagcgcgcg cagcagcagg	12720
	gcaacctggg ctccatggtt gactaaaacg ccttcctgag tacacagccc gccaacgtgc	12780
	cgcggggaca ggaggactac accaactttg tgagcgcaact gcggctaata gtgactgaga	12840
	caccgcaaag tgaggtgtac cagtctgggc cagactatit tticcagacc agtagacaag	12900
	gcctgcagac cgtaaacctg agccaggctt tcaaaaactt gcaggggctg tggggggtgc	12960

	gggctccac aggcgaccgc gcgaccgtgt ctagcttgct gacgccaac tcgcgcctgt	13020
	tgctgctgct aatagcggc ttcacggaca gtggcagcgt gtcccgggac acatacctag	13080
	gtcacttgct gacactgtac cgcgaggcca taggtcaggc gcatgtggac gagcatactt	13140
	tccaggagat tacaagtgtc agccgcgcgc tggggcagga ggacacgggc agcctggagg	13200
	caaccctaaa ctacctgtg accaaccggc ggcagaagat cccctcgttg cacagtttaa	13260
	acagcgagga ggagcgatt ttgcgtacg tgcagcagag cgtgagcctt aacctgatgc	13320
	gcgacggggt aacgcccagc gtggcgctgg acatgaccgc gcgcaacatg gaaccgggca	13380
	tgtatgcctc aaaccggccg ttatcaacc gcctaataga ctacttgcac cgcgcggccg	13440
	ccgtgaacct cgagtatttc accaatgcca tcttgaacct gcaactggta ccgccccctg	13500
	gtttctacac cgggggattc gaggtgccc agggtaacga tggattcctc tgggacgaca	13560
	tagacgacag cgtgttttcc ccgcaaccgc agaccctgct agagttgcaa cagcgcgagc	13620
[0029]	aggcagaggc ggcgctgcga aaggaaagct tccgcaggcc aagcagcttg tccgatctag	13680
	gcgctgcggc ccgcgggtca gatgctagta gccatttcc aagcttgata gggctcttta	13740
	ccagcactcg caccacccgc ccgcgcctgc tgggcgagga ggagtaccta aacaactcgc	13800
	tgctgcagcc gcagcgcgaa aaaaacctgc ctccggcatt tcccaacaac gggatagaga	13860
	gcctagtgga caagatgagt agatggaaga cgtacgcgca ggagcacagg gacgtgccag	13920
	gccgcgccc gccaccctg cgtcaaaggc acgaccgtca gcggggtctg gtgtgggagg	13980
	acgatgactc ggcagacgac agcagcgtcc tggatttggg agggagtggc aaccggttg	14040
	cgcaccttcg cccaggtcg gggagaatgt tttaaaaaaa aaaaagcatg atgcaaaata	14100
	aaaaactcac caaggccatg gcaccgagcg ttggttttct tgtattcccc ttagtatgcg	14160
	gcgcgcggcg atgtatgagg aagtcctcc tccctcctac gagagtgtgg tgagcgcggc	14220
	gccagtggcg gcggcgctgg gttctccctt cgatgtcccc ctggaccgcg cgtttgtgcc	14280

	tccgcggtac ctgcggccta ccgggggggag aaacagcatc cgttactctg agttggcacc	14340
	cctattcgac accacccgtg tgtacctggt ggacaacaag tcaacggatg tggcatccct	14400
	gaactaccag aacgaccaca gcaactttct gaccacggtc attcaaaaca atgactacag	14460
	cccggggggag gcaagcacac agaccatcaa tcttgacgac cggtcgcact ggggcggcga	14520
	cctgaaaacc atcctgcata ccaacatgcc aaatgtgaac gagttcatgt ttaccaataa	14580
	gtttaaggcg cgggtgatgg tgcgcgctt gcctactaag gacaatcagg tggagctgaa	14640
	atacgagtgg gtggagtcca cgctgcccga gggcaactac tccgagacca tgaccataga	14700
	ccttatgaac aacgcgatcg tggagcacta cttgaaagtg ggcagacaga acggggttct	14760
	ggaaagcgac atcggggtaa agtttgacac ccgcaacttc agactggggt ttgaccccg	14820
	cactggtctt gtcatgcctg gggatatatac aaacgaagcc ttccatccag acatcathtt	14880
	gctgccagga tgcggggtgg acttcacca cagccgcctg agcaacttgt tgggcatccg	14940
[0030]	caagcggcaa ccttccagg agggcttttag gatcacctac gatgatctgg agggtggtaa	15000
	cattcccga ctgttggatg tggacgccta ccaggcgagc ttgaaagatg acaccgaaca	15060
	gggcgggggt ggcgaggcg gcagcaacag cagtggcagc ggcgcggaag agaactcaa	15120
	cgcggcagcc gcggcaatgc agccggtgga ggacatgaac gatcatgcca ttcgcgcgga	15180
	cacctttgcc acacgggctg aggagaagcg cgctgaggcc gaagcagcgg ccgaagctgc	15240
	cgcccccgct gcgcaaccg aggtcgagaa gcctcagaag aaaccggtga tcaaaccct	15300
	gacagaggac agcaagaaac gcagttacaa cctaataagc aatgacagca cttcaccca	15360
	gtaccgcagc tggtaacctg catacaacta cggcgacct cagaccggaa tccgtcatg	15420
	gacctgctt tgcactctg acgtaacctg cggtcggag caggtctact ggtcgttgc	15480
	agacatgatg caagaccccg tgaccttccg ctccacgcgc cagatcagca actttccgt	15540
	ggtgggcgcc gagctgttgc ccgtgcactc caagagcttc tacaacgacc aggccgtcta	15600

	ctcccaactc atccgccagt ttacctctct gaccacgtg ttcaatcgt ttcccagaa	15660
	ccagattttg gcgcgcccgc cagccccac catcaccacc gtcagtgaac acgttcctgc	15720
	tctcacagat cacgggacgc taccgctgcg caacagcatc ggaggagtcc agcgagtgc	15780
	cattactgac gccagacgcc gcacctgcc ctacgtttac aaggccctgg gcatagtctc	15840
	gccgcgctc ctatcgagcc gcactttttg agcaagcatg tccatcctta tatcgcccag	15900
	caataacaca ggctggggcc tgcgcttccc aagcaagatg ttggcgggg ccaagaagcg	15960
	ctccgaccaa caccagtg gcgtgcgcgg gcactaccgc gcgccctggg gcgcgcacaa	16020
	acgcggccgc actgggcgca ccaccgtcga tgacgccatc gacgcggtgg tggaggaggc	16080
	gcgcaactac acgccacgc cgcaccagt gtccacagt gacgcggcca ttcagaccgt	16140
	gggtgcgcga gcccgcgct atgctaaaat gaagagacgg cggaggcgcg tagcacgtcg	16200
	ccaccgccgc cgaccggca ctgccgcca acgcgcggcg gcggccctgc ttaaccgcgc	16260
[0031]	acgtgcacc ggccgacggg cggccatgcg ggccgtcga aggctggccg cgggtattgt	16320
	cactgtgcc cccaggtcca ggcgacgagc ggccgccga gcagccgagg ccattagtgc	16380
	tatgactcag ggctgcagg gcaacgtgta ttgggtgcgc gactcggtta gcggcctgcg	16440
	cgtgcccgtg cgcacccgcc ccccgcgcaa ctagattgca agaaaaact acttagactc	16500
	gtactgttgt atgtatccag cggcggcggc gcgcaacgaa gctatgtcca agcgcaaat	16560
	caaagaagag atgtccagg tcacgcgcc ggagatctat ggcccccgga agaaggaaga	16620
	gcaggattac aagccccgaa agctaaagcg ggtcaaaaag aaaaagaaag atgatgatga	16680
	tgaacttgac gacgaggtgg aactgtgca cgctaccgcg cccaggcgac gggtagctg	16740
	gaaaggtcga cgcgtaaac gtgttttgcg acccggcacc accgtagtct ttacgccgg	16800
	tgagcgctcc acccgcacct acaagcgct gtatgatgag gtgtacggcg acgaggacct	16860
	gcttgagcag gccaacgagc gcctcgggga gtttgctac ggaaagcggc ataaggacat	16920

	gctggcggttg ccgctggacg agggcaaccc aacacctagc ctaaagcccg taacactgca	16980
	gcaggtgctg cccgcgcttg caccgtccga agaaaagcgc ggccctaaagc gcgagtctgg	17040
	tgacttggca cccaccgtgc agctgatggt acccaagcgc cagcgactgg aagatgtctt	17100
	ggaaaaaatg accgtggaac ctgggctgga gcccagagtc cgcgtgcggc caatcaagca	17160
	ggtggcgccg ggactgggcg tgcagaccgt ggacgttcag atacccacta ccagtagcac	17220
	cagtattgcc accgccacag agggcatgga gacacaaacg tccccggttg cctcagcgg	17280
	ggcggatgcc gcggtgcagg cggtcgctgc ggccgcgtcc aagacctcta cggaggtgca	17340
	aacggacccg tggatgtttc gcgtttcagc cccccggcgc ccgcgcggtt cgaggaagta	17400
	cggcgccgcc agcgcgctac tgcccgaata tgccctacat ccttccattg cgcctacccc	17460
	cggctatcgt ggctacacct accgccccag aagacgagca actaccgac gccgaaccac	17520
	cactggaacc cgccgccgcc gtcgccgtcg ccagcccgtg ctggccccga tttccgtgcg	17580
[0032]	caggttggct cgcgaaggag gcaggacct ggtgtgccca acagcgcgt accaccccag	17640
	catcgtttaa aagccggtct ttgtggttct tgcagatatg gccctcacct gccgcctccg	17700
	tttcccgtg ccgggattcc gaggaagaat gcaccgtagg aggggcatgg ccggccacgg	17760
	cctgacgggc ggcatgcgtc gtgcgcacca ccggcggcgg cgcgcgtcgc accgtcgc	17820
	gcgcggcgggt atcctgcccc tccttattcc actgatcgcc gcggcgattg gcgccgtgcc	17880
	cggaattgca tccgtggcct tgcaggcgca gagacactga ttaaaaacaa gttgcatgtg	17940
	gaaaaatcaa aataaaaagt ctggactctc acgctcgctt ggtcctgtaa ctattttgta	18000
	gaatggaaga catcaacttt gcgtctctgg ccccgcgaca cggtcgcgc ccgttcattg	18060
	gaaactggca agatatcggc accagcaata tgagcgggtg gccttcagc tggggctcgc	18120
	tgtggagcgg cattaaaaat ttcggttcca ccgttaagaa ctatggcagc aaggcctgga	18180
	acagcagcac aggccagatg ctgagggata agttgaaaga gcaaaatttc caacaaaagg	18240



	tggtagatgg cctggcctct ggcattagcg gggtaggtgga cctggccaac caggcagtgc	18300
	aaaataagat taacagtaag cttgatcccc gccctcccgt agaggagcct ccaccggccg	18360
	tggagacagt gtctccagag gggcgtggcg aaaagcgtcc gcgccccgac agggaagaaa	18420
	ctctggtgac gcaaatagac gagcctccct cgtacgagga ggcactaaag caaggcctgc	18480
	ccaccacccg tcccatcgcg cccatggcta ccggagtgtt gggccagcac acaccgtaa	18540
	cgctggacct gcctcccccc gccgacaccc agcagaaacc tgtgtgtcca gggccgaccg	18600
	ccgttgttgt aaccctgcct agccgcgcgt ccctgcgcg cgccgccagc ggtccgcgat	18660
	cgttgcggcc cgtagccagt ggcaactggc aaagcacact gaacagcatc gtgggtctgg	18720
	gggtgcaatc cctgaagcgc cgacgatgct tctgaatagc taacgtgtcg tatgtgtgc	18780
	atgtatgcgt ccatgtcgcc gccagaggag ctgctgagcc gccgcgcgc cgctttccaa	18840
	gatggctacc ccttcgatga tgccgcagtg gtcttacatg cacatctcgg gccaggacgc	18900
[0033]	ctcggagtac ctgagccccg ggttggtgca gtttccccgc gccaccgaga cgtacttcag	18960
	cctgaataac aagtttagaa accccacggt ggcgcctacg cacgacgtga ccacagaccg	19020
	gtcccagcgt ttgacgtgc ggttcacccc tgtggaccgt gaggatactg cgtactcgta	19080
	caaggcggg ttcaccctag ctgtgggtga taaccgtgtg ctggacatgg cttccacgta	19140
	ctttgacatc cgcggcgtgc tggacagggg ccctactttt aagccctact ctggcactgc	19200
	ctacaacgcc ctggctccca aggggtgcccc aaatccttgc gaatgggatg aagctgtac	19260
	tgctcttgaa ataaacctag aagaagagga cgatgacaac gaagacgaag tagacgagca	19320
	agctgagcag caaaaaactc acgtatttgg gcaggcgcct tattctggtg taaatattac	19380
	aaaggagggt attcaaatag gtgtcgaagg tcaaacacct aaatatgccg ataaaacatt	19440
	tcaacctgaa cctcaaatag gagaatctca gtggtacgaa actgaaatta atcatgcagc	19500
	tgggagagtc cttaaaaaga ctacccaat gaaacatgt tacggttcat atgcaaaacc	19560

	cacaaatgaa aatggagggc aaggcattct tgtaaagcaa caaaatggaa agctagaaag	19620
	tcaagtggaa atgcaatitt tctcaactac tgaggcgacc gcaggcaatg gtgataactt	19680
	gactcctaaa gtggtattgt acagtgaaga tgtagatata gaaaccccag acactcatat	19740
	ttcttaccatg cccactatta aggaaggtaa ctcacgagaa ctaatgggcc aacaatctat	19800
	gcccacagg cctaattaca ttgcttttag ggacaatttt attggtctaa tgtattacaa	19860
	cagcacgggt aatatgggtg ttctggcggg ccaagcatcg cagttgaatg ctgtttaga	19920
	tttgcaagac agaaacacag agctttcata ccagcttttg ctgtattcca ttggtgatag	19980
	aaccaggtag ttttctatgt ggaatcaggc tgttgacagc tatgatccag atgttagaat	20040
	tattgaaaat catggaactg aagatgaact tccaaattac tgctttccac tgggaggtgt	20100
	gattaataca gagactccta ccaaggtaaa acctaaaaca ggtcaggaaa atggatggga	20160
	aaaagatgct acagaatttt cagataaaaa tgaaataaga gttggaaata attttgcat	20220
[0034]	ggaaatcaat ctaaagcca acctgtggag aaatttctg tactccaaca tagcgctgta	20280
	tttgcccgac aagctaaagt acagtccttc caacgtaaaa atttctgata acccaaacac	20340
	ctacgactac atgaacaagc gagtggtggc tcccgggtta gtggactgct acattaacct	20400
	tggagcacgc tggtccttg actatatgga caacgtcaac ccatttaacc accaccgcaa	20460
	tgctggcctg cgctaccgct caatgttgcg gggcaatggt cgctatgtgc ccttccat	20520
	ccaggtagct cagaagtctt ttgccattaa aaacctcctt ctctgccgg gctcatacac	20580
	ctacgagtgg aacttcagga aggatgttaa catggttctg cagagctccc taggaaatga	20640
	cctaagggtt gacggagcca gcattaagtt tgatagcatt tgcctttacg ccaccttctt	20700
	ccccatggcc cacaacaccg cctccacgct tgaggccatg cttagaaacg acaccaacga	20760
	ccagtccttt aacgactatc tctccgcgc caacatgctc taccctatac ccgccaacgc	20820
	taccaacgtg cccatatcca tcccctcccg caactgggcg gctttccgcg gctgggcctt	20880

	cacgcgcctt aagactaagg aaaccccatc actgggctcg ggctacgacc ctatttacac	20940
	ctactctggc tctataccct acctagatgg aaccttttac ctcaaccaca cctttaagaa	21000
	ggtggccatt acctttgact cttctgtcag ctggcctggc aatgaccgcc tgcttaccac	21060
	caacgagttt gaaattaagc gctcagttga cggggagggt tacaacgttg cccagtgtaa	21120
	catgacaaaa gactggttcc tggtaacaaat gctagctaac tacaacattg gctaccaggg	21180
	cttctatata ccagagagct acaaggaccg catgtactcc ttcttttagaa acttccagcc	21240
	catgagccgt caggtggtgg atgatactaa atacaaggac taccaacagg tgggcaccc	21300
	acaccaacac aacaactctg gatttgttgg ctaccttgcc cccaccatgc gcgaaggaca	21360
	ggcctaccct gctaacttcc cctatccgct tataggcaag accgcagttg acagcattac	21420
	ccagaaaaag ttcttttgcg atcgaccct ttggcgcatc ccattctcca gtaactttat	21480
	gtccatgggc gcaactcacag acctgggcca aaaccttctc tacgccaact ccgcccacgc	21540
[0035]	gctagacatg acttttgagg tggatcccat ggacgagccc acccttcttt atgttttgtt	21600
	tgaagtcttt gacgtgttcc gtgtgcaccg gccgcaccgc ggcgctcatg aaaccgtgta	21660
	cctgcgcacg cccttctcgg ccggcaacgc cacaacataa agaagcaagc aacatcaaca	21720
	acagctgccg ccatgggctc cagtgcagcag gaactgaaag ccattgtcaa agatcttgg	21780
	tgtgggcat attttttggg cacctatgac aagcgtttc caggctttgt ttctccacac	21840
	aagctgcct gcgccatagt caatacggcc ggtcgcgaga ctgggggcgt aactggatg	21900
	gcctttgcct ggaacccgca ctcaaaaaca tgcctacctt ttgagccctt tggttttct	21960
	gaccagcgac tcaagcaggt ttaccagttt gactacgagt cactcctgcg ccgtagcgcc	22020
	attgtctctt ccccgaccg ctgtataacg ctggaaaagt ccacccaaag cgtacagggg	22080
	cccaactcgg ccgcctgtgg actattctgc tgcattttc tccacgctt tgccaactgg	22140
	ccccaaactc ccatggatca caacccacc atgaacctta ttaccggggt acccaactcc	22200

	atgctcaaca gtccccaggt acagcccacc ctgcgtcgca accaggaaca gctctacagc	22260
	ttcctggagc gccactcgcc ctacttccgc agccacagtg cgcagattag gagcgccact	22320
	tctttttgtc acttgaaaaa catgtaaaaa taatgtacta gagacacttt caataaaggc	22380
	aaatgctttt atttgtacac tctcgggtga ttatttacct ccacccttgc cgtctgcgcc	22440
	gtttaaaaat caaaggggtt ctgccgcgca tcgctatgcg cactggcag ggacacgttg	22500
	cgatactggt gtttagtgct ccacttaaac tcaggcacia ccatccgcgg cagctcggtg	22560
	aagttttcac tccacaggct gcgcaccatc accaacgcgt ttagcaggtc gggcgccgat	22620
	atcttgaagt cgcagttggg gcctccgccc tgcgcgcgcg agttgcgata cacagggttg	22680
	cagcactgga acactatcag cgccgggtgg tgcacgctgg ccagcacgct cttgtcggag	22740
	atcagatccg cgtccaggct ctccgcgttg ctgaggcgga acggagtcaa ctttggtagc	22800
	tgccttccca aaaagggcgc gtgcccaggc tttgagttgc actcgcaccg tagtggcatc	22860
[0036]	aaaagggtgac cgtgcccgtt ctgggcgtta ggatacagcg cctgcataaa agccttgatc	22920
	tgcttaaaag ccacctgagc ctttgcgcct tcagagaaga acatgccgca agacttgccg	22980
	gaaaactgat tggccggaca ggccgcgtcg tgcacgcagc accttgctgc ggtgttgag	23040
	atctgcacca catttcggcc ccaccggttc ttcacgatct tggccttgct agactgctcc	23100
	ttcagcgcgc gctgcccgtt ttcgctcgtc acatccattt caatcacgtg ctccttattt	23160
	atcataatgc ttccgtgtag aacttaagc tcgccttcga tctcagcgca gcggtgcagc	23220
	cacaacgcgc agcccgtggg ctgctgatgc ttgtaggta cctctgcaaa cgactgcagg	23280
	tacgcctgca ggaatcgccc catcatcgtc acaaaggctt tgttgctggt gaaggtcagc	23340
	tgcaaccgcg ggtgctcctc gttcagccag gtcttgcata cggccgccag agcttccact	23400
	tggtcaggca gtagtttgaa gttcgccttt agatcgttat ccacgtggta cttgtccatc	23460
	agcgcgcgcg cagcctccat gcccttctcc cagcagaca cgatcggcac actcagcggg	23520

	ttcatcacgc taatttcaact ttccgcttcg ctgggctctt cctcttcctc ttgcgtccgc	23580
	ataccacgcg ccactgggtc gtcttcattc agccgccgca ctgtgcgctt acctccttg	23640
	ccatgcttga ttagcacccg tgggttgctg aaaccaccca ttgttagcgc cacatcttct	23700
	ctttcttctt cgctgtccac gattacctct ggtgatggcg ggcgctcggg cttgggagaa	23760
	ggcgcttctt ttttcttctt gggcgcaatg gccaaatccg ccgccgaggt cgatggccgc	23820
	gggctgggtg tgcgcggcac cagcgcgtct tgtgatgagt cttcctcgtc ctcggactcg	23880
	atacgccgcc tcatccgctt ttttgggggc gccggggag gcggcggcga cggggacggg	23940
	gacgacacgt cctccatggt tgggggacgt cgcgccgcac cgcgtccgc ctcgggggtg	24000
	gtttcgcgt gctcctcttc ccgactggcc atttcttct cctataggca gaaaaagtc	24060
	atggagtcag tcgagaagaa ggacagccta accgccccct ctgagttcgc caccaccgcc	24120
	tccaccgatg ccgccaacgc gcctaccacc ttccccgtcg aggcaccccc gcttgaggag	24180
[0037]	gaggaagtga ttatcgagca ggaccaggt tttgtaagcg aagacgacga ggaccgtca	24240
	gtaccaacag aggataaaaa gcaagaccag gacaacgcag aggcaaacga ggaacaagtc	24300
	ggcgggggg acgaaaggca tggcgactac ctagatgtgg gagacgacgt gctgttgaag	24360
	catctgcagc gccagtgcgc cattatctgc gacgcgttgc aagagcgag cgatgtgccc	24420
	ctcgccatag cggatgtcag ccttgccctac gaacgccacc tattctcacc gcgcgtaccc	24480
	cccaaacgcc aagaaaacgg cacatgcgag cccaacccgc gcctcaactt ctaccccgta	24540
	tttgccgtgc cagaggtgct tgccacctat cacatctttt tccaaaactg caagataccc	24600
	ctatcctgcc gtccaaccg cagccgagcg gacaagcagc tggccttgcg gcagggcgct	24660
	gtcatacctg atatcgctc gctcaacgaa gtgccaaaaa tctttgaggg tcttgacgc	24720
	gacgagaagc gcgcggcaaa cgctctgcaa caggaaaaca gcgaaaatga aagtcactct	24780
	ggagtgttgg tggaactcga gggtgacaac gcgcgcctag ccgtactaaa acgcagcatc	24840

	gaggtcaccc actttgccta cccggcactt aacctacccc ccaaggtcat gaggcacagtc	24900
	atgagtgagc tgatcgtgcg ccgtgcgcag cccctggaga gggatgcaaa ttgcaagaa	24960
	caaacagagg agggcctacc cgcagttggc gacgagcagc tagcgcgctg gcttcaaacg	25020
	cgcgagcctg ccgacttgga ggagcgacgc aaactaatga tggccgcagt gctcgttacc	25080
	gtggagcttg agtgcattga gcggttcttt gctgaccgag agatgcagcg caagctagag	25140
	gaaacattgc actacacctt tcgacagggc tacgtacgcc aggcctgcaa gatctccaac	25200
	gtggagctct gcaacctggt ctctacatt ggaattttgc acgaaaaccg ccttgggcaa	25260
	aacgtgcttc attccacgt caagggcgag gcgcgccgcg actacgtccg cgactgcgtt	25320
	tacttatttc tatgctacac ctggcagacg gccatgggag tttggcagca gtgcttggag	25380
	gagtgaacc tcaaggagct gcagaaactg ctaaagcaaa acttgaagga cctatggacg	25440
	gccttcaacg agcgtccgt ggccgcgcac ctggcggaca tcattttccc cgaacgcctg	25500
[0038]	cttaaaaccc tgcaacaggg tctgccagac ttaccagtc aaagcatgtt gcagaacttt	25560
	aggaacttta tcctagagcg ctcaggaatc ttgcccgcga cctgctgtgc acttcctagc	25620
	gactttgtgc ccattaagta ccgcgaatgc cctccgccgc tttggggcca ctgctacatt	25680
	ctgcagctag ccaactacct tgcctaccac tctgacataa tggaagacgt gagcgggtgac	25740
	ggcttactgg agtgtactg tcgtgcaac ctatgcaccc cgcaccgctc cctggtttgc	25800
	aattgcagc tgcttaacga aagtcaaatt atcgtacct ttgagctgca gggtcctcg	25860
	cctgacgaaa agtcgcggc tccggggttg aaactcactc cggggctgtg gacgtcggt	25920
	taccttcgca aatttgtacc tgaggactac cagccacag agattaggtt ctacgaagac	25980
	caatcccgcc cgccaaatgc ggagcttacc gcctgcgtca ttaccaggg ccacattctt	26040
	ggccaattgc aagccatcaa caaagccgc caagagtctc tgctacgaaa gggacggggg	26100
	gtttacttgg acccccagtc cggcgaggag ctcaacccaa tcccccgcc gccgcagccc	26160

	tatcagcagc agccgcgggc cttgtcttc caggatggca ccaaaaaa agctgcagct	26220
	gccgccgcca ccacggacg aggaggaata ctgggacagt caggcagagg aggttttggg	26280
	cgaggaggag gaggacatga tggaagactg ggagagccta gacgaggaag ctcccgaggt	26340
	cgaagaggtg tcagacgaaa caccgtcacc ctcggtcgca ttcccctcgc cggcgcccca	26400
	gaaatcggca accggttcca gcatggctac aacctccgct cctcaggcgc cgccggcact	26460
	gcccgttcgc cgaccaacc gtagatggga caccactgga accagggccg gtaagtccaa	26520
	gcagccgcgc cgttagccc aagagcaaca acagcgccaa ggctaccgt catggcgcgg	26580
	gcacaagaac gccatagttg ctgtcttga agactgtggg ggcaacatct ctttcgccc	26640
	ccgctttctt ctctaccatc acggcgtggc cttccccgt aacatcctgc attactaccg	26700
	tcctctctac agccatact gcaccggcgg cagcggcagc ggagcaaca gcagcgcca	26760
	cacagaagca aaggcgaccg gatagcaaga ctctgacaaa gccaagaaa tccacagcgg	26820
[0039]	cggcagcagc aggaggagga gcgtgcgtc tggcgcccaa cgaaccgta tcgaccgcg	26880
	agcttagaaa caggattttt cccactctgt atgctatatt tcaacagagc aggggccaag	26940
	aacaagagct gaaaataaaa aacaggtctc tgcgatccct caccgcagc tgcctgtatc	27000
	acaaaagcga agatcagctt cggcgcacgc tggaagacgc ggaggtctc ttcagtaaat	27060
	actgcgcgt gactcttaag gactagtctt gcgcccttc tcaaatttaa gcgcgaaaac	27120
	tacgtcatct ccagcgcca caccggcgc cagcacctgt cgtcagcgcc attatgagca	27180
	aggaaattcc cagccctac atgtggagtt accagccaca aatgggactt gcggctggag	27240
	ctgccaaga ctactcaacc cgaataaact acatgagcgc gggacccac atgatatccc	27300
	gggtcaacgg aatccgcgc caccgaaacc gaattctctt ggaacaggcg gctattacca	27360
	ccacacctcg taataacctt aatccccgta gttggccgc tgcctgggtg taccagaaa	27420
	gtcccgtcc caccactgtg gtacttccca gagacgcca ggccgaagtt cagatgacta	27480

	actcaggggc gcagcttgcg ggcggctttc gtcacagggt gcggtcgcgc gggcagggtg	27540
	taactcacct gacaatcaga gggcgaggta ttacgtcaa cgacgagtcg gtgagctcct	27600
	cgcttgggtct ccgtccggac gggacatttc agatcggcgg cgccggccgt ccttcattca	27660
	cgcctcgtca ggcaatccta actctgcaga cctcgtcttc tgagccgcgc tctggaggca	27720
	ttggaactct gcaatttatt gaggagtttg tgccatcggg ctactttaac cccttctcgg	27780
	gacctcccg ccactatccg gatcaattta ttctaactt tgacgcggta aaggactcgg	27840
	cggacggcta cgactgaatg ttaagtggag aggagagca actgcgcctg aaacacctgg	27900
	tccactgtcg ccgccacaag tgctttgccc gcgactccgg tgagttttgc tactttgaat	27960
	tgcccaggga tcatatcgag gggccggcgc acggcgctcg gcttaccgcc caggagagc	28020
	ttgcccgtag cctgattcgg gaggttacc agcggcccct gctagttgag cgggacagg	28080
	gacctgtgt tctactgtg atttgcaact gtcctaact tggattacat caagatcttt	28140
[0040]	gttgccatct ctgtgtgag tataataaat acagaaatta aaatatactg gggtcctat	28200
	cgccatcctg taaacgccac cgtcttcacc cgccaagca aaccaaggcg aaccttacct	28260
	ggtactttta acatctctcc ctctgtgatt tacaacagtt tcaaccaga cggagtgagt	28320
	ctacgagaga acctctccga gtcagctac tccatcagaa aaaacaccac cctccttacc	28380
	tgccgggaac gtacgagtgc gtcaccggcc gctgcaccac acctaccgcc tgaccgtaaa	28440
	ccagactttt tccggacaga cctcaataac tctgtttacc agaacaggag gtgagcttag	28500
	aaaaccctta gggatattagg ccaaaggcgc agctactgtg gggtttatga acaattcaag	28560
	caactctacg ggctattcta attcaggttt ctctagaatc ggggttgggg ttattctctg	28620
	tcttgtgatt ctctttattc ttatactaac gcttctctgc ctaaggctcg ccgctgctg	28680
	tgtgcacatt tgcatttatt gtcagctttt taaacgtgg ggtgccacc caagatgatt	28740
	aggtacataa tcctaggttt actcaccctt gcgtcagccc acggtaccac ccaaaagggtg	28800



	gattttaagg agccagcctg taatgttaca ttgcagctg aagctaata ga gtcaccact	28860
	cttataaaat gcaccacaga acatgaaaag ctgcttattc gccacaaaa caaaattggc	28920
	aagtatgctg tttatgctat ttggcagcca ggtgacacta cagagtataa tgttacagtt	28980
	ttccagggtg aaagtcataa aacttttatg tatacttttc cattttatga aatgtgcgac	29040
	attaccatgt acatgagcaa acagtataag ttgtggcccc cacaaaattg tgtggaaaac	29100
	actggcactt tctgtgcac tgctatgcta attacagtgc tcgctttggt ctgtacccta	29160
	ctctatatta aatacaaaag cagacgcagc tttattgagg aaaagaaaat gccttaattt	29220
	actaagttac aaagctaatag tcaccactaa ctgctttact cgctgcttgc aaaacaaatt	29280
	caaaaagtta gcattataat tagaatagga tttaaacccc ccggtcattt cctgctcaat	29340
	accattcccc tgaacaattg actctatgtg ggatatgtc cagcgctaca acctgaagt	29400
	caggcttcct ggatgtcagc atctgacttt ggccagcacc tgtcccgcgg atttgttcca	29460
[0041]	gtccaactac agcgaccac cctaacagag atgaccaaca caaccaacgc ggccgccgt	29520
	accggactta catctaccac aaataacccc caagtttctg cctttgtcaa taactgggat	29580
	aacttgggca tgtggtggtt ctccatagcg cttatgtttg tatgccttat tattatgttg	29640
	ctcatctgct gcctaaagcg caaacgcgcc cgaccacca tctatagtcc catcattgtg	29700
	ctacacccaa acaatgatgg aatccataga ttggacggac tgaaacacat gttcttttct	29760
	cttacagtat gattaaatga gacatgattc ctcgagtttt tatattactg acccttgttg	29820
	cgcttttttg tgcgtgctcc acattggctg cggttttctca catcgaagta gactgcattc	29880
	cagccttcac agtctatttg ctttacggat ttgtcacct cagctcctc tgcagcctca	29940
	tcactgtggt catcgctttt atccagtga ttgactgggt ctgtgtgcgc tttgcatatc	30000
	tcagacacca tccccagtac agggacagga ctatagctga gcttcttaga attctttaat	30060
	tatgaaattt actgtgactt ttctgtgat tatttgcacc ctatctgcgt tttgttcccc	30120

	gacctccaag cctcaaagac atatatcatg cagattcact cgtatatgga atattccaag	30180
	ttgctacaat gaaaaaagcg atctttccga agcctgggta tatgcaatca tctctgttat	30240
	gggtgttctgc agtaccatct tagccctagc tatatatccc taccttgaca ttggctggaa	30300
	acgaatagat gccatgaacc acccaacttt ccccgcgccc gctatgcttc cactgcaaca	30360
	agttgttgcc ggcggtttg tcccagccaa tcagctcgc ccacttctc ccacccccac	30420
	tgaaatcagc tactttaatc taacaggagg agatgactga caccctagat ctagaaatgg	30480
	acggaattat tacagagcag cgctgctag aaagacgcag ggcagcggcc gagcaacagc	30540
	gcatgaatca agagctccaa gacatgggta acttgcacca gtgcaaaagg ggtatctttt	30600
	gtctggtaaa gcaggccaaa gtcacctacg acagtaatac caccggacac cgccttagct	30660
	acaagttgcc aaccaagcgt cagaaattgg tggatcatgtt gggagaaaag ccattacca	30720
	taactcagca ctcggtagaa accgaaggct gcattcactc accttgtcaa ggacctgagg	30780
[0042]	atctctgcac ccttattaag accctgtgcg gtctcaaaga tcttattccc tttaactaat	30840
	aaaaaaaaat aataaagcat cacttactta aaatcagtta gcaaatttct gtccagtta	30900
	ttcagcagca cctccttgcc ctctctccag ctctgggtatt gcagcttcct cctggctgca	30960
	aactttctcc acaatctaaa tggaaatgca gtttcctcct gttcctgtcc atccgcaccc	31020
	actatcttca tgttgttgca gatgaagcgc gcaagaccgt ctgaagatac cttcaacccc	31080
	gtgtatccat atgacacgga aaccggctct ccaactgtgc cttttcttac tcctcccttt	31140
	gtatccccca atgggtttca agagagtccc cctgggggtac tctctttgcg cctatccgaa	31200
	cctctagtta cctccaatgg catgcttgcg ctcaaaatgg gcaacggcct ctctctggac	31260
	gaggccggca accttacctc ccaaaatgta accactgtga gccacctct caaaaaaacc	31320
	aagtcaaaca taaacctgga aatatctgca cccctcacag ttacctcaga agccctaact	31380
	gtggctgcg ccgcacctct aatggtcgcg ggcaacacac tcaccatgca atcacaggcc	31440

	ccgctaaccg tgcacgactc caaacttagc attgccaccc aaggaccctt cacagtgtca	31500
	gaaggaaagc tagccctgca aacatcaggc cccctcacca ccaccgatag cagtaccctt	31560
	actatcactg cctcaccccc tctaactact gccactggta gcttgggcat tgacttgaaa	31620
	gagcccattt atacacaaaa tggaaaacta ggactaaagt acggggctcc tttgcatgta	31680
	acagacgacc taaacacttt gaccgtagca actgggtccag gtgtgactat taataatact	31740
	tccttgcaaa ctaaagttac tggagccttg ggttttgatt cacaaggcaa tatgcaactt	31800
	aatgtagcag gaggactaag gattgattct caaacagac gccttatact tgatgttagt	31860
	tatccgtttg atgctcaaaa ccaactaaat ctaagactag gacagggccc tctttttata	31920
	aactcagccc acaacttga tattaaactac aacaaaggcc tttacttgtt tacagcttca	31980
	aacaattcca aaaagcttga ggtaaccta agcactgcc aagggttgat gtttgacgt	32040
	acagccatag ccattaatgc aggagatggg cttgaatttg gttcacctaa tgcaccaaac	32100
[0043]	acaaatcccc tcaaaacaaa aattggccat ggcctagaat ttgattcaaa caaggctatg	32160
	gttcctaaac taggaactgg ccttagtttt gacagcacag gtgccattac agtaggaaac	32220
	aaaaataatg ataagctaac tttgtggacc acaccagctc catctectaa ctgtagacta	32280
	aatgcagaga aagatgctaa actcactttg gtcttaacaa aatgtggcag tcaaatactt	32340
	gctacagttt cagttttggc tgtaaaggc agtttggctc caatatctgg aacagticaa	32400
	agtgtcatc ttattataag atttgacgaa aatggagtgc tactaaacaa ttccttctg	32460
	gaccagaat attggaactt tagaaatgga gatcttactg aaggcacagc ctatacaaac	32520
	gctgttgat ttatgcctaa cctatcagct tatccaaaat ctcacggtaa aactgceaaa	32580
	agtaacattg tcagtcaagt ttacttaaac ggagacaaaa ctaaactgt aacactaacc	32640
	attacactaa acggtacaca ggaaacagga gacacaactc caagtgcata ctctatgtca	32700
	ttttcatggg actgggtctg ccacaactac attaatgaaa tatttgccac atctcttac	32760

	actttttcat acattgccca agaataaaga atcgtttgtg ttatgtttca acgtgtttat	32820
	ttttcaattg cagaaaattt caagtcattt ttcatcagc agtatagccc caccaccaca	32880
	tagcttatac agatcacccg accttaatca aactcacaga accctagtat tcaacctgcc	32940
	acctccctcc caacacacag agtacacagt cttttctccc cggctggcct taaaaagcat	33000
	catatcatgg gtaacagaca tattcttagg tggttatattc cacacggttt cctgtcgagc	33060
	caaacgctca tcagtgatat taataaactc cccgggcagc tcacttaagt tcatgtcgct	33120
	gtccagctgc tgagccacag gctgctgtcc aacttgcggt tgcttaacgg gcggcgaagg	33180
	agaagtccac gcctacatgg gggtagagtc ataatcgtgc atcaggatag ggcggtggtg	33240
	ctgcagcagc gcgcgaataa actgctgccg ccgccgtcc gtcctgcagg aataacaat	33300
	ggcagtggtc tcctcagcga tgattcgac cgccgcagc ataaggcgcc ttgtcctccg	33360
	ggcacagcag cgcacctga tctcacttaa atcagcacag taactgcagc acagcaccac	33420
[0044]	aatattgttc aaaatccac agtgcaaggc gctgtatcca aagctcatgg cggggaccac	33480
	agaaccacg tggccatcat accacaagc caggtagatt aagtggcgac cctcataaa	33540
	cacgtggac ataaacatta cctcttttgg catgttgtaa ttcaccacct cccgtacca	33600
	tataaacctc tgattaaaca tggcgccatc caccaccatc ctaaaccagc tggccaaaac	33660
	ctgcccgcg gctatacact gcagggaacc gggactggaa caatgacagt ggagagccca	33720
	ggactcgtaa ccatggatca tcatgctcgt catgatatca atgttggcac aacacaggca	33780
	cacgtgcata cacttctca ggattacaag ctctcccgc gttagaacca tatcccagg	33840
	aacaacccat tcctgaatca gcgtaaatcc cacactgcag ggaagacctc gcacgtaact	33900
	cacgttgctc attgtcaaag tttacattc gggcagcagc ggatgatcct ccagtatggt	33960
	agcgcggtt tcgtctcaa aaggaggtag acgatcccta ctgtacggag tgcgccgaga	34020
	caaccgagat cgtgttggtc gtagtgtcat gccaaatgga acgccggacg tagtcatatt	34080

	tcctgaagca aaaccaggtg cgggcgtgac aaacagatct gcgtctccgg tctcgccgct	34140
	tagatcgctc tgtgtagtag ttgtagtata tccactctct caaagcatcc aggcgcccc	34200
	tggcttcggg ttctatgtaa actccttcat gcgccgtgc cctgataaca tccaccaccg	34260
	cagaataagc cacaccagc caacctacac attcgttctg cgagtcacac acgggaggag	34320
	cgggaagagc tggaagaacc atgtttttt ttttattcca aaagattatc caaacctca	34380
	aatgaagat ctattaagt aacgcgtcc cctccggtgg cgtgggtcaaa ctctacagcc	34440
	aaagaacaga taatggcatt tgtaagatgt tgcacaatgg cttccaaaag gcaaacggcc	34500
	ctcacgtcca agtggacgta aaggctaac cttcagggt gaatctctc tataaacatt	34560
	ccagcacctt caaccatgcc caaataattc tcctctgcc accttctca tatactctta	34620
	agcaaatccc gaatattaag tccggccatt gtaaaaatct gctccagagc gccctccacc	34680
	ttcagcctca agcagcgaat catgattgca aaaattcagg ttcctcacag acctgtataa	34740
[0045]	gattcaaaag cggaacatta acaaaaatac cgcgatcccg taggtccctt cgcagggcc	34800
	gctgaacata atcgtgcagg tctgcacgga ccagcgcggc cacttccccg ccaggaacca	34860
	tgacaaaaga acccactg attatgacac gcatactcgg agctatgcta accagcgtag	34920
	ccccgatgta agcttgttgc atgggcggcg atataaaatg caaggtgctg ctcaaaaaat	34980
	caggcaaagc ctgcgcaaa aaagaaagca catcgtagtc atgctcatgc agataaaggc	35040
	aggtaagctc cggaaccacc acagaaaaag acaccatitt tctctcaaac atgtctgcgg	35100
	gtttctgcat aaacacaaaa taaaataaca aaaaaacatt taaacattag aagcctgtct	35160
	tacaacagga aaaacaacc ttataagcat aagacggact acggccatgc cggcgtgacc	35220
	gtaaaaaac tggtcaccgt gattaaaaag caccaccgac agctcctcgg tcattgctcg	35280
	agtcataatg taagactcgg taaacacatc aggttgattc acatcgggtca gtgctaaaaa	35340
	gcgaccgaaa tagcccgggg gaatacatac ccgcaggcgt agagacaaca ttacagcccc	35400

	cataggaggt ataacaaat taataggaga gaaaaacaca taaacacctg aaaaaccctc	35460
	ctgcctaggc aaaatagcac cctcccgtc cagaacaaca tacagcgctt ccacagcggc	35520
	agccataaca gtcagcctta ccagtaaaaa agaaaacctt ttaaaaaac accactcgac	35580
	acggcaccag ctcaatcagt cacagtgtaa aaaagggcca agtgcagagc gagtatatat	35640
	aggactaaaa aatgacgtaa cggttaaagt ccacaaaaa caccagaaa accgcacgcg	35700
	aacctacgcc cagaaacgaa agccaaaaa cccacaactt cctcaaatcg tcacttcctg	35760
	tttcccacgt tacgtaactt cccattttaa gaaaactaca attcccaaca catacaagtt	35820
	actccgccct aaaacctacg tcacccgccc cgttcccacg ccccgcgcca cgtcacaaac	35880
	tccaccccct cattatcata ttggttcaa tccaaaataa ggtatattat tgatgatg	35938
[0046]	<210> 9	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 5 型腺病毒 (Adenovirus type 5)	
	<400> 9	
	ctgacctc	8
	<210> 10	
	<211> 8	
	<212> DNA	
	<213> 5 型腺病毒 (Adenovirus type 5)	
	<400> 10	
	tcaccagg	8
	<210> 11	
	<211> 10	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>	
	<223> 来源于 TAV-255 缺失的序列	

	<400> 11 ggtgttttgg	10
	<210> 12 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220> <223> 来源于 TATA 缺失的序列	
	<400> 12 agtgcccg	8
	<210> 13 <211> 8 <212> DNA <213> 人工序列 (Artificial sequence)	
[0047]	<220> <223> 来源于 mTATA 缺失的序列	
	<400> 13 tattcccg	8
	<210> 14 <211> 10 <212> DNA <213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220> <223> 来源于 CAAT 缺失的序列	
	<400> 14 ttccgtggcg	10
	<210> 15 <211> 554 <212> DNA	

<213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>

<223> Ad-TATA 5' 末端

<400> 15

catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc	420
cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagctgacg tgtagtcccc ggtgagttcc	480
tcaagaggcc actcttgagt gccagcgagt agagttttct cctccgagcc gctccgacac	540
cgggactgaa aatg	554

[0048]

<210> 16

<211> 553

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>

<223> Ad-CAAT 5' 末端

<400> 16

catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt	120
gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240



	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
	agtgaaatct gaataatitt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
	gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc	420
	cgtggcggtt tattattata gtcagctgac gtgtagtgta ttatacccg gtgagttcct	480
	caagaggcca ctcttgagtg ccagcgagta gagtittctc ctccgagccg ctccgacacc	540
	gggactgaaa atg	553
	<210> 17	
	<211> 545	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>	
	<223> Ad-CAAT-TATA 5' 末端	
[0049]	<400> 17	
	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtggt gcggaagtgt	120
	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
	gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gtttaggcg gatgtttag	240
	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
	agtgaaatct gaataatitt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
	gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc	420
	cgtggcggtt tattattata gtcagctgac gtgtagtgcc cggtaggttc ctcaagaggc	480
	cactcttgag tgccagcgag tagagttttc tctccgagc cgctccgaca ccgggactga	540
	aatg	545
	<210> 18	

	<211> 68	
	<212> DNA	
	<213> 35 型腺病毒 (Adenovirus type 35)	
	<400> 18	
	ttttacgtag gtgtcagctg atcgctaggg tatttatacc tcagggtttg tgtcaagagg	60
	ccactctt	68
	<210> 19	
	<211> 60	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>	
	<223> 包含 TATA 盒缺失的 Ad35 E1a 启动子区域	
	<400> 19	
	ttttacgtag gtgtcagctg atcgctaggg cctcagggtt tgtgtcaaga ggccactctt	60
[0050]	<210> 20	
	<211> 361	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>	
	<223> pXC1-del350 5' 末端	
	<400> 20	
	cccttcacgc tctctgcccc ttttggattg aagccaatat gataatgagg gggtaggagtt	60
	tgtagcgtgg cgcggggcgt gggaacgggg cgggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg	120
	atgttgcaag tgtggcggaa cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagtg acgtttttgg	180
	tgtgcgccgg tgtacacagg aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgtttagt	240
	aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa	300
	gtgaaatctg aataatttgg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag gactgaaaat	360
	g	361

<210> 21  
 <211> 553  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>  
 <223> pXC1-TATA 5' 末端

<400> 21  
 cccttccagc tctctgcccc ttttggattg aagccaatat gataatgagg ggggtggagtt 60  
 tgtgacgtgg cgcggggcgt gggaacgggg cggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg 120  
 atgttgcaag tgtggcggaa cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagt acgtttttgg 180  
 tgtgcgccgg tgtacacagg aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgtttagt 240  
 aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa 300  
 gtgaaatctg aataattttg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag ggccgcgggg 360  
 [0051] actttgaccg ttacgtgga gactcgccca ggtgtttttc tcaggtgttt tccgcgttcc 420  
 ggggtcaaagt tggcgtttta ttattatagt cagctgacgt gtagtgcccg gtgagttcct 480  
 caagaggcca ctcttgagtg ccagcgagta gagttttctc ctccgagccg ctccgacacc 540  
 gggactgaaa atg 553

<210> 22  
 <211> 552  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial sequence)

<220>  
 <223> pXC1-CAAT 5' 末端

<400> 22  
 cccttccagc tctctgcccc ttttggattg aagccaatat gataatgagg ggggtggagtt 60  
 tgtgacgtgg cgcggggcgt gggaacgggg cggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg 120

atgttgcaag tgtggcggaa cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagt acgtttttgg	180
tgtgcgccgg tgtacacagg aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgttgtagt	240
aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa	300
gtgaaatctg aataattttg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag ggccgcgggg	360
actttgaccg ttacgtgga gactcgccca ggtgtttttc tcaggtgttt tccgcgttcc	420
gtggcgtttt attattatag tcagctgacg tgtagtgtat ttatacccg tgagttcctc	480
aagaggccac tcttgagtgc cagcgagtag agttttctcc tccgagccgc tccgacaccg	540
ggactgaaaa tg	552

<210> 23  
 <211> 544  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列 (Artificial sequence)

[0052]

<220>  
 <223> pXC1-CAAT-TATA 5' 末端

<400> 23	
cccttccagc tctctgcccc ttttgattg aagccaatat gataatgagg ggtggagtt	60
tgtgacgtgg cgcggggcgt gggaacgggg cgggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg	120
atgttgcaag tgtggcggaa cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagt acgtttttgg	180
tgtgcgccgg tgtacacagg aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgttgtagt	240
aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa	300
gtgaaatctg aataattttg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag ggccgcgggg	360
actttgaccg ttacgtgga gactcgccca ggtgtttttc tcaggtgttt tccgcgttcc	420
gtggcgtttt attattatag tcagctgacg tgtagtgccc ggtgagttcc tcaagaggcc	480
actcttgagt gccagcgagt agagttttct cctccgagcc gctccgacac cgggactgaa	540

	aatg	544
<210>	24	
<211>	34794	
<212>	DNA	
<213>	35 型腺病毒 (Adenovirus type 35)	
<400>	24	
	catcatcaat aatatacctt atagatggaa tgggtccaat atgtaaata ggtgatttta	60
	aaaagtgtgg gccgtgtggt gattggctgt ggggttaacg gttaaaagg ggcgcgcggc	120
	cgtgggaaaa tgacgtttta tgggggtgga gtttttttgc aagtgtcgc gggaaatgtt	180
	acgcataaaa aggtttcttt tctcacggaa ctacttagtt tccccacgtt atttaacagg	240
	aaatgaggta gttttgaccg gatgcaagtg aaaattgctg attttcgcgc gaaaactgaa	300
	tgaggaagtg tttttctgaa taatgttgta tttatggcag ggtggagtat ttgttcaggg	360
[0053]	ccaggtagac ttgacccat tacgtggagg ttctgattac cgtgtttttt acctgaattt	420
	ccgcgtaccg tgtcaaagtc ttctgttttt acgtagggtg cagctgatcg ctagggattt	480
	tatacctcag ggtttgtgc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagaag agttttctcc	540
	tctgcgccgg cagtttaata ataaaaaat gagagatttg cgatttctgc ctcaggaaat	600
	aatctctgct gagactggaa atgaaatatt ggagcttggt gtgcacgccc tgatgggaga	660
	cgatccggag ccacctgtgc agctttttga gcctcctacg cttcaggaaac tgtatgattt	720
	agaggtagag ggatcggagg attctaata ggaagctgtg aatggctttt ttaccgattc	780
	tatgctttta gctgctaata aaggattaga attagatccg cctttggaca cttcaatac	840
	tccaggggtg attgtggaaa gcggtacagg tgtaagaaaa ttacctgatt tgagttccgt	900
	ggactgtgat ttgcactgct atgaagacgg gtttcctccg agtgatgagg aggaccatga	960
	aaaggagcag tccatgcaga ctgcagcggg tgaggagtg aaggctgcca atgttggttt	1020

	tcagttggat tgcccggagc ttccctggaca tggctgtaag tcttgtgaat ttcacaggaa	1080
	aaatactgga gtaaaggaaac tgttatgttc gctttgttat atgagaacgc actgccactt	1140
	tatttacagt aagtgtgttt aagttaaaat ttaaaggaat atgctgtttt tcacatgtat	1200
	attgagtgtg agttttgtgc ttcttattat aggtcctgtg tctgatgctg atgaatcacc	1260
	atctcctgat tctactacct cacctcctga tattcaagca cctgttcctg tggacgtgcg	1320
	caagcccatt cctgtgaagc ttaagcctgg gaaacgtcca gcagtggaga aacttgagga	1380
	cttgttacag ggtggggacg gacctttgga cttgagtaca cggaaacgtc caagacaata	1440
	agtgttccat atccgtgttt acttaagggt acgtcaatat ttgtgtgaga gtgcaatgta	1500
	ataaaaatat gttaactgtt cactggtttt tattgctttt tgggcgggga ctcaggtata	1560
	taagtagaag cagacctgtg tggtagctc ataggagctg gctttcatcc atggaggttt	1620
	gggccatitt ggaagacctt aggaagacta ggcaactgtt agagagcgct tcggacggag	1680
[0054]	tctccggttt ttggagattc tggttcgcta gtgaattagc tagggtagtt tttaggataa	1740
	aacaggacta taaacaagaa tttgaaaagt tgttggtaga ttgccagga ctttttgaag	1800
	ctcttaattt ggcccatcag gttcacttta aagaaaaagt tttatcagtt ttagactttt	1860
	caaccccagg tagaactgct gctgctgtgg cttttcttac ttttatatta gataaatgga	1920
	tcccgcagac tcatttcagc aggggatacg ttttgattt catagccaca gcattgtgga	1980
	gaacatggaa ggttcgcaag atgaggacaa tcttaggtta ctggccagtg cagcctttgg	2040
	gtgtagcggg aatcctgagg catccaccgg tcatgccagc ggttctggag gaggaacagc	2100
	aagaggacaa cccgagagcc ggcctggacc ctccagtgga ggaggcggag tagctgactt	2160
	gtctcctgaa ctgcaacggg tgcttactgg atctacgtcc actggacggg ataggggcgt	2220
	taagaggag agggcatcca gtggtactga tgctagatct gagttggctt taagtttaat	2280
	gagtcgcaga cgtcctgaaa ccatttgggt gcatgaggtt cagaaagagg gaagggatga	2340

	agttttctgta ttgcaggaga aatattcact ggaacaggtg aaaacatgtt ggttggagcc	2400
	agaggatgat tgggcggtgg ccattaaaaa ttatgccaag atagctttga ggcctgataa	2460
	acagtataag atcagtagac ggattaatat ccggaatgct tgttacatat ctggaaatgg	2520
	ggctgaggtg gtaatagata ctcaagacaa gacagttatt agatgctgca tgatggatat	2580
	gtggcctgga gtagtcggtg tggaagcagt cacttttgta aatgttaagt ttaggggaga	2640
	tggttataat ggaatagtgt ttatggccaa taccaaactt atattgcatg gttgtagctt	2700
	ttttggtttc aacaatacct gtgtagatgc ctggggacag gttagtgtac gggggtgtag	2760
	tttctatgcg tgttgattg ccacagctgg cagaaccaag agtcaattgt ctctgaagaa	2820
	atgcatattc caaagatgta acctgggcat tctgaatgaa ggcgaagcaa gggcccgta	2880
	ctgcgcttct acagatactg gatgttttat tttaattaag ggaaatgcca gcgtaaagca	2940
[0055]	taacatgatt tgtggtgctt ccgatgagag gccttatcaa atgctcactt gtgctggtgg	3000
	gcattgtaat atgctggcta ctgtgcatat tgtttcccat caacgcaaaa aatggcctgt	3060
	ttttgatcac aatgtgttga ccaagtgcac catgcatgca ggtgggcgta gaggaatgtt	3120
	tatgccttac cagtgtaca tgaatcatgt gaaagtgttg ttggaaccag atgccttttc	3180
	cagaatgagc ctaacaggaa tctttgacat gaacacgcaa atctggaaga tcctgaggtg	3240
	tgatgatacg agatcgaggg tgcgcgcatg cgaatgcgga ggcaagcatg ccaggttcca	3300
	gccggtgtgt gtagatgtga ccgaagatct cagaccggat catttggtta ttgcccgcac	3360
	tggagcagag ttcggatcca gtggagaaga aactgactaa ggtgagtatt gggaaaactt	3420
	tggggtggga ttttcagatg gacagattga gtaaaaattt gtttttctg tcttgagct	3480
	gacatgagtg gaaatgcttc ttttaagggg ggagtcttca gcccttatct gacagggcgt	3540
	ctccatcct gggcaggagt tcgtcagaat gttatgggat ctactgtgga tggaagacct	3600
	gttcaaccgg ccaattcttc aacgtgacc tatgtactt taagttcttc accttggac	3660

	gcagctgcag ccgctgccgc cgctctgtc gccgctaaca ctgtgcttgg aatgggttac	3720
	tatggaagca tcgtggctaa ttccacttcc tctaataacc cttctacact gactcaggac	3780
	aagttacttg tccttttggc ccagctggag gctttgaccc aacgtctggg tgaactttct	3840
	cagcaggtgg ccgagttgcg agtacaaact gagtctgctg tcggcacggc aaagtctaaa	3900
	taaaaaaaaat tccagaatca atgaataaat aaacgagctt gttgttgatt taaaatcaag	3960
	tgtttttatt tcatttttcg cgcacggtat gccctggacc accgatctcg atcattgaga	4020
	actcgggtgga ttttttccag aatcctatag aggtgggatt gaatgtttag atacatgggc	4080
	attaggccgt ctttggggtg gagatagctc cattgaaggg attcatgctc cggggtagt	4140
	ttgtaaatca ccagtcata acaaggctgc agtgcattgt gttgcacaat atcttttaga	4200
	agtaggctga ttgccacaga taagcccttg gtgtagggtg ttacaaaccg gttgagctgg	4260
	gaggggtgca ttcgagggtg aattatgtgc attttggatt ggatttttaa gttggcaata	4320
[0056]	ttgccgcaa gatccgtct tgggttcatg ttatgaagga ctaccaagac ggtgtatccg	4380
	gtacatttag gaaatttata gtgcagcttg gatggaaaag cgtggaaaaa tttggagaca	4440
	cccttgtgtc ctccgagatt ttccatgcac tcatccatga taatagcaat ggggccgtgg	4500
	gcagcggcgc gggcaaacac gtccgtggg tctgacacat catagttagt ttccctgagt	4560
	aatcatcat aagccatttt aatgaatttg gggcggagcg taccagattg gggtatgaat	4620
	gttccttcgg gccccggagc atagtcccc tcacagattt gcatttccca agctttcagt	4680
	tctgaggggtg gaatcatgtc cacctggggg gctatgaaga acaccgttc gggggcgggg	4740
	gtgattagtt gggatgatag caagtttctg agcaattgag atttgccaca tccggtgggg	4800
	ccataaataa ttccgattac aggttgcagg tggtagttta gggaacggca actgccgtct	4860
	tctcgaagca agggggccac ctcgttcatc atttccctta catgcatatt ttcccgcacc	4920
	aatccatta ggaggcgtc tcctcctagt gatagaagtt cttgtagtga ggaaaagttt	4980



	ttcagcgggtt ttagaccgtc agccatgggc attttgaaa gagtttgctg caaaagtctt	5040
	agtctgttcc acagttcagt gatgtgttct atggcatctc gatccagcag acctcctcgt	5100
	ttcgcgggtt tggacggctc ctggagtagg gtatgagacg atgggcgtcc agcgtgccca	5160
	gggttcggtc cttccagggt ctcaagtgtc gagtcagggt tgtttccgtc acagtgaagg	5220
	ggtgtgcgcc tgcttgggcg ctgccagggt tgcgcttcag actcattctg ctggtggaga	5280
	acttctgtcg ctggcgccc tgatgtcgg ccaagtagca gtttaccatg agttcgtagt	5340
	tgagcgctc ggctgcgtgg cctttggcgc ggagcttacc tttggaagtt ttcttgcata	5400
	ccgggcagta taggcatttc agcgcataca gcttgggcgc aaggaaaatg gattctgggg	5460
	agtatgcac cgcccgag gaggcgcaaa cagtttcaca ttccaccagc caggttaaat	5520
	ccggttcatt ggggtcaaaa acaagtttcc cgccatattt tttgatgcgt ttcttacctt	5580
[0057]	tggtctccat aagttcgtgt cctcgttagg tgacaaacag gctgtccgta tctccgtaga	5640
	ctgattttac aggcctcttc tccagtggag tgcctcggtc ttcttcgtac aggaactctg	5700
	accactctga taaaaggcg cgcgtccagg ccagcacaaa ggaggctatg tgggaggggt	5760
	agcgatcggt gtcaaccagg ggtccacct ttccaaagt atgcaaacac atgtcacct	5820
	cttcaacatc caggaatgtg attggcttgt aggtgtattt cacgtgacct ggggtccccg	5880
	ctgggggggt ataaaagggg gcggttcttt gctcttctc actgtcttcc ggatcgctgt	5940
	ccaggaacgt cagctgttgg ggtaggtatt ccctctcgaa ggccggcatg acctctgcac	6000
	tcaggtgtc agtttctaag aacgaggagg atttgatatt gacagtccg gttgagatgc	6060
	ctttcatgag gttttcgtcc atttggtcag aaaacacaaat tttttattg tcaagtttg	6120
	tggcaaatga tccatacagg gcgttgata aaagtttggc aatggatcgc atggtttggt	6180
	tcttttctt gtccgcgcgc tctttggcgg cgatgttagg ttggacatac tcgcgtgccca	6240
	ggcacttcca ttcggggaag atagttgta attcatctgg cacgattctc acttgcacc	6300

	ctcgattatg caaggttaatt aaatccacac tgggtggccac ctgcctcga aggggttcat	6360
	tggccaaca gaggctacct cctttcctag aacagaaagg gggaagtggg tctagcataa	6420
	gttcacgagg agggctctgca tccatggtaa agattcccgg aagtaaatcc ttatcaaaat	6480
	agctgatggg agtgggggtca tctaaggcca ttgcccattc tcgagctgcc agtgcgcgct	6540
	catatgggtt aaggggactg ccccagggca tgggatgggt gagagcagag gcatacatgc	6600
	cacagatgtc atagacgtag atgggatcct caaagatgcc tatgtagggt ggatagcatc	6660
	gccccctct gatacttgct cgcacatagt catatagttc atgtgatggc gctagcagcc	6720
	ccggacccaa gttagtgca ttgggttttt ctgttctgta gacgatctgg cgaaagatgg	6780
	cgtgagaatt ggaagagatg gtgggtcttt gaaaaatgtt gaaatgggca tgaggtagac	6840
	ctacagagtc tctgacaaag tgggcataag attcttgaag cttaggtacc agttcggcgg	6900
	tgacaagtac gtctagggcg cagtagtcaa gtgtttcttg aatgatgtca taacctggtt	6960
[0058]	ggtttttctt tteccacagt tcgcggttga gaaggtattc ttcgcgatcc ttccagtact	7020
	cttctagcgg aaaccctctt ttgtctgcac ggtaagatcc tagcatgtag aactgattaa	7080
	ctgccttgta agggcagcag cccttctcta cgggtagaga gtatgcttga gcagcttttc	7140
	gtagcgaagc gtgagtaagg gcaaagggtg ctctgaccat gactttgaga aattgggtatt	7200
	tgaagtccat gtcgtcacag gctccctgtt cccagagttg gaagtctacc cgtttcttgt	7260
	aggcgggggt gggcaaagcg aaagtaacat cattgaagag aatcttaccg gctctgggca	7320
	taaaattgcg agtgatgcgg aaaggtgtg gtacttccgc tcgattgttg atcacctggg	7380
	cagctaggac gatctcgtcg aaaccgttga tgttgtgtcc tacgatgtat aattctatga	7440
	aacgcggcgt gcctctgacg tgaggtagct tactgagctc atcaaagggt aggtctgttg	7500
	ggtcagataa ggcgtagtgt tcgagagccc attcgtgcag gtgaggattt gcatgtagga	7560
	atgatgacca aagatctacc gccagtgtg ttigtactg gtcccgatac tgacgaaaat	7620

	gccggccaat tgccattttt tctggagtga cacagtagaa ggttctgggg tcttgttgcc	7680
	atcgatccca cttagattta atggctagat cgtgggcat gttgacgaga cgctcttctc	7740
	ctgagagttt catgaccagc atgaaaggaa ctagttgttt gccaaaggat cccatccagg	7800
	tgtaagtttc cacatcgtag gtcaggaaga gtctttctgt gcgaggatga gagccgatcg	7860
	ggaagaactg gatttcctgc caccagttgg aggattggct gttgatgtga tggaaagtaga	7920
	agtttctgcg gcgcgccgag cattcgtgtt tgtgcttgta cagacggccg cagtagtcgc	7980
	agcgttgac gggttgtatc tcgtgaatga gctgtacctg gcttcccttg acgagaaatt	8040
	tcagtgggaa gccgaggcct ggcgattgta tctcgtgctc ttctatattc gctgtatcgg	8100
	cctgttcac ttctgtttcg atgggtgtca tgctgacgag ccccgcgagg aggcaagtcc	8160
	agacctcggc gcgggagggg cggagctgaa ggacgagagc gcgcaggctg gagctgtcca	8220
	gagtcctgag acgctgcgga ctcaggttag taggtaggga cagaagatta acttgcattg	8280
[0059]	ttttttccag ggcgtgcggg aggttcagat ggtacttgat ttccacaggt tcgtttgtag	8340
	agacgtcaat ggcttgacgg gttccgtgtc ctttgggcgc cactaccgta cctttgtttt	8400
	ttcttttgat cgggtgtggc tctcttgctt cttgcattgt cagaagcggg gacggggacg	8460
	cgcgcggggc ggcagcggtt gttccggacc cgggggcatg gctggtagtg gcacgtcggc	8520
	gccgcgcacg ggcaggttct ggtattgcgc tctgagaaga cttgcgtgcg ccaccacgcg	8580
	tcgattgacg tcttgtatct gacgtctctg ggtgaaagct accggccccg tgagcttgaa	8640
	cctgaaagag agttcaacag aatcaatttc ggtatcgtta acggcagctt gtctcagtat	8700
	ttcttgtagc tcaccagagt tgccttggtg ggcgatctcc gccatgaact gctcgatttc	8760
	ttctctciga agatctccgc gacctctctt ttgcacggtg gccgcgaggt cattggagat	8820
	acggcccatg agttgggaga atgcattcat gccgcctcg ttccagacgc ggctgtaaac	8880
	cacggcccc tcggagtctc ttgcgcgat caccacctga gcgaggttaa gctccacgtg	8940

	tctggtgaag accgcatagt tgcattaggcg ctgaaaaagg tagttgagtg tggtaggcaat	9000
	gtgttcggcg acgaagaaat acatgatcca tcgtctcagc ggcatttcgc taacatcgcc	9060
	cagagcttcc aagcgctcca tggcctcgtg gaagtcacg gcaaaattaa aaaactggga	9120
	gtttcgcgcg gacacggtea attcctcctc gagaagacgg atgagttcgg ctatggtggc	9180
	ccgtacttcg cgttcgaagg ctcccgggat ctcttcttcc tcttctatct cttcttccac	9240
	taacatctct tcttcgtctt caggcggggg cggagggggc acgcggcgac gtcgacggcg	9300
	cacgggcaaa cggtcgatga atcgttcaat gacctctccg cggcggcggc gcatggttc	9360
	agtgcggcg cggccgttct cgcgcggtcg cagagtaaaa acaccgccgc gcatctcctt	9420
	aaagtgtga ctgggaggtt ctccgtttgg gagggagagg gcgctgatta tacattttat	9480
	taattggccc gtagggactg cgcgcagaga tctgatcgtg tcaagatcca cgggatctga	9540
	aaacctttcg acgaaagcgt ctaaccagtc acagtcacaa ggtaggctga gtacggcttc	9600
[0060]	ttgtgggcgg ggggtggtat gtgttcggtc tgggtcttct gtttcttctt catctcgga	9660
	aggtgagacg atgctgctgg tgatgaaatt aaagtaggca gttctaagac ggcggatggt	9720
	ggcgaggagc accaggtctt tgggtccggc ttgctggata cgcaggcgat tggccattcc	9780
	ccaagcatta tcctgacatc tagcaagatc tttgtagtag tcttgcatga gccgttctac	9840
	gggcacttct tcctcaccgc ttctgccatg catacgtgtg agtccaaatc cgcgcattgg	9900
	ttgtaccagt gccaaagtcag ctacgactct ttccggcgagg atggcttgct gtaacttgggt	9960
	aagggtggct tgaaagtcac caaaatccac aaagcgggtg taagccccctg tattaatggt	10020
	gtaagcacag ttggccatga ctgaccagtt aactgtctgg tgaccagggc gcacgagctc	10080
	ggtgtattta aggcgcgaat aggcgcgggt gtcaaagatg taatcgttgc aggtgcgcac	10140
	cagatactgg taccctataa gaaaatgcgg cggtaggttg cggtagagag gccatcgctc	10200
	tgtagctgga gcgccagggg cgaggtcttc caacataagg cggtagatag cgtagatgta	10260

	cctggacatc caggtgattc ctgcggcggg agtagaagcc cgaggaaact cgcgtacgcg	10320
	gttccaaatg ttgcgtagcg gcatgaagta gttcattgta ggcacggttt gaccagttag	10380
	gcgcgcgcag tcattgatgc tctatagaca cggagaaaat gaaagcgttc agcgactcga	10440
	ctccgtagcc tggaggaaacg tgaacggggt gggtcgcggg gtaccccggt tcgagacttg	10500
	tactcgagcc ggccggagcc gcggctaacg tggatttggc actcccgctc cgaccagcc	10560
	tacaaaaatc caggatacgg aatcgagtcg ttttctggt ttccgaatgg cagggaagtg	10620
	agtcctatct tttttttttt ttgcccgtc agatgcatcc cgtgctgcga cagatgcgcc	10680
	cccaacaaca gccccctcg cagcagcagc agcagcaacc acaaaaggct gtcctgcaa	10740
	ctactgcaac tgccgccgtg agcggcgcgg gacagcccgc ctatgatctg gacttggaag	10800
	agggcgaagg actggcacgt ctaggtgcgc cttcggccga gcggcatccg cgagttcaac	10860
	tgaaaaaaga ttctcgcgag gcgtatgtgc cccaacagaa cctatttaga gacagaagcg	10920
[0061]	gcgaggagcc ggaggagatg cgagcttccc gctttaacgc gggtcgtgag ctgcgtcacg	10980
	gtttggaccg aagacgagtg ttgcgagacg aggatttcga agttgatgaa gtgacaggga	11040
	tcagtcctgc cagggcacac gtggctgcag ccaaccttgt atcggttac gagcagacag	11100
	taaaggaaga gcgtaacttc caaaagtctt ttaataatca tgtgcgaacc ctgattgccc	11160
	gcgaagaagt tacccttggg ttgatgcatt tgtgggattt gatggaagct atcattcaga	11220
	accctactag caaacctctg accgcccagc tgtttctggt ggtgcaacac agcagagaca	11280
	atgaggcttt cagagaggcg ctgctgaaca tcaccgaacc cgaggggaga tggttgtatg	11340
	atcttatcaa cattctacag agtatcatag tgcaggagcg gagcctgggc ctggccgaga	11400
	aggtagctgc catcaattac tcggttttga gcttgggaaa atattacgct cgcaaaatct	11460
	acaagactcc atacgttccc atagacaagg aggtgaagat agatgggttc tacatgcgca	11520
	tgacgtcaa ggtcttgacc ctgagcgatg atcttggggg gtatcgcaat gacagaatgc	11580

	atcgcgcggt tagcgccagc aggaggcgcg agttaagcga cagggaactg atgcacagtt	11640
	tgcaaagagc tctgactgga gctggaaccg agggtagaaa ttacttcgac atgggagctg	11700
	acttgacgtg gcagcctagt cgcagggctc tgagcgccgc gacggcagga tgtgagcttc	11760
	cttacataga agaggcggat gaaggcgagg aggaagaggg cgagtacttg gaagactgat	11820
	ggcacaaccc gtgttttttg ctagatggaa cagcaagcac cggatccgc aatgcgggcg	11880
	gcgctgcaga gccagccgtc cggcattaac tcctcggacg attggacca ggccatgcaa	11940
	cgtatcatgg cgttgacgac tcgaacccc gaagccttta gacagcaacc ccaggccaac	12000
	cgtctatcgg ccatcatgga agctgtagt ccttcccgat ctaatccac tcatgagaag	12060
	gtcctggcca tcgtgaacgc gttggtggag aacaaagcta ttcgtccaga tgaggccgga	12120
	ctggtataca acgctctctt agaacgcgtg gctcgtaca acagtagcaa tgtgcaaacc	12180
	aatttggacc gtatgataac agatgtacgc gaagccgtgt ctcagcgcga aaggttccag	12240
[0062]	cgtgatgcca acctgggttc gctggtggcg ttaaatgctt tcttgagtac tcagcctgct	12300
	aatgtgccgc gtggtcaaca ggattatact aactttttaa gtgctttgag actgatggta	12360
	tcagaagtac ctcagagcga agtgtatcag tccggctctg attacttctt tcagactagc	12420
	agacagggtc tgcagacggt aaatctgagc caagctttta aaaaccttaa aggtttgtgg	12480
	ggagtgcacg ccccggtagg agaaagagca accgtgtcta gcttgtaac tccgaactcc	12540
	cgctgttat tactgttggg agctcctttc accgacagcg gtagcatcga ccgtaattcc	12600
	tatttgggtt acctactaaa cctgtatcgc gaagccatag ggcaaagtca ggtggacgag	12660
	cagacctatc aagaaattac ccaagtcagt cgcgctttgg gacaggaaga cactggcagt	12720
	ttggaagcca ctctgaactt cttgcttacc aatcggcttc aaaagatccc tcctcaatat	12780
	gctcttactg cggaggagga gaggatcctt agatatgtgc agcagagcgt gggattgttt	12840
	ctgatgcaag agggggcaac tccgactgca gcactggaca tgacagcgcg aaatatggag	12900

	cccagcatgt atgccagtaa ccgacctttc attaacaac tgctggacta cttgcacaga	12960
	gctgccgcta tgaactctga ttatttcacc aatgccatct taaacccgca ctggctgccc	13020
	ccacctggtt tctacacggg cgaatatgac atgcccagacc ctaatgacgg atttctgtgg	13080
	gacgacgtgg acagcgatgt tttttcacct ctttctgac atcgcacgtg gaaaaaggaa	13140
	ggcggtgata gaatgcattc ttctgcatcg ctgtccgggg tcatgggtgc taccgcggct	13200
	gagcccgagt ctgcaagtcc ttttcctagt ctaccctttt ctctacacag tgtacgtagc	13260
	agcgaagtgg gtagaataag tcgcccaggt ttaatgggcg aagaggagta cctaaacgat	13320
	tccttgctca gaccggcaag agaaaaaat ttcccaaaca atggaataga aagtttggtg	13380
	gataaatga gtagatggaa gacttatgct caggatcaca gagacgagcc tgggatcatg	13440
	gggactacaa gtagagcgag ccgtagacgc cagcgccatg acagacagag gggctttgtg	13500
	tgggacgatg aggattcggc cgatgatagc agcgtgttg acttgggtgg gagaggaagg	13560
[0063]	ggcaaccctt ttgtcattt gcgccctcgc ttgggtggta tgttgtgaaa aaaaataaaa	13620
	aagaaaaact caccaaggcc atggcgacga gcgtacgttc gttcttcttt attatctgtg	13680
	tctagtataa tgaggcgagt cgtgctaggc ggagcgggtg tgtatccgga gggtcctcct	13740
	ccttcgtacg agagcgtgat gcagcagcag caggcgacgg cggatgatgca atccccactg	13800
	gaggtcctt ttgtgcctcc gcgatacctg gcacctacgg agggcagaaa cagcattcgt	13860
	tactcggaac tggcacctca gtacgatacc accaggttgt atctggtgga caacaagtgc	13920
	gcggacattg cttctctgaa ctatcagaat gaccacagca acttcttgac cacggtgggtg	13980
	cagaacaatg actttacccc tacggaagcc agcaccagga ccattaactt tgatgaacga	14040
	tcgcggtggg gcggtcagct aaagaccatc atgcatacta acatgccaaa cgtgaacgag	14100
	tatatgttta gtaacaagtt caaagcgcgt gtgatgggtg ccagaaaacc tcccgacggt	14160
	gctgcagttg gggatactta tgatcacaag caggatattt tggaatatga gtggttcgag	14220

	tttactttgc cagaaggcaa cttttcagtt actatgacta ttgatttgat gaacaatgcc	14280
	atcatagata attacttgaa agtgggtaga cagaatggag tgcttgaaag tgacattggt	14340
	gttaagtctg acaccaggaa ctccaagctg ggatgggatc ccgaaaccaa gttgatcatg	14400
	cctggagtgt atacgtatga agccttccat cctgacattg tcttactgcc tggctgcgga	14460
	gtggatttta ccgagagtcg tttagacaac cttcttggtg tcagaaaaaa acagccattt	14520
	caagagggtt ttaagatttt gtatgaagat ttagaagggt gtaatatcc gccctcttg	14580
	gatgtagatg cctatgagaa cagtaagaaa gaacaaaaag ccaaaataga agctgctaca	14640
	gctgctgcag aagctaaggc aaacatagtt gccagcgact ctacaagggt tgctaacgct	14700
	ggagagggtcaggagacaa ttttgcgcca acacctgttc cgactgcaga atcattattg	14760
	gccgatgtgt ctgaaggaac ggacgtgaaa ctactattc aacctgtaga aaaagatagt	14820
	aagaatagaa gctataatgt gttggaagac aaaatcaaca cagcctatcg cagttggtat	14880
[0064]	ctttcgtaca attatggcga tcccgaacaa ggagtgcgtt cctggacatt gctcaccacc	14940
	tcagatgtca cctgcggagc agagcaggtt tactggctgc ttccagacat gatgaaggat	15000
	cctgtcactt tccgctccac tagacaagtc agtaactacc ctgtggtggg tgcagagctt	15060
	atgcccgtct tctcaaagag cttctacaac gaacaagctg tgtactccca gcagctccgc	15120
	cagtccacct cgcttacgca cgtcttcaac cgctttcctg agaaccagat tttaatccgt	15180
	ccgccggcgc ccaccattac caccgtcagt gaaaacgttc ctgctctcac agatcacggg	15240
	accctgccgt tgcgcagcag tatccgggga gtccaacgtg tgaccgttac tgacgccaga	15300
	cgccgcacct gtccctacgt gtacaaggca ctgggcatag tcgcaccgcg cgtcctttca	15360
	agccgcactt tctaaaaaaa aaaaatgtcc attcttatct cgcccagtaa taacaccggt	15420
	tggggtctgc gcgtccaag caagatgtac ggaggcgcac gcaaacgttc tacccaacat	15480
	cccgtgcgtg ttcgcggaca ttttcgcgt ccatgggggt ccctcaaggg ccgcactcgc	15540



	gttcgaacca cgcgcgatga tgtaatcgat caggtggttg ccgacgcccg taattatact	15600
	cctactgcgc ctacatctac tgttgatgca gttattgaca gtgtagtggc tgacgctcgc	15660
	aactatgctc gacgtaagag ccggcgaagg cgcatcgcca gacgccaccg agctaccact	15720
	gccatgcgag ccgcaagagc tctgctacga agagctagac gcgtggggcg aagagccatg	15780
	cttagggcgg ccagacgtgc agcttcgggc gccagcgccg gcaggtcccg caggcaagca	15840
	gccgtgtcgc cagcggcgac tattgccgac atggcccaat cgcgaagagg caatgtatac	15900
	tgggtgcgtg acgctgccac cggtaacgt gtaccctgc gcacccgtcc ccctcgact	15960
	tagaagatac tgagcagtct ccgatgttgt gtcccagcgg cgaggatgtc caagcgcaaa	16020
	tacaaggaag aaatgctgca ggttatcgca cctgaagtct acggccaacc gttgaaggat	16080
	gaaaaaaaaac cccgcaaaat caagcgggtt aaaaaggaca aaaaagaaga ggaagatggc	16140
[0065]	gatgatgggc tggcggagtt tgtgcgcgag tttgccccac ggcgacgcgt gcaatggcgt	16200
	gggcgcaaag ttcgacatgt gttgagacct ggaacttcgg tggctcttac acccggcgag	16260
	cgttcaagcg ctacttttaa gcgttcctat gatgagggtg acggggatga tgatattctt	16320
	gagcaggcgg ctgaccgatt aggcgagttt gcttatggca agcgtagtag aataacttcc	16380
	aaggatgaga cagtgtcaat acccttggat catggaaatc ccaccctag tcttaaaccg	16440
	gtcactttgc agcaagtgtt acccgtaact ccgcaacag gtgttaaacg cgaaggtgaa	16500
	gatttgtatc ccactatgca actgatggta cccaaacgcc agaagttgga ggacgttttg	16560
	gagaaagtaa aagtggatcc agatattcaa cctgagggtta aagtgagacc cattaagcag	16620
	gtagcgctg gtctgggggt acaaactgta gacattaaga ttccactga aagtatggaa	16680
	gtgcaaaactg aaccgcgaaa gcctactgcc acctccactg aagtgcaaac ggatccatgg	16740
	atgcccacgc ctattacaac tgacgcgcgc ggtccactc gaagatcccg acgaaagtac	16800
	ggtccagcaa gtctgttgat gcccaattat gttgtacacc catctattat tcctactcct	16860

	ggttaccgag gcactcgcta ctatcgcagc cgaacacagta cctcccgccg tcgccgcaag	16920
	acacctgcaa atcgcagtcg tcgccgtaga cgcacaagca aaccgactcc cggcgccctg	16980
	gtgcggcaag tgtaccgcaa tggtagtgcg gaacctttga cactgccgcg tgcgcgttac	17040
	catccgagta tcatcactta atcaatgttg ccgctgcctc cttgcagata tggccctcac	17100
	ttgtgcctt cgcgttccca tcactgggta ccgaggaaga aactcgcgcc gtagaagagg	17160
	gatgttgga cgcggaatgc gacgtacag gcgacggcgt gctatccgca agcaattgcg	17220
	gggtggtttt ttaccagcct taattccaat tatcgtgct gcaattggcg cgataccagg	17280
	catagcttcc gtggcggttc aggcctcgca acgacattga cattggaaaa aaaacgtata	17340
	aataaaaaaa aatacaatgg actctgacac tcctggtcct gtgactatgt tttcttagag	17400
	atggaagaca tcaatttttc atccttggtc ccgcgacacg gcacgaagcc gtacatgggc	17460
	acctggagcg acatcggcac gagccaaactg aacgggggcg ccttcaattg gagcagtatc	17520
[0066]	tggagcgggc ttaaaaattt tggtcaacc ataaaaacat acgggaacaa agcttggaac	17580
	agcagtacag gacaggcgt tagaaataaa cttaaagacc agaacttcca acaaaaagta	17640
	gtcgaaggga tagcttccgg catcaatgga gtggtagatt tggctaacca ggctgtgcag	17700
	aaaaagataa acagtcgtt ggacccgccg ccagcaaccc caggtgaaat gcaagtggag	17760
	gaagaaattc ctccgccaga aaaacgaggc gacaagcgtc cgcgtcccgga tttggaagag	17820
	acgctgggta cgcgcgtaga tgaaccgcct tcttatgagg aagcaacgaa gcttggaatg	17880
	cccaccacta gaccgatagc cccaatggcc accgggggta tgaaaccttc tcagttgcat	17940
	cgacccgtca ccttggtatt gccccctccc cctgctgcta ctgctgtacc cgttcttaag	18000
	cctgtcgtg ccccgaaacc agtcgccgta gccaggtcac gtcccggggg cgtcctcgt	18060
	ccaatgcgc aciggcaaaa tactctgaac agcatcgtgg gtctaggcgt gcaaagtgt	18120
	aaacgccgtc gctgctttta attaaatatg gagtagcgt taacttgcct atctgtgtat	18180

	atgtgtcatt acacgccgtc acagcagcag agggaaaaag gaagaggtcg tgcgtcgacg	18240
	ctgagttact ttcaagatgg ccaccccatc gatgctgccc caatgggcat acatgcacat	18300
	cgccggacag gatgcttcgg agtacctgag tccgggtctg gtgcagttcg cccgcgccac	18360
	agacacctac ttcaatctgg gaaataagtt tagaaatccc accgtagcgc cgaccacga	18420
	tgtgaccacc gaccgtagcc agcggctcat gttgcgcttc gtgcccgttg accgggagga	18480
	caatacatac tcttaciaag tgcggtacac cctggccgtg ggcgacaaca gagtgttgga	18540
	tatggccagc acgttctttg acattagggg cgtgttggac agaggctcca gtttcaaacc	18600
	ctattctggt acggcttaca actctctggc tcctaaaggc gctccaaatg catctcaatg	18660
	gattgcaaaa ggcgtaccaa ctgcagcagc cgcaggcaat ggtgaagaag aacatgaaac	18720
	agaggagaaa actgctactt acacttttgc caatgtcct gtaaaagccg aggctcaaat	18780
	tacaaaagag ggcttaccaa taggtttgga gatttcagct gaaaacgaat ctaaaccat	18840
[0067]	ctatgcagat aaactttatc agccagaacc tcaagtggga gatgaaactt ggactgacct	18900
	agacggaaaa accgaagagt atggaggcag ggctctaaag cctactacta acatgaaacc	18960
	ctgttacggg tcctatgca agcctactaa tttaaaaggt ggtcaggcaa aaccgaaaaa	19020
	ctcggaaccg tcgagtga aaattgaata tgatattgac atggaatttt ttgataactc	19080
	atcgcaaaga acaaacttca gtcctaaaat tgtcatgtat gcagaaaatg taggtttgga	19140
	aacgccagac actcatgtag tgtacaaacc tggaacagaa gacacaagtt ccgaagctaa	19200
	tttgggacaa cagtctatgc ccaacagacc caactacatt ggcttcagag ataactttat	19260
	tggactcatg tactataaca gtactggtaa catgggggtg ctggctggtc aagcgtctca	19320
	gttaaatgca gtggttgact tgcaggacag aaacacagaa ctttcttacc aactcttget	19380
	tgactctctg ggcgacagaa ccagatactt tagcatgtgg aatcaggctg tggacagtta	19440
	tgatcctgat gtacgtgtta ttgaaaatca tgggtgtgga gatgaacttc ccaactattg	19500

	ttttccactg gacggcatag gtgttccaac aaccagttac aaatcaatag ttccaaatgg	19560
	agaagataat aataattgga aagaacctga agtaaattgga acaagtgaga tcggacaggg	19620
	taatttgttt gccatggaaa ttaaccttca agccaatcta tggcgaagtt tcctttattc	19680
	caatgtggct ctgtatctcc cagactcgta caaatacacc ccgtccaatg tcactcttcc	19740
	agaaaacaaa aacacctacg actacatgaa cgggcgggtg gtgccgcat ctctagtaga	19800
	cacctatgtg aacattggtg ccaggtggtc tctggatgcc atggacaatg tcaaccatt	19860
	caaccaccac cgtaacgtg gcttgcgta ccgatctatg cttctgggta acggacgta	19920
	tgtgccttcc cacatacaag tgcccaaaa attcttcgct gttaaaaacc tgctgcttct	19980
	cccaggctcc tacacttatg agtggaaact taggaaggat gtgaacatgg ttctacagag	20040
	ttccctcggt aacgacctgc gggtagatgg cgccagcatc agtttcacga gcatcaacct	20100
	ctatgctact tttttcccca tggtcacaa caccgttcc acccttgaag ccatgctgcg	20160
[0068]	gaatgacacc aatgatcagt cattcaacga ctacctatct gcagtaaca tgctctaccc	20220
	cattcctgcc aatgcaacca atattcccat ttccattcct tctcgcaact gggcggcttt	20280
	cagaggtgg tcatttacca gactgaaaac caaagaaact ccctctttgg ggtctggatt	20340
	tgacccttac ttgtctatt ctggttctat tccctacctg gatggtacct tctacctgaa	20400
	ccacactttt aagaaggttt ccatcatggt tgactcttca gtgagctggc ctggaaatga	20460
	caggttacta tctcctaacg aatttgaaat aaagcgcaact gtggatggcg aaggtacaa	20520
	cgtagcccaa tgcaacatga ccaaagactg gttcttggta cagatgctcg ccaactacaa	20580
	catcggtat cagggttct acattccaga aggatacaaa gatcgcatgt attcattttt	20640
	cagaaacttc cagcccatga gcaggcaggt ggttgatgag gtcaattaca aagacttcaa	20700
	ggccgtgcc atacctacc aacacaacaa ctctggcttt gtgggttaca tggtccgac	20760
	catgcgcaa ggtcaaccct atcccgttaa ctatccctat ccaactattg gaacaactgc	20820

	cgtaaatagt gttacgcaga aaaagttctt gtgtgacaga accatgtggc gcataccgtt	20880
	ctcgagcaac ttcattgtcta tgggggccct tacagacttg ggacagaata tgctctatgc	20940
	caactcagct catgctctgg acatgacctt tgaggtggat cccatggatg agcccacct	21000
	gctttatctt ctcttcgaag ttttcgacgt ggtcagagt catcagccac accgcggcat	21060
	catcgaggca gtctacctgc gtacaccgtt ctcgcccggt aacgctacca cgtaagaagc	21120
	ttcttgcttc ttgcaaatag cagctgcaac catggcctgc ggatcccaa acggctccag	21180
	cgagcaagag ctcagagcca ttgtccaaga cctgggttgc ggaccctatt ttttggaac	21240
	ctacgataag cgcttcccgg ggttcattgc ccccgataag ctgcctgtg ccattgtaaa	21300
	tacggccgga cgtgagacgg ggggagagca ctggttggct ttcggttga acccacgttc	21360
	taacacctgc tacctttttg atccttttgg attctcggat gatcgtctca aacagattta	21420
	ccagttgaa tatgagggtc tcctgcgccg cagcgtctt gctaccaagg accgctgtat	21480
[0069]	tacgctggaa aaatctacc agaccgtgca gggcccccgt tctgccgcct gcggactttt	21540
	ctgctgcatg ttccttcacg cctttgtgca ctggcctgac cgtcccatgg acggaaacct	21600
	caccatgaaa ttgctaactg gagtgcacaa caacatgctt cattctccta aagtcagcc	21660
	cacctgtgt gacaatcaaa aagcactcta ccattttctt aataccatt cgccttattt	21720
	tcgtctcat cgtacacaca tcgaaagggc cactgcgttc gaccgtatgg atgttcaata	21780
	atgactcatg taaacaacgt gttcaataaa catcacttta tttttttaca tgtatcaagg	21840
	ctctggatta ctattttatt tacaagtga atgggttctg acgagaatca gaatgacccg	21900
	caggcagtga tacgttgcgg aactgatact tgggttgcca cttgaattcg ggaatcacca	21960
	acttggaac cggatatatc ggcaggatgt cactccacag ctttctggtc agctgcaaag	22020
	ctccaagcag gtcaggagcc gaaatcttga aatcacaatt aggaccagt ctctgagcgc	22080
	gagagttgcg gtacaccgga ttgcagcact gaaacacat cagcgacgga tgtctcacgc	22140

	ttgccagcac ggtgggatct gcaatcatgc ccacatccag atcttcagca ttggcaatgc	22200
	tgaacggggt catcttcag gtctgcctac ccatggcggg cacccaatta ggcttgttgt	22260
	tgcaatcgca gtgcaggggg atcagtatca tcttggcctg atcctgtctg attcctggat	22320
	acacggctct catgaaagca tcatattgct tgaaagcctg ctgggcttta ctaccctcgg	22380
	tataaaacat cccgcaggac ctgctcgaaa actggttagc tgcacagccg gcatcattca	22440
	cacagcagcg ggcgtcattg ttggctattt gcaccacact tctgccccag cggttttggg	22500
	tgatttttgt tcgctcggga ttctccttta aggctcgttg tccgttctcg ctggccacat	22560
	ccatctcgat aatctgctcc ttctgaatca taatattgcc atgcaggcac ttcagcttgc	22620
	cctcataatc attgcagcca tgaggccaca acgcacagcc tgtacattcc caattatggt	22680
	gggcgatctg agaaaaagaa tgtatcattc cctgcagaaa tcttcccatc atcgtgctca	22740
	gtgtcttgtg actagtgaag gttaactgga tgcctcgggt ctcttcgttt acgtactggt	22800
[0070]	gacagatgcg cttgtattgt tcgtgttgct caggcattag tttaaaacag gttctaagtt	22860
	cgttatccag cctgtacttc tccatcagca gacacatcac ttccatgcct ttctcccaag	22920
	cagacaccag gggcaagcta atcggattct taacagtga ggcagcagct ccttagcca	22980
	gagggtcatc tttagcgatc ttctcaatgc ttcttttgcc atccttctca acgatgcga	23040
	cgggcgggta gctgaaaccc actgctacaa gttgcgcctc ttctctttct tcttcgtgt	23100
	cttgactgat gtcttgcatt gggatatgtt tggcttctct tggcttcttt ttggggggta	23160
	tcggaggagg aggactgtcg ctccgttccg gagacaggga ggattgtgac gtttcgtca	23220
	ccattaccaa ctgactgtcg gtagaagaac ctgacccac acggcgacag gtgtttttct	23280
	tcgggggcag aggtggaggc gattgcgaag ggctgcggtc cgacctggaa ggcggatgac	23340
	tggcagaacc ccttcgcgt tcgggggtgt gctccctgtg gcggtcgtt aactgatttc	23400
	cttcgcggt ggccattgtt ttctcctagg cagagaaaca acagacatgg aaactcagcc	23460

	attgctgtca acatcgccac gaggccatc acatctctc ctcagcgacg aggaaaagga	23520
	gcagagctta agcattccac cgcccagtc tgccaccacc tctaccctag aagataagga	23580
	ggctcgacgca tctcatgaca tgcagaataa aaaagcgaaa gaggctgaga cagacatcga	23640
	gcaagacccg ggctatgtga caccgggtgga acacgaggaa gaggtgaaac gctttctaga	23700
	gagagaggat gaaaactgcc caaaacagcg agcagataac tatcaccaag atgctggaaa	23760
	tagggatcag aacaccgact acctcatagg gcttgacggg gaagacgagc tccttaaaca	23820
	tctagcaaga cagtcgtca tagtcaagga tgcaattattg gacagaactg aaggcccat	23880
	cagggtggaa gagctcagct gcgcctacga gcttaacctt tttcacctc gtactcccc	23940
	caaacgtcag ccaaacggca cctgcgagcc aaatcctcg ttaaaacttt atccagcttt	24000
	tgctgtgcca gaagtactgg ctacctatca catctttttt aaaaatcaaa aaattccagt	24060
	ctctgccgc gctaactgca ccgcgcgca tgccctactc aatctgggac ctggttcacg	24120
[0071]	cttacctgat atagcttcct tggaagaggt tccaaagatc ttcgagggtc tgggcaataa	24180
	tgagactcgg gccgcaaatg ctctgcaaaa gggagaaaat ggcatggatg agcatcacag	24240
	cgttctgggtg gaattggaag gcgataatgc cagactcgca gtactcaagc gaagcgtcga	24300
	ggtcacacac ttgcataatc ccgctgtcaa cctgccccct aaagtcatga cggcggatc	24360
	ggaccagtta ctcatgaagc gcgcaagtc ctttcagaa gacatgcatg acccagatgc	24420
	ctgtgatgag ggtaaaccag tggtcagtga tgagcagcta acccgatggc tgggcaccga	24480
	ctctccccgg gatttggaag agcgtcgca gcttatgatg gccgtgggtc tggttaccgt	24540
	agaactagag tgtctccgac gtttctttac cgattcagaa accttgcga aactcgaaga	24600
	gaatctgcac tacactttta gacacggctt tgtgcggcag gcatgcaaga tatctaactg	24660
	ggaactcacc aacctggttt cctacatggg tattctgcat gagaatcgcc taggacaaag	24720
	cgtgctgcac agcaccctta agggggaagc ccgctgatg tacatccgag attgtgtcta	24780

	tctctacctg tgccacacgt ggcaaaccgg catgggtgta tggcagcaat gtttagaaga	24840
	acagaacttg aaagagcttg acaagctctt acagaaatct ctttaaggttc tgtggacagg	24900
	gttcgacgag cgcaccgtcg ctcccgacct ggacagacctc atcttcccag agcgtctcag	24960
	ggttactttg cgaaacggat tgcctgactt tatgagccag agcatgttta acaattttcg	25020
	ctctttcatc ctggaacgct ccggtatcct gcccgccacc tgctgcgcac tgcctccga	25080
	ctttgtgcct ctcacctacc gcgagtgcct cccgccgcta tggagtcact gctacctgtt	25140
	ccgtctggcc aactatctct cctaccactc ggatgtgatc gaggatgtga gcggagacgg	25200
	cttgctggag tgccactgcc gctgcaatct gtgcacgccc caccggtccc tagcttgcaa	25260
	ccccagttg atgagcgaaa ccagataat aggcaccttt gaattgcaag gccccagcag	25320
	ccaaggcgat gggctctctc ctgggcaaag tttaaaactg accccgggac tgtggacctc	25380
[0072]	cgcctacttg cgcaagtttg ctccggaaga ttaccacccc tatgaaatca agttctatga	25440
	ggaccaatca cagcctcaa aggccgaact ttcggttgc gtcacaccc agggggcaat	25500
	tctggcccaa ttgcaagcca tccaaaaatc ccgccaagaa tttctactga aaaagggtaa	25560
	gggggtctac ctigaccccc agaccggcga ggaactcaac acaaggttcc ctcaggatgt	25620
	cccaacgacg agaaaacaag aagtigaagg tgcagccgcc gccccagaa gatatggagg	25680
	aagattggga cagtcaggca gaggaggcgg aggaggacag tctggaggac agtctggagg	25740
	aagacagttt ggaggaggaa aacgaggagg cagaggaggt ggaagaagta accgccgaca	25800
	aacagttatc ctgggtgcg gagacaagca acagcgctac catctccgt ccgagtcgag	25860
	gaaccggcg gcgtccagc agtagatggg acgagaccgg acgcttcccg aaccaacca	25920
	gcgcttcaa gaccggtaag aaggatcggc agggatacaa gtcctggcgg gggcataaga	25980
	atgccatcat ctctgcttg catgagtgcg ggggcaacat atccttcacg cggcgtact	26040
	tgctattcca ccatggggtg aactttccgc gcaatgttt gcattactac cgtcacctcc	26100



	acagccccta ctatagccag caaatcccga cagtctcgac agataaagac agcggcggcg	26160
	acctccaaca gaaaaccagc agcggcagtt agaaaataca caacaagtgc agcaacagga	26220
	ggattaaaga ttacagccaa cgagccagcg caaacccgag agttaagaaa tcggatcttt	26280
	ccaaccctgt atgccatctt ccagcagagt cggggtcaag agcaggaact gaaaataaaa	26340
	aaccgatctc tgcgttcgct caccagaagt tgtttgtatc acaagagcga agatcaactt	26400
	cagcgcactc tcgaggacgc cgaggctctc ttcaacaagt actgcgcgct gactcttaaa	26460
	gagtaggcag cgaccgcgct tattcaaaaa aggcgggaat tacatcatcc tcgacatgag	26520
	taaagaaatt cccacgcctt acatgtggag ttatcaaccc caaatgggat tggcagcagg	26580
	cgcctcccag gactactcca cccgcatgaa ttggctcagc gccgggcctt ctatgatttc	26640
	tcgagttaat gatatacgcg cctaccgaaa ccaatactt ttggaacagt cagctcttac	26700
	caccacgccc cgccaacacc ttaatcccag aaattggccc gccgccctag tgtaccagga	26760
[0073]	aagtccgct cccaccactg tattacttcc tcgagacgcc caggccgaag tccaaatgac	26820
	taatgcaggt gcgcagttag ctggcggctc caccctatgt cgtcacaggc ctcggcataa	26880
	tataaaacgc ctgatgatca gaggccgagg tatccagctc aacgacgagt cggtagctc	26940
	tccgcttggc ctacgaccag acggaatctt tcagattgcc ggctgcggga gatcttcctt	27000
	caccctcgt caggctgttc tgactttgga aagttcgtct tcgcaacccc gctcgggcgg	27060
	aatcgggacc gticaattg tagaggagtt tactccctct gtctacttca accccttctc	27120
	cggatctcct gggcactacc cggacgagtt cataccgaac ttcgacgcga ttagcgagtc	27180
	agtggacggc tacgattgat gtctggtgac gcggctgagc tatctcggct gcgacatcta	27240
	gaccactgcc gccgctttcg ctgctttgcc cgggaactta ttgagttcat ctacttcgaa	27300
	ctccccaagg atcaccctca aggtccggcc cacggagtgc ggattactat cgaaggcaaa	27360
	atagactctc gcctgcaacg aattttctcc cagcggcccc tgctgatcga gcgagaccag	27420

	ggaaacacca cggtttccat ctactgcatt tgtaatcacc ccgattgca tgaaagcctt	27480
	tgctgtctta tgtgtactga gtttaataaa aactgaatta agactctcct acggactgcc	27540
	gcttcttcaa cccggatttt acaaccagaa gaacaaaact tttcctgtcg tccaggactc	27600
	tgttaaacttc acctttcccta ctcacaaact agaagctcaa cgactacacc gcttttccag	27660
	aagcattttc cctactaata ctactttcaa aaccggaggt gagctccacg gtctccctac	27720
	agaaaaccct tgggtggaag cgggccttgt agtactagga attcttgagg gtgggcttgt	27780
	gattattctt tgctacctat acacaccttg cttcactttc ctagtgggtg ttggtgattg	27840
	gtttaaaaaa tggggcccat actagtcttg cttgttttac tttcgctttt ggaaccgggt	27900
	tctgccaatt acgatccatg tctagacttt gaccagaaa actgcacact tacttttgca	27960
	cccacacaa gccgcctctg tggagttctt attaagtgcg gatgggaatg caggctcgtt	28020
	gaaattacac acaataacaa aacctggaac aataccttat ccaccacatg ggagccagga	28080
[0074]	gttcccgagt ggtacactgt ctctgtccga ggtcctgacg gtccatccg cattagtaac	28140
	aacactttca ttttttctga aatgtgcgat ctggccatgt tcatgagcaa acagtattct	28200
	ctatggcctc ctagcaagga caacatcgta acgttctcca ttgcttattg cttgtgcgct	28260
	tgccttctta ctgctttact gtgcgtatgc atacacctgc ttgtaaccac tcgcatcaaa	28320
	aacgccaata acaaagaaaa aatgccttaa cctctttctg tttacagaca tggttctct	28380
	tacatctctc atatttgtca gcattgtcac tgccgtcac ggacaaacag tcgtctctat	28440
	cccactagga cataattaca ctctcatagg accccaatc acttcagagg tcacttgac	28500
	caaactggga agcgttgatt actttgatat aatctgtaac aaaacaaaac caataatagt	28560
	aacttgcaac atacaaaatc ttacattgat taatgttagc aaagtttaca gcggttacta	28620
	ttatggttat gacagataca gtagtcaata tagaaattac ttggttcgtg ttaccagtt	28680
	gaaaaccacg aaaatgccaa atatggcaaa gattcgatcc gatgacaatt ctctagaaac	28740

	ttttacatct cccaccacac ccgacgaaaa aaacatccca gattcaatga ttgcaattgt	28800
	tgcagcgggtg gcagtggtga tggcactaat aataatatgc atgcttttat atgcttgctg	28860
	ctacaaaaag ttatcatccta aaaaacaaga tctcctacta aggcttaaca tttaatcttct	28920
	ttttatacag ccatggtttc cactaccaca ttccttatgc ttactagtct cgcaactctg	28980
	acttctgctc gctcacacct cactgtaact ataggtctaa actgcacact aaaaggacct	29040
	caagggtggtc atgtcttttg gtggagaata tatgacaatg gatggtttac aaaaccatgt	29100
	gaccaacctg gtagattttt ctgcaacggc agagacctaa ccattatcaa cgtgacagca	29160
	aatgacaaaag gcttctatta tggaaccgac tataaaagta gtttagatta taacattatt	29220
	gtactgccat ctaccactcc agcaccgccg acaactactt tctctagcag cagtgtcgtc	29280
	aacaatacaa ttccaatcc aacctttgcc gcgcttttaa aacgcactgt gaataattct	29340
	acaacttcac atacaacaat ttccacttca acaatcagca tcctcgtgc agtgacaatt	29400
[0075]	ggaatatcta ttcttgtttt taccataacc tactacgcct gctgctatag aaaagacaaa	29460
	cataaagggtg atccattact tagatttgat atttaatttg ttcttttttt ttatttacag	29520
	tatggtgaac accaatcatg gtacctagaa atttcttctt caccatactc atctgtgctt	29580
	ttaatgtttg cgtactttc acagcagtag ccacagcaac ccagactgt ataggagcat	29640
	ttgcttcta tgcacttttt gcttttgta cttgcatctg cgtatgtagc atagtctgcc	29700
	tggttattaa ttttttccaa ctcttagact ggatccttgt gcgaattgcc tacctgcgcc	29760
	accatccga ataccgcaac caaaatatcg cggcaattct tagactcatc taaaaccatg	29820
	caggctatac taccaatatt ttgcttcta ttgcttccct acgctgtctc aacccagct	29880
	gcctatagta ctccaccaga acacctaga aaatgcaaat tccaacaacc gtggtcattt	29940
	cttgcctgct atcgagaaaa atcagaaatc cccccaatt taataatgat tgcctggaata	30000
	attaatataa tctgttgac cataatttca ttttgatat acccctatt tgattttggc	30060

	tggaatgctc ccaatgcaca tgatcatcca caagaccag aggaacacat tccccacaa	30120
	aacatgcaac atccaatagc gctaatagat tacgaaagtg aaccacaacc cccactactc	30180
	cctgctatta gttacttcaa cctaaccggc ggagatgact gaaacactca ccacctcaa	30240
	ttccgccgag gatctgctcg atatggacgg ccgctgtctc gaacaacgac ttgcccaact	30300
	acgcatccgc cagcagcagg aacgcgtggc caaagagctc agagatgtca tccaaattca	30360
	ccaatgcaaa aaaggcatat tctgtttggt aaaacaagcc aagatatcct acgagatcac	30420
	cgctactgac catcgctct cttacgaact tggccccaa cgacaaaaat ttacctgcat	30480
	ggtgggaatc aaccccatag ttatcaccca acaaagtgga gatactaagg gttgcattca	30540
	ctgctcctgc gattccatcg agtgcaccta caccctgtg aagaccctat gcggcctaag	30600
	agacctgcta ccaatgaatt aaaaaaaaaat gattaataaa aaatcactta cttgaaatca	30660
	gcaataaggt ctctgttgaa attttctccc agcagcacct cacttccctc ttcccaactc	30720
[0076]	tggtattcta aaccccgctc agcggcatac tttctccata ctttaaaggg gatgtcaaat	30780
	tttagctcct ctctgtacc cacaatcttc atgtcttct tcccagatga ccaagagagt	30840
	ccggctcagt gactccttca accctgtcta cccctatgaa gatgaaagca cctccaaca	30900
	ccccttata aaccagggt ttatttcccc aaatggcttc acacaaagcc cagacggagt	30960
	tcttacttta aaatgttta cccactaac aaccacaggc ggatctctac agctaaaagt	31020
	gggaggggga cttacagtgg atgacactga tggtaacctt caagaaaaca tacgtgtac	31080
	agcaccatt actaaaaata atcactctgt agaactatcc attggaaatg gattagaaac	31140
	tcaaaacaat aaactatgtg ccaaattggg aaatgggtta aaatttaaca acggtgacat	31200
	ttgtataaag gatagtatta acaccttatg gactggaata aacctccac ctaactgtca	31260
	aattgtggaa aacactaata caaatgatgg caaacttact ttagtattag taaaaaatgg	31320
	agggttgtt aatggctacg tgtctctagt tgggtgatca gacactgtga accaaatgtt	31380

	cacacaaaag acagcaaaca tccaattaag attatatattt gactcttctg gaaatctatt	31440
	aactgaggaa tcagacttaa aaattccact taaaaataaa tcttctacag cgaccagtga	31500
	aactgtagcc agcagcaaag cctttatgcc aagtactaca gcttatccct tcaacaccac	31560
	tactagggat agtgaaaact acattcatgg aatatgttac tacatgacta gttatgatag	31620
	aagtctattt cccttgaaca ttctataat gctaaacagc cgtatgattt cttccaatgt	31680
	tgcctatgcc atacaatttg aatggaatct aaatgcaagt gaatctccag aaagcaacat	31740
	agctacgctg accacatccc cctttttctt ttcttacatt acagaagacg acaactaaaa	31800
	taaagtttaa gtgtttttat ttaaaatcac aaaattcgag tagttatttt gcctccacct	31860
	tcccatttga cagaatacac caatctctcc ccacgcacag ctttaaacat ttggatacca	31920
	ttagagatag acattgtttt agattccaca ttccaaacag tttcagagcg agccaatctg	31980
	gggtcagtga tagataaaaa tccatcgcca tagtctttta aagcgctttc acagtccaac	32040
[0077]	tgctgcggat gcgactccgg agtttgatc acggtcatct ggaagaagaa cgatgggaat	32100
	cataatccga aaacggtatc ggacgattgt gtctcatcaa acccacaagc agccgctgtc	32160
	tgcgtcgctc cgtgcgactg ctgtttatgg gatcagggtc cacagtttcc tgaagcatga	32220
	ttttaatagc ccttaacatc aactttctgg tgcgatgcgc gcagcaacgc attctgattt	32280
	cactcaaadc tttgcagtag gtacaacaca ttattacaat attgtttaat aaaccataat	32340
	taaaagcgtt ccagccaaaa ctcatatctg atataatcgc ccttgcatac ccatcatacc	32400
	aaagtttaat ataaattaaa tgacgttccc tcaaaaacac actaccacac tacatgatct	32460
	cttttggcat gtgcatatta acaatctgtc tgtaccatgg acaacgttgg ttaatcatgc	32520
	aaccaaatat aaccttccgg aaccacactg ccaacaccgc tccccagcc atgcattgaa	32580
	gtgaaccctg ctgattacaa tgacaatgaa gaaccaatt ctctcgaccg tgaatcactt	32640
	gagaatgaaa aatatctata gtggcacaac atagacataa atgcatgcat cttctcataa	32700

	tttttaactc ctcaggattt agaaacatat cccagggaat aggaagctct tgcagaacag	32760
	taaagctggc agaacaagga agaccacgaa cacaacttac actatgcata gtcatagtat	32820
	cacaatctgg caacagcggg tggctcttcag tcatagaagc tcgggtttca ttttcctcac	32880
	aacgtggtaa ctgggctctg gtgtaagggt gatgtctggc gcatgatgtc gagcgtgcgc	32940
	gcaaccttgt cataatggag ttgcttcctg acattctcgt attttgtata gcaaaacgcg	33000
	gccctggcag aacacactct tcttcgcctt ctatcctgcc gcttagcgtg ttccgtgtga	33060
	tagttcaagt acagccacac tcttaagttg gtcaaaagaa tgctggcttc agttgtaatc	33120
	aaaactccat cgcactaat tgttctgagg aaatcatcca cggtagcata tgcaaatccc	33180
	aaccaagcaa tgcaactgga ttgcgtttca agcaggagag gagaggaag agacggaaga	33240
	accatgttaa tttttattcc aaacgatctc gcagtacttc aaattgtaga tcgcgcagat	33300
	ggcatctctc gccccactg tgttggtgaa aaagcacagc taaatcaaaa gaaatgcgat	33360
[0078]	tttcaagtg ctcaacggtg gcttccaaca aagcctccac gcgcacatcc aagaacaaaa	33420
	gaatacaaaa agaaggagca ttttctaact cctcaatcat catattacat tctgcacca	33480
	ttcccagata attttcagct ttccagcctt gaattattcg tgtcagttct tgtggtaaat	33540
	ccaatccaca cattacaaac aggtcccgga gggcgccctc caccaccatt cttaaacaca	33600
	ccctcataat gacaaaatat cttgctcctg tgtcacctgt agcgaattga gaatggcaac	33660
	atcaattgac atgcccttgg ctctaagttc ttctttaagt tctagttgta aaaactctct	33720
	catattatca ccaaactgct tagccagaag cccccggga acaagagcag gggacgctac	33780
	agtgacgtac aagcgcagac ctccccaatt ggctccagca aaaacaagat tggaataagc	33840
	atattgggaa ccaccagtaa tatcatcgaa gttgctggaa atataatcag gcagagtttc	33900
	ttgtagaaat tgaataaaag aaaaatttgc caaaaaaaca ttcaaaacct ctgggatgca	33960
	aatgcaatag gtaccgcgc tgcgtccaa cattgttagt ttggaattag tctgcaaaaa	34020

	taaaaaaaaa acaagcgta tatcatagta gcctgacgaa caggtggata aatcagtcctt	34080
	tccatcacaa gacaagccac aggggtctcca gctcgaccct cgtaaacct gtcacgtga	34140
	ttaaacaaca gcaccgaaag ttcttcgagg tgaccagcat gaataagtct tgatgaagca	34200
	tacaatccag acatgttagc atcagttaag gagaaaaaac agccaacata gcctttgggt	34260
	ataattatgc ttaatcgtaa gtatagcaaa gccacccctc gcggatacaa agtaaaaggc	34320
	acaggagaat aaaaaatata attatttctc tgctgctgtt taggcaacgt cgtccccggt	34380
	ccctctaaat acacatacaa agcctcatca gccatggctt accagagaaa gtacagcggg	34440
	cacacaaacc acaagctcta aagtcactct ccaacctctc cacaatatat atacacaagc	34500
	cctaaactga cgtaatggga ctaaagtga aaaaatcccg ccaaaccacac cacacacccc	34560
	gaaactgcgt caccaggga aagtacagtt tcacttcgc aatccaaca agcgtcactt	34620
	cctctttctc acggtacgtc acatccatt aacttacaac gtcattttcc cagggccg	34680
[0079]	ccgccccctt taaccgttaa cccacagcc aatcaccaca cgcccacac tttttaa	34740
	cacctctt acatattggc accattccat ctataaggta tattattgat gatg	34794
	<210> 25	
	<211> 548	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>	
	<223> pXC1-CAAT-mTATA 5' 末端	
	<400> 25	
	cccttcacg tctctgccc ttttgattg aagccaatat gataatgagg ggggtggagt	60
	tgtgacgtg gcggggcgt gggaacggg cggtgacgt agtagtgtg cggaagtgtg	120
	atgttgaag tgtggcgga cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagt acgtttttg	180
	tgtgcggcg gtacacagg aagtacaat ttctgcggg ttttaggcg atgtttagt	240

	aaatttgggc gtaaccgagt aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa	300
	gtgaaatctg aataattttg tgttactcat agcgcgtaat atttgtctag ggccgcgggg	360
	actttgaccg tttacgtgga gactcgccca ggtgttttcc tcaggtgttt tccgcgttcc	420
	gtggcgtttt attattatag tcagctgacg tgtagtgat tcccggtagg ttccctcaaga	480
	ggccactctt gagtgccagc gagtagagtt ttctcctccg agccgctccg acaccgggac	540
	tgaaaaatg	548
	<210> 26	
	<211> 549	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列 (Artificial sequence)	
	<220>	
	<223> Ad-CAAT-mTATA 5' 末端	
[0080]	<400> 26	
	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtggt gcggaagtgt	120
	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
	gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtacaaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
	agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta ggccgcggg	360
	gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctacaggtgtt ttccgcgttc	420
	cgtggcggtt tattattata gtcagctgac gtgtagtgtt tcccggtagg gtccctcaag	480
	aggccactct tgagtgccag cgagtagagt ttctcctcc gagccgctcc gacaccggga	540
	ctgaaaaatg	549
	<210> 27	



	<211> 562	
	<212> DNA	
	<213> 5 型腺病毒 (Adenovirus type 5)	
	<400> 27	
	catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt	60
	ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtggt gcggaagtgt	120
	gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg	180
[0081]	gtgtgcgcg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gttttaggcg gatgtttag	240
	taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga	300
	agtgaatct gaataatttt gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg	360
	gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc	420
	cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagctgacg ttagtgttat ttataccgg	480
	tgagttcctc aagaggccac tcttgagtgc cagcgagtag agttttctcc tccgagccgc	540
	tccgacaccg ggactgaaaa tg	562

**A**

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCG  
GGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAA  
GCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT  
AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  
AGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGG-ACTGAAAATG (SEQ ID NO: 3)

**B**

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCG  
GGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAA  
GCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT  
AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  
AGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGCGGGGACTTTGACCGTTTA  
CGTGGAGACTCGCCCAGGTGTTTTTCTCAGGTGTTTTCCGCGTTCGCGGTCAAAGTTGGCGTTTTATATTATAG  
TCAGCTGACGTGTAGTG-CCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTCT  
TGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGGACTGAAAATG (SEQ ID NO: 15)

**C**

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCG  
GGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAA  
GCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT  
AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  
AGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGCGGGGACTTTGACCGTTTA  
CGTGGAGACTCGCCCAGGTGTTTTTCTCAGGTGTTTTCCGCGTTCG-TGGCGTTTTA  
TTATTATAGTCAGCTGACGTGTAGTGATTATACCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTCT  
TGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGGACTGAAAATG (SEQ ID NO: 16)

**D**

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCG  
GGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAA  
GCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT  
AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  
AGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGCGGGGACTTTGACCGTTTA  
CGTGGAGACTCGCCCAGGTGTTTTTCTCAGGTGTTTTCCGCGTTCG-TGGCGTTTTA  
TTATTATAGTCAGCTGACGTGTAGTG-CCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGC  
CAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGGACTGAAAATG (SEQ ID NO: 17)

**E**

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCG  
GGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAA  
GCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT  
AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  
AGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGCGGGGACTTTGACCGTTTA  
CGTGGAGACTCGCCCAGGTGTTTTTCTCAGGTGTTTTCCGCGTTCG-TGGCGTTTTA  
TTATTATAGTCAGCTGACGTGTAGTGATT-CCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTCTTGA  
GTGCCAGCGAGTAGAGTTTTCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGGACTGAAAATG (SEQ ID NO: 26)

**F**

CATCATCAATAATATACCTTATTTTGGATTGAAGCCAATATGATAATGAGGGGGTGGAGTTTGTGACGTGGCGCG  
GGGCGTGGGAACGGGGCGGGTGACGTAGTAGTGTGGCGGAAGTGTGATGTTGCAAGTGTGGCGGAACACATGTAA  
GCGACGGATGTGGCAAAAGTGACGTTTTTGGTGTGCGCCGGTGTACACAGGAAGTGACAATTTTCGCGCGGTTTT  
AGGCGGATGTTGTAGTAAATTTGGGCGTAACCGAGTAAGATTTGGCCATTTTCGCGGGAAAACCTGAATAAGAGGA  
AGTGAAATCTGAATAATTTTGTGTTACTCATAGCGCGTAATATTTGTCTAGGGCCGCGGGGACTTTGACCGTTTA  
CGTGGAGACTCGCCCAGGTGTTTTTCTCAGGTGTTTTCCGCGTTCG-GGTCAAAGTTGGCGTTTTATTATTATAG  
TCAGCTGACGTGTAGTGTATTTATACCCGGTGAGTTCCTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGTAGAGTTT  
TCTCCTCCGAGCCGCTCCGACACCGGGACTGAAAATG (SEQ ID NO: 27)

图1

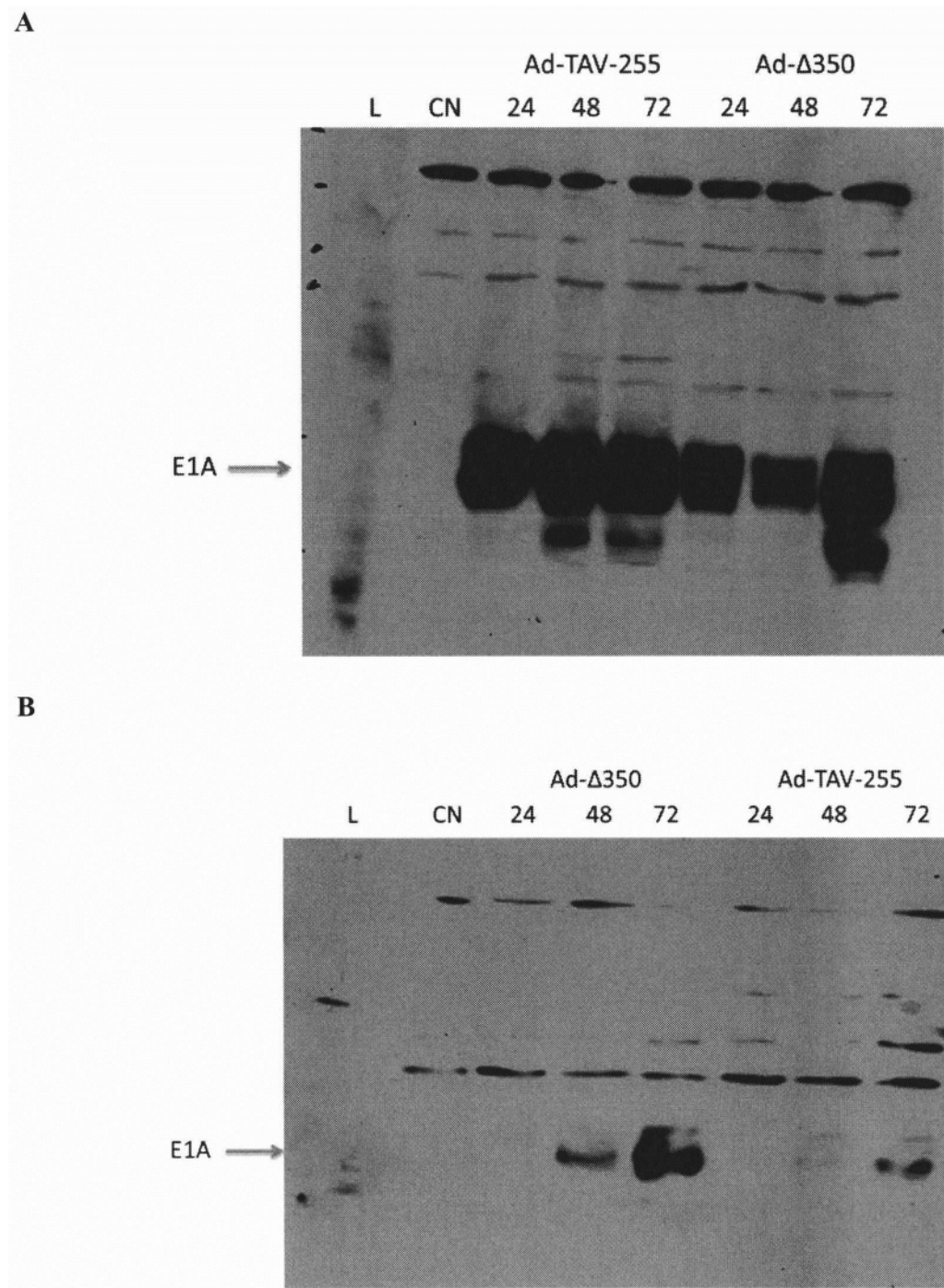


图2

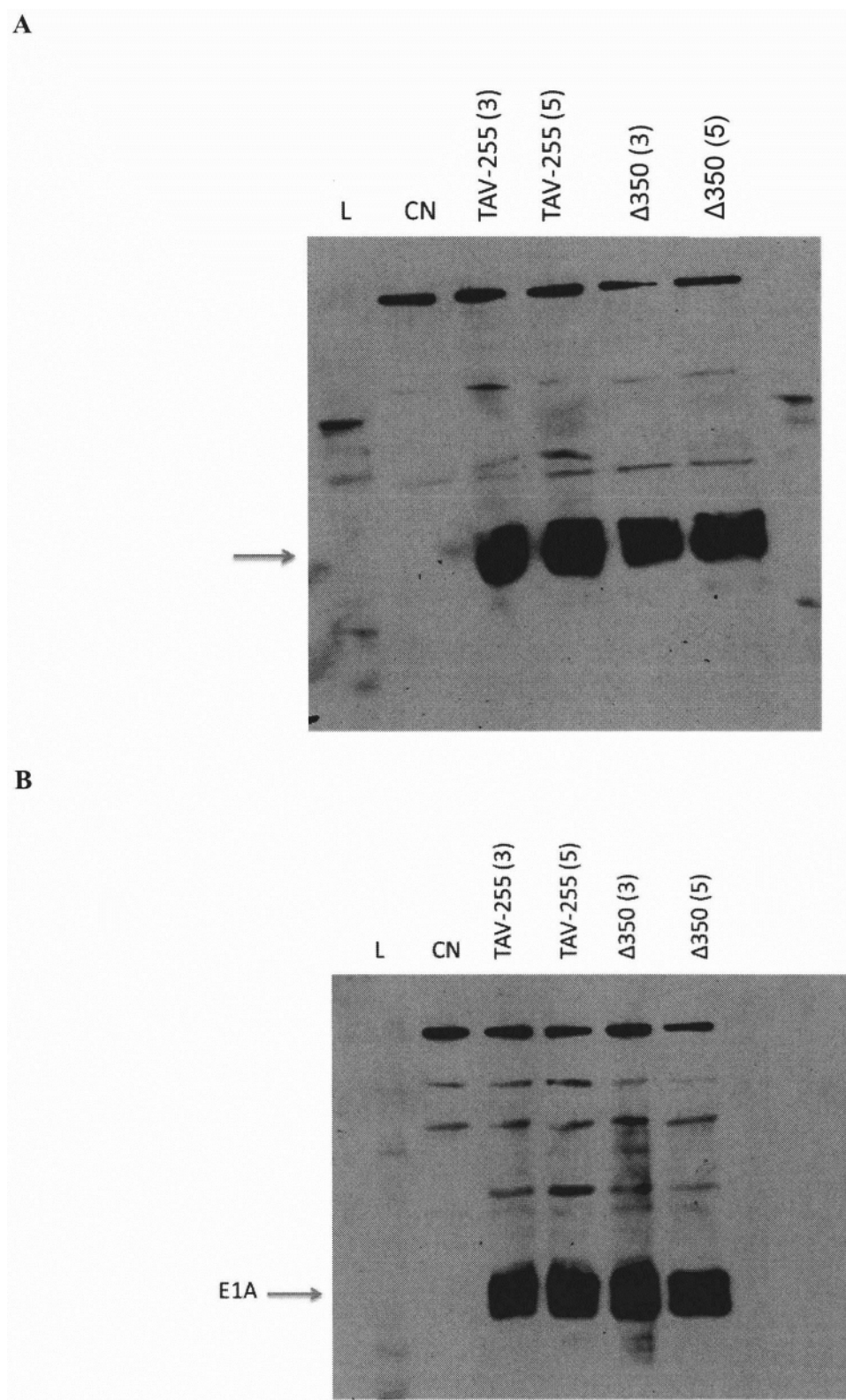


图3

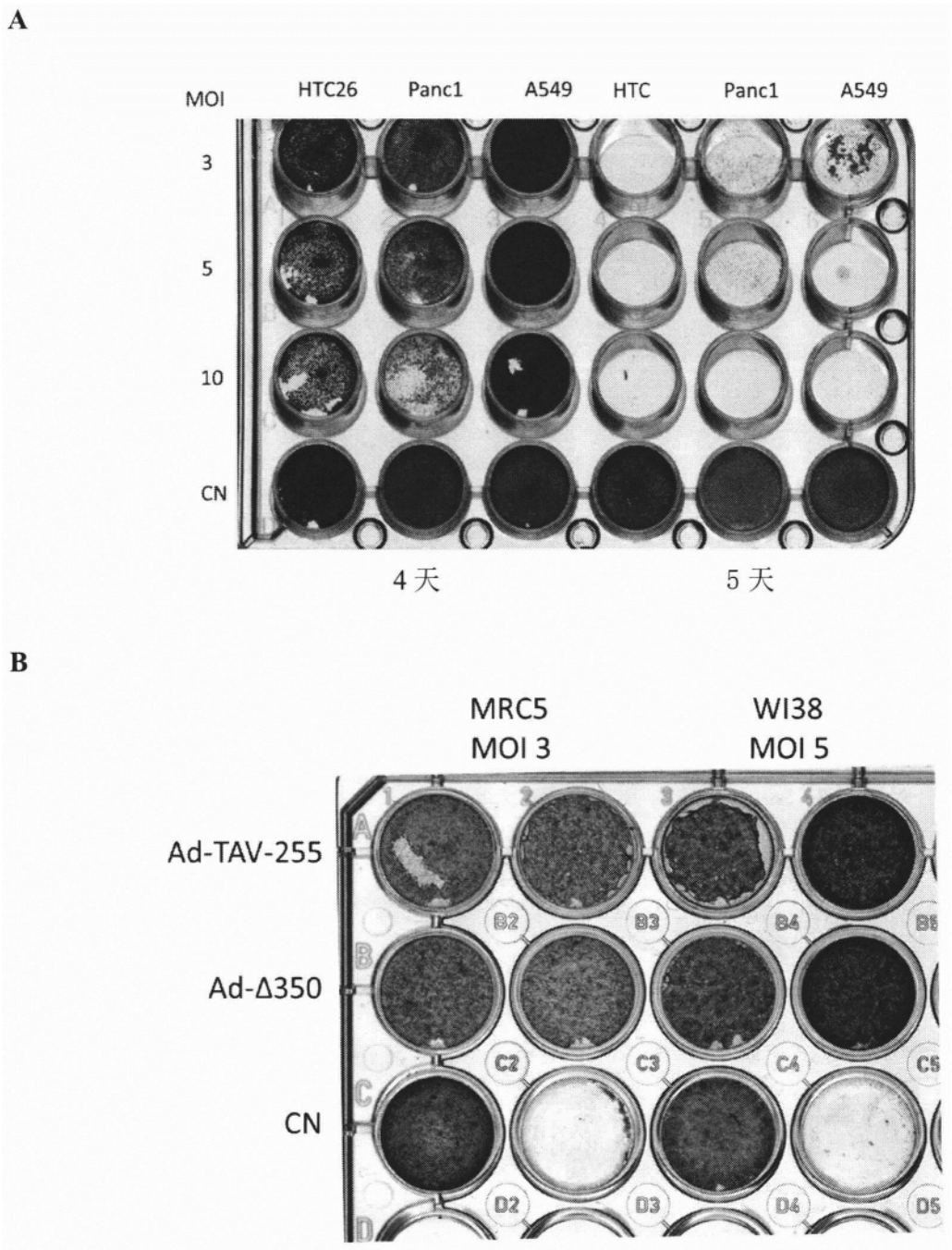


图4

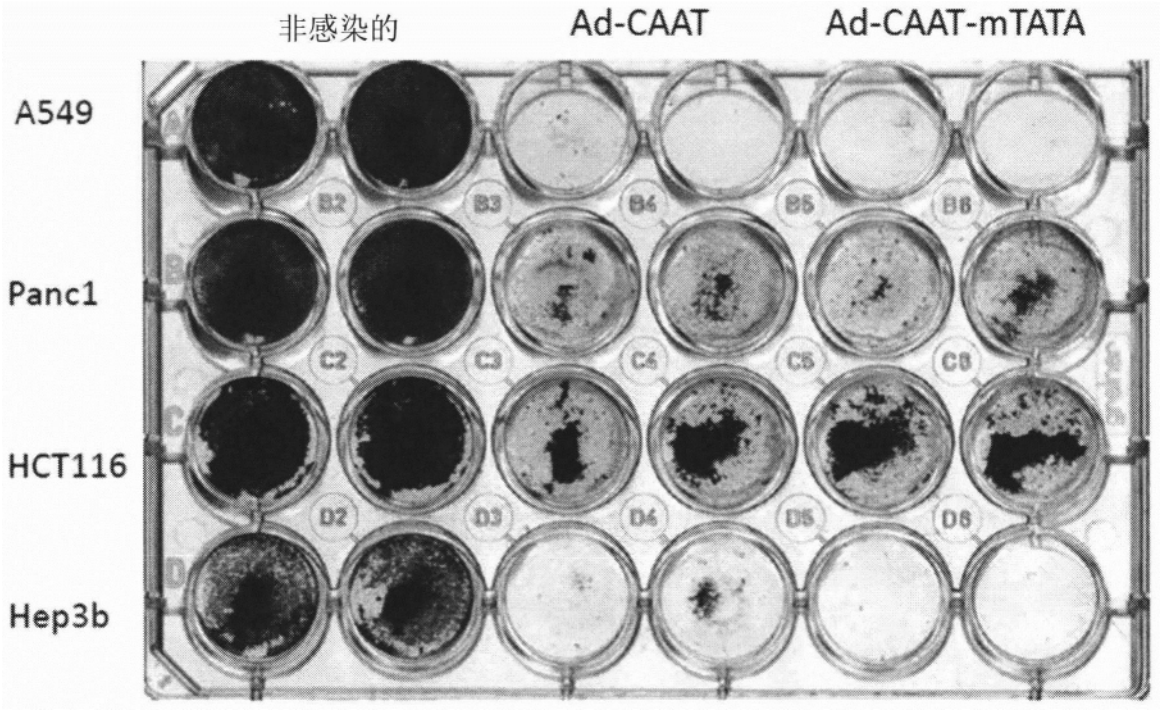


图5

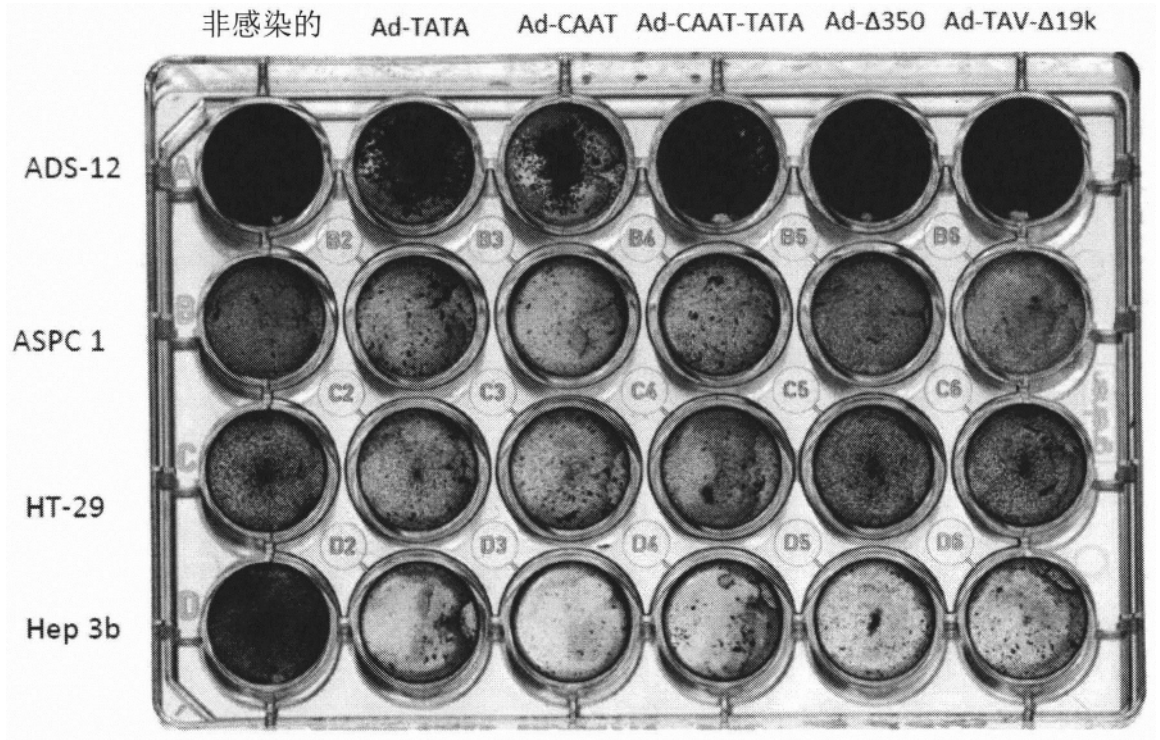


图6



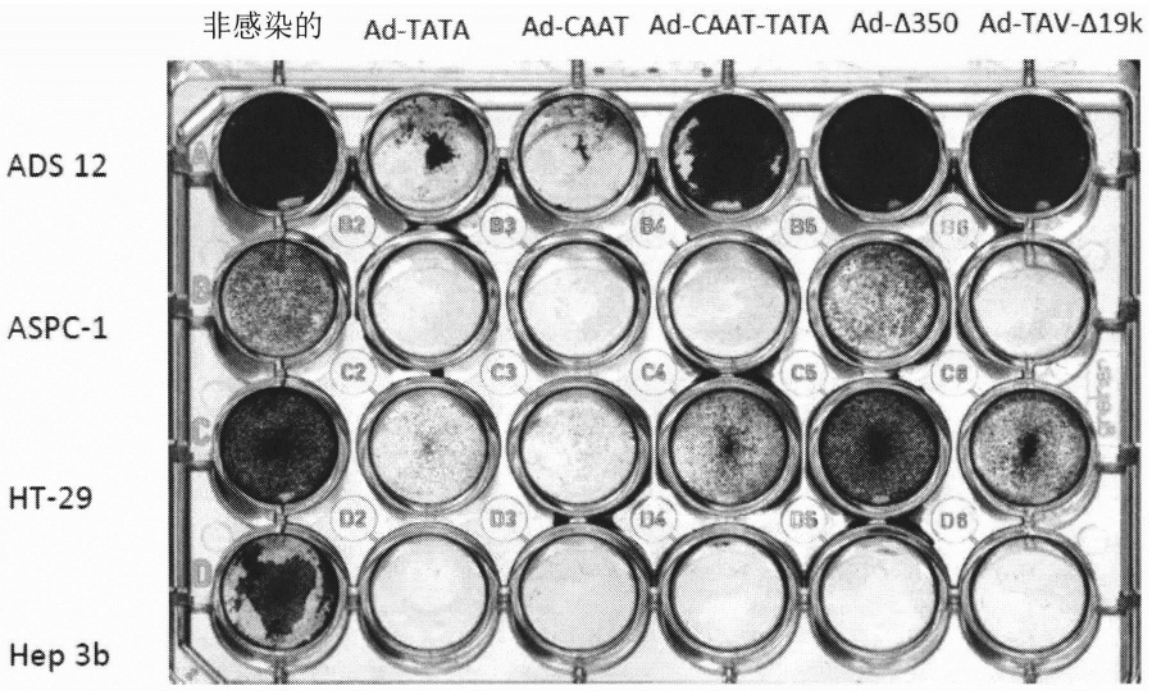


图7

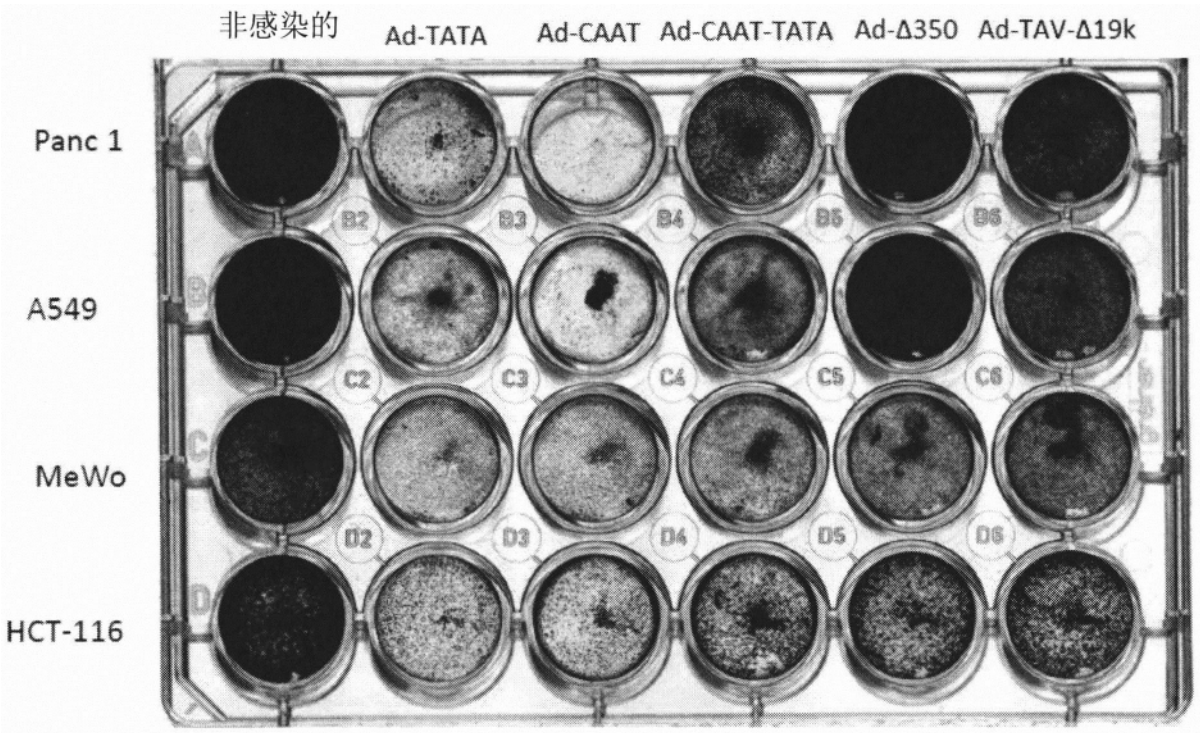


图8

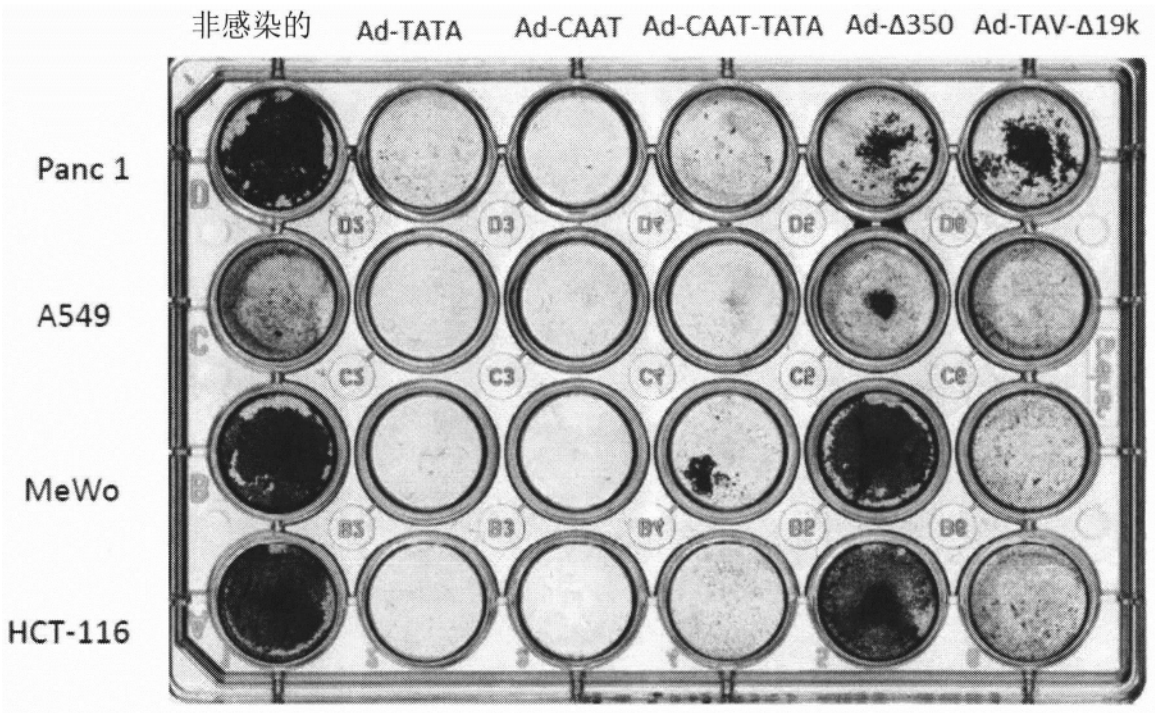


图9

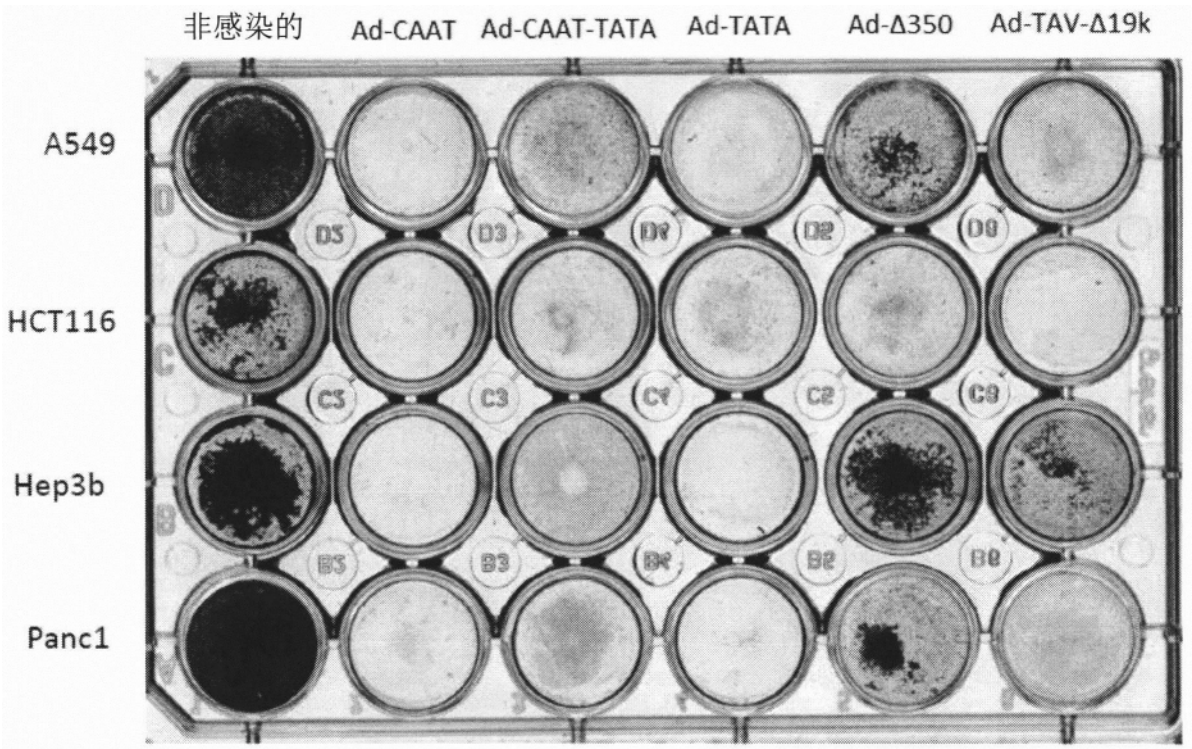


图10



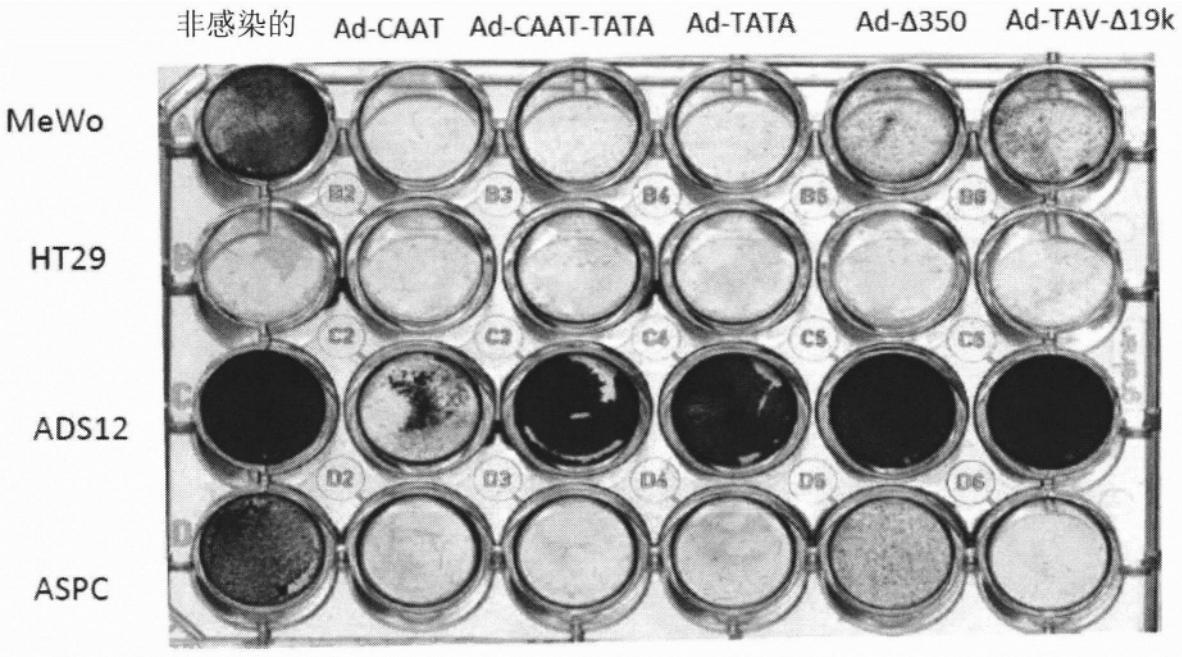


图11

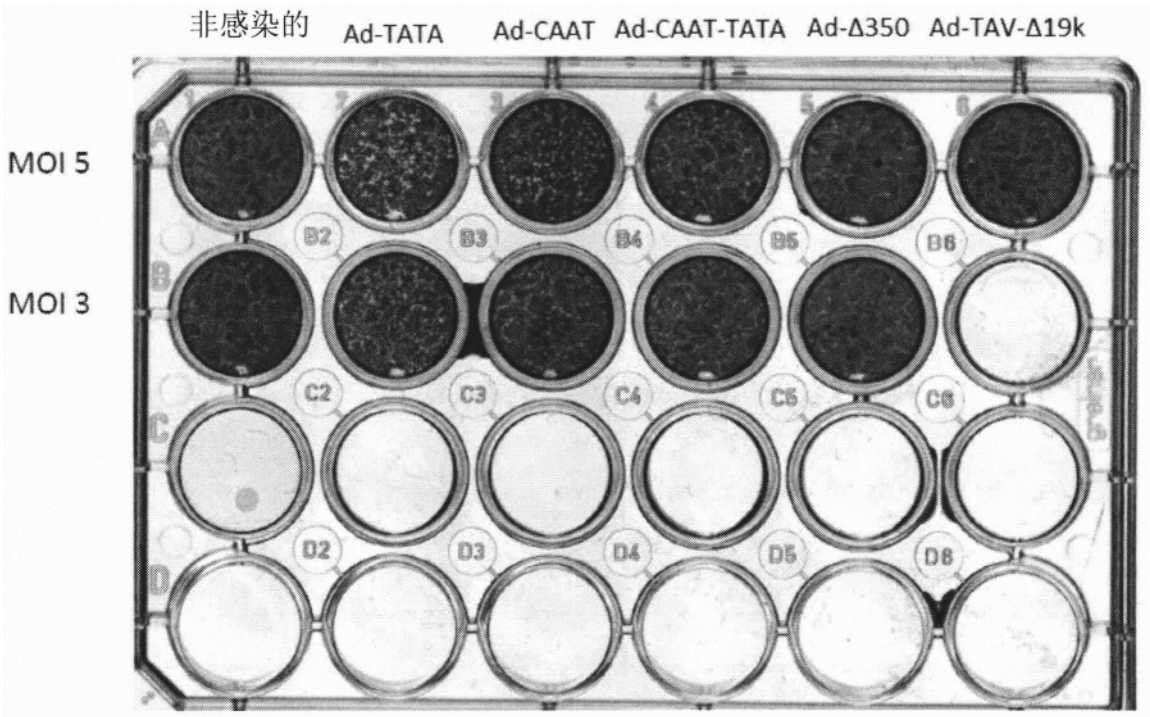


图12

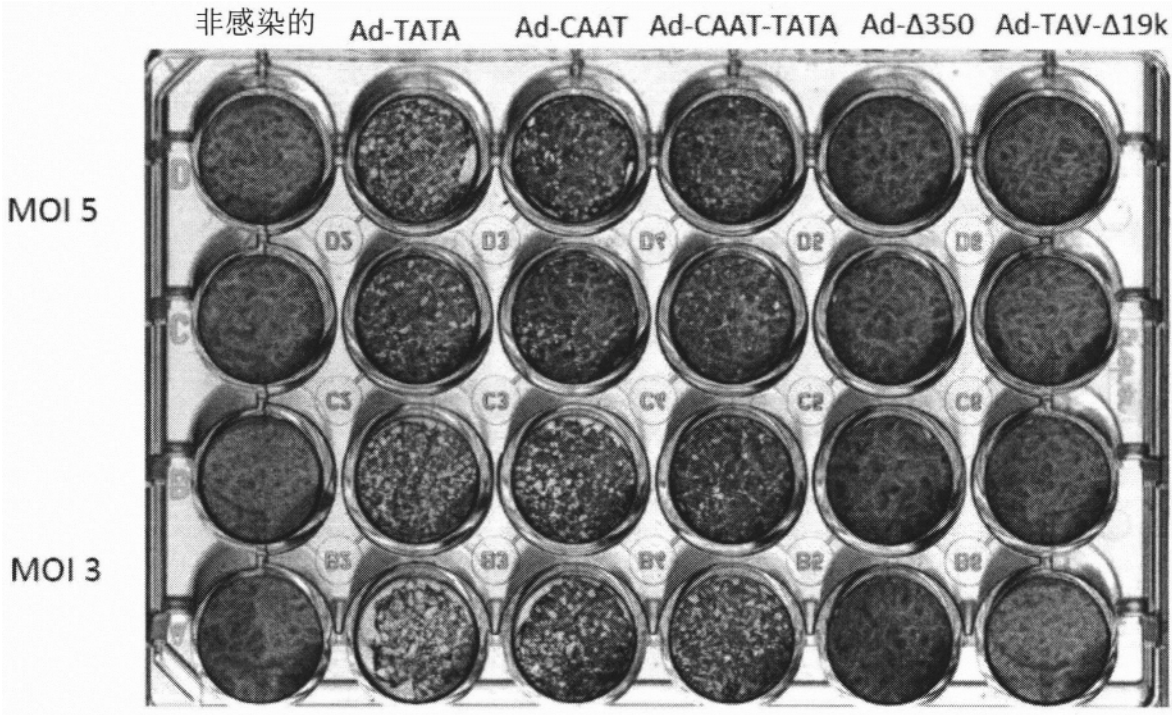


图13

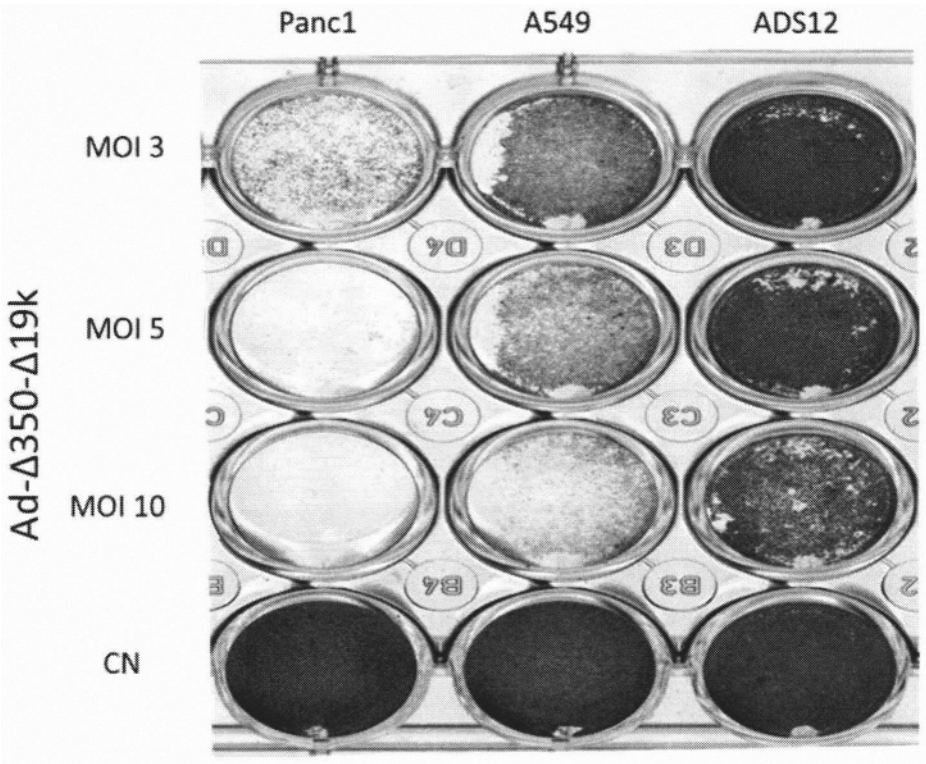


图14

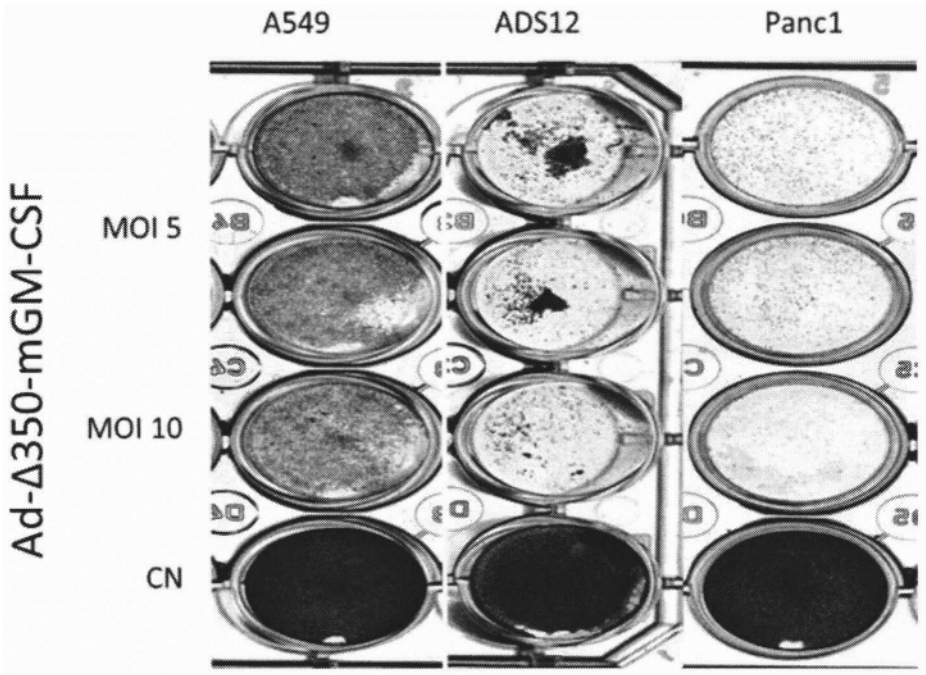


图15

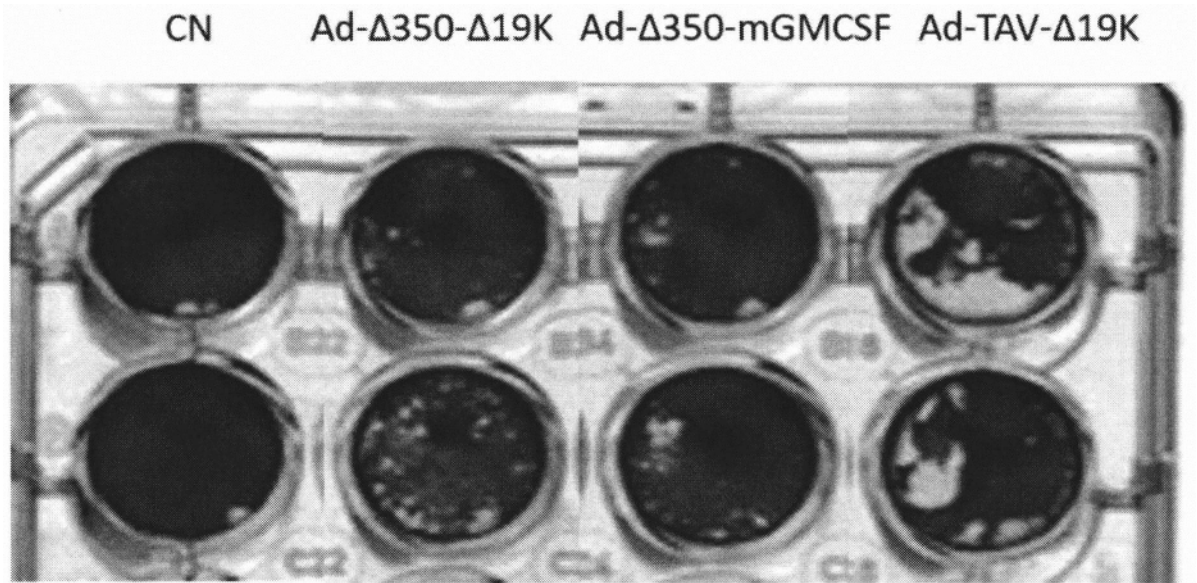


图16

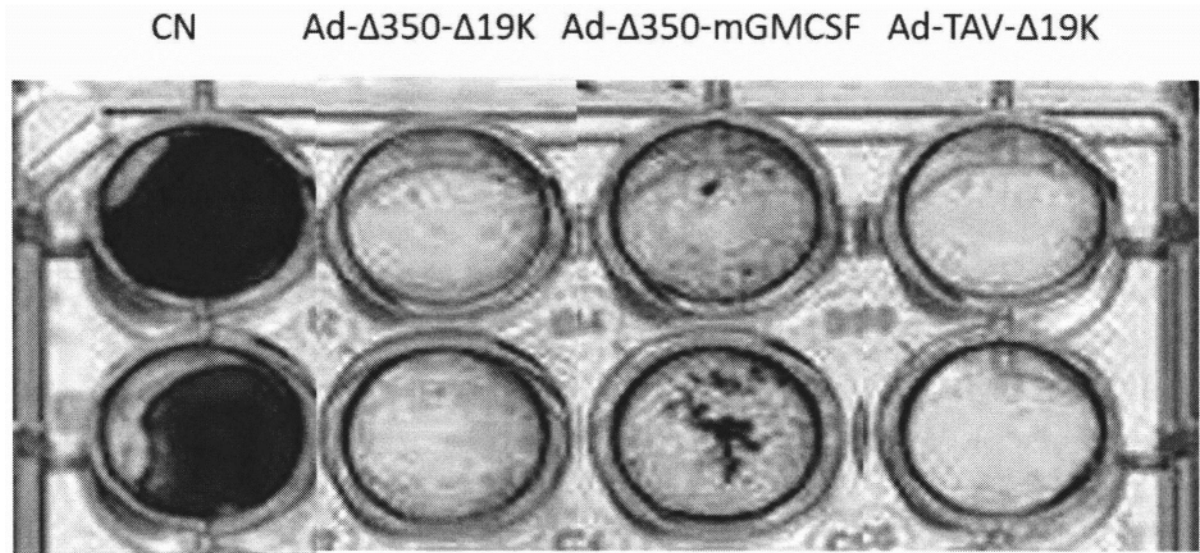


图17

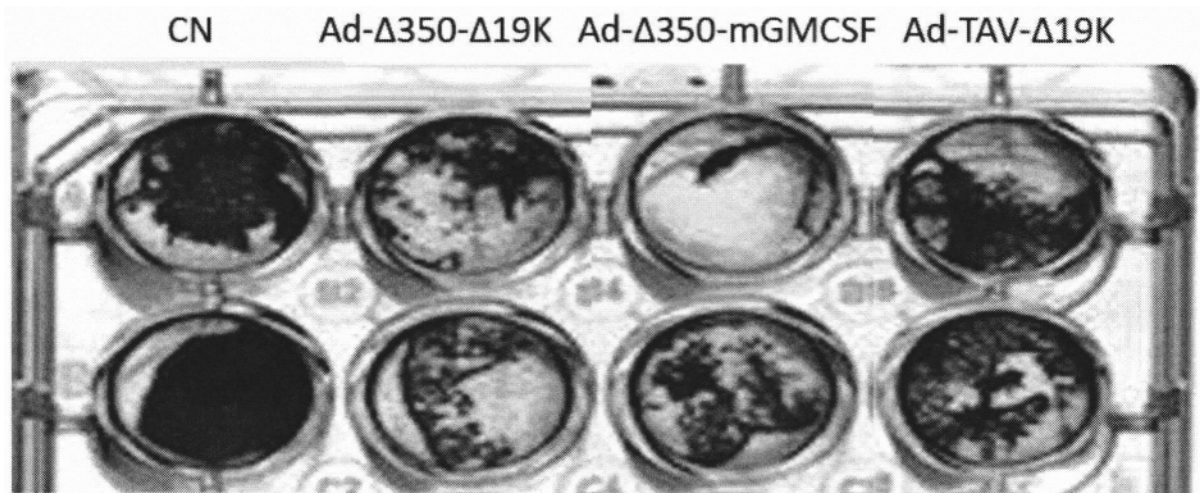


图18



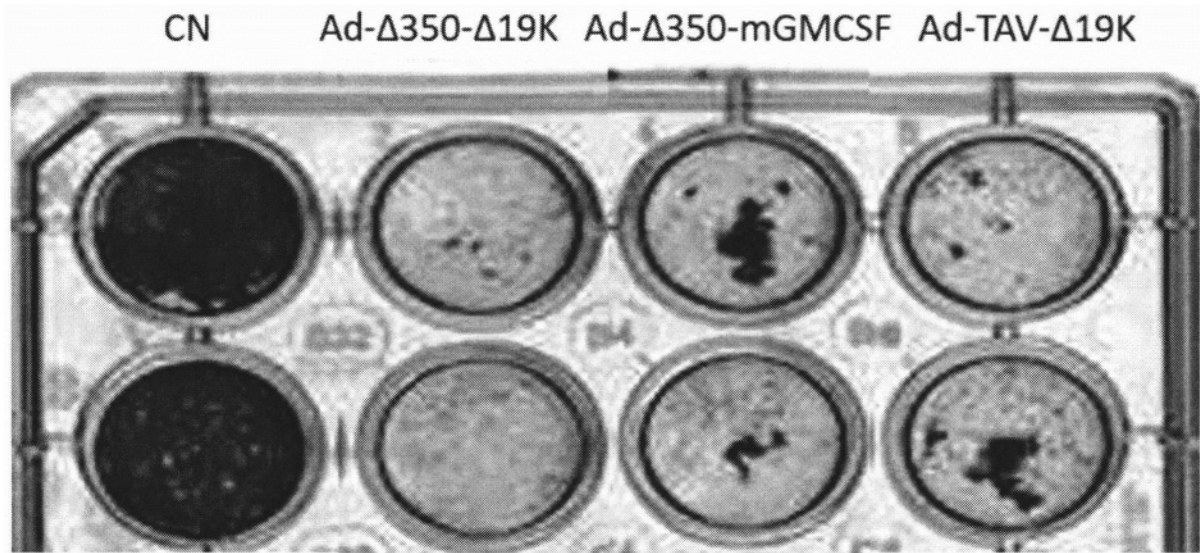


图19

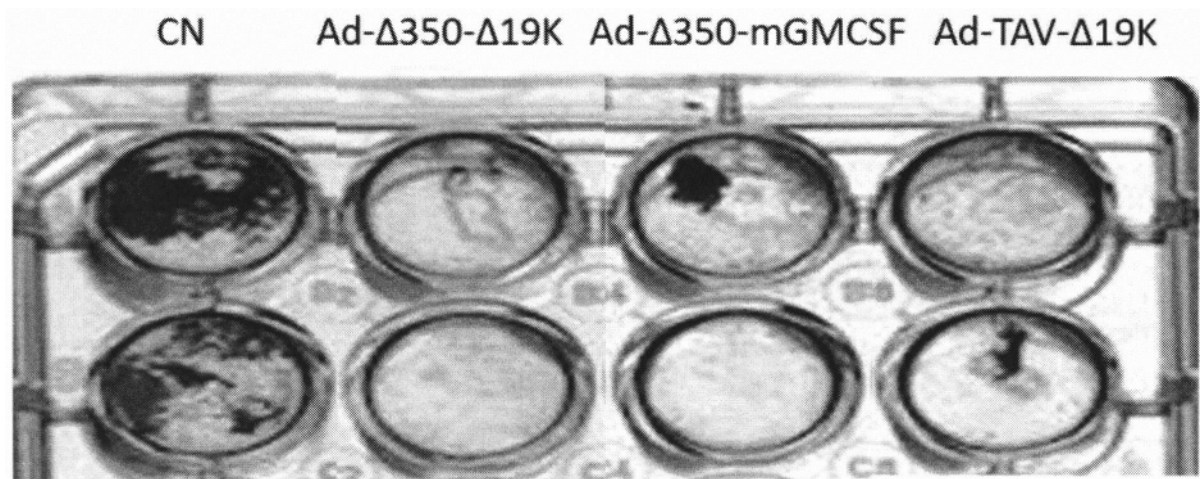


图20

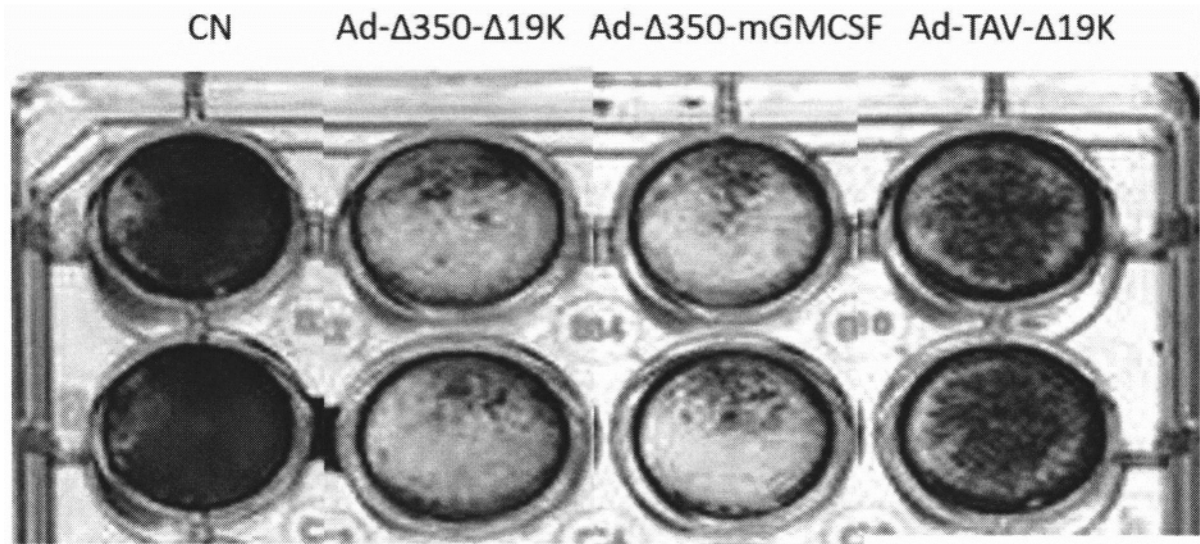


图21

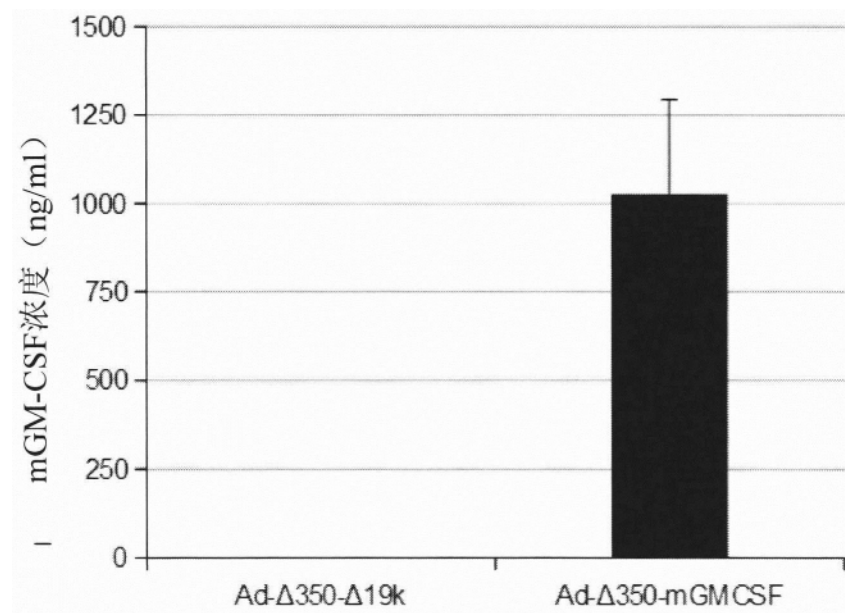


图22

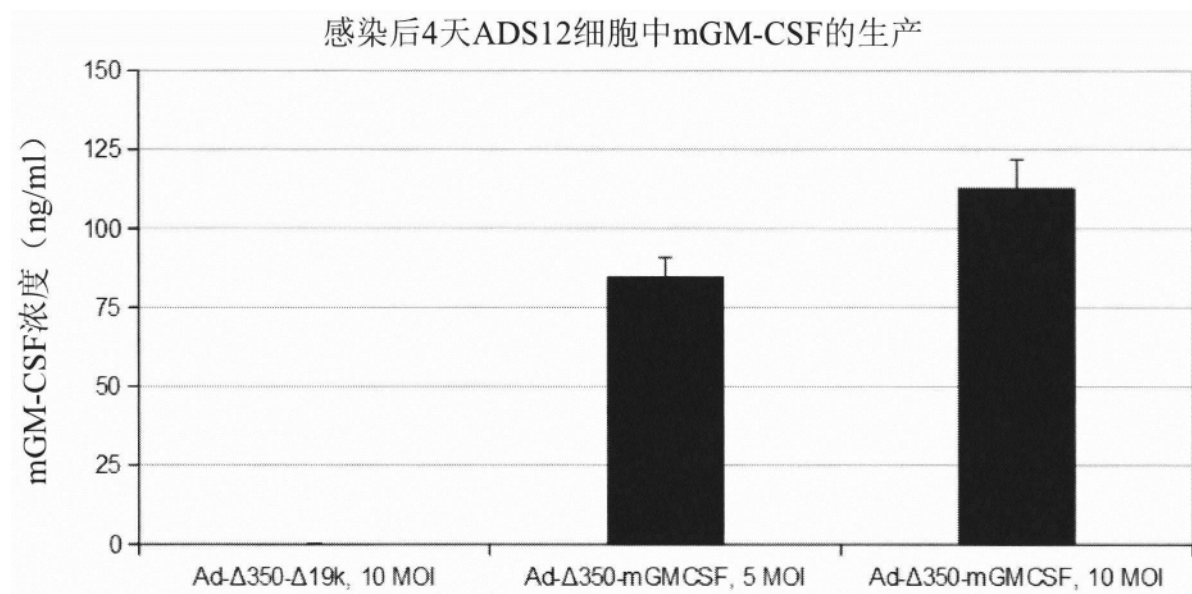


图23

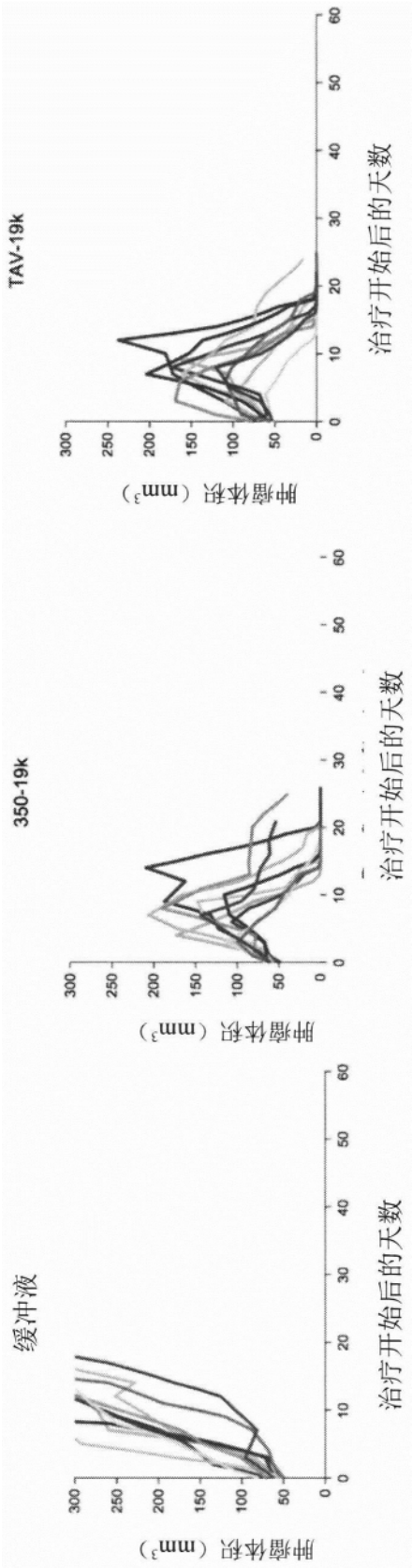


图24



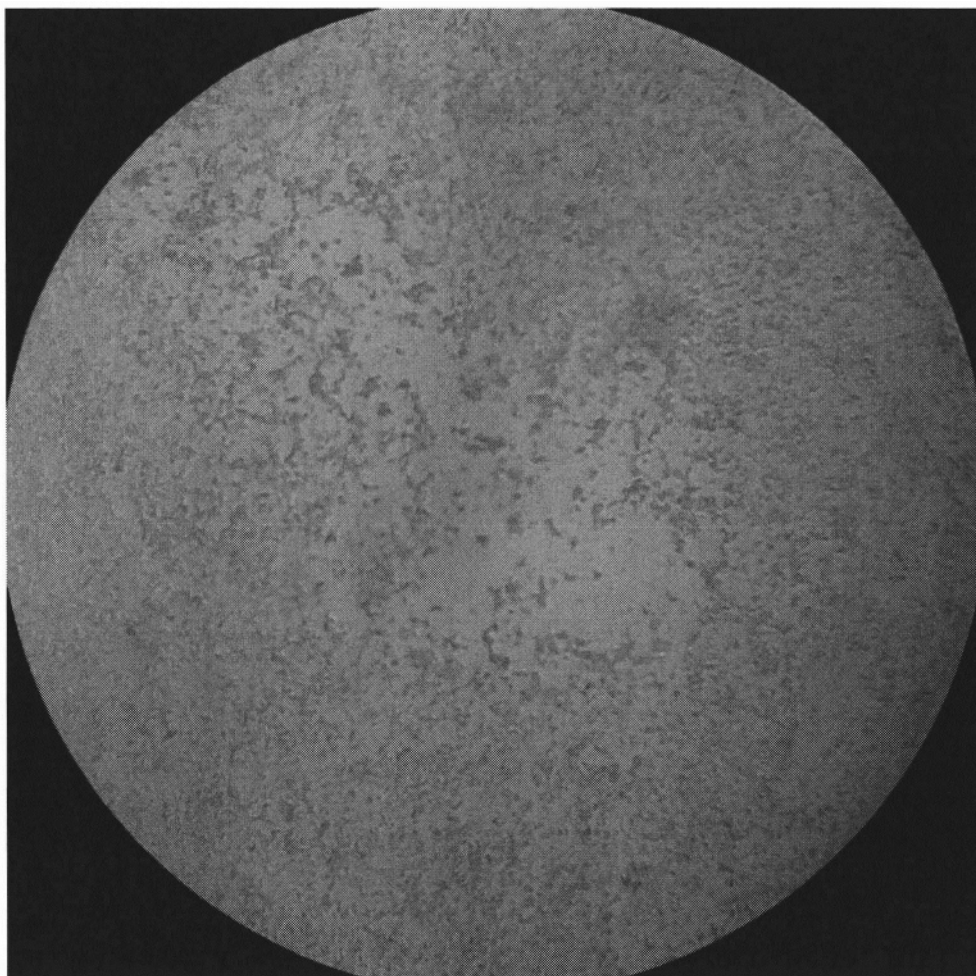


图25