



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112912112 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 17

(21) 申请号 201980070613.3

(22) 申请日 2019.10.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112912112 A

(43) 申请公布日 2021.06.04

(30) 优先权数据
18202986.8 2018.10.26 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/079358 2019.10.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/084162 EN 2020.04.30

(73) 专利权人 VRIJE布鲁塞尔大学
地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 L.K.蔡 T.范登德里斯奇

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 涂滔 邹宗亮

(51) Int.Cl.
A61K 48/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102618536 A, 2012.08.01
US 2017119906 A1, 2017.05.04
审查员 周梦瑶

权利要求书2页 说明书37页
序列表77页 附图3页

(54) 发明名称
肝特异性核酸调节元件及其方法及用途

(57) 摘要
本发明涉及能够增强基因的肝特异性表达的核酸调节元件、采用这些调节元件的方法以及这些元件的用途。还公开了包含这些核酸调节元件的表达盒及载体。本发明尤其可用于使用基因疗法、更尤其是肝导向基因疗法的应用、以及用于接种目的。

1. 一种用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,包括由SEQ ID NO:6所定义的序列。
2. 根据权利要求1所述的核酸调节元件,具有600个核苷酸的最大长度。
3. 一种核酸表达盒,包括至少一个根据权利要求1或2所述的核酸调节元件,所述核酸调节元件可操作地连接至启动子以及转基因,其中所述转基因编码治疗性蛋白质或免疫原性蛋白质。
4. 根据权利要求3所述的核酸表达盒,还包括至少一个不同于根据权利要求1或2所述的核酸调节元件的肝特异性调节元件。
5. 根据权利要求4所述的核酸表达盒,其中所述至少一个肝特异性调节元件由SEQ ID NO:22所定义。
6. 根据权利要求4或5所述的核酸表达盒,包括至少一个核酸调节元件,其由SEQ ID NO:22所定义。
7. 根据权利要求3所述的核酸表达盒,其中所述转基因编码凝血因子IX (FIX)、凝血因子VIII (FVIII)。
8. 根据权利要求7所述的核酸表达盒,其中所述转基因编码密码子优化的FIX,且由SEQ ID NO:25所定义的核酸序列组成;或其中所述转基因编码密码子优化的FVIII,且由SEQ ID NO:26所定义的核酸序列组成。
9. 根据权利要求3所述的核酸表达盒,其中所述启动子为肝特异性启动子。
10. 根据权利要求9所述的核酸表达盒,其中所述启动子是衍生自甲状腺素运载蛋白(TTR)启动子。
11. 根据权利要求10所述的核酸表达盒,其包括如SEQ ID NO:28所定义的TTR_e以及TTR_m核酸的组合。
12. 根据权利要求5所述的核酸表达盒,还包括
 - 小鼠微小病毒(MVM)内含子;和/或
 - 衍生自牛生长激素多腺苷酸化信号(BGHpA)的转录终止信号。
13. 一种载体,包括根据权利要求1或2所述的核酸调节元件或根据权利要求3至12中任一项所述的核酸表达盒。
14. 根据权利要求13所述的载体,其中
 - 所述载体是病毒载体;和/或
 - 所述载体由SEQ ID NO:38所定义。
15. 一种药物组合物,包括根据权利要求3至12中任一项所述的核酸表达盒或根据权利要求13或14所述的载体、以及药学上可接受的载体。
16. 根据权利要求13或14所述的载体在制备药物中的用途,所述药物用于治疗血友病B,其中所述载体包括根据权利要求3-12中任一项所述的核酸表达盒以及其中所述转基因编码FIX。
17. 根据权利要求13或14所述的载体在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗血友病A,其中所述载体包括根据权利要求3-12中任一项所述的核酸表达盒以及其中所述转基因编码FVIII。
18. 一种用于在肝细胞中表达转基因产物的体外或离体方法,包括:

- 将根据权利要求3至12中任一项所述的核酸表达盒或根据权利要求13或14所述的载体引入所述肝细胞中；
- 在所述肝细胞中表达所述转基因产物。

肝特异性核酸调节元件以及其方法及用途

技术领域

[0001] 本发明涉及能够增强基因的肝特异性表达的核酸调节元件、采用这些调节元件的方法以及其用途。本发明还包括包含这些调节元件的表达盒、载体以及药物组合物。本发明尤其可用于使用基因疗法、更尤其是肝导向基因疗法的应用、以及用于接种目的。

背景技术

[0002] 从临床试验中持续涌现出令人信服的证据,即基因疗法在患有许多各种不同疾病的患者中产生疗效。特别是,肝导向基因疗法是获得被分泌到循环中的因子的持续肝细胞特异性表达的有前途的方式。实际上,许多获得性、复杂的遗传疾病(肝病(从狭义说)以及不会直接导致肝病但主要在身体其他地方显现出来的一些遗传性异常,例如血友病A或B、家族性高胆固醇血症、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症或抗胰蛋白酶缺乏)与肝中的改变的基因表达相关联。另外,肝常常会遭受病原体(诸如肝炎病毒)感染。最后,由于药物治疗及化疗、药物或酒精滥用,肝可经历恶性转化并引起肝癌(肝细胞性肝癌)或功能上退化。因此,有很大且不断增长的兴趣来使用基因疗法以表达肝中的功能基因以替换所需蛋白质或例如通过RNA干扰或显性负性抑制蛋白质来阻挡改变的或不需要的基因产物的表达,或恢复退化的肝中的肝细胞功能。还可以使用肝导向基因疗法来表达抗病毒化合物,诸如可以抑制乙型肝炎病毒复制的融合到乙型肝炎病毒核心蛋白质的C末端的VP22蛋白质(即,基于VP22融合蛋白质的显性负性突变体)、可以抑制丙型肝炎病毒复制的ISG56及IFITM1、以及可以抑制乙型肝炎病毒复制的干扰素诱导MyD88蛋白质。用免疫调节细胞因子对肝细胞进行转导可以用于诱导针对例如病毒性肝炎或肝肿瘤的免疫应答,或抑制对基因传递载体或转基因的免疫应答。转基因传递至肝的另一应用是用于DNA接种。抗原表达的最优化在DNA疫苗载体设计中是重要的考虑因素。显然,可以通过使用优化启动子以及多腺苷酸化(polyA)序列来提高转基因表达。然而,在一些情况下,例如为了表达在超表达时诱导细胞死亡的抗原,可能会需要使DNA疫苗最优化以产生降低的转基因表达。组织特异性也被视为重要的。载体设计的其他方面也可以影响疫苗的功效。提高DNA接种的功效的合理方法将会使以下方面最优化:(i)载体主链DNA序列;(ii)转基因序列;(iii)刺激序列的共表达;(iv)用于载体的传递系统;以及(v)载体对于合适免疫刺激的靶向(如在Garmory等人2003中所回顾)。可以通过DNA的操纵以包括某些序列来进一步修饰DNA疫苗载体的主链以增强免疫原性,使得DNA本身将具有佐剂效果。DNA疫苗载体包含许多CpG基序(由两侧为两个5'嘌呤以及两个3'嘧啶的未甲基化CpG二核苷酸组成),这些CpG基序总体上诱导细胞因子产生的Th1样模式,并且被认为会导致常常在DNA接种之后看到的强CTL应答。可以通过将CpG基序掺入质粒的DNA主链中来提高对DNA疫苗载体的应答。可替换地,可以通过刺激分子或细胞因子的共表达或通过使用定位或分泌信号或配体以将抗原引导至适用于免疫调节的位点来调节或增强免疫应答。最后,已经研究了施用DNA疫苗的各种途径,包括肌肉、皮内、皮下、静脉内、腹膜内、口服、阴道、鼻内、以及最近以来的无创传递至皮肤。

[0003] 将转基因传递至肝的努力集中在衍生自腺病毒、逆转录病毒、慢病毒以及腺相关

病毒 (AAV) 的载体以及质粒上。腺相关病毒 (AAV) 载体到目前为止是用于肝导向基因疗法的最有前途的基因传递载体。AAV 载体具有有利的安全特性并能够实现持续的转基因表达。进一步,已经从人类以及非人类灵长类动物分离出几种免疫学上不同的 AAV 血清型,并且它们会诱导最小的免疫应答,这使得 AAV 载体非常适合于肝导向基因疗法。AAV 载体的主要局限在于载体颗粒的包装容量有限 (即,大约 4.7kb),从而限制了用以获得功能载体的转基因表达盒的大小。

[0004] 然而,仍然存在关于一些基因传递方法的功效及安全性的担忧。主要限制因素为:不足的和/或短暂的转基因表达水平,以及转基因在不需要的细胞类型中的不恰当表达。通常在基因疗法临床试验中使用较高的载体剂量以提高疗效。然而,在 MHC I 类环境下,这常常会触发针对由转导细胞、尤其是肝细胞所显示的载体衣壳抗原的 T 细胞介导的免疫应答。这有助于消除基因修饰的细胞以及肝毒性,从而导致短期基因表达。此外,抗原呈递细胞 (APC) 中的无意转基因表达会增加针对基因修饰的肝细胞和/或治疗性转基因产物的意外免疫应答的风险。因此,需要产生改善的基因疗法载体,其允许使用较低且较安全的载体剂量,这些载体剂量使治疗性基因的持续肝细胞特异性表达成为可能。更有效的载体的可用性也将会缓解生产需求。

[0005] 传统的载体设计方法依赖于任意试错方法,转录增强子借以与启动子组合以提高表达水平。尽管这种做法有时可能会有效,但是它常常会导致非生产性组合,其导致所关注的基因的表达水平不太高或未提高和/或组织特异性丧失。此外,这些传统方法未考虑到将进化保守调节基序包括到表达模块中的重要性,这对于临床转化是密切相关的。

[0006] 依赖于修改后的距离差分矩阵 (DDM) 一多维排列 (MDS) 策略的计算方法 (De Bleser 等人 2007, Genome Biol 8, R83) 已经证明了可用于与肝 (WO 2009/130208) 以及心脏 (WO2011/051450) 中的强健组织特异性表达相关联的进化保守转录因子结合位点 (TFBS) 基序的聚簇的计算机 (in silico) 识别。已经示出了这些肝特异性调节元件中的一者 (尤其是丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Serp) 增强子) 与合成密码子优化功能亢进 FIX 转基因 (即, Padua R338L) 的组合能显著提高 FIX 表达及活性 (WO 2014/064277)。

[0007] 本发明的目的是进一步提高肝导向基因疗法的功效以及安全性。

发明内容

[0008] 本发明人已经依赖计算方法将与本文所限定的高表达的肝特异性基因相关联的进化上保守的转录因子结合位点 (TFBS) 基序识别为核酸调节元件。这需要几个连续的计算步骤: (1) 基于使用正常人类组织所获得的 RNAseq (RNA 测序) 表达数据来识别高表达的肝特异性基因; (2) 使用公开的数据库来提取对应的启动子序列; (3) 采用计算方法来识别转录因子结合位点 (TFBS) 基序的聚簇; (4) 针对 TFBS 的进化上保守的聚簇 (即, CRE) 筛选高表达的基因的基因组环境。随后在体内证实获得高效基因表达的这些调节元件。本文所识别的核酸调节元件允许在基因疗法中使用更低且因此更安全的载体剂量,同时使疗效最大化。

[0009] 因此,本发明提供以下方面:

[0010] 方面 1、一种用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,包括选自 SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 20 组成的组的序列、与所述序列

中的任一者具有至少95%同一性的序列、或其功能片段；其中所述核酸调节元件包括至少SP1以及EP300的转录因子结合位点(TFBS)。

[0011] 方面2、根据方面1所述的核酸调节元件,包括选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4以及SEQ ID NO:12组成的组的序列、与所述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列、或其功能片段,其中所述核酸调节元件还包括HNF 4G的TFBS、CEBPB的TFBS、P300的TFBS、HDAC2的TFBS、JUND的TFBS、FOSL2的TFBS、ZBTB7A的TFBS、CEBPD的TFBS以及RXRA的TFBS。

[0012] 方面3、根据方面1所述的核酸调节元件,包括选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5以及SEQ ID NO:13组成的组的序列、与所述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列、或其功能片段；其中所述核酸调节元件还包括POLR2A的TFBS、MYBL2的TFBS、FOXA1的TFBS、FOXA2的TFBS、ARID3A的TFBS、POLR2A的TFBS以及HEY1的TFBS。

[0013] 方面4、根据方面1所述的核酸调节元件,包括选自由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16以及SEQ ID NO:20组成的组的序列、与所述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列、或其功能片段；其中所述核酸调节元件还包括HNF 4G的TFBS、CEBPB的TFBS、P300的TFBS以及HNF 4A的TFBS。

[0014] 方面5、根据方面1至4中任一项所述的核酸调节元件,其中所述功能片段包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25个连续核苷酸,并且其中所述功能片段包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的TFBS中的至少1个、优选至少5个。

[0015] 方面6、一种用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其在严格条件下与根据方面1至5中任一项所述的核酸调节元件或其互补物杂交。

[0016] 方面7、根据方面1至6中任一项所述的核酸调节元件,具有600个核苷酸、优选500个核苷酸、更优选400个核苷酸、甚至更优选300个核苷酸的最大长度。

[0017] 方面8、一种核酸表达盒,包括至少一个根据方面1至7中任一项所述的核酸调节元件,所述至少一个核酸调节元件可操作地连接至启动子以及转基因。

[0018] 方面9、根据方面8所述的核酸表达盒,还包括至少一个、优选三个不同于根据方面1至4中任一项所述的核酸调节元件的肝特异性调节元件,优选地其中所述至少一个、优选三个肝特异性调节元件包括SEQ ID NO:22或与所述序列具有至少95%同一性的序列。

[0019] 方面10、根据方面9所述的核酸表达盒,包括:核酸调节元件,其包括SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12或与所述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列；以及至少一个、优选三个核酸调节元件,其包括SEQ ID NO:22或与所述序列具有至少95%同一性的序列。

[0020] 方面11、根据方面8至10中任一项所述的核酸表达盒,其中所述转基因编码治疗性蛋白质或免疫原性蛋白质。

[0021] 方面12、根据方面11所述的核酸表达盒,其中所述转基因编码凝血因子IX (FIX),优选地其中所述转基因是密码子优化凝血因子FIX,或其中所述凝血因子FIX包含超激活突变,优选地其中所述超激活突变对应于R338L氨基酸取代,更优选地其中编码凝血因子FIX的所述转基因具有如SEQ ID NO:25所定义的核酸序列。

[0022] 方面13、根据方面11所述的核酸表达盒,其中所述转基因编码凝血因子VIII (FVIII),优选地其中所述转基因是密码子优化凝血因子FVIII,或其中所述凝血因子VIII

具有B结构域的缺失,优选地其中所述FVIII的所述B结构域由SEQ ID NO:54所定义的接头替换,更优选地其中编码凝血因子VIII的所述转基因具有SEQ ID NO:26所定义的核酸序列。

[0023] 方面14、根据方面8至13中任一项所述的核酸表达盒,其中所述启动子为肝特异性启动子、优选为衍生自甲状腺素运载蛋白(TTR)启动子的启动子、更优选为SEQ ID NO:27所定义的甲状腺素运载蛋白基因的最小启动子(TTRmin)。

[0024] 方面15、根据方面14所述的核酸表达盒,还包括肝特异性调节元件,其包括SEQ ID NO:24,由此包括如SEQ ID NO:28所定义的TTR_{re}以及TTR_m核酸的组合。

[0025] 方面16、根据方面8至15中任一项所述的核酸表达盒,还包括小鼠微小病毒(MVM)内含子,优选SEQ ID NO:29所定义的MVM内含子。

[0026] 方面17、根据方面8至16中任一项所述的核酸表达盒,还包括转录终止信号,其衍生自牛生长激素多腺苷酸化信号(BGH_{pA})、优选SEQ ID NO:30所定义的BGH_{pA}。

[0027] 方面18、一种载体,包括根据方面1至7中任一项所述的核酸调节元件或根据方面8至17中任一项所述的核酸表达盒,所述载体优选为病毒载体,更优选为衍生自腺相关病毒(AAV)的载体,甚至更优选为自互补AAV载体。

[0028] 方面19、根据方面18所述的载体,具有SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:36或SEQ ID NO:44,优选SEQ ID NO:38。

[0029] 方面20、一种药物组合物,包括根据方面8至17中任一项所述的核酸表达盒或根据方面18或19所述的载体、以及药学上可接受的载体。

[0030] 方面21、根据方面1至7中任一项所述的核酸调节元件、根据方面8至17中任一项所述的核酸表达盒、根据方面18或19所述的载体或根据方面20所述的药物组合物,其用于基因疗法、优选肝导向基因疗法,或用于接种疗法、优选预防接种。

[0031] 方面22、根据方面21所述的使用的核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物,其中所述基因疗法用于治疗血友病A或血友病B。

[0032] 方面23、一种用于在肝细胞中表达转基因产物的体外或离体方法,包括:

[0033] 一将根据方面8至17中任一项所述的核酸表达盒或根据方面18或19所述的载体引入所述肝细胞中;

[0034] 一在所述肝细胞中表达所述转基因产物。

[0035] 方面24、根据方面1至7中任一项所述的核酸调节元件、根据方面8至17中任一项所述的核酸表达盒或根据方面18至19中任一项所述的载体,其用于增强转基因的肝特异性基因表达,优选地其中所述使用是体外使用。

[0036] 方面25、一种用于增强转基因的肝特异性基因表达的方法,包括使用根据方面1至7中任一项所述的核酸调节元件、根据方面8至17中任一项所述的核酸表达盒或根据方面18或19中任一项所述的载体。

附图说明

[0037] 图1: AAV_{sc}构建体的示意图。AAV_{sc}-HS-CRE-TTR_{enh}-TTR_m-MVM-hFIX_{coPadua}-bghpolyA (SEQ ID NO:33-53) (A)、AAV_{sc}-TTR_{enh}-TTR_m-MVM-hFIX_{coPadua}-bghpolyA (SEQ ID NO:31) (B) 以及AAV_{sc}-3xSERP-TTR_{enh}-TTR_m-MVM-hFIX_{coPadua}-bghpolyA (SEQ ID NO:

32) (C) 的设计。SERP:丝氨酸蛋白酶抑制剂;TTRm:最小甲状腺素运载蛋白;TTRenh: TTR增强子;MVM:小鼠微小病毒内含子;hFIXcoPadua:密码子优化人类FIX Padua R338L; bghpolyA:衍生自牛生长激素的多腺苷酸化信号。所使用的所有构建体两侧有AAV反向末端重复序列。

[0038] 图2:利用含有HS-CRE的构建体与没有HS-CRE的对照所获得的转基因表达水平的全面体内比较。成年C57BL/6雄性小鼠以水动力方式被转染AAVsc-HS-CRE1-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:33)、AAVsc-HS-CRE2-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:34)、AAVsc-HS-CRE3-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:35)、AAVsc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:36)、AAVsc-HS-CRE5-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:37)、AAVsc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:38)、AAVsc-HS-CRE7-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:39)、AAVsc-HS-CRE8-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:40)、AAVsc-HS-CRE9-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:41)、AAVsc-HS-CRE10-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:42)、AAVsc-HS-CRE11-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:43)、AAVsc-HS-CRE12-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:44)、AAVsc-HS-CRE13-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:45)、AAVsc-HS-CRE14-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:46)、AAVsc-HS-CRE15-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:47)、AAVsc-HS-CRE16-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:48)、AAVsc-HS-CRE17-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:49)、AAVsc-HS-CRE18-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:50)、AAVsc-HS-CRE19-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:51)、AAVsc-HS-CRE20-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:52)、AAVsc-HS-CRE21-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:53),其分别被缩写为HS-CRE1、HS-CRE2、HS-CRE3、HS-CRE4、HS-CRE5、HS-CRE6、HS-CRE7、HS-CRE8、HS-CRE9、HS-CRE10、HS-CRE11、HS-CRE12、HS-CRE13、HS-CRE14、HS-CRE15、HS-CRE16、HS-CRE17、HS-CRE18、HS-CRE19、HS-CRE20以及HS-CRE21。作为对照,使用AAVsc-3XSERP-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:32) 以及AAVsc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:31),其分别表示为3XSERP-TTRenh-TTRmin以及TTRenh-TTRmin。在转染后1天(组A)以及2天(组B),使用人类FIX特异性ELISA来量化血浆中的转基因产物(即,人类FIX-Padua)的产生。

[0039] 图3:成年C57BL/6小鼠中的FIX水平(测量为ng/ml小鼠血浆)的比较,这些小鼠通过尾静脉被注射以 1×10^9 载体基因组(vg) (A) 或 5×10^9 vg (B) AAV9sc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA、AAV9sc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA、AAV9sc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA或AAV9sc-SERP3X-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA载体,其分别以缩略形式表示为HS-CRE4、HS-CRE6、无HS-CRE以及3XSERP。在注射后的连续天数将血液采集到柠檬酸盐缓冲液中,并且通过ELISA测量柠檬酸盐血浆中的hFIX抗原的浓度。

[0040] 发明详述

[0041] 如本文所用,单数形式“一”、“一个”以及“该”包括单数及复数指示物,除非上下文另外明确指示。

[0042] 如本文所用的术语“包括”与“包含”或“含有”同义,并且是包括性的或开放式的且不排除另外的、未列举的构件、元件或方法步骤。这些术语还涵盖“由……组成”以及“基本上由……组成”,其在专利术语中享有明确的含义。

[0043] 通过端点对数值范围的列举包括被纳入相应范围内的所有数值及分数、以及所列举的端点。

[0044] 如在本文中当提及诸如参数、数量、时距等等之类的可测值时所使用的术语“约”或“大约”意在包括指定值的以及来自指定值的变化,诸如指定值的以及来自指定值的 $\pm 10\%$ 或更少、优选 $\pm 5\%$ 或更少、更优选 $\pm 1\%$ 或更少、以及仍更优选 $\pm 0.1\%$ 或更少的变化,在这个范围内这些变化适合在所公开的发明中发挥作用。应理解,修饰语“约”所涉及的值本身也具体地且优选地所公开。

[0045] 尽管术语“一个或多个”或“至少一个”(诸如一组构件中的一个或多个构件或至少一个构件)本质上是明确的,但是通过进一步例证,该术语尤其包括对所述构件中的任一个或对所述构件中的任何两个或更多个(诸如,所述构件中的任何 ≥ 3 、 ≥ 4 、 ≥ 5 、 ≥ 6 或 ≥ 7 个等,以及直到所有所述构件)的涉及。在另一示例中,“一个或多个”或“至少一个”可以指1、2、3、4、5、6、7或更多。

[0046] 为了解释本发明的上下文,包括了在本文中对本发明的背景的论述。这不应被视为承认所涉及的任何材料是从任一权利要求的优先权日期开始在任何国家出版、已知或作为公知常识的一部分。

[0047] 在该整个公开内容中,通过识别引用来参考各种出版物、专利以及已出版的专利说明书。在本说明书中引用的所有文献均以引用的方式全文并入本文中。具体而言,在本文中具体涉及的这些文献的教导内容或章节以引用的方式并入。

[0048] 除非另外定义,用于公开本发明的所有术语,包括技术及科学术语,均具有本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。通过进一步引导,包括了术语定义以更好地理解本发明的教导内容。当关于本发明的特定方面或本发明的特定实施方案定义具体术语时,这种含义意在适用于该整个说明书,即也适用于本发明的其他方面或实施方案的上下文中,除非另外定义。

[0049] 在下面的段落中,更详细地定义本发明的不同方面或实施方案。如此定义的每一方面或实施方案均可以与任何其他方面或实施方案组合,除非明确地作出相反指示。具体而言,被指示为优选的或有利的任何特征均可以与被指示为优选的或有利的任何其他特征组合。

[0050] 在该整个说明书中对“一个实施方案”、“实施方案”的涉及是指关于该实施方案所述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在该整个说明书中的各个地方中短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”的出现并不一定全部涉及同一实施方案,而是可能涉及同一实施方案。此外,可以在一个或多个实施方案中以任何适当的方式组合特定特征、结构或特性,这些方式对于本领域的技术人员在阅读本公开之后将显而易见。此外,虽然本文所述的一些实施方案包括一些特征但不包括其他实施方案中所包

括的其他特征,但是如本领域的技术人员所理解的那样,不同实施方案的特征的组合意在处于本发明的范围内并形成不同的实施方案。例如,在随附权利要求中,所要求保护的实施方案中的任一个均可以用于任何组合中。

[0051] 本文所提供的术语或定义是用于帮助理解本发明。除非在本文具体地定义,本文所使用的所有术语具有与本发明所属领域的技术人员所定义的相同的含义。对于本领域的定义及术语,从业者尤其关注:Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版,冷泉港出版社,纽约Plainsview(1989);以及Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology(增刊47),John Wiley&Sons,纽约(1999)。

[0052] 在一方面,本发明涉及一种用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成(即,调节元件可以例如另外包括用于克隆目的的序列,但是所指示的序列构成调节元件的基本部分,例如它们不形成诸如启动子之类的较大调节区域的一部分)或由以下组成:选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列;或与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列;或其功能片段(即,选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列或与所述序列中的任一者具有高百分率序列同一性并仍执行所述调节元件的功能(即,提高表达)的序列的功能片段)。

[0053] 如本文所用的“核酸调节元件”或“调节元件”,也被称为“CRE”(顺式调节元件)、“CRM”(顺式调节模块)或“HS-CRE”(肝细胞特异性顺式调节元件),是指能够调节和/或控制基因的转录、尤其是基因的组织特异性转录的转录控制元件、尤其是非编码顺式作用转录控制元件。调节元件包括至少一个转录因子结合位点(TFBS)、更特别地组织特异性转录因子的至少一个结合位点、最特别地肝特异性转录因子的至少一个结合位点。通常,当与来自单独启动子而无调节元件的基因的转录相比时,如本文所用的调节元件提高或增强启动子驱动的基因表达。因此,调节元件特别包括增强子序列,但是应理解,增强转录的调节元件并不限于典型远端上游增强子序列,而是可以出现在它们所调节的基因的任何距离处。实际上,在本领域中已知,调节转录的序列可以位于它们在体内所调节的基因的上游(例如,在启动子区域中)或下游(例如,在3'UTR中),并且可以位于基因的紧邻区域或较远区域中。值得注意的是,尽管如本文所公开的调节元件通常包括天然存在的序列,但是这种调节元件的组合(部分)或调节元件的多个拷贝(即,包括非天然存在的序列的调节元件)本身也被设想为调节元件。如本文所用的调节元件可包括参与转录控制的较大序列的一部分,例如启动子序列的一部分。然而,调节元件单独通常不足以启动转录,而是为此需要启动子。本文所公开的调节元件被提供为核酸分子,即分离的核酸或分离的核酸分子。因此,所述核酸调节元件具有仅为天然存在的基因组序列的一小部分,并且因此不是天然存在的,而是从所述天然存在的基因组序列分离出的序列。

[0054] 如本文所用的术语“核酸”通常是指基本上由核苷酸构成的任何长度的低聚物或聚合物(优选线性聚合物)。核苷酸单元通常包括杂环碱基、糖基以及至少一个(例如,一个、两个或三个)磷酸基,包括修饰或取代的磷酸基。杂环碱基尤其可包括广泛分布于天然存在的核酸中的例如腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)以及尿嘧啶(U)的嘌呤及嘧啶碱基、其他天然存在的碱基(例如,黄嘌呤、肌苷、次黄嘌呤)以及经化学或生物化学修饰的(例如,甲基化的)非天然或衍生出来的碱基。糖基尤其可以包括戊糖(呋喃戊糖)基,例如优选地在天然存在的核酸中常见的核糖和/或2-脱氧核糖、或阿拉伯糖、2-脱氧阿拉伯糖、苏糖或己糖糖基、以及修饰的或取代的糖基。如本文所用的核酸可包括天然存在的核苷酸、修饰的核苷酸或其混合物。修饰的核苷酸可包括修饰的杂环碱基、修饰的糖部分、修饰的磷酸基或其组合。可以引入磷酸基或糖的修饰以提高稳定性、抗酶降解性或某一其他有用性质。术语“核酸”进一步优选地包括DNA、RNA以及DNA/RNA杂交分子,具体包括hnRNA、pre-mRNA、mRNA、cDNA、基因组DNA、扩增产物、寡核苷酸以及合成的(例如化学合成的)DNA、RNA或DNA/RNA杂合物。核酸可以是天然存在的,例如在自然中存在的或从自然中分离出的;或可以是非天然存在的,例如重组体,即通过重组DNA技术产生,和/或部分地或全部地、化学或生物化学合成的。“核酸”可以是双链的、部分双链的、或单链的。在单链的情况下,核酸可以有义链或反义链。另外,核酸可以是环状的或线性的。

[0055] 如本文所用,“转录因子结合位点”、“转录因子结合序列”或“TFBS”是指转录因子结合的核酸区域的序列。TFBS的非限制性示例包括以下蛋白质及因子的结合位点:E盒结合蛋白质E47及E12;CCAAT/增强子结合蛋白质(也被称为CEB/P、C/EPB或CEPB);肝细胞核因子1同源盒A(也被称为HNF-1A、HNF1、IDDM20、LFB1、MODY3、TCF-1或TCF);干扰素调节因子1(也被称为IRF1、IRF-1或MAR);淋巴增强子结合因子1(也被称为LEF1、LEF-1、TCF10、TCF1ALPHA或TCF7L3);叉头盒蛋白质04(也被称为FOXO4、AFX、AFX1或MLLT7);叉头盒蛋白质01(也被称为横纹肌肉瘤中的叉头、FOXO1、FKH1、FKHR或FOXO1A)。可以在诸如Transfac®之类的数据库中发现转录因子结合位点。

[0056] 本文所公开的序列可以是能够控制体内肝特异性基因的转录、尤其是控制以下基因的转录的调节元件的序列的一部分:白蛋白(也被称为ALB)、载脂蛋白(apolipoprotein)A2(也被称为ApoA2)、载脂蛋白C2(也被称为ApoC2)、载脂蛋白C1(也被称为ApoC1)、载脂蛋白A1(也被称为ApoA1)、载脂蛋白C3(也被称为ApoC3、APOCIII)、甲状腺素运载蛋白(transthyretin,也被称为TTR)、视黄醛结合蛋白质4(也被称为RBP4)、细胞色素P450 2E1(也被称为CYP2E1)、 α -1-酸性糖蛋白1(也被称为血清粘蛋白(orosomucoid)1或ORM1)。

[0057] 因此,在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自ALB调节元件的序列,这些ALB调节元件即为控制体内ALB基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:1以及SEQ ID NO:2或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自APOA2调节元件的序列,这些APOA2调节元件即为控制体内APOA2基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:3以及SEQ ID NO:4或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自TTR调节元件的序列,这些TTR调节元件即为控制体内TTR基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:5或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自APOC1调节元件的序列,这些APOC1调节元件即为控制体内

APOC1基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自RBP4调节元件的序列,这些RBP4调节元件即为控制体内RBP4基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自APOC3调节元件的序列,这些APOC3调节元件即为控制体内APOC3基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自CYP2E1调节元件的序列,这些CYP2E1调节元件即为控制体内CYP2E1基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:19或其功能片段的调节元件。在实施方案中,本文所公开的核酸调节元件包括来自ORM1调节元件的序列,这些ORM1调节元件即为控制体内ORM1基因的表达的调节元件,例如包括如在本文中其他地方所述的SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21或其功能片段的调节元件。

[0058] 包括SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16或SEQ ID NO:20的核酸调节元件包括SP1的TFBS以及EP300的TFBS。

[0059] 包括SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12的核酸调节元件包括SP1的TFBS、EP300的TFBS、HNF 4G的TFBS、CEBPB的TFBS、P300的TFBS、HDAC2的TFBS、JUND的TFBS、FOSL2的TFBS、ZBTB7A的TFBS、CEBPD的TFBS以及RXRA的TFBS。

[0060] 包括SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5以及SEQ ID NO:13的核酸调节元件包括SP1的TFBS、EP300的TFBS、POLR2A的TFBS、MYBL2的TFBS、FOXA1的TFBS、FOXA2的TFBS、ARID3A的TFBS、POLR2A的TFBS以及HEY1的TFBS。

[0061] 包括SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16以及SEQ ID NO:20的核酸调节元件包括SP1的TFBS、EP300的TFBS、HNF 4G的TFBS、CEBPB的TFBS、P300的TFBS以及HNF 4A的TFBS。

[0062] 如本文所用,术语“序列同一性”以及“相同序列”等等是指两个聚合物分子之间(例如两个核酸分子之间,例如两个DNA分子之间)的序列同一性或相似性的程度。序列比对以及序列同一性的确定可以例如使用最初由Altschul等人1990(J Mol Biol 215:403-10)所述的基本局部比对搜索工具(BLAST)(诸如由Tatusova及Madden 1999(FEMS Microbiol Lett 174:247-250)所述的“Blast 2序列”算法)来完成。通常,在序列的整个长度上计算百分率序列同一性。如本文所用,术语“基本上相同”表示至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)序列同一性。

[0063] 如在本申请中所用的术语“功能片段”是指本文所公开的调节元件序列的保留调节肝特异性表达的能力的片段,即它们仍可以赋予组织特异性并且它们能够以与它们从其中所衍生的序列相同的方式(尽管可能不在相同的程度上)调节(转)基因的表达。功能片段可优选地包括来自它们从其中所衍生的序列的至少20、至少25、至少30、至少35、至少40、至少45、至少50、至少60、至少70、至少80、至少90、至少100、至少120、至少150、至少200、至少250、至少300、至少350或至少400个连续核苷酸。还优选地,功能片段可包括存在于它们从其中所衍生的序列中的转录因子结合位点(TFBS)中的至少1个、更优选至少2个、至少3个或

至少4个、甚至更优选至少5个或全部。

[0064] 如在本申请中所用的术语“肝特异性表达”是指与其他(即,非肝)组织或细胞相比,在肝、肝组织或肝细胞中的(转)基因(如RNA和和/或多肽)的优先或显著表达。根据特定实施方案,(转)基因表达的至少50%、更特别地至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%发生在肝组织或肝细胞内。根据特定实施方案,肝特异性表达需要使得表达的基因产物没有“泄漏”到除了肝以外的其他器官或组织,诸如肺、肌肉、脑、肾和/或脾。

[0065] 上述情况经适当修改后也适用于肝细胞特异性表达以及肝母细胞特异性表达,其可被视为肝特异性表达的特定形式。在该整个申请中,在表达的上下文中提到肝特异性的情况下,也明确地设想了肝细胞特异性表达以及肝母细胞特异性表达。

[0066] 如本文所用,术语“肝细胞”包括主要占据肝脏的细胞并且主要包括肝细胞、卵圆细胞、肝窦内皮细胞(LSEC)以及胆管细胞(形成胆管的上皮细胞)。

[0067] 如本文所用,术语“肝细胞”是指从祖肝母细胞分化使得能够在合适条件下表达肝特异性表型的细胞。术语“肝细胞”还指去分化的肝细胞。该术语包括体内细胞以及离体培养的细胞,无论这种细胞是原代细胞还是传代细胞。

[0068] 如本文所用,术语“肝母细胞”是指分化产生肝细胞、卵圆细胞或胆管细胞的中胚层中的胚细胞。该术语包括体内细胞以及离体培养的细胞,无论这种细胞是原代细胞还是传代细胞。

[0069] 在实施方案中,本发明涉及用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下序列的功能片段、基本上由以下序列的功能片段组成或由以下序列的功能片段组成:选自自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列;与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列。本文所识别的调节元件的所述“功能片段”被定义为包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25、更优选至少50、至少100、至少200或至少250个连续核苷酸,和和/或被定义为包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的转录因子结合位点(TFBS)中的至少1个、优选至少5个、更优选全部。

[0070] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20组成的组的序列;与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列;或其功能片段。本文所识别的调节元件的所述“功能片段”被定义为包括SP1的TFBS以及EP300的TFBS,和和/或包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25、更优选至少50、至少100、至少200或至少250个连续核苷酸,和和/或被定义为包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的TFBS中的至少1个、优选至少5个、更优选全部。

[0071] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13组成的组的序列;与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或其功能片段。本文所识别的调节元件的所述“功能片段”被定义为包括至少SP1的TFBS以及EP300的TFBS,和和/或被定义为包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25、更优选至少50、至少100、至少200或至少250个连续核苷酸,和和/或被定义为包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的TFBS中的至少1个、优选全部。

[0072] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12组成的组的序列;或与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或其功能片段,其中所述核酸调节元件包括SP1的TFBS、EP300的TFBS、HNF 4G的TFBS、CEBPB的TFBS、P300的TFBS、HDAC2的TFBS、JUND的TFBS、FOSL2的TFBS、ZBTB7A的TFBS、CEBPD的TFBS以及RXRA的TFBS;并且其中所述功能片段包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25、更优选至少50、至少100、至少200或至少250个连续核苷酸,并且其中所述功能片段包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的TFBS中的至少1个、优选至少5个、更优选至少10个或至少15个。

[0073] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5以及SEQ ID NO:13组成的组的序列;或与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或其功能片段,其中所述核酸调节元件包括SP1的TFBS、EP300的TFBS、POLR2A的TFBS、MYBL2的TFBS、FOXA1的TFBS、FOXA2的TFBS、ARID3A的TFBS、POLR2A的TFBS以及HEY1的TFBS;并且其中所述功能片段包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25、更优选至少50、至少100、至少200或至少250个连续核苷酸,并且其中所述功能片段包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的TFBS中的至少1个、优选至少5个、更优选至少10个或至少15个。

[0074] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16以及SEQ ID NO:20组成的组的序列;或与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或其功能片段,其中所述核酸调节元件包括SP1的TFBS、EP300的TFBS、HNF 4G的TFBS、CEBPB的TFBS、P300的TFBS以及HNF 4A的TFBS;并且其中所述功能片段包括来自所述功能片段从其中所衍生的序列的至少20、优选至少25、更优选至少50、至少100、至少200或至少250个连续核苷酸,并且其中所述功能片段包括存在于所述功能片段从其中所衍生的序列中的TFBS中的至少1个、优选至少5个、更优选至少10个或至少15个。

[0075] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元

件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:6组成的组的序列;或与SEQ ID NO:6具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或如本文所述的其功能片段。

[0076] 在进一步的实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:4组成的组的序列;或与SEQ ID NO:4具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或如本文所述的其功能片段。

[0077] 在进一步的实施方案中,本发明提供了一种用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:选自由SEQ ID NO:12组成的组的序列;或与SEQ ID NO:12具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列;或如本文所述的其功能片段。

[0078] 还可以通过组合两个或更多个(例如,两个、三个、四个、五个或更多个)本文所公开的相同或不同序列或如本文所述的其功能片段来制作包括人工序列的核酸调节元件。

[0079] 因此,在某些实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括至少两个序列,所述至少两个序列选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列、或其功能片段组成的组,优选地选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5以及SEQ ID NO:13、或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列、或如本文所述的其功能片段组成的组,更优选地选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列、或如本文其他地方所述的其功能片段组成的组。

[0080] 例如,本文公开了包括SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4以及SEQ ID NO:12、基本上由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4以及SEQ ID NO:12组成或由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4以及SEQ ID NO:12组成的核酸调节元件;包括SEQ ID NO:6的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)、基本上由SEQ ID NO:6的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)组成或由SEQ ID NO:6的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)组成的核酸调节元件;包括SEQ ID NO:4的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)、基本上由SEQ ID NO:4的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)组成或由SEQ ID NO:4的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)组成的核酸调节元件;或包括SEQ ID NO:12的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)、基本上由SEQ ID NO:12的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)组成或由SEQ ID NO:12的2、3、4或5个重复序列(例如串联重复序列)组成的核酸调节元件。还可以通过组合一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个或更多个)本文所公开的序列或如本文所述的其功能片段与本领域已知的一个或多个肝特异性调节元件来制作包括人工序列的核酸调节元件。已知肝特异性调节元件的非限制性示例公开于WO2009/130208、WO 2016/146757或WO 01/98482中,这些文献以引用的方式全文并入本文中。

[0081] 用于与本文所公开的核酸调节元件组合的肝特异性调节元件的特别优选的示例为衍生自SERPINA1基因启动子的核酸调节元件,更特别地为包括如SEQ ID NO:22中所定义的序列、与所述序列具有至少85%、优选至少90%、更优选至少95% (诸如96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段的调节元件。由如SEQ ID NO:22中所定义的序列组成的肝特异性调节元件在本文被称为“丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子”、“SerpEnh”或“Serp”。

[0082] 因此,在某些实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括序列SEQ ID NO:22、与所述序列具有至少85%、优选至少90%、更优选至少95% (诸如96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段、以及至少一个或两个或更多个(例如,两个、三个、四个、五个或更多个)相同或不同序列,所述至少一个或两个或更多个相同或不同序列选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;优选选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;更优选选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;更优选选自SEQ ID NO:6或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段;甚至更优选选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4以及SEQ ID NO:12或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;更优选选自SEQ ID NO:6或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95% (诸如95%、96%、97%、98%或99%) 同一性的序列或如本文所述的其功能片段。

[0083] 在特定实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:SEQ ID NO:22、更特别地SEQ ID NO:22(Serp)的3个重复序列(例如串联重复序列)及SEQ ID NO:6。在更特定的实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:6、基本上由SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:6组成或由SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:6组成。

[0084] 在特定实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:SEQ ID NO:22、更特别地SEQ ID NO:22(Serp)的3个重复序列(例如串联重复序列)及SEQ ID NO:4。在更特定的实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:4、基本上由SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:4组成或由SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:4

组成。

[0085] 在特定实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:SEQ ID NO:22、更特别地SEQ ID NO:22(Serp)的3个重复序列(例如串联重复序列)及SEQ ID NO:12。在更特定的实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:12、基本上由SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:12组成或由SEQ ID NO:23(3xSerp)及SEQ ID NO:12组成。

[0086] 用于与本文所公开的核酸调节元件组合的肝特异性调节元件的另一特别优选的示例为“TTR增强子”、“TTRe”或“TTRenh”,更特别地为包括如SEQ ID NO:24中所定义的序列、与所述序列具有至少85%、优选至少90%、更优选至少95%(诸如96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段的调节元件。因此,在某些实施方案中,提供了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括序列SEQ ID NO:24、与所述序列具有至少85%、优选至少90%、更优选至少95%(诸如96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段、以及至少一个或两个或更多个(例如,两个、三个、四个、五个或更多个)相同或不同序列,所述至少一个或两个或更多个相同或不同序列选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;优选选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:20或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;更优选选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:13或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;更优选选自SEQ ID NO:6或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段;甚至更优选选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4以及SEQ ID NO:12或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组;更优选选自SEQ ID NO:6或与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段。

[0087] 用于与本文所公开的核酸调节元件组合的肝特异性调节元件的另一特别优选的示例为如W0 01/98482(其以引用的方式并入本文中)中所述的包括“肝基因座控制元件”的调节元件,更特别地为包括如SEQ ID NO:57或SEQ ID NO:58中所定义的序列、与所述序列具有至少85%、优选至少90%、更优选至少95%(诸如96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段的调节元件。

[0088] 用于与本文所公开的核酸调节元件组合的肝特异性调节元件的另一特别优选的

示例为包括丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子(例如SEQ ID NO:22)的至少一个、优选三个串联重复序列的调节元件,诸如包括SEQ ID NO:23(3xSerp)以及如SEQ ID NO:24所定义的甲状腺素运载蛋白增强子(TTRe)的调节元件。包括丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子的至少一个、优选三个串联重复序列以及TTRe的肝特异性调节元件的示例描述于WO 2016/146757中,其以引用的方式全文并入本文中。

[0089] 本领域已知的一个或多个肝特异性调节元件可以位于本文所公开的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个或更多个)核酸调节元件的上游或下游。优选地,本文所公开的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个或更多个)核酸调节元件或如本文所述的其功能片段位于本领域已知的一个或多个肝特异性调节元件的上游。

[0090] 包括人工序列的核酸调节元件的特定示例包括通过重排本文所公开的序列中存在的转录因子结合位点(TFBS)而获得的调节元件。所述重排可包括改变TFBS的顺序和/或改变一个或多个TFBS相对于其他TFBS的位置和/或改变TFBS中的一个或多个的拷贝数。例如,本文还公开了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括ATF3、AR1D3A、2BTB7A、BHLHE40、CEBPB、CEBPD、CHD2、CTCF、EP300、ELF1、EZH2、ESRRA、FOXA1、FOXA2、FOSL2、HEY1、GATA2、GABPA、HEY1、HDAC2、HNF 4A、HNF 4G、HSF1、JUN、JUND、MAFF、MAFK、MAX、MYBL2、MBD4、MAZ、MXI1、MYC、NF1C、NR2C2、NR2F2、POLR2A、PO12、p300、PPARGC1A、RAD21、RXR5、RXRA、RCOR1、REST、SMC3、SUZ12、SHC3、SP1、SRF、SREBP1、SIN3AK20、TAF1、TCF7L2、TBP、TEAD4、TBP、TCF12、TCF4、USF1、USF2、YY1、ZBTB7A和和/或ZBTB33的结合位点。在其他示例中,这些核酸调节元件包括所述TFBS中的一个或多个的至少两个(诸如2、3、4或更多个)拷贝。

[0091] 如果调节元件被提供为单链核酸,例如当使用单链AAV载体时,互补物链被视为等于所公开的序列。因此,本文还公开了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其包括以下、基本上由以下组成或由以下组成:本文所述的序列、尤其是选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组的序列的互补物。

[0092] 本文还公开了用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件,其在严格条件下与本文所述的核酸调节元件杂交、尤其是与包括以下、基本上由以下组成或由以下组成的核酸调节元件或其互补物杂交:选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、与这些序列中的任一者具有至少90%、优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列或如本文所述的其功能片段组成的组的序列。所述核酸调节元件不需要具有与它们所杂交的序列相等的长度。在优选实施方案中,所述杂交核酸调节元件的大小与其所杂交的序列不会相差大于25%长度、特别地20%长度、更特别地15%长度、最特别地10%长度。

[0093] 措辞“在严格条件下杂交”是指在温度及盐浓度的限定条件下核酸分子与靶核酸

分子杂交的能力。通常,严格的杂交条件为不超过天然双链体的熔融温度(T_m)以下25℃至30℃(例如,20℃、15℃、10℃或5℃)。计算 T_m 的方法在本领域众所周知。作为非限制性示例,用于实现严格杂交的典型盐及温度条件为:在65℃下,1x SSC,0.5% SDS。缩写词SSC是指核酸杂交溶液中所使用的缓冲剂。一升20x(二十倍浓缩)储备SSC缓冲溶液(pH7.0)包含175.3g氯化钠以及88.2g柠檬酸钠。用于实现杂交的典型时间长度为12小时。

[0094] 优选地,如本文所述的调节元件虽然仅具有有限的长度,但是具有完整的功能。这允许它们用于载体或核酸表达盒中而不会过分地限制它们的有效负载能力。因此,在实施方案中,本文所公开的调节元件是600个核苷酸或更少、500个核苷酸或更少、400个核苷酸或更少、300个核苷酸或更少、250个核苷酸或更少、200个核苷酸或更少、190个核苷酸或更少或180个核苷酸或更少、优选500个核苷酸或更少、更优选300个核苷酸或更少的核酸。

[0095] 然而,应理解,所公开的核酸调节元件保留调节活性(即,关于特异性和/或转录活性)并且因此它们特别地具有的最小长度为SEQ ID NO:1至21所定义的调节元件的相应序列的20个核苷酸、25个核苷酸、30个核苷酸、35个核苷酸、40个核苷酸、45个核苷酸、50个核苷酸、100个核苷酸、150个核苷酸、160个核苷酸、170个核苷酸或所有核苷酸。

[0096] 在某些实施方案中,本发明提供了用于增强肝特异性基因表达的600个核苷酸或更少、500个核苷酸或更少、400个核苷酸或更少、300个核苷酸或更少、250个核苷酸或更少、200个核苷酸或更少、190个核苷酸或更少或180个核苷酸或更少、优选500个核苷酸或更少、更优选300个核苷酸或更少的核酸调节元件,其包括选自SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列、与这些序列中的任一者具有至少80%、优选至少85%、更优选至少90%、甚至更优选至少95%(诸如95%、96%、97%、98%或99%)同一性的序列、或如本文所述的其功能片段。本文所公开的核酸调节元件可以用于核酸表达盒中。因此,在一方面,本发明提供了如本文所述的核酸调节元件在核酸表达盒中的使用。

[0097] 在一方面,本发明提供了核酸表达盒,其包括如本文所述的核酸调节元件,该核酸调节元件可操作地连接至启动子。在实施方案中,核酸表达盒不包含转基因。这种核酸表达盒可用于驱动内源基因的表达。在优选实施方案中,核酸表达盒包括如本文所述的核酸调节元件,该核酸调节元件可操作地连接至启动子以及转基因。

[0098] 如本文所用,术语“核酸表达盒”是指包括在一种或多种所需细胞类型、组织或器官中引导(转)基因表达的一个或多个转录控制元件(诸如但不限于启动子、增强子和/或调节元件、多腺苷酸化序列以及内含子)的核酸分子。通常,它们还包含转基因,但是还设想了核酸表达盒在其中插入有该核酸表达盒的细胞中引导内源基因的表达。

[0099] 如本文所用的术语“可操作地连接”是指各种核酸分子元件相对于彼此进行排列,使得这些元件在功能上连接并能够彼此相互作用。这些元件可包括但不限于启动子、增强子和/或调节元件、多腺苷酸化序列、一个或多个内含子和/或外显子、以及待表达的所关注的基因(即,转基因)的编码序列。当被适当地定向或可操作地连接时,核酸序列元件一起作用以调整彼此的活性,并且最终可影响转基因的表达水平。所谓调整是指提高、降低或维持特定元件的活性水平。每一元件相对于其他元件的位置可以表示为每一元件的5'末端及3'

末端,并且任何特定元件之间的距离均可以通过介于元件之间的核苷酸或碱基对的数量来引用。如技术人员所理解的,可操作地连接暗指功能活性,并非一定与天然位置连接有关。实际上,当用于核酸表达盒中时,调节元件通常位于紧邻启动子的上游处(尽管通常是如此,但是绝对不应被解释为限制或排除在核酸表达盒内的位置),但是在体内无需是这种情况。例如,天然存在于基因下游的调节元件序列(其影响该基因的转录)能够以与当位于启动子上游时相同的方式发挥作用。因此,根据具体实施方案,调节元件的调节或增强效果与位置无关。

[0100] 在特定实施方案中,核酸表达盒包括一个如本文所述的核酸调节元件或如本文所述的其功能片段。在替代性实施方案中,核酸表达盒包括两个或更多个(诸如,例如2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个)如本文所述的核酸调节元件或如本文所述的其功能片段,即它们模块化地组合以增强它们的调节(和/或增强)效果。在另一些替代性实施方案中,核酸表达盒包括:至少一个如本文所述的核酸调节元件或如本文所述的其功能片段;以及至少一个本领域中已知的肝特异性核酸调节元件或如本文所述的其功能片段。在进一步的实施方案中,两个或更多个核酸调节元件或如本文所述的其功能片段中的至少两个是相同的或基本上相同的。在更进一步的实施方案中,两个或更多个调节元件或如本文所述的其功能片段的全部是相同的或基本上相同的。相同或基本上相同的核酸调节元件或如本文所述的其功能片段的拷贝可被提供为核酸表达盒中的串联重复序列。在进一步的替代性实施方案中,两个或更多个核酸调节元件或如本文所述的其功能片段中的至少两个彼此不同。核酸表达盒还可包括相同及基本上相同的核酸调节元件或如本文所述的其功能片段与不同核酸调节元件或如本文所述的其功能片段的组合。

[0101] 例如,核酸表达盒可包括包含SEQ ID NO:6的核酸调节元件以及包含SEQ ID NO:22(SERP)的核酸调节元件;核酸表达盒可包括包含SEQ ID NO:6的核酸调节元件以及2、3或4个包含SEQ ID NO:22(SERP)的核酸调节元件;核酸表达盒可包括2、3或4个包含SEQ ID NO:6的核酸调节元件以及包含SEQ ID NO:22(SERP)的核酸调节元件;核酸表达盒可包括2、3或4个包含SEQ ID NO:6的核酸调节元件以及2、3或4个包含SEQ ID NO:22(SERP)的核酸调节元件。类似地,核酸表达盒可包括2、3或4个包含SEQ ID NO:6的核酸调节元件以及包含SEQ ID NO:23(3xSERP)的核酸调节元件。

[0102] 如本申请中所用,术语“启动子”是指直接或间接调节其可操作地连接的对应核酸编码序列(例如转基因或内源基因)的转录的核酸序列。启动子可单独发挥作用以调节转录或可与一个或多个其他调节序列(例如增强子或沉默子、或调节元件)合作发挥作用。在本申请的上下文中,启动子通常可操作地连接至如本文所公开的调节元件以调节(转)基因的转录。当如本文所述的调节元件可操作地连接至启动子及转基因二者时,调节元件可以(1)赋予转基因显著程度的体内肝特异性表达(和/或在肝母细胞、肝细胞、卵圆细胞、胆管细胞、肝干细胞或体外肝衍生的细胞系中特异性表达)和/或(2)可以提高转基因在肝中和/或在肝母细胞、肝细胞、卵圆细胞、肝干细胞或胆管细胞(体内)或在从其衍生的细胞系(体外)中的表达水平。

[0103] 启动子可以是同源的(即,来自与将要被转染核酸表达盒的动物、尤其是哺乳动物相同的物种)或异源的(即,来自除了将要被转染表达盒的动物、尤其是哺乳动物的物种之外的来源)。照此,启动子的来源可以是任何病毒、任何单细胞原核生物或真核生物、任何脊

椎生物或无脊椎生物或任何植物,或者甚至可以是合成启动子(即,具有非天然存在的序列),只要启动子与本文所述的调节元件组合发挥作用。在优选实施方案中,启动子是哺乳动物启动子、尤其是鼠科或人类启动子。

[0104] 启动子可以是诱导型或组成型启动子。

[0105] 本文所公开的核酸调节元件中的肝特异性TFBS的富集原则上允许调节元件引导甚至由本身不具有肝特异性的启动子的肝特异性表达。因此,本文所公开的调节元件可以与其天然启动子以及另一启动子结合用于核酸表达盒中。优选地,本文所公开的核酸表达盒包括肝特异性启动子。这将提高肝特异性和/或避免其他组织中表达的泄漏。在肝特异性基因启动子数据库(LSPD,<http://rulai.cshl.edu/LSPD/>)中提供了肝特异性启动子的非限制性示例,其包括例如白蛋白(ALB)启动子、载脂蛋白A2(APOA2)启动子、甲状腺素运载蛋白(TTR)启动子、载脂蛋白C1(APOC1)启动子、视黄醛结合蛋白质4(RBP4)启动子、载脂蛋白C3(APOC3)启动子、细胞色素P450 2E1(CYP2E1)启动子、 α -1-酸性糖蛋白1(ORM1)启动子、丝氨酸蛋白酶抑制剂A1(SERPINA1)启动子、载脂蛋白A1(APOA1)启动子、互补物因子B(CFB)启动子、己酮糖激酶(KHK)启动子、血液结合素(HPX)启动子、烟酰胺N-甲基转移酶(NNMT)启动子、(肝)羧酸酯酶1(CES1)启动子、蛋白质C(PROC)启动子、载脂蛋白C3(APOC3)启动子、甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2(MASP2)启动子、铁调素抗微生物肽(HAMP)启动子、丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶抑制剂C类(抗凝血酶)成员1(SERPINC1)启动子、 α -1-抗胰蛋白酶(AAT)启动子。

[0106] 在特别优选的实施方案中,启动子是哺乳动物肝特异性启动子、尤其是鼠科或人类肝特异性启动子。

[0107] 在优选实施方案中,启动子来自甲状腺素运载蛋白基因、尤其是鼠科或人类甲状腺素运载蛋白基因,诸如如SEQ ID NO:27所定义的最小甲状腺素运载蛋白启动子(TTRm)。

[0108] 在特定实施方案中,如果如本文所教导的用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件与TTRe增强子(例如,如SEQ ID NO:24所定义)组合,则启动子优选为TTRm(例如,如SEQ ID NO:27所定义),并且TTRe与TTRm核酸组件的组合优选如SEQ ID NO:28所述。因此,在特定实施方案中,启动子是甲状腺素运载蛋白(TTR)启动子,由此包括如SEQ ID NO:28所定义的TTRe与TTRm核酸的组合。

[0109] 在特定实施方案中,如果如本文所教导的用于增强肝特异性基因表达的核酸调节元件与如WO 01/98482(其以引用的方式并入本文中)中所述的“肝基因座控制元件”组合、更特别地与包括如SEQ ID NO:57或SEQ ID NO:58所定义的序列的调节元件组合,则启动子优选为AAT启动子。

[0110] 此外,启动子不需要是核酸表达盒中的转基因的启动子,尽管转基因可以从其自己的启动子进行转录。

[0111] 为了使核酸表达盒的长度最小,可将调节元件连接至最小启动子或本文所述启动子的缩短形式。如本文所用的“最小启动子”(也被称为基础启动子或核心启动子)是全尺寸启动子的一部分,其仍能够驱动表达但缺少有助于调节(例如,组织特异性)表达的序列的至少一部分。该定义涵盖了:已经删除了(组织特异性)调节元件的启动子,该启动子能够驱动基因的表达但已经丧失了其以组织特异性方式表达该基因的能力;以及已经删除了(组织特异性)调节元件的启动子,该启动子能够驱动(可能降低的)基因的表达但未必已经丧

失其以组织特异性方式表达该基因的能力。优选地,本文所公开的核酸表达盒中所包含的启动子的长度为1000个核苷酸或更少、900个核苷酸或更少、800个核苷酸或更少、700个核苷酸或更少、600个核苷酸或更少、500个核苷酸或更少、400个核苷酸或更少、300个核苷酸或更少或250个核苷酸或更少。

[0112] 如本文所用的术语“转基因”是指编码将要在被引入核酸序列的细胞中表达的多肽或多肽的一部分的特定核酸序列。然而,转基因还可以被表示为RNA,通常用于控制(例如,降低)被插入核酸序列的细胞中的特定多肽的量。这些RNA分子包括但不限于gRNA、shRNA、circRNA、siRNA、反义RNA等等。如何将核酸序列引入细胞中对本发明不是关键的,例如可以通过基因组中的整合或作为游离质粒来引入。值得注意的是,可将转基因的表达局限在被引入核酸序列的细胞的子集。术语“转基因”意在包括(1)细胞中非天然存在的核酸序列(即,异源核酸序列);(2)作为引入了核酸序列的细胞中天然存在的核酸序列的突变形式的核酸序列;(3)用于增加引入了核酸序列的细胞中天然存在的相同(即,同源)或类似核酸序列的额外拷贝的核酸序列;或(4)沉默的天然存在的或同源的核酸序列,其表达在其中引入了核酸序列的细胞中被诱导。

[0113] 转基因可以与启动子(和/或例如在其中核酸表达盒用于基因疗法的情况下,与被引入转基因的动物、尤其是哺乳动物)同源或异源。

[0114] 转基因可以是密码子优化的。

[0115] 转基因可以是全长cDNA或基因组DNA序列,或其具有至少某一生物活性的任何片段、亚基或突变体。具体而言,转基因可以是小基因,即缺少其内含子序列中的一部分、大部分或全部的基因序列。因此,转基因任选地可包含内含子序列。任选地,转基因可以是杂合核酸序列,即由同源和/或异源cDNA和/或基因组DNA片段构成的核酸序列。所谓“突变形式”是指包含一个或多个不同于野生型或天然存在的序列的核苷酸的核酸序列,即突变核酸序列包含一个或多个核苷酸取代、缺失和/或插入。核苷酸取代、缺失和/或插入可以产生基因产物(即,例如蛋白质或核酸),该基因产物在其氨基酸/核酸序列方面不同于野生型氨基酸/核酸序列。这种突变体的制备在本领域中众所周知。在一些情况下,转基因还可以包括编码前导肽或信号序列的序列,使得转基因产物将从细胞分泌。

[0116] 本文所述核酸表达盒中可包含的转基因通常编码基因产物,诸如RNA或多肽(蛋白质)。

[0117] 在实施方案中,转基因编码治疗性蛋白质或免疫原性蛋白质。

[0118] 在实施方案中,转基因编码治疗性蛋白质。治疗性蛋白质的非限制性示例包括因子VIII、因子IX、因子VII、因子VIIa、因子X、血管性血友病因子、苯丙氨酸羟化酶(PAH)、 α -葡萄糖苷酶(GAA)、C1酯酶抑制剂(C1-INH)、溶酶体酶、溶酶体酶艾杜糖醛酸2-硫酸酯酶(I2S)、红细胞生成素(EPO)、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素3(IL-3)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素5(IL-5)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素7(IL-7)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素9(IL-9)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素11(IL-11)、白细胞介素12(IL-12)、趋化因子(C-X-C基序)配体5(CXCL5)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、干细胞因子(SCF)、角化细胞生长因子(KGF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、afamin(AFM)、 α 1-抗胰蛋白酶、 α -半乳糖苷酶A、 α -L-艾杜糖苷酸

酶、ATP7b、鸟氨酸转氨甲酰酶、苯丙氨酸羟化酶、脂蛋白脂肪酶、载脂蛋白、低密度脂蛋白受体 (LDL-R)、白蛋白、葡萄糖-6-磷酸酯酶、基于VP22融合蛋白的显性负性突变体、ISG56、IFITM1、编码抗体的干扰素可诱导的MyD88蛋白质转基因、纳米抗体、抗病毒显性负性蛋白质、以及其片段、亚基或突变体等等。

[0119] 在实施方案中,转基因编码免疫原性蛋白质。免疫原性蛋白质的非限制性示例包括衍生自病原体的表位以及抗原,如甲型、乙型或丙型肝炎表面抗原蛋白质。

[0120] 如本文所用,术语“免疫原性”是指能够引发免疫应答的物质或组合物。

[0121] 在某些实施方案中,转基因编码FIX。术语“凝血因子IX”具有如本领域中已知的含义。凝血因子IX的同义词为“FIX”或“克雷司马斯因子 (Christmas factor)”或“F9”,并且可以互换地使用。具体而言,术语“凝血因子IX”包括由如Genbank登录号NM_000133中所定义的mRNA序列编码的人类蛋白质。优选地,所述FIX是突变FIX,其与野生型FIX相比为活性过度的或功能亢进的。修饰人类凝血因子的功能活性可以通过生物工程来完成,例如通过引入点突变。通过该方法,报道了活性过度的R338A变体,其在体外活化部分凝血活酶时间试验 (APPT) (Chang等人,1998) 中与野生型人类FIX相比显示出3倍增加的凝血活性并在转染了突变FIX基因的血友病B小鼠中显示出2至6倍更高的特异性活性 (Schuettrumpf等人,2005)。已经描述了具有甚至更高凝血活性的其他示例性FIX点突变体或结构域交换突变体:FIX,其EGF-1结构域来自FVII的EGF-1结构域单独替换或联合以下突变体:R338A点突变 (Brunetti-Pierri等人,2009);V86A/E277A/R338A三突变体 (Lin等人,2010);Y259F、K265T和/或Y345T单、双或三突变体 (Milanov等人,2012);以及G190V点突变体 (Kao等人,2010);所有文献均以引用的方式并入本文中。其他示例性FIX变体包括因子IX dalcinonacog alfa (“CB 2679d/ISU304”) (Catalyst Biosciences公司)。

[0122] 在特别优选的实施方案中,FIX突变体是由Simioni等人于2009年描述并被命名为“因子IX Padua”突变体,其引起X连锁血栓形成倾向。所述突变体因子IX是活性过度的并携带R338L氨基酸取代。在本发明的实施方案中,FIX转基因编码人类FIX蛋白质,优选地FIX转基因编码人类FIX蛋白质的Padua突变体。在实施方案中,FIX转基因编码具有如SEQ ID NO: 25所述序列的人类FIX蛋白质的Padua突变体 (co-FIX-R338L)。

[0123] 在某些实施方案中,转基因编码FVIII。术语“凝血因子VIII”具有如本领域中已知的含义。凝血因子VIII的同义词为“FVIII”或“抗血友病因子”或“AHF”,并且可以在本文中互换地使用。术语“凝血因子VIII”包括例如具有如Uniprot登录号P00451中所定义的氨基酸序列的人类蛋白质。优选地,所述FVIII是其中B结构域缺失的FVIII (即,B结构域缺失的FVIII,在本文中也称为BDD FVIII或FVIII B)。术语“B结构域缺失的FVIII”包括例如但不限于其中整个或部分B结构域缺失的FVIII突变体以及其中B结构域被接头替换的FVIII突变体。B结构域缺失FVIII的非限制性示例描述于Ward等人 (2011)、WO 2011/005968以及McIntosh等人 (2013) 中,这些文献以引用的方式具体地并入本文中。在某些实施方案中,所述FVIII是B结构域缺失的FVIII,其中B结构域被具有以下序列的接头替换: SFSQNPPVLTRHQR (SEQ ID NO: 54) (即,如Ward等人 (2011) 中所定义的SQ FVIII)。在某些实施方案中,所述FVIII具有SEQ ID NO: 26 (即,密码子优化的B结构域缺失的人类FVIII或hFVIIIcopt),还如WO 2011/0059中所公开,该文献以引用的方式具体地并入本文中。

[0124] 其他序列也可以包含在本文所公开的核酸表达盒中,通常用于进一步提高或稳定

化转基因产物的表达(例如,内含子和/或多腺苷酸化序列)。

[0125] 任何内含子均可以用于本文所述的表达盒中。术语“内含子”包括足够大以能够被核剪接装置识别并剪接的整个内含子的任何部分。通常,短的功能性内含子序列是优选的,以便保持表达盒的尺寸尽可能小,这有助于表达盒的构建及操作。在一些实施方案中,从编码蛋白质的基因获得内含子,该蛋白质通过表达盒内的编码序列进行编码。内含子可以位于编码序列的5'、编码序列的3'或编码序列内。将内含子定位在编码序列的5'的优点是使内含子干扰多腺苷酸化信号的功能的可能性最小化。在实施方案中,本文所公开的核酸表达盒还包括内含子。合适内含子的非限制性示例为小鼠微小病毒(MVM)内含子、 β 球蛋白内含子(β IVS-II)、因子IX(FIX)内含子A、猿猴病毒40(SV40)小t内含子以及 β 肌动蛋白内含子。优选地,内含子为小鼠微小病毒(MVM)内含子,更优选为如SEQ ID NO:29所定义的MVM内含子。

[0126] 引导多腺苷酸尾的合成的任何多腺苷酸化信号均可用于本文所述的表达盒中,其示例对于本领域的技术人员是熟知的。示例性多腺苷酸化信号包括但不限于衍生自猿猴病毒40(SV40)晚期基因的多腺苷酸序列、牛生长激素(BGH)多腺苷酸化信号、最小兔子 β 球蛋白(mRBG)基因、以及如Levitt等人(1989, *Genes Dev* 3:1019-1025)中所述的合成多腺苷酸(SPA)位点。优选地,多腺苷酸化信号是牛生长激素(BGH)多腺苷酸化信号(SEQ ID NO:30)。

[0127] 在特定实施方案中,公开了核酸表达盒,其包括:

[0128] 一肝特异性核酸调节元件,其包括选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列、与所述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列、或如本文所述的其功能片段;

[0129] 一如SEQ ID NO:24所定义的甲状腺素运载蛋白增强子(TTRe);

[0130] 一肝特异性TTRm启动子(例如,由SEQ ID NO:27定义);以及

[0131] 一转基因;

[0132] 优选地其中TTRe与TTRm核酸的组合由SEQ ID NO:28定义。

[0133] 在特定实施方案中,公开了核酸表达盒,其包括:

[0134] 一肝特异性核酸调节元件,其包括选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列、与所述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列、或如本文所述的其功能片段;

[0135] 一如SEQ ID NO:24所定义的甲状腺素运载蛋白增强子(TTRe);

[0136] 一肝特异性TTRm启动子(例如,由SEQ ID NO:27定义);以及

[0137] 一内含子、优选MVM内含子(例如,如由SEQ ID NO:29定义);以及

[0138] 一转基因,优选地其中所述转基因编码凝血因子IX(FIX),优选地其中所述转基因是密码子优化的凝血因子FIX,或其中所述凝血因子FIX包含超激活突变,优选地其中所述

超激活突变对应于R338L氨基酸取代,更优选地其中编码凝血因子FIX的所述转基因具有如SEQ ID NO:25所定义的核酸序列;或其中所述转基因编码凝血因子VIII(FVIII),优选地其中所述转基因是密码子优化的凝血因子FVIII,或其中所述凝血因子VIII具有B结构域的缺失,优选地其中所述FVIII的所述B结构域被SEQ ID NO:54所定义的接头替换,更优选地其中编码凝血因子VIII的所述转基因具有SEQ ID NO:26所定义的核酸序列;

[0139] 优选地其中TTR_e与TTR_m核酸的组合由SEQ ID NO:28定义。

[0140] 本文所公开的核酸调节元件以及核酸表达盒可以照此使用,或者通常,它们可以是核酸载体的一部分。因此,另一方面涉及如本文所述的核酸调节元件或如本文所述的核酸表达盒在载体、尤其是核酸载体中的使用。

[0141] 在一方面,本发明还提供了载体,其包括如本文所公开的核酸调节元件。在进一步的实施方案中,载体包括如本文所公开的核酸表达盒。

[0142] 如本申请中所用的术语“载体”是指核酸分子(例如,双链DNA),其中可被插入另一核酸分子(插入的核酸分子),诸如但不限于cDNA分子。载体用于将插入的核酸分子运输到合适的宿主细胞中。载体可包含允许转录插入的核酸分子并任选地将转录本翻译成多肽的必要元件。插入的核酸分子可衍生自宿主细胞,或可衍生自不同的细胞或生物体。一旦在宿主细胞中,载体便可独立于宿主染色体DNA或与宿主染色体DNA同时进行复制,并且可以产生载体及其插入的核酸分子的多个拷贝。载体可以是游离(episomal)载体(即,其不整合到宿主细胞的基因组中),或可以是整合到宿主细胞基因组中的载体。因此,术语“载体”还可以被定义为有助于将基因传送到靶细胞中的基因传递载体。该定义包括非病毒及病毒载体。非病毒载体包括但不限于阳离子脂质、脂质体、纳米颗粒、PEG、PEI、质粒载体(例如,pUC载体、bluescript载体(pBS)以及pBR322或其缺乏细菌序列(微环)的衍生物、基于转座子的载体(例如,PiggyBac(PB)载体或睡美人(SB)载体)等等。病毒载体衍生自病毒,并且包括但不限于逆转录病毒、慢病毒、腺相关病毒、腺病毒、疱疹病毒、肝炎病毒载体等等。通常而非必要地,病毒载体由于已经丧失了给定细胞中繁殖的能力而是复制缺陷型的,这是因为对复制必不可少的病毒基因已经从病毒载体清除。然而,一些病毒载体也可以适应于具体地在例如癌细胞的给定细胞中复制,并且通常用于触发(癌)细胞特异性(瘤细胞)溶解。病毒体是包括病毒及非病毒元件的载体的非限制性示例,具体而言,它们将脂质体与未激活的HIV或流感病毒组合在一起(Yamada等人,2003)。另一示例包括与阳离子脂质混合的病毒载体。

[0143] 在优选实施方案中,载体是病毒载体,诸如逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或腺相关病毒(AAV)载体,更优选为AAV载体。

[0144] AAV载体优选用作自互补双链AAV载体(scAAV)以便克服AAV转导(即,单链至双链AAV转换)中的限制性步骤中的一者(McCarty,2001,2003;Nathwani等人,2002,2006,2011;Wu等人,2008),但是在本文中也包括了单链AAV载体(ssAAV)的使用。

[0145] 已经分离并表征了AAV的不同血清型,例如AAV血清型2、AAV血清型5、AAV血清型8以及AAV血清型9,并且在本文中设想了所有AAV血清型。AAV血清型9(AAV9)理想地适合于在肝中实现高效转导。因此,在某些实施方案中,载体是AAV9载体,更特别地为自互补AAV9载体(scAAV9)。可替换地,可以采用影响肝转导功效的工程化AAV衣壳,,包括通过分子进化及选择所获得的这种,如由Grimm等人(2008)或Lisowski等人(2014)所述。

[0146] 在其他实施方案中,载体为非病毒载体,优选为质粒、微环或基于转座子的载体。优选地,所述基于转座子的载体衍生自睡美人(SB)或PiggyBac(PB)。优选的SB转座子已经描述于Ivics等人(1997)中并且其活性过度的形式(包括SB100X)如Mates等人(2009)中所述。基于PiggyBac的转座子为安全的载体,因为它们不会提高致癌风险。此外,使用这些载体的肝导向基因疗法显示出诱导对载体中所包括的转基因、尤其是hFIX或hFVIII转基因的免疫耐受。

[0147] 基于转座子的载体优选与编码转座酶的载体组合施用以用于基因疗法。例如,衍生自PiggyBac的基于转座子的载体可以与野生型PiggyBac转座酶(Pbase)或小鼠密码子优化PiggyBac转座酶(mPBase)一起施用。优选地,所述转座酶是活性过度的转座酶,例如如Yusa等人(2011)中所述的包含七个氨基酸取代(I30V、S103P、G165S、M282V、S509G、N538K、N570S)的活性过度的PB(hyPB)转座酶,该文献以引用的方式具体地并入本文中。

[0148] 转座子/转座酶构建体可以通过水动力注射或使用非病毒纳米颗粒转染肝细胞来传递。

[0149] 在另一些其他实施方案中,载体包括病毒及非病毒元件。

[0150] 在具体实施方案中,提供了以下载体:AAVsc-HS-CRE1-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:33)、AAVsc-HS-CRE2-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:34)、AAVsc-HS-CRE3-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:35)、AAVsc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:36)、AAVsc-HS-CRE5-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:37)、AAVsc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:38)、AAVsc-HS-CRE7-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:39)、AAVsc-HS-CRE8-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:40)、AAVsc-HS-CRE9-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:41)、AAVsc-HS-CRE10-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:42)、AAVsc-HS-CRE11-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:43)、AAVsc-HS-CRE12-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:44)、AAVsc-HS-CRE13-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:45)、AAVsc-HS-CRE14-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:46)、AAVsc-HS-CRE15-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:47)、AAVsc-HS-CRE16-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:48)、AAVsc-HS-CRE17-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:49)、AAVsc-HS-CRE18-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:50)、AAVsc-HS-CRE19-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:51)、AAVsc-HS-CRE20-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:52)、AAVsc-HS-CRE21-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA(SEQ ID NO:53)。

[0151] 因此,在特定实施方案中,载体具有如SEQ ID NO:38、36、44、33、37、41、43、45、46、48或52中所述的序列,优选如SEQ ID NO:38、36、44、33、37或45中所述的序列,更优选如SEQ ID NO:38、36或44中所述的序列,甚至更优选如SEQ ID NO:38中所述的序列。

[0152] 在另一方面,本发明涉及本文所述的核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物,其用于药物中。

[0153] 更具体而言,本文所公开的核酸表达盒及载体可以用于例如表达在肝中正常表达并使用的蛋白质(即,结构蛋白质)或表达在肝中表达并随后被输出至血流以传输至身体其他部分的蛋白质(即,分泌性蛋白质)。例如,本文所公开的表达盒及载体可以用于表达治疗量的基因产物(诸如多肽,尤其是治疗性蛋白质或RNA)以用于治疗目的,尤其是用于基因疗法。通常,基因产物由表达盒或载体内的转基因编码,尽管原则上还可以提高内源基因的表达以用于治疗目的。

[0154] 因此,在特定实施方案中,本文所述的核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物可以用于基因疗法、尤其是肝导向基因疗法中。

[0155] 本文还公开了本文所述的核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物在制备用于基因疗法、尤其是肝导向基因疗法的药物中的用途。

[0156] 基因疗法方案旨在在体外、而且尤其是在体内实现靶细胞中的治疗性基因产物表达,其已经在本领域中被广泛地描述。这些包括但不限于质粒DNA(裸露的或在脂质体中)的肌肉注射、间质内注射、在气道中滴注、应用至内皮、肝内实质、以及静脉或动脉内施用(例如,肝内动脉、肝内静脉)。已经开发了各种装置来提高DNA对靶细胞的可用性。简单的方法是使靶细胞与包含DNA的导管或可植入材料物理接触。另一方法是使用无针喷射式注射装置,其在高压下将液柱直接发射到靶组织中。这些传递范例也可以用于传递病毒载体。靶向基因传递的另一方法是使用由蛋白质或合成配体组成的分子缀合物,所述蛋白质或合成配体与核酸结合剂或DNA结合剂连接以使核酸特异性靶向细胞(Cristiano等人,1993a&b)。

[0157] 根据特定实施方案,设想将如本文所述的核酸表达盒及载体用于肝细胞的基因疗法(即,肝导向基因疗法)。根据另一特定实施方案,将调节元件、表达盒或载体用于体内基因疗法、尤其是肝导向基因疗法。根据又一特定实施方案,用于基因疗法、尤其是肝导向基因疗法的方法以治疗血友病、尤其是治疗血友病B或血友病A。

[0158] 使用离体及体内两种程序将基因传送至哺乳动物的肝细胞中。离体方法需要收获肝细胞、使用长期表达载体进行体外转导以及将经转导的肝细胞再次引入门脉循环中(Kay等人,1992;Chowdhury等人,1991)。通过将DNA或病毒载体注射到肝实质、肝动脉或门静脉中以及通过转录靶向来完成体内靶向(Kuriyama等人1991;Kistner等人1996)。最近的方法还包括裸露DNA的门脉内传递(Budker等人,1996)以及水动力尾静脉转染(Liu等人,1999;Zhang等人,1999)。

[0159] 本文还公开了将本文所公开的核酸调节元件、核酸表达盒或载体用于在体内或在体外在肝细胞中表达蛋白质,更特别地通过使用如本文所述的核酸表达盒或载体在体外或在体内转染或转导肝细胞。根据另一方面,提供了用于在肝细胞中表达蛋白质的方法,其包括以下步骤:例如通过转染或转导将如本文所述的核酸调节元件、核酸表达盒或载体引入肝细胞中;以及在肝细胞中表达转基因蛋白质产物。这些方法可以在体外、离体以及在体内执行。

[0160] 另一方面提供了如本文所教导的核酸调节元件、核酸表达盒或载体用于增强转基因的肝特异性基因表达,优选地其中所述使用是体外使用。另一方面提供了如本文所教导的核酸调节元件、核酸表达盒或载体用于增强由转基因编码的蛋白质或多肽的肝特异性表达,优选地其中所述使用是体外使用。

[0161] 另一方面提供了使用如本文所教导的核酸调节元件、核酸表达盒或载体来增强转

基因的肝特异性基因表达的方法。

[0162] 另一方面提供了使用如本文所教导的核酸调节元件、核酸表达盒或载体来增强由转基因编码的蛋白质或多肽的肝特异性表达的方法。

[0163] 还提供了用于有需要的受试者的基因疗法的体内方法,其包括以下步骤:将包含编码治疗性蛋白质的转基因的核酸表达盒引入受试者的肝中;以及在肝中表达治疗量的治疗性蛋白质。根据进一步的实施方案,该方法包括以下步骤:将包括核酸表达盒的载体引入受试者的肝中,该核酸表达盒包含编码治疗性蛋白质的转基因;以及在肝中表达治疗量的治疗性蛋白质。

[0164] 还可以通过体外或离体程序来执行肝细胞的非病毒转染或病毒载体介导的转导。体外方法需要体外转染或转导肝细胞(例如,先前从受试者收获的肝细胞)、肝细胞系或从例如诱导多能干细胞或胚细胞分化的肝细胞。离体方法需要从受试者收获肝细胞、体外转染或转导、以及任选地将经转染的肝细胞再次引入受试者中。

[0165] 本文还公开了用于产生治疗性蛋白质的体外或离体方法,所述方法包括:

[0166] 一使用本文所公开的核酸表达盒或载体转染或转导肝细胞、优选肝细胞系,其中核酸表达盒或载体包括本文所公开的核酸调节元件,该核酸调节元件可操作地连接至启动子以及转基因,其中该转基因编码治疗性蛋白质;

[0167] 一在适合于表达肝细胞中的转基因的条件下培养肝细胞;以及

[0168] 一从肝细胞或培养基收获治疗性蛋白质。

[0169] 本文所公开的用于在肝细胞、更特别地在肝细胞系中表达转基因产物的体外用途及方法可尤其适用于治疗性蛋白质,如蛋白质替换疗法中所用的治疗剂(例如,因子VIII、因子IX、因子VIIa)的的重组产生。本文所公开的核酸调节元件的使用允许增强转基因的肝特异性表达,这有利地提高了转基因产物、更特别地治疗性蛋白质的产量。

[0170] 技术人员应理解,本文所公开的核酸调节元件、核酸表达盒及载体的用途具有超出基因疗法的含义,例如将干细胞诱导分化成肝原性细胞、用于肝中蛋白质的过度表达的转基因模型等。

[0171] 转基因产物可以是多肽、尤其是治疗性蛋白质,例如因子VIII、因子IX、因子VII或因子VIIa、因子X、 α -葡萄糖苷酶(可分泌的GAA)、血管性血友病因子、苯丙氨酸羟化酶(PAH)、C1酯酶抑制剂(C1-INH)、溶酶体酶、溶酶体酶艾杜糖醛酸2-硫酸酯酶(I2S)、红细胞生成素(EPO)、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素3(IL-3)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素5(IL-5)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素7(IL-7)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素9(IL-9)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素11(IL-11)、白细胞介素12(IL-12)、趋化因子(C-X-C基序)配体5(CXCL5)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、干细胞因子(SCF)、角化细胞生长因子(KGF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、afamin(AFM)、 α 1-抗胰蛋白酶、 α -半乳糖苷酶A、 α -L-艾杜糖苷酸酶、ATP7b、鸟氨酸转氨甲酰酶、苯丙氨酸羟化酶、脂蛋白脂肪酶、载脂蛋白、低密度脂蛋白受体(LDL-R)、白蛋白、葡萄糖-6-磷酸酯酶、编码抗体的转基因、纳米抗体、抗病毒显性负性蛋白质、以及其片段、亚基或突变体。可替换地,转基因产物可以是RNA,诸如siRNA。

[0172] 可受益于使用本文所述核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物的基因疗

法的示例性疾病及病症为肝疾病及病症,诸如肝炎感染、血友病(包括血友病A及B)、糖原储存障碍(GSD)如Pompe(例如,GSD II、GSD III以及GSD IVa11)、(非酒精性)脂肪肝(NAFLD)、溶酶体贮积症、亨特氏综合征、苯丙酮尿症(PKU)、遗传性血管性水肿(HAE)、肝硬化、肝片吸虫病、酒精性肝病、肝癌(包括原发性肝癌(例如,肝细胞癌和/或胆管癌、血管肉瘤或血管内皮瘤)以及肝转移)、胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、肝小叶中心坏死、Budd-Chiari综合征、血色素沉着症、威尔逊氏病、甲状腺素运载蛋白相关的遗传性淀粉样变、吉尔伯特综合征、以及儿科肝疾病及病症(诸如胆道闭锁、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症、Alagille综合征以及进行性家族性肝内胆汁淤积症)。

[0173] “肝片吸虫病”是指由片吸虫属的肝吸虫、主要由肝片吸虫引起的肝的寄生虫感染。“肝炎”是指肝的炎症,并且可以由各种病毒引起(病毒性肝炎),而且可以由一些肝毒素(例如,酒精性肝炎)、自身免疫(自身免疫性肝炎)或遗传性条件引起。所谓“酒精性肝病”在本文中是指饮酒过量的任何肝表现,包括脂肪肝、酒精性肝炎以及肝硬化。在本文中还包括诸如“药物诱导的”或“毒性”肝疾病之类的相似术语来指由各种药物以及环境化学药品引起的病症范围。“脂肪肝”(或肝脂质沉着症)在本文中是指其中甘油三酯脂肪的大空泡在肝细胞中累积的可逆状况。“非酒精性脂肪肝”表示除了其他方面之外还与肥胖症以及代谢综合征相关联的疾病谱。脂肪肝可引起炎性疾病(即,脂肪性肝炎)并最终引起肝硬化。“肝硬化”表示在由于各种原因(包括例如病毒性肝炎、饮酒过量以及其他形式的肝毒性)已经死亡的肝细胞的位置中形成纤维组织(纤维化)。肝硬化可引起慢性肝功能衰竭。“原发性肝癌”最常见地表现为“肝细胞癌”和/或“胆管癌”,较罕见的形式包括肝的血管肉瘤以及“血管内皮瘤”。许多肝恶性肿瘤是从胃肠道或诸如肾、肺、乳腺或前列腺之类的其他器官中的原发性癌转移的继发性损害。“原发性胆汁性肝硬化”是指毛细胆管的严重自身免疫疾病。“原发性硬化性胆管炎”是指胆管的严重慢性炎性疾病,其被认为是起源于自身免疫。“肝小叶中心坏死”可由肠毒素泄露到血液循环中引起。例如,已经显示回肠中的沙门氏菌毒素对肝细胞造成严重损伤。“Budd-Chiari综合征”表示由肝静脉堵塞引起的临床现象,其在一些情况下可引起肝硬化。对肝造成损伤的遗传性疾病包括涉及铁在身体中的累积的“血色素沉着症”以及使身体保留铜的“威尔逊氏病”。肝损伤也是“ α -1抗胰蛋白酶缺乏症”以及“糖原储存病II型”的临床特征。在“甲状腺素运载蛋白相关的遗传性淀粉样变”中,肝产生突变的甲状腺素运载蛋白,其具有严重的神经组织退化和/或心脏病的影响。“吉尔伯特综合征”是指胆红素代谢的遗传紊乱,其可引起轻度黄疸病。

[0174] 根据非常具体的实施方案,由核酸表达盒或载体中的转基因编码的治疗性蛋白质是因子IX,并且方法是用于治疗血友病B的方法。通过经由基因疗法在肝中表达因子IX,可以治疗血友病B(Snyder等人,1999)。根据另一非常具体的实施方案,由核酸表达盒或载体中的转基因编码的治疗性蛋白质是因子VIII,并且方法是用于治疗血友病A的方法。

[0175] 除非作出不同注释,术语“受试者”或“患者”可互换地使用并且是指动物、优选脊椎动物、更优选哺乳动物,并且具体包括人类患者以及非人类哺乳动物,例如小鼠。优选患者或受试者是人类受试者。

[0176] 如本文所用,术语“治疗”是指治疗性处理以及预防性或防护性措施,其中目的是防止或减缓(减轻)不希望的生理变化或病症,诸如增殖性疾病(例如癌症)的发展或传播。有利或所需的临床结果包括但不限于症状减轻、疾病的范围缩减、疾病的稳定化(即,无恶

化) 状态、疾病进展的延迟或放慢、疾病状态的改善或缓和、以及减轻 (无论是部分还是全部), 无论是可检测的还是无法检测的。“治疗”还可以表示与不接受治疗时的预期存活期相比延长存活期。

[0177] 如本文所用, 诸如“需要治疗的受试者”的短语包括诸如哺乳动物受试者之类的受试者, 其将受益于给定病况 (诸如血友病B或血友病A) 的治疗。这些受试者通常包括但不限于已经被诊断为具有该病况的那些受试者、容易患有或形成所述病况的那些受试者和/或其中要预防该病况的那些受试者。

[0178] 术语“治疗有效量”是指能够在受试者中有效治疗给定病况 (即, 获得所需局部或全身效应及行为表现) 的化合物或药物组合物的量。因此, 该术语是指研究员、兽医、医学博士或其他临床医生所探寻的在组织、系统、动物或人类中诱出生物或药物应答的化合物或药物组合物的量, 该生物或药物应答包括正被治疗的疾病或病症的症状的减轻。具体而言, 这些术语是指以单剂量或多剂量的方式预防、治愈、改善或至少降低与给定病况 (诸如如果转基因所编码的治疗性蛋白质是因子IX或VIII, 则该状况为血友病) 相关联的临床损伤、症状或并发症所需的根据本发明的化合物或药物组合物的量。

[0179] 在特定实施方案中, 如果转基因所编码的治疗性蛋白质是因子IX, 则该术语意味着血浆中因子IX的水平等于或高于至少约1%生理活性 (即, 10mU/ml (毫单位每毫升) 血浆) 的治疗浓度, 可以通过将根据本文所述实施方案中的任一者的载体转导或转染至受试者中来获得受试者中的至少5%生理活性或50mU/ml血浆、至少10%生理活性或100mU/ml血浆、至少15%生理活性或150mU/ml、至少20%生理活性或200mU/ml血浆、至少25%生理活性或250mU/ml血浆、至少30%生理活性或300mU/ml血浆、至少35%生理活性或350mU/ml、至少40%生理活性或400mU/ml、至少45%生理活性或400mU/ml、至少45%生理活性或450mU/ml、至少50%生理活性或500mU/ml、至少65%生理活性或650mU/ml、至少70%生理活性或700mU/ml、至少75%生理活性或750mU/ml、至少80%生理活性或800mU/ml、至少85%生理活性或850mU/ml、至少95%生理活性或950mU/ml、或至少100%生理活性或1000mU/ml。由于本发明的核酸表达盒以及载体的效率非常高, 甚至可以通过施用相对低剂量的载体来获得受试者中的这种高治疗水平的因子IX。

[0180] 在另一特定实施方案中, 如果转基因所编码的治疗性蛋白质是因子VIII, 则该术语意味着等于或高于10mU/ml (毫单位每毫升) 血浆、50mU/ml血浆、100mU/ml血浆、150mU/ml血浆、200mU/ml血浆、250mU/ml血浆、300mU/ml血浆、350mU/ml血浆、400mU/ml血浆、450mU/ml血浆、500mU/ml血浆、550mU/ml血浆、600mU/ml血浆、650mU/ml血浆、750mU/ml血浆、800mU/ml血浆、850mU/ml血浆、900mU/ml血浆、950mU/ml血浆或更高的治疗浓度的血浆中因子VIII的低谷水平可以通过将本文所公开的载体中的任一者转导或转染至受试者中来获得。由于本文所公开的载体以及核酸表达盒的效率非常高, 甚至可以通过施用相对低剂量的载体来获得受试者中的这种高治疗水平的因子VIII。

[0181] 在特定实施方案中, 如果转基因编码因子IX或因子VIII, 则可以以低于 6×10^{13} vg/kg (病毒基因组每千克) 的剂量将根据本文所定义的实施方案中任一者的载体转导至受试者中, 以在受试者中获得100mU/ml血浆或更高的治疗因子IX水平。例如, 可以以低于 5×10^{11} vg/kg的剂量获得受试者中的300mU/ml血浆或更高的因子IX水平。对于血友病疗法, 例如可以通过评估受试者中的血友病引起的出血来测量治疗功效。在体外试验 (诸如但不限

于,体外活化部分凝血活酶时间试验(APPT)、试验因子IX显色活性试验)中,还可以获得凝血时间、因子IX或人类因子VIII特异性ELISA。当然可以使用本领域中已知的用于评估治疗功效的任何其他试验。

[0182] 本发明的核酸表达盒、载体或药物组合物可以单独使用或与任何已知血友病疗法(诸如重组或纯化凝血因子的施用)联合使用。因此,本发明的核酸表达盒、载体或药物组合物可以单独施用或与一种或多种活性化合物联合施用。后者可以在所述药剂的施用之前、之后或与其同时施用。

[0183] 本发明的另一目的是药物制剂,其包括治疗有效量的如本文所定义的核酸表达盒或表达载体以及药学上可接受的载体(即,一种或多种药学上可接受的载体物质和/或添加剂,例如缓冲剂、载体、赋形剂、稳定剂等)。药物组合物可以以试剂盒的形式提供。如本文所用的术语“药学上可接受的”符合本领域,并且是指与药物组合物的其他成分相容且不会对其接受者有害。如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指诸如盐酸盐、硫酸盐以及磷酸盐之类的无机酸加成盐或诸如醋酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐以及柠檬酸盐之类的有机酸加成盐。药学上可接受的金属盐的示例为诸如钠盐以及钾盐之类的碱金属盐、诸如镁盐以及钙盐之类的碱土金属盐、铝盐以及锌盐。药学上可接受的铵盐的示例为铵盐以及四甲基铵盐。药学上可接受的有机胺加成盐的示例为具有吗啉以及哌啶的盐。药学上可接受的氨基酸加成盐的示例为具有赖氨酸、甘氨酸以及苯基丙氨酸的盐。根据本发明的药物组合物可以例如以药丸、药片、涂漆药片、糖衣药片、颗粒、硬及软胶囊、水、酒精或油溶液、糖浆、乳剂或混悬液形式口服给药,或例如以栓剂形式直肠给药。还可以不经肠道给药,例如以注射或输液溶液的形式皮下、肌内或静脉内给药。其他合适的给药形式例如为例如以软膏、酏剂、喷雾或透皮治疗系统形式经皮或局部给药,或以鼻用喷雾或气溶胶混合物或例如微囊剂、植入物或杆状物形式吸入给药。药物组合物可以采用本身对于本领域技术人员已知的方式来制备。为此目的,使如本文所定义的核酸表达盒或表达载体、一种或多种固态或液态药学上可接受的赋形剂以及如果需要的话联合其他药物活性化合物成为合适的给药形式或剂量形式,然后其可在人类医学或兽医医学中用作药物。

[0184] 根据另一方面,提供了药物组合物,其包括核酸表达盒以及药学上可接受的载体,该核酸表达盒包含编码治疗性蛋白质的转基因。根据另一实施方案,药物组合物包括包含核酸表达盒的载体、以及药学上可接受的载体,该核酸表达盒包含编码治疗性蛋白质的转基因。根据进一步的特定实施方案,转基因编码因子IX并且药物组合物是用于治疗血友病B,或者转基因编码因子VIII并且药物组合物是用于治疗血友病A。

[0185] 还设想了如本文所公开的核酸表达盒、其调节元件以及载体组分在制备用于治疗血友病、优选血友病B或血友病A的药物组合物中的用途。

[0186] 在替代性示例中,本文所公开的表达盒及载体可用于表达免疫量的基因产物(诸如多肽、尤其是免疫原性蛋白质或RNA)以用于接种目的。

[0187] 在实施方案中,药物组合物可以是疫苗。疫苗可进一步包括一种或多种佐剂以增强免疫应答。合适的佐剂包括例如但不限于皂角甙、诸如氢氧化铝之类的矿物凝胶、诸如溶血卵磷脂之类的表面活性物质、普郎尼克多元醇、聚阴离子、肽、油或烃乳剂、卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌以及合成佐剂QS-21。任选地,疫苗可进一步包括一个或多个免疫刺激性分子。免疫刺激性分子的非限制性示例包括:具有免疫刺激、免疫增强以及促炎性活性的各种

细胞因子、淋巴因子以及趋化因子,诸如白细胞介素(例如,IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-12、IL-13);生长因子(例如,粒细胞-巨噬细胞(GM)集落刺激因子(CSF));以及其他免疫刺激性分子,诸如巨噬细胞发炎因子、Flt3配体、B7.1、B7.2等等。

[0188] 在实施方案中,本文所述的核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物可以用作疫苗,更特别地用作预防性疫苗。

[0189] 本文还公开了本文所述的核酸调节元件、核酸表达盒、载体或药物组合物在制备疫苗、尤其是制备预防性疫苗中的用途。

[0190] 本文还公开了对需要接种的受试者进行接种、尤其是预防接种的方法,其包括:

[0191] 一将本文所述的核酸表达盒、载体或药物组合物引入受试者中、尤其是引入受试者的肝中,其中核酸表达盒、载体或药物组合物包括本文所述的核酸调节元件,该核酸调节元件可操作地连接至启动子以及转基因;以及

[0192] 一在受试者中、尤其是在受试者的肝中表达免疫有效量的转基因产物。

[0193] 如本文所用的“免疫有效量”是指能够有效增强受试者对随后暴露于(转)基因所编码的免疫原作出的免疫应答的(转)基因产物的量。可以例如通过测量中和分泌性抗体和/或血清抗体的量(例如通过噬菌斑中和、互补物结合、酶联免疫吸附测定或微量中和试验)来确定诱导免疫力的水平。

[0194] 通常,当使用如本文所教导的表达盒或载体(即,具有至少一个肝特异性核酸调节元件,其包括选自由SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21组成的组的序列、与前述序列中的任一者具有至少95%同一性的序列、或如本文其他地方所述的其功能片段)时所表达的(转)基因产物的量高于使用相同表达盒或载体但其中不具有至少一个如本文所教导的肝特异性核酸调节元件(例如,包括TTRe和/或Serp)时所表达的(转)基因产物的量。更具体而言,本文的表达是通过不具有至少一个如本文所教导的肝特异性核酸调节元件但包括3xSerp的相同核酸表达盒或载体获得的表达的约1.1倍至约1.5倍;或者是通过不具有至少一个如本文所教导的肝特异性核酸调节元件(例如,包括TTRe和/或Serp)的相同核酸表达盒或载体获得的表达的约2倍至约6倍。此外,较高的表达保持对肝的特异性。此外,本文所述的表达盒及载体在延长的时间段引导治疗量的基因产物表达。通常,设想治疗性表达持续至少20天、至少50天、至少100天、至少200天,并且在一些情况下持续300天或更多。可以通过任何本领域认可的方式(诸如通过基于抗体的试验,例如蛋白免疫印迹法或ELISA试验)来测量基因产物(例如,多肽)的表达,例如以评价是否实现了基因产物的治疗性表达。还可以在生物测定中测量基因产物的表达,该生物测定检测基因产物的酶或生物活性。

[0195] 应理解,尽管在本文已经针对根据本发明的方法及应用论述了特定实施方案、具体构造及配置以及材料,但是在不背离本发明的范围及精神的条件下,可作出形式及细节上的各种变化或修改。

[0196] 提供以下实施例以更好地例示特定实施方案,并且这些实施例不应被视为限制本申请。本申请仅由权利要求限制。

实施例

[0197] 实施例1:肝特异性调节元件的识别

[0198] 材料及方法

[0199] 使用计算方法将与本文所定义的高表达的肝特异性基因相关联的进化上保守的转录因子结合位点 (TFBS) 基序识别为核酸调节元件。这需要几个连续的计算步骤: (1) 基于使用正常人类组织所获得的RNAseq (RNA测序) 表达数据来识别高表达的肝特异性基因; 基于顶级肝表达基因的RNAseq的mRNA表达水平如下 (单位为任意单位): ALB (46017, 49); APOA2 (21859, 94); TTR (9551, 38); APOC1 (9505, 84); APOA1 (9277, 21); RBP4 (8322, 91); APOC3 (8105, 76); CYP2E1 (5932, 55); ORM1 (5860, 23); (2) 使用公开的数据库来提取对应的启动子序列; (3) 采用计算方法来识别转录因子结合位点 (TFBS) 基序的聚簇; (4) 针对TFBS的进化上保守的聚簇 (即, CRE) 筛选高表达的基因的基因组环境。

[0200] 结果

[0201] RNA序列 (RNAseq) 分析产生了高表达的肝细胞特异性基因的详细列表。基于这些表达数据, 对这些高表达的基因的启动子实施上述计算方法, 从而产生21个肝特异性顺式调节序列 (SEQ ID NO: 1至21) 的识别以及表1。

[0202] 表1

[0203]

HS-CRE	基因	大小 (bp)	位置	SEQ ID NO
HS-CRE1	ALB	336	Chr4:74269710-74270045	1
HS-CRE2	ALB	347	Chr4:74267148-74267494	2
HS-CRE3	APOA2	386	Chr1:161193242-161193627	3
HS-CRE4	APOA2	426	Chr1:161193972-161194397	4
HS-CRE5	TTR	260	Chr18:29171606-29171865	5
HS-CRE6	APOC1	267	Chr19:45416160-45416426	6
HS-CRE7	APOC1	313	Chr19:45418262-45418574	7
HS-CRE8	APOC1	513	Chr19:45417617-45418129	8
HS-CRE9	APOA1	306	Chr11:116708313-116708618	9
HS-CRE10	APOA1	406	Chr11:116709482-116709887	10
HS-CRE11	APOA1	504	Chr11:116711498-116712001	11
HS-CRE12	RBP4	431	Chr10:95360922-95361352	12
HS-CRE13	RBP4	448	Chr10:95361438-95361885	13
HS-CRE14	APOC3	335	Chr11:116700409-116700743	14
HS-CRE15	APOC3	431	Chr11:116699651-116700081	15
HS-CRE16	APOC3	559	Chr11:116697474-116698032	16
HS-CRE17	APOC3	370	Chr11:116696862-116697231	17
HS-CRE18	APOC3	431	Chr11:116696149-116696579	18
HS-CRE19	CYP2E1	481	Chr10:135342646-135343126	19
HS-CRE20	ORM1	345	Chr9:117084721-117085065	20

[0204]

HS-CRE21	ORM1	386	Chr9:117080121-117080506	21
----------	------	-----	--------------------------	----

[0205] 实施例2:通过水动力质粒转染对所识别的肝细胞特异性顺式调节元件 (CRE) 进行体内验证

[0206] 材料及方法

[0207] AAV质粒构建体的产生 (pAAV-HS-CRE-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA)

[0208] 通过传统的寡核苷酸合成来合成实施例1中所识别的肝细胞特异性 (HS) 顺式调节元件 (CRE) HS-CRE1、HS-CRE2、HS-CRE3、HS-CRE4、HS-CRE5、HS-CRE6、HS-CRE7、HS-CRE8、HS-CRE9、HS-CRE10、HS-CRE11、HS-CRE12、HS-CRE13、HS-CRE14、HS-CRE15、HS-CRE16、HS-CRE17、HS-CRE18、HS-CRE19、HS-CRE20、HS-CRE21并将它们克隆到AAVsc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA构建体中 (分别为SEQ ID NO:33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52以及53)。该构建体是基于自互补腺相关病毒载体 (scAAV) 设计并包含偶联至TTR增强子 (TTRe或TTRenh) (SEQ ID NO:24) 的最小甲状腺素运

载蛋白启动子 (TTRm) (SEQ ID NO:27), 其驱动密码子优化的活性过度的人类因子 IX Padua (R338L) (SEQ ID NO:25) cDNA 的表达。在 TTRm/TTRe 启动子/增强子的上游克隆不同的 HS-CRE。构建体还包含来自小鼠微小病毒 (MVM) 的内含子 (SEQ ID NO:29) 以及牛生长激素多腺苷酸化位点 (bghpolyA) (SEQ ID NO:30)。

[0209] 包含先前识别的丝氨酸蛋白酶抑制剂 (SERP) 顺式调节元件的三重重复 (SEQ ID NO:22) 的附加质粒构建体 (等效于如 Nair 等人, Blood, 2014 以及 Chuah 等人, Mol Ther, 2014 中所述的 HS-CRM8) (被命名为 pAAVsc-3xSERP-TTRe-TTRm-MVM-FIXcoPadua-bghpA (SEQ ID NO:32)) 被包括在内以用于比较 (WO 2009/130208 以及 WO 2016/146757, 其以引用的方式具体地并入本文中)。图 1 示意性地表示了不同的构建体。

[0210] 水动力基因传递

[0211] 在 2ml 磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 的总体积中以每只小鼠 750ng 的剂量在成年 C57BL/6 小鼠 (18 至 19g) 中通过尾静脉以水动力方式注射 AAV 质粒构建体 AAVsc-HS-CRE-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (包含实施例 1 中所识别的以下 HS-CRE: HS-CRE1、HS-CRE2、HS-CRE3、HS-CRE4、HS-CRE5、HS-CRE6、HS-CRE7、HS-CRE8、HS-CRE9、HS-CRE10、HS-CRE11、HS-CRE12、HS-CRE13、HS-CRE14、HS-CRE15、HS-CRE16、HS-CRE17、HS-CRE18、HS-CRE19、HS-CRE20 或 HS-CRE21)。使用在 TTRenh-TTRm 的上游不具有任何 HS-CRE 元件的 AAVsc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA 质粒 (SEQ ID NO:31) 作为参考构建体以评估不同顺式调节元件对 FIX 表达水平的影响。在水动力注射之后的两天, 通过眶后丛神经的放血来针对所有小鼠将血液收集到柠檬酸盐缓冲液中。基于制造商的方案 (Diagnostica Stago, 法国) 通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 测量柠檬酸盐血浆中的 hFIX 抗原的浓度。每一队列均包括 3 只小鼠/载体。

[0212] 结果

[0213] 通过测量小鼠中的 FIX 蛋白质水平来评估实施例 1 中所识别的顺式调节元件对体内表达的影响, 这些小鼠被注射了由嵌合启动子表达人类凝血因子 IX (hFIX) 的质粒构建体, 该嵌合启动子由有效肝特异性最小甲状腺素运载蛋白启动子联合甲状腺素运载蛋白增强子 (TTRenh/TTRmin) 构成, 其中在 TTRenh/TTRmin 的上游克隆不同的 CRE。在转染后 1 或 2 天评估 FIX 表达, 证明了通过新 HS-CRE 中的一些显著提高了 FIX。具体而言, 与没有任何顺式调节元件的对照质粒构建体 (即, AAVsc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA (SEQ ID NO:31)) 相比, 所识别的顺式调节元件的约 52% (21 个 HS-CRE 中的 11 个) 在转染后第 2 天诱导了 hFIX 表达的显著提高 (图 2)。进一步将新识别的调节元件与被命名为丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子 (WO 2009/130208, 其以引用的方式具体地并入本文中) 的先前所识别的肝特异性调节元件进行比较, 所述丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子在载体中以三重重复序列的形式存在 (即, pAAVsc-3xSERP-TTRe-TTRm-MVM-FIXcoPadua-bghpA (SEQ ID NO:32))。我们先前已经证明了重复 SERP 元件 3 次会提高所关注的基因 (例如 FIX) 的表达。出人意料地, 我们发现新 CRE 中的 3 个 (即, HS-CRE4、HS-CRE6 以及 HS-CRE12) 优于所有其他 CRE (包括 SERP3X)。具体而言, HS-CRE4、HS-CRE6 以及 HS-CRE12 表达的 FIX 水平比得上或甚至高于通过将三重 SERP 重复序列掺入 AAV 载体中所能达到的 FIX 水平。将倍增 SERP 元件对转基因表达水平的已知影响考虑在内, 这表明, 出人意料地, HS-CRE4 (ApoA2; SEQ ID NO:4)、HS-CRE6 (ApoC1; SEQ ID NO:6) 以及 HS-CRE12 (RBP4; SEQ ID NO:12) 因此在提高转基因表达水平方面显著优于单个 SERP

元件。与所有CRE (包括SERP) 相比,HS-CRE6是最有效的HS-CRE。

[0214] 实施例3:通过AAV病毒载体转导对所识别的肝细胞特异性顺式调节元件 (CRE) 进行体内验证

[0215] 为了确认通过水动力 (即,非病毒) 质粒转染所获得的体内结果并将本发明的范围拓宽到也包括病毒载体,基于非病毒、高通量体内筛选及验证而产生AAV血清型9 (被命名为AAV9) 载体颗粒,其包含实施例2中所识别的最有效的CRE (即,HS-CRE4以及HS-CRE6)。对应的AAV9载体是基于自互补 (sc) 结构并被命名为AAV9sc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA以及AAV9sc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA。作为对照,产生不包含任何CRE的AAV9载体 (被命名为AAV9sc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA) 或包含SERP元件的三重重复序列作为参考的AAV9载体 (被命名为AAV9sc-3XSERP-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA)。

[0216] 载体产生以及纯化及滴定:

[0217] 如先前所述,通过使用磷酸钙 (Thermo Fisher Scientific,美国马塞诸塞州沃尔瑟姆) 使AAV-293细胞共转染AAV质粒、嵌合包装构建体以及腺病毒辅助性质粒来产生上述AAV血清型9载体 (即,AAV9sc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA及AAV9sc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA、AAV9sc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA、AAV9sc-3XSERP-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA)。(VandenDriessche T,Thorrez L,Acosta-Sanchez A等人,基于血清型8及9的腺相关病毒载体与用于血友病B基因疗法的慢病毒载体的功效及安全性,J Thromb Haemost.2007;5 (1):16-24)。转染后两天,收获细胞并通过连续冻融循环以及声波处理来裂解这些细胞,随后使用benzonase (Novagen,美国威斯康辛州麦迪逊市) 以及脱氧胆酸 (Sigma Aldrich (MERCK,检查),美国密苏里州圣路易斯) 以及3轮氯化铯 (Thermo Fisher Scientific,美国马塞诸塞州沃尔瑟姆) 密度梯度超离心进行处理。收集包含AAV颗粒的级分并在包含1mM MgCl₂的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水 (D-PBS) (Gibco, IRL) 中进行透析。

[0218] 为了确定载体滴定量,使用SYBR® Green (Thermo Fisher Scientific,美国马塞诸塞州沃尔瑟姆) 以及FIX基因的引物进行定量实时PCR (ABI Prism 7900HT, Applied Biosystems,美国加利福尼亚州福斯特城)。正向引物序列为5'-CACGAGAACGCCAACAAGAT-3' (SEQ ID NO:55),反向引物序列为5'-CACTTCTCCTCCATGCACTC-3' (SEQ ID NO:56)。使用对应载体质粒的已知拷贝数量产生标准曲线。

[0219] AAV9载体注射

[0220] 以 1×10^9 vg/小鼠的剂量 (图3A) 以及 5×10^9 vg/小鼠的剂量 (图3B) 将AAV9sc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA、AAV9sc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA、AAV9sc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA以及AAV9sc-3XSERP-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA载体注射到C57BL/6小鼠 (4-5周龄) 的尾静脉中。每一队列由3只小鼠组成。在注射之后的多个时间点收集血液,并通过ELISA来分析血浆的FIX蛋白质水平。

[0221] 与注射了没有任何HS-CRE的AAV9sc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA载体的对照小鼠相比,注射了 5×10^9 vg AAV9sc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA或AAV9sc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA的小鼠产生显著更

高的FIX水平。这表明了HS-CRE4以及HS-CRE6元件导致FIX水平显著提高5至6倍,该水平在至少3个月内相对稳定。类似地,与注射了没有任何HS-CRE的AAV9sc-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA的对照小鼠相比,注射了较低剂量(即, 10^9 vg) AAV9sc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA或AAV9sc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA载体的小鼠产生显著更高的FIX水平。对于测试的所有载体,与 10^9 vg相比,在注射 5×10^9 vg之后,剂量应答是明显的,符合更高的稳定FIX水平。

[0222] 进一步将新识别的调节元件与被命名为丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子(WO 2009/130208,其以引用的方式具体地并入本文中)的先前所识别的肝特异性调节元件进行比较,所述丝氨酸蛋白酶抑制剂增强子在载体中以三重重复序列的形式存在(即,AAV9sc-3xSERP-TTRe-TTRm-MVM-FIXcoPadua-bghpA)。我们先前已经证明了重复SERP元件3次会提高所关注的基因(例如FIX)的表达。与实施例2中所示的水动力转染数据一致,我们发现HS-CRE4以及HS-CRE6表达的FIX水平比得上或甚至高于通过将三重SERP重复序列掺入AAV载体中所能达到的FIX水平。将倍增SERP元件对转基因表达水平的已知影响考虑在内,这再次确认了,HS-CRE4(ApoA2;SEQ ID NO:4)以及HS-CRE6(ApoC1;SEQ ID NO:6)在提高转基因表达水平方面优于单个SERP元件。与所有CRE(包括SERP)相比,在基于AAV9的肝转导的情况下,HS-CRE6同样是最有效的HS-CRE。

[0223] 本发明人通过实验研究测试哪些转录因子结合在HS-CRE 1-21上。

[0224] 通过实验研究发现,(1)HS-CRE6、HS-CRE4以及HS-CRE12(它们是导致肝特异性蛋白质水平最大提高的HS-CRE)全部具有SP1、EP300、HNF4G、CEBPB、P300、HDAC2、JUND、FOSL2、ZBTB7A、CEBPD以及RXRA的转录因子结合位点;(2)HS-CRE1、HS-CRE5以及HS-CRE13(它们是显示肝特异性蛋白质水平中等提高的HS-CRE)全部具有SP1、EP300、POLR2A、MYBL2、FOXA1、FOXA2、ARID3A、POLR2A以及HEY1的转录因子结合位点;以及(3)HS-CRE9、HS-CRE11、HS-CRE14、HS-CRE16以及HS-CRE20(它们是显示肝特异性蛋白质水平最低提高的HS-CRE)全部具有SP1、EP300、HNF 4G、CEBPB、P300以及HNF 4A的转录因子结合位点。因此,HS-CRE6、HS-CRE4、HS-CRE12、HS-CRE1、HS-CRE5、HS-CRE13、HS-CRE9、HS-CRE11、HS-CRE14、HS-CRE16以及HS-CRE20全部具有SP1以及EP300的转录因子结合位点。

[0225] 参考文献

[0226] Budker V,Zhang G,Knechtle S,Wolff JA.Naked DNA delivered intraportally expresses efficiently in hepatocytes.(1996)Gene Ther.Jul;3(7):593-8.

[0227] BRUNETTI-PIERRI N,GROVE NC,ZUO Y,EDWARDS R,PALMER D,CERULLO V,TERUYA J,NG P.Bioengineered factor IX molecules with increased catalytic activity improve the therapeutic index of gene therapy vectors for hemophilia B.Hum Gene Ther.2009May;20(5):479-85.

[0228] Chang,J.,Jin,J.,Lollar,P.,Bode,W.,Brandstetter,H.,Hamaguchi,N.,Straight,D.L.&Stafford,D.W.(1998).Changing residue 338in human factor IX from arginine to alanine causes an increase in catalytic activity.J Biol Chem273(20):12089-12094.

[0229] CRISTIANO RJ,Smith LC,Kay MA,Brinkley BR,Woo SL.(1993a)

- [0230] Hepatic gene therapy:efficient gene delivery and expression in primary hepatocytes utilizing a conjugated adenovirus-DNA complex. Proc Natl Acad Sci USA.90(24):11548-11552.
- [0231] CRISTIANO RJ,Smith LC,Woo SL.(1993b)Hepatic gene therapy:adenovirus enhancement of receptor-mediated gene delivery and expression in primary hepatocytes.90(6):2122-2126.
- [0232] GRIMM D,LEE JS,WANG L,DESAI T,AKACHE B,STORM TA,KAY MA (2008).J Virol.82(12):5887-5991.
- [0233] IVICS Z,HACKETT PB,PLASTERK RH,IZSVÁK Z.(1997)Molecular reconstruction of Sleeping Beauty,a Tc1-like transposon from fish,and its transposition in human cells.Cell.91(4):501-510.
- [0234] Kay MA,Baley P,Rothenberg S,Leland F,Fleming L,Ponder KP,Liu T, Finegold M,Darlington G,Pokorny W,Woo SLC.(1992)Expression of human alpha 1-antitrypsin in dogs after autologous transplantation of retroviral transduced hepatocytes.Proc Natl Acad Sci U S A.Jan 1;89(1):89-93.
- [0235] Kao,C.Y.,Lin,C.N.,Yu,I.S.,Tao,M.H.,Wu,H.L.,Shi,G.Y.,Yang,Y.L.,Kao, J.T.&Lin,S.W.(2010).FIX-Triple,a gain-of-function factor IX variant,improves haemostasis in mouse models without increased risk of thrombosis.Thromb Haemost 104(2):355-365.
- [0236] Kistner A,Gossen M,Zimmermann F,Jerecic J,Ullmer C,Lybbert H,Bujard H.(1996)Doxycycline-mediated quantitative and tissue-specific control of gene expression in transgenic mice.Proc Natl Acad Sci U S A.Oct 1;93(20):10933-8.
- [0237] Lin,C.N.,Kao,C.Y.,Miao,C.H.,Hamaguchi,N.,Wu,H.L.,Shi,G.Y.,Liu,Y.L., High,K.A.&Lin,S.W.(2010).Generation of a novel factor IX with augmented clotting activities in vitro and in vivo.J Thromb Haemost 8(8):1773-1783.
- [0238] LISOWSKI L,DANE AP,CHU K,ZHANG Y,CUNNINGHAM SC,WILSON EM,NYGAARD S, GROMPE M,ALEXANDER IE,KAY MA.(2014)Nature.506(7488):382-386.
- [0239] Liu F,Song Y,Liu D.(1999)Hydrodynamics-based transfection in animals by systemic administration of plasmid DNA.Gene Ther.Jul;6(7):1258-66.
- [0240] McCARTY DM,MONAHAN PE,and SAMULSKI RJ.(2001).Self-complementary recombinant adeno-associated virus(scAAV) vectors promote efficient transduction independently of DNA synthesis.Gene Ther.8,1248-54.
- [0241] McCARTY DM,FU H,MONAHAN PE,TOULSON CE,NAIK P,and SAMULSKI RJ.(2003).Adeno-associated virus terminal repeat(TR)mutant generates self-complementary vectors to overcome the rate-limiting step to transduction in vivo.Gene Ther.10,2112-8.
- [0242] MÁTÉSL,CHUAH MK,BELAY E,JERCHOW B,MANOJ N,ACOSTA-SANCHEZ A,GRZELA DP,SCHMITT A,BECKER K,MATRAI J,MA L,SAMARA-KUKO E,GYSEMANS C,PRYPUTNIEWICZ D, MISKEYC,FLETCHER B,VANDENDRIESCHE T,IVICS Z,and IZSVAK Z.(2009).Molecular

evolution of a novel hyperactive Sleeping Beauty transposase enables robust stable gene transfer in vertebrates. *Nat Genet.* 41,753-61.

[0243] Milanov, et al., 2012 Engineered factor IX variants bypass FVIII and correct hemophilia A phenotype in mice *Blood* 119:602-611.

[0244] Nair N, Rincon MY, Evens H, Sarcar S, Dastidar S, Samara-Kuko E, Ghandeharian O, Man Viecelli H, Thöny B, De Bleser P, VandenDriessche T, Chuah MK. (2014). Computationally designed liver-specific transcriptional modules and hyperactive factor IX improve hepatic gene therapy. *Blood* 123,3195-9.

[0245] NATHWANI AC, DAVIDOFF AM, HANAWA H, YUNYU HU, HOFFERFA, NIKANOROV A, SLAUGHTER C, NG CYC, ZHOU J, LOZIER J, MANDRELL TD, VANIN EF, and NIENHUIS AW. (2002). Sustained high-level expression of human factor IX (hFIX) after liver-targeted delivery of recombinant adeno-associated virus encoding the hFIX gene in rhesus macaques. *Blood* 100,1662-1669.

[0246] NATHWANI AC, GRAY JT, NG CY, ZHOU J, SPENCE Y, WADDINGTON SN, TUDDENHAM EG, KEMBALL COOK G, McINTOSH J, BOON-SPIJKER M, MERTENS K, DAVIDOFF AM. (2006). Self-complementary adeno-associated virus vectors containing a novel liver-specific human factor IX expression cassette enable highly efficient transduction of murine and nonhuman primate liver. *Blood* 107,2653-61.

[0247] NATHWANI AC, TUDDENHAM EG, RANGARAJAN S, ROSALES C, MCINTOSH J, LINCH DC, CHOWDARY P, RIDDELL A, PIE AJ, HARRINGTON C, O'BEIRNE J, SMITH K, PASI J, GLADER B, RUSTAGI P, NG CY, KAY MA, ZHOU J, SPENCE Y, MORTON CL, ALLAY J, COLEMAN J, SLEEP S, CUNNINGHAM JM, SRIVASTAVA D, BASNER-TSCHAKARJAN E, MINGOZZI F, HIGH KA, GRAY JT, REISS UM, NIENHUIS AW, and DAVIDOFF AM. (2011). Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 365,2357-2365.

[0248] WU Z, SUN J, ZHANG T, YIN C, YIN F, VAN DYKE T, SAMULSKI RJ, and MONAHAN PE. (2008). Optimization of self-complementary AAV vectors for liver-directed expression results in sustained correction of hemophilia B at low vector dose. *Mol Ther.* 16,280-9.

[0249] Schuettrumpf, J., Herzog, R.W., Schlachterman, A., Kaufhold, A., Stafford, D.W. & Arruda, V.R. (2005). Factor IX variants improve gene therapy efficacy for hemophilia B. *Blood* 105(6):2316-2323.

[0250] Simioni, P., Tormene, D., Tognin, G., Gavasso, S., Bulato, C., Iacobelli, N.P., Finn, J.D., Spiezia, L., Radu, C. & Arruda, V.R. (2009). X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 361(17):1671-1675.

[0251] SNYDER RO, MIAO C, MEUSE L, TUBB J, DONAHUE BA, HUI-FENG LIN, STAFFORD DW, PATEL S, THOMPSON AR, NICHOLS T, READ MS, BELLINGER DA, BRINKHOUS KM, and KAY MA. (1999). Correction of hemophilia B in canine and murine models using recombinant adeno-associated viral vectors. *Nat Med.* 5,64-70.

[0252] WARD, N.J. ET AL. Codon optimization of human factor VIII cDNAs leads to

high-level expression. Blood 117,798-807(2011).

[0253] Yamada T, Iwasaki Y, Tada H, Iwabuki H, Chuah MK, VandenDriessche T, Fukuda H, Kondo A, Ueda M, Seno M, Tanizawa K, Kuroda S. (2003) Nanoparticles for the delivery of genes and drugs to human hepatocytes. Nat Biotechnol. Aug; 21(8): 885-90.

[0254] YUSA ET AL. A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(4):1531-6.

[0255] Zhang G, Budker V, Wolff JA. (1999) High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injections of naked plasmid DNA. Hum Gene Ther. Jul 1; 10(10):1735-7.

[0256] DE BLESER P, HOOGE B, VLIEGHE D, VAN ROY F. (2007) A distance difference matrix approach to identifying transcription factors that regulate differential gene expression. Genome Biol. 8(5):R83.

[0257] CHUAH, M.K., PETRUS, I., DE BLESER, P., LE GUINER, C., GERNOUX, G., ADJALI, O., NAIR, N., WILLEMS, J., EVENS, H., **RINCÓN**, M.Y., MATRAI, J., DI MATTEO, M., SAMARA-KUKO, E., YAN, B., ACOSTA-SANCHEZ, A., MELIANI, A., CHEREL, G., BLOUIN, V., CHRISTOPHE, O., MOULLIER, P., MINGOZZI, F., VANDENDRIESCHE, T. (2014) Liver-specific transcriptional modules identified by genome-wide in silico analysis enable efficient gene therapy in mice and non-humans primates. Mol. Ther. 22(9):1605-13

[0258] GARMORY HS1, BROWN KA, TITBALL RW. (2003) DNA vaccines: improving expression of antigens. Genet Vaccines Ther. 1(1):2 Wu C, Macleod I, Su AI. (2013) BioGPS and MyGene.info: organizing online, gene-centric information. Nucleic Acids Res. 41(Database issue):D561-5.

[0259] MCINTOSH J, LENTING PJ, ROSALES C, LEE D, RABBANIAN S, RAJD, PATEL N, TUDDENHAM EG, CHRISTOPHE OD, MCVEY JH, WADDINGTON S, NIENHUIS AW, GRAY JT, FAGONE P, MINGOZZI F, ZHOU SZ, HIGH KA, CANCIO M, NG CY, ZHOU J, MORTON CL, DAVIDOFF AM, NATHWANI AC. (2003) Therapeutic levels of FVIII following a single peripheral vein administration of rAAV vector encoding a novel human factor VIII variant. Blood. 121(17):3335-44 XIAO SJ, ZHANG C, ZOU Q, JI ZL. (2010) TiSGeD: database for tissue-specific genes. Bioinformatics 26(9):1273-5.

[0001]	序列表
[0002]	<110> VRIJE布鲁塞尔大学
[0003]	<120> 肝特异性核酸调节元件以及其方法及用途
[0004]	<130> VUB-076-PCT
[0005]	<150> 18202986.8
[0006]	<151> 2018-10-26
[0007]	<160> 58
[0008]	<170> PatentIn版本3.5
[0009]	<210> 1
[0010]	<211> 336
[0011]	<212> DNA
[0012]	<213> 智人
[0013]	<400> 1
[0014]	tgggaaatta cagttaaata ccatggtaat gaataaaagg tacaaatcgt ttaaactctt 60
[0015]	atgtaaaatt tgataagatg ttttacacaa ctttaataca ttgacaaggt cttgtggaga 120
[0016]	aaacagttcc agatggtaaa tatacacaaag ggatttagtc aaacaatttt ttggcaagaa 180
[0017]	tattatgaat tttgtaatcg gttggcagcc aatgaaatac aaagatgagt ctagttaata 240
[0018]	atctacaatt attggttaaa gaagtatatt agtgctaatt tccctccgtt tgtcctagct 300
[0019]	tttctcttct gtcaacccca cagcctttg gcacaa 336
[0020]	<210> 2
[0021]	<211> 347
[0022]	<212> DNA
[0023]	<213> 智人
[0024]	<400> 2
[0025]	tttttcttt tctaaatgat cagtacactt attctttcta aagaaaatac ttttcttaac 60
[0026]	tactctctat ttttaactt ctcccacaaa gatgagaaaa catttaaaaa tcattggggc 120
[0027]	tatttttctg tttaccgagt aaagagaatc tctaaaccat atttataact cttactctaa 180
[0028]	atatttgcac ttacctcat gccagagccc gttgatgact gactaacag agtttcaaag 240
[0029]	tttgaagaac aggaaattta gaaatgacta acaattatgt aggtttatit ctctcagtat 300
[0030]	agaatgttca tatagaatta atgccagagg ttttcagaga aaaatgc 347
[0031]	<210> 3
[0032]	<211> 386
[0033]	<212> DNA
[0034]	<213> 智人
[0035]	<400> 3
[0036]	gggacactga agccaaatgg gcttcagctc ctccccaggg atctccctac ctgctgccca 60
[0037]	ttccaacctg gctctctccc tctccacaac tgaagcccag gcctctttgg atgctgctca 120
[0038]	cacatcttgc ctcttatct tacctagcca gcgtctctgt ccttggtgtc tgtgcctgcc 180
[0039]	ctggctggag aggaaggggc tatatactg tctgtttacc caccctgt caggtgacag 240
[0040]	ggactatgga tgggccaggt ggggcaggga ttatgtgagg ataaacaagt tggagaaatg 300
[0041]	ggggaggaga ggacaagcac atggaagact catggtgatg gggtgagagg cagggggtac 360

[0042] agctcttagt ggaggctaag ggggta 386
 [0043] <210> 4
 [0044] <211> 426
 [0045] <212> DNA
 [0046] <213> 智人
 [0047] <400> 4
 [0048] gagttaatgt gtaatgagac ggggagaaaa caggagagcc cagaatgacc tggatgctga 60
 [0049] tcaactgaaca taccctaccc ccagtaaaac aaattcagaa aacagcttcc gcccggtcccc 120
 [0050] tcccaatgga gggctctggc aggaaaagag gtgaataaga ggcttctacc agggtaaagg 180
 [0051] ttgaaggcac ctggtcattt gatcacctta tcagttctag gcagtgatta gccaatattg 240
 [0052] agtcagcagg ggcaatagcc ctggcccttg tctcactcct gttgggggtg ggggaggggg 300
 [0053] agaggtacat tcccaggttc aaagcatttg ggtgaaatca gttaaataga tatcagaagc 360
 [0054] ttttgtatct ttcacccttt tgccccccaa gcatactcgc tgagtatgtg gaacattcct 420
 [0055] gaggt 426
 [0056] <210> 5
 [0057] <211> 260
 [0058] <212> DNA
 [0059] <213> 智人
 [0060] <400> 5
 [0061] tgttttgttt tggtagaccta actggtcaaa tgacctatta agaatatttc atagaacgaa 60
 [0062] tgttccgatg ctctaattct tctagacaag gttcatattt gtatgggtta cttattctct 120
 [0063] ctttgttgac taagtcaata atcagaatca gcaggtttgc agtcagattg gcagggataa 180
 [0064] gcagcctagc tcaggagaag tgagtataaa agccccagc tgggagcagc catcacagaa 240
 [0065] gtccactcat tcttggcagg 260
 [0066] <210> 6
 [0067] <211> 267
 [0068] <212> DNA
 [0069] <213> 智人
 [0070] <400> 6
 [0071] aggggggccc ctggggctga cagggactgg aagctctgag ctggccagag ggatgttgca 60
 [0072] atctgccag ggtcttgtct atgtgtcct tttcacaacc atccccctac tgccaggctg 120
 [0073] acacgtggtt gcgggggcac aaggccagcc aacctagagt ctgaggctag gcggaggaca 180
 [0074] ccctccccac cagctgccag ggtcactggc ggtcaaaggc agctgggtggg gaaggcattg 240
 [0075] gactccagcc ttgggggacg gatgtag 267
 [0076] <210> 7
 [0077] <211> 313
 [0078] <212> DNA
 [0079] <213> 智人
 [0080] <400> 7
 [0081] tacaggcctg ggtcccggc ttagaggacc tctgagagct ccggggcccc ttctgggtcg 60
 [0082] tggttgcctc atcgtggtcg ggtgggtctc caggttctcc caggctcagt cccgcaggcg 120
 [0083] ccaaactctgc gcaggagagc actagcaacc gatgacgtat tgaggccac acctctggga 180

[0084] ttggctgtcc tgcttcgaca gccttgaaag tgggtaagct ggggtggggg ctctgggaga 240
 [0085] ggtcagtgtc gagtaaggca attcccagca gcttgagccc caccaggtca ctccagtatt 300
 [0086] cctccccatt ctt 313
 [0087] <210> 8
 [0088] <211> 513
 [0089] <212> DNA
 [0090] <213> 智人
 [0091] <400> 8
 [0092] cccgaacgaa taaacccctt ccttaactca gcgtctgagg aattttgtct gcggctcctc 60
 [0093] ctgctacatt ctgagtgggg aaagggacta aggtggtctg aggacccac agagtcagga 120
 [0094] agattgagag gtgagagtgc tgaacgggga ggggctttgg ggctaaggga agtgcccggg 180
 [0095] accccacctg accccaacgc tcacgggaca ggggcagagg agaaaaacgt ggggtggacag 240
 [0096] agggaggcag gcggtcaggg gaaggctcag gaggaggag atcaacatca acctgcccc 300
 [0097] cccctcccc agcctgataa aggtcctgcg ggcaggacag gacctccaa ccaagccctc 360
 [0098] cagcaaggat tcaggttggg gctgagtgcc tgggaggagc accgcctac actctgcaag 420
 [0099] aaactcaaaa agggagatga ggggatcgtg ggaggagggt agggaggag gagggtgcca 480
 [0100] ctgatccct gaaccctgc ctctgcctcc aga 513
 [0101] <210> 9
 [0102] <211> 306
 [0103] <212> DNA
 [0104] <213> 智人
 [0105] <400> 9
 [0106] gatgagtgc ggaaccccg accccaccg ggagacctgc aagcctgcag acactccct 60
 [0107] cccgccccca ctgaaccctt gaccctgcc ctgcagcccc cgcagcttgc tgtttgcca 120
 [0108] ctctatttgc ccagccccag ggacagagct gatccttgaa ctcttaagtt ccacattgcc 180
 [0109] aggaccagtg agcagcaaca gggccggggc tgggcttata agcctcccag ccagaccct 240
 [0110] ggctgcagac ataaataggc cctgcaagag ctggctgctt agagactgcg agaaggaggt 300
 [0111] gcgtcc 306
 [0112] <210> 10
 [0113] <211> 406
 [0114] <212> DNA
 [0115] <213> 智人
 [0116] <400> 10
 [0117] ttctatcatt atcttcaatc agaaactgat gtgtggggag gtgatgtatc ataactcatc 60
 [0118] cagggtcagg cagctggatt tgaacctgcc tgacccttag atttgaggtt ttctggctcc 120
 [0119] agaatttct ctgaagtgaaggcatgagg ccgaccactc cctgatctgg taaacagaga 180
 [0120] tgtcagcctg gtttctagt ttagggagtt tcctggagtg atggtacagg gtacatttct 240
 [0121] gccctgcac ccaagtccag agactgggtt ctaggtccag cttttcttct aactccctga 300
 [0122] gagatgacag cctctgggca aagtcctct gtgctcttca gtctcttcat ctgtgagatg 360
 [0123] gtggcatggg gagaggctgg agtgatgtca cagttcctct cagcct 406
 [0124] <210> 11
 [0125] <211> 504

[0126]	<212> DNA
[0127]	<213> 智人
[0128]	<400> 11
[0129]	acaaaagctg cagcaaaatt gccaaaagta ggaactactg ggggtggggg tcctgtctcc 60
[0130]	cctgctcagt caccacctcc cctccctaac tctcattctg gtcatacca cgtgctccca 120
[0131]	gaagaaacgt tctgagcagg ggctgggatg agactgcctc ccctcccagg acccactcct 180
[0132]	ccctatgacc aggetgggtga ccctccctct aggggtgccag tgccattcac tgagcagatg 240
[0133]	tttggcaggt gtctgttatg tgccagacct agcaggggac agagtcctcc cgatacagat 300
[0134]	ggaccagtat gtttggacat aaattgtgaa aggagttgct aatctttctg tgcaaaatcc 360
[0135]	actcttgccg tcaccgcca cactcctaca catgtcaggg catccagggc caggacttgg 420
[0136]	taacctgtt caggagcagt cgctctggag actcccaaga cgagggaag aaatgggtgg 480
[0137]	aaacaggggc ctacactgtg ggcc 504
[0138]	<210> 12
[0139]	<211> 431
[0140]	<212> DNA
[0141]	<213> 智人
[0142]	<400> 12
[0143]	gtgaggccac ggtcttcccg ccaggttgac tcgagcctcc tgccagagcc actggccccg 60
[0144]	gaggccaccc tagaccgcag ctggcgcccg ctggcacgag tgcagggtaa ctgagccagg 120
[0145]	gccgctggcg catttggcct ggccgaggcc accccgcgcg gccgctccac tgtgcccag 180
[0146]	gctgtcctgg aggtgaggcc ggcccacagg gacctgccc gtgcccgggc tccggtgagt 240
[0147]	cagggcgcgt tatgcaagtg ccccggcgc ctccttctg gtctttcacc ccgcgcggtt 300
[0148]	acgaaagcgc gacccctcc ccccggcgt ataaagcagc gggcgggccg cggcgcgctc 360
[0149]	gcctccctcg ctccacgcg gcccggaactc ggcgccagc cttgcgcgcg gttccctcc 420
[0150]	cggtggtgag t 431
[0151]	<210> 13
[0152]	<211> 448
[0153]	<212> DNA
[0154]	<213> 智人
[0155]	<400> 13
[0156]	aaatacctaa actagtcaca ctgttttgat tcaattggct actgaagtta tagaatgttg 60
[0157]	tttactcttc tctccttgt ctactccca gccacaaaa caaccgacct tagctgtttt 120
[0158]	gaaaataaat gaaaattcca acatgggttt gaaataaaat tgcatcataa acaatcggtta 180
[0159]	ggtgtttttc aaagtgttt cagggaagtg ccacggagta agcaggcgac caccgaggct 240
[0160]	gctaaaatat ttctgtcct gaccagggtt gcgtttctgg agaataatta acagggaggg 300
[0161]	ttttaacgct tttaaagatg ttgaaactaa agaacaaata ttgaccagag ggcaccacaa 360
[0162]	cgctcctgaa agagagtaaa atacatcctt tataaaatga aaaactactt ggatgaatta 420
[0163]	ttccaaaatt cctgcacaag tggacctc 448
[0164]	<210> 14
[0165]	<211> 335
[0166]	<212> DNA
[0167]	<213> 智人

[0168] <400> 14
 [0169] ctgagctcat ctgggctgca gggctggcgg gacagcagcg tggactcagt ctcctagggg 60
 [0170] tttcccaact ctcccgcggt cttgctgcat ctggacaccc tgcctcaggc cctcatctcc 120
 [0171] actggtcagc aggtgacctt tgcccagcgc cctgggtcct cagtgcctgc tgccctggag 180
 [0172] atgatataaa acaggtcaga accctcctgc ctgtctgctc agttcatccc tagaggcagc 240
 [0173] tgctccaggt aatgccctct ggggagggga aagaggaggg gaggaggatg aagaggggca 300
 [0174] agaggagctc cctgcccage ccagccagca agcct 335
 [0175] <210> 15
 [0176] <211> 431
 [0177] <212> DNA
 [0178] <213> 智人
 [0179] <400> 15
 [0180] agaagggtca gcggcccttc ctggaccacc gactccccgc agaactcctc tgtgccctct 60
 [0181] cctcaccaga ccttgttctt cccagttgct cccacagcca gggggcagtg agggctgctc 120
 [0182] ttccccagc cccactgagg aaccaggaa ggtgaacgag agaatcagtc ctggtggggg 180
 [0183] ctggggaggg ccccagacat gagaccagct cctccccag gggatgttat cagtgggtcc 240
 [0184] agagggcaaa atagggagcc tgggtggaggg aggggcaaag gcctcgggct ctgagcggcc 300
 [0185] ttggcccttc tccaccaacc cctgccctac actaaggggg aggcagcggg gggcacacag 360
 [0186] ggtgggggcg ggtggggggc tgctgggtga gcagcactcg cctgcctgga ttgaaacca 420
 [0187] gagatggagg t 431
 [0188] <210> 16
 [0189] <211> 559
 [0190] <212> DNA
 [0191] <213> 智人
 [0192] <400> 16
 [0193] gtagctgatg ggaagagcag actgccttcc agccaggcct ggtcctgtga gtcagggacg 60
 [0194] tccatcttag tgggcatgaa aggcctgtgt gatctcgagg gagacatcg cctctcaagc 120
 [0195] ctctccttat ctgtgcaaca ggcagactta atgattggtg aggcaatgag gctgatagct 180
 [0196] cagcattagc tacagccacc cctcctggcc aaccacacag ggatcaaacc aggggtcagt 240
 [0197] ccagaggtea gtagcaggag cagacaactc agatccagcc agggacaggc aggtcacacg 300
 [0198] gacatgtgcc tcacgtatgc ttcaaggggc cctcccccg gcagaactga aggacagctc 360
 [0199] ctgttgccat aggaggagc tgggtgagat actaggagga acttccggca tgatgatgtg 420
 [0200] tgatgaacaa gggcctctgg ccaacagtc tgaatcaggg ctgcccagcc cagcctggtg 480
 [0201] ggaagggeat ggagcatggg ggctcatgta ctaaacctca cctggacaca aggtgaaaca 540
 [0202] gcccaccccc agaggacca 559
 [0203] <210> 17
 [0204] <211> 370
 [0205] <212> DNA
 [0206] <213> 智人
 [0207] <400> 17
 [0208] gcttgaaca atgtctggca cataggaaaa gtgatcacta aatgttagcc acgtcttact 60
 [0209] cctgcaaggc tcacctccct ggaaccatc ggtcccaacc ctgctcctga atcaggcaca 120

[0210]	gtccagcttg cagcgggagc aaaggtcagt actcagtgcc cctgtccctt ccccaggcca	180
[0211]	gaggggagga ggagactgag tcacgaatga cacctcagcc gcagtttgac ctccaggact	240
[0212]	tacagtcccta gcagccggtg ccactagcat gtgagaggtc cagaggcgct tctgtctcac	300
[0213]	ccgccccgct gggtgcaccc atgctgggag cgcctgcacc atttgagcat gtccgagagc	360
[0214]	atccaccaga	370
[0215]	<210> 18	
[0216]	<211> 431	
[0217]	<212> DNA	
[0218]	<213> 智人	
[0219]	<400> 18	
[0220]	ctgggcagga gcagctggct tgagcagaat cttgggacct gaggtctca ggggacctcc	60
[0221]	cattggggga tggagggcaa tgggtggtgt gcccaggagg tcttctactt agatgtctat	120
[0222]	tggatctcta aatgaggtg catgcataat cacacacaaa catccactga gaaggtgaca	180
[0223]	caccacgtca gcatgggtcc ctctgccgga ccacaccact cctagtgact atgaggtgac	240
[0224]	atccaggcac gttgcactat tggctcctgt cggtagtgac agtgcctgac aacagtgac	300
[0225]	tacatttatt tgtaaaaatg aacgccatca gagtagacca caattgtact aactctaatt	360
[0226]	tgctttgtgt tcattttttc agtttccaga agtggcttaa tgtttcctag ggtcaaaggc	420
[0227]	agtcaaata c	431
[0228]	<210> 19	
[0229]	<211> 481	
[0230]	<212> DNA	
[0231]	<213> 智人	
[0232]	<400> 19	
[0233]	gaaggggga gagaccact gaaatcctat ctcccagcct cacctctgct gtctctcca	60
[0234]	cgcttctgt ctccagagcc ccgagttcag cataagcaga aagcggcctg ttccctctct	120
[0235]	aggagagga gggttcggt ctggaggtct ggctcgtctt tatctgcga ttctcccagc	180
[0236]	ctctggctt cagacctcag cgaggcggcg gctgccggcc ggctctctc ttctgcctg	240
[0237]	cagacctggc ctgctcttc tttctcttc ctccctccct gcctgccctg cggtttcaa	300
[0238]	gtagattaga aataacagtg tccacatgg aagcctctac ttcttctgg gtcaacttg	360
[0239]	atgacgagc tccagaaaac ctttgcaatg ctgtgtggaa tttttaaatc ggtgagctcg	420
[0240]	tgctcttgcc ctatttattt gtccagcgta catttctgaa cattgtgaac gtcgaatgg	480
[0241]	c	481
[0242]	<210> 20	
[0243]	<211> 345	
[0244]	<212> DNA	
[0245]	<213> 智人	
[0246]	<400> 20	
[0247]	ggaaaacagg gagacagttt cctgtttgag atgttgggag atgcttcgag tagtatattt	60
[0248]	actggaaata gacattcaac ttgatgtcc ctttttggaa atgtgcctgc gtccagggt	120
[0249]	gggttggggc cccaatgaac tttggctctg acacagctgt tgccacactc agtggaaactg	180
[0250]	aatctatgtt tgtcttcccc ggcaccttc accccaactc tccccccac aacatacatc	240
[0251]	ccatgccagc ctggggaccc tcaaaggtgg cttcatcatt aggtttgtgg ctgggtccca	300

[0252] ctgaagtaag tcttggcact cagagggata ggaattgaat gaaga 345
[0253] <210> 21
[0254] <211> 386
[0255] <212> DNA
[0256] <213> 智人
[0257] <400> 21
[0258] ggaggttgca gtaagccaag attgtgccac tgcactccaa cctgggtgac agagccagac 60
[0259] tctgtctcaa gaaaataaag agaaaaagaa ctagattcag gctgtatgtg ggcaccatct 120
[0260] acagacatca gacacacaca tttaggagta ataatgatgc aatattgcc aatgtttctc 180
[0261] agcaaccatg tgcaactgtt gcatgtactg tttatttcta actcaggagg atctctctaa 240
[0262] ccacacattg caagaaaata gactttcagt gtttctggca aaacaaagag tttttttgtt 300
[0263] ggcatttatg ctgaaaggga agagttaaaa tgtaatttg tcttttttct tacctccaag 360
[0264] ttactcaaa tcctctcttg aagcag 386
[0265] <210> 22
[0266] <211> 72
[0267] <212> DNA
[0268] <213> 人工序列
[0269] <220>
[0270] <223> SerpEnh
[0271] <400> 22
[0272] gggggaggct gctggtgaat attaaccaag gtcaccccag ttatcggagg agcaaacagg 60
[0273] ggctaagtcc ac 72
[0274] <210> 23
[0275] <211> 218
[0276] <212> DNA
[0277] <213> 人工序列
[0278] <220>
[0279] <223> 3xSerpEnh
[0280] <400> 23
[0281] gggggaggct gctggtgaat attaaccaag gtcaccccag ttatcggagg agcaaacagg 60
[0282] ggctaagtcc accgggggag gctgctggtg aatattaacc aaggtcaccc cagttatcgg 120
[0283] aggagcaaac aggggctaag tccaccgggg gaggtgctg gtgaatatta accaaggtca 180
[0284] cccagttat cggaggagca aacaggggct aagtccac 218
[0285] <210> 24
[0286] <211> 100
[0287] <212> DNA
[0288] <213> 人工序列
[0289] <220>
[0290] <223> TTRe
[0291] <400> 24
[0292] cactgggagg atgttgagta agatggaaaa ctactgatga cccttgaga gacagagtat 60
[0293] taggacatgt ttgaacaggg gccgggcgat cagcaggtag 100

[0294]	<210> 25
[0295]	<211> 1389
[0296]	<212> DNA
[0297]	<213> 人工序列
[0298]	<220>
[0299]	<223> co-FIX-R338L
[0300]	<400> 25
[0301]	atgcagcgcg tgaacatgat catggccgag agccccggcc tgatcaccat ctgcctgctg 60
[0302]	ggctacctgc tgagcgccga gtgcaccgtg ttcttgacc acgagaacgc caacaagatc 120
[0303]	ctgaaccgcc ccaagcgcta caacagcggc aagctggagg agttcgtgca gggcaacctg 180
[0304]	gagcgcgagt gcatggagga gaagtgcagc ttcgaggagg cccgcgaggt gttcgagaac 240
[0305]	accgagcgca ccaccgagtt ctggaagcag tacgtggacg gcgaccagtg cgagagcaac 300
[0306]	ccctgcctga acggcggcag ctgcaaggac gacatcaaca gctacgagt ctggtgcccc 360
[0307]	ttcggcttcg agggcaagaa ctgcgagctg gacgtgacct gcaacatcaa gaacggccgc 420
[0308]	tgcgagcagt tctgcaagaa cagcgccgac aacaaggtgg tgtgcagctg caccgagggc 480
[0309]	taccgcctgg ccgagaacca gaagagctgc gagcccccg tgcccttccc ctgcggccgc 540
[0310]	gtgagcgtga gccagaccag caagctgacc cgcgccgagg ccgtgttccc cgacgtggac 600
[0311]	tacgtgaaca gcaccgaggc cgagaccatc ctggacaaca taccacagag caccacagagc 660
[0312]	ttcaacgact taccgccgt ggtggcgccg gaggacgcca agccccgcca gttcccctgg 720
[0313]	caggtgggtgc tgaacggcaa ggtggacgcc ttctgcggcg gcagcatcgt gaacgagaag 780
[0314]	tggatcgtga ccgccgcca ctgcgtggag accggcgtga agatcacct ggtggccggc 840
[0315]	gagcacaaca tcgaggagac cgagcacacc gagcagaagc gcaacgtgat ccgcatcatc 900
[0316]	ccccaccaca actacaacgc cgccatcaac aagtacaacc acgacatcgc cctgctggag 960
[0317]	ctggacgagc ccctggtgct gaacagctac gtgaccccca tctgcatcgc cgacaaggag 1020
[0318]	tacaccaaca tcttctgaa gttcggcagc ggctacgtga gcggctgggg ccgcgtgttc 1080
[0319]	cacaagggcc gcagcgccct ggtgctgcag tacctgcgcg tgcccctggt ggaccgcgcc 1140
[0320]	acctgcctgc tgagcaccaa gttcaccatc tacaacaaca tgttctgcgc cggcttccac 1200
[0321]	gaggcgggcc gcgacagctg ccaggcgac agcggcggcc cccacgtgac cgaggtggag 1260
[0322]	ggcaccagct tctgaccgg catcatcagc tggggcgagg agtgcgccat gaagggcaag 1320
[0323]	tacggcatct acaccaaggt gagccgctac gtgaactgga tcaaggagaa gaccaagctg 1380
[0324]	acctaataga 1389
[0325]	<210> 26
[0326]	<211> 4377
[0327]	<212> DNA
[0328]	<213> 人工序列
[0329]	<220>
[0330]	<223> co-FVIIIIdeltaB
[0331]	<400> 26
[0332]	atgcagatcg agctgtccac ctgctttttt ctgtgcctgc tgcggttctg cttcagcgcc 60
[0333]	accggcggt actacctggg cgccgtggag ctgtcctggg actacatgca gagcgacctg 120
[0334]	ggcgagctgc ccgtggacgc ccggttcccc cccagagtgc ccaagagctt ccccttcaac 180
[0335]	accagcgtgg tgtacaagaa aacctgttc gtggagtcca ccgaccacct gttcaatatc 240

[0336]	gccaagccca ggccccctg gatgggcctg ctgggccccca ccatccaggc cgaggtgtac	300
[0337]	gacaccgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg	360
[0338]	ggcgtgagct actggaaggc cagcgagggc gccgagtacg acgaccagac cagccagcgg	420
[0339]	gagaaagaag atgacaaggt gttccctggc ggcagccaca cctacgtgtg gcaggtgctg	480
[0340]	aaagaaaacg gccccatggc ctccgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac	540
[0341]	gtggacctgg tgaaggacct gaacagcggc ctgatcggcg ctctgctcgt ctgccgggag	600
[0342]	ggcagcctgg ccaaagagaa aaccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg	660
[0343]	ttcgacgagg gcaagagctg gcacagcgag acaaagaaca gcctgatgca ggaccgggac	720
[0344]	gccgcctctg ccagagcctg gccaagatg cacaccgtga acggctacgt gaacagaagc	780
[0345]	ctgcccggcc tgattggctg ccaccggaag agcgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc	840
[0346]	accacaccgg aggtgcacag catctttctg gaagggcaca cttttctggt ccggaaccac	900
[0347]	cggcaggcca gcctggaaat cagccctatc accttctga ccgccagac actgctgatg	960
[0348]	gacctgggccc agtttctgct gttttgccac atcagctctc accagcacga cggcatggaa	1020
[0349]	gcctacgtga aggtggactc ttgccccgag gaacccagc tgcggatgaa gaacaacgag	1080
[0350]	gaagccgagg actacgacga cgacctgacc gacagcgaga tggacgtggt gcggttcgac	1140
[0351]	gacgacaaca gccccagctt catccagatc agaagcgtgg ccaagaagca cccaagacc	1200
[0352]	tgggtgcact atatcgccgc cgaggaagag gactgggact acgccccctt ggtgctggcc	1260
[0353]	cccgacgaca gaagctacaa gagccagtac ctgaacaatg gccccagcg gatcgccgg	1320
[0354]	aagtacaaga aagtgcggtt catggcctac accgacgaga cattcaagac ccgggaggcc	1380
[0355]	atccagcacg agagcggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaagtggg cgacacactg	1440
[0356]	ctgatcatct tcaagaacca ggctagccgg ccctacaaca tctaccccca cggcatcacc	1500
[0357]	gacgtgcggc ccctgtacag caggcggctg cccaaggcg tgaagcacct gaaggacttc	1560
[0358]	cccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggacggcccc	1620
[0359]	accaagagcg accccagatg cctgacccgg tactacagca gcttcgtgaa catggaacgg	1680
[0360]	gacctggcct ccgggctgat cggacctctg ctgatctgct acaaagaaag cgtggaccag	1740
[0361]	cggggcaacc agatcatgag cgacaagcgg aacgtgatcc tgttcagcgt gttcgtatgag	1800
[0362]	aaccggtcct ggtatctgac cgagaacatc cagcggtttc tgcccaaccc tgccggcgtg	1860
[0363]	cagctggaag atcccagatt ccaggccagc aacatcatgc actccatcaa tggctacgtg	1920
[0364]	ttcgactctc tgcagctctc cgtgtgtctg cagcaggtgg cctactggta catectgagc	1980
[0365]	atcggcgcgc agaccgactt cctgagcgtg ttcttcagcg gctacacctt caagcacaag	2040
[0366]	atggtgtacg aggacacct gacctgttc cttttcagcg gcgagacagt gttcatgagc	2100
[0367]	atggaaaacc ccggcctgtg gattctgggc tgccacaaca gcgacttccg gaaccggggc	2160
[0368]	atgaccgccc tgctgaaggt gtccagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacagggac	2220
[0369]	agctacgagg atatcagcgc ctacctgtg tccaagaaca acgccatcga accccggagc	2280
[0370]	ttcagccaga accccccctg gctgacgcgt caccagcggg agatcacccg gacaacctg	2340
[0371]	cagtccgacc aggaagagat cgattacgac gacacatca gcgtggagat gaagaaagag	2400
[0372]	gatttcgata tctacgacga ggacgagaac cagagcccca gaagcttcca gaagaaaacc	2460
[0373]	cggcactact tcattgccgc cgtggagagg ctgtgggact acggcatgag ttctagcccc	2520
[0374]	cacgtgctgc ggaaccgggc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa agtgggtgttc	2580
[0375]	caggaattca cagacggcag cttcaccag cctctgtata gaggcgagct gaacgagcac	2640
[0376]	ctggggctgc tggggcccta catcagggcc gaagtggagg acaacatcat ggtgaccttc	2700
[0377]	cggaatcagg ccagcagacc ctactccttc tacagcagcc tgatcagcta cgaagaggac	2760

[0378]	cagcggcagg gcgccgaacc ccggaagaac ttcgtgaagc ccaacgaaac caagacctac	2820
[0379]	ttctggaaag tgcagcacca catggccccc accaaggacg agttcgactg caaggcctgg	2880
[0380]	gcctacttca gcgacgtgga tctggaaaag gacgtgcact ctggactgat tggcccactc	2940
[0381]	ctggtctgcc aactaacac cctcaacccc gccacggcc gccaggtgac cgtgcaggaa	3000
[0382]	ttcgccctgt tcttcacat cttcgacgag acaaagtcct ggtacttcac cgagaatatg	3060
[0383]	gaacggaact gcagagcccc ctgcaacatc cagatggaag atcctacctt caaagagaac	3120
[0384]	taccggttcc acgcatcaa cggctacatc atggacaccc tgcctggcct ggtgatggcc	3180
[0385]	caggaccaga gaatccggtg gtatctgtg tccatgggca gcaacgagaa tatccacagc	3240
[0386]	atccacttca gcggccacgt gttcacctg cggaagaaag aagagtacaa gatggccctg	3300
[0387]	tacaacctgt accccggcgt gttcgagaca gtggagatgc tgcccagcaa ggccggcatc	3360
[0388]	tggcgggtgg agtgtctgat cggcgagcac ctgcacgtg gcatgagcac cctgtttctg	3420
[0389]	gtgtacagca acaagtcca gacccactg ggcatggcct ctggccacat ccgggacttc	3480
[0390]	cagatcaccg cctccggcca gtacggccag tgggccccca agctggccag actgcactac	3540
[0391]	agcggcagca tcaacgcctg gtccacaaa gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg	3600
[0392]	ctggccccta tgatcatcca cggcattaag acccaggcgc ccaggcagaa gttcagcagc	3660
[0393]	ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac	3720
[0394]	cggggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca atgtggacag cagcggcatc	3780
[0395]	aagcacaaca tcttcaaccc ccccatcatt gcccggtaca tccggctgca cccacccac	3840
[0396]	tacagcatta gatccacact gagaatgga ctgatgggct gcgacctgaa ctctgcagc	3900
[0397]	atgcctctgg gcatggaaag caaggccatc agcgacgcc agatcacagc cagcagctac	3960
[0398]	ttaccaaca tgttcgccac ctggctcccc tccaaggcca ggctgcacct gcagggccgg	4020
[0399]	tccaacgcct ggcgccctca ggtcaacaac cccaaagaat ggctgcaggt ggactttcag	4080
[0400]	aaaaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc caggcgctga aaagcctgct gaccagcatg	4140
[0401]	tacgtgaaag agtttctgat cagcagctct caggatggcc accagtggac cctgttcttt	4200
[0402]	cagaacggca aggtgaaagt gttccagggc aaccaggact ctttcacccc cgtggtgaac	4260
[0403]	tccctggacc cccccctgct gacccgtac ctgagaatcc acccccagtc ttgggtgcac	4320
[0404]	cagatcgccc tcaggatgga agtcctggga tgtgaggccc aggatctgta ctgatga	4377
[0405]	<210> 27	
[0406]	<211> 202	
[0407]	<212> DNA	
[0408]	<213> 人工序列	
[0409]	<220>	
[0410]	<223> TTRm	
[0411]	<400> 27	
[0412]	gtctgtctgc acatttcgta gagcgagtgt tccgatactc taatctccct aggcaaggtt	60
[0413]	catatttgtg taggttactt attctccttt tgttgactaa gtcaataatc agaatcagca	120
[0414]	ggtttggagt cagcttggca gggatcagca gcctgggttg gaaggagggg gtataaaagc	180
[0415]	cccttcacca ggagaagccg tc	202
[0416]	<210> 28	
[0417]	<211> 317	
[0418]	<212> DNA	
[0419]	<213> 人工序列	

[0420]	<220>
[0421]	<223> TTRe-TTRm
[0422]	<400> 28
[0423]	cactgggagg atgttgagta agatggaaaa ctactgatga cccttgacaga gacagagtat 60
[0424]	taggacatgt ttgaacaggg gccgggcgat cagcaggtag ctctagagga tccccgtctg 120
[0425]	tctgcacatt tcgtagagcg agtggtccga tactctaate tccctaggca aggttcatat 180
[0426]	ttgtgtaggt tacttattct cttttgttg actaagtcaa taatcagaat cagcaggttt 240
[0427]	ggagtcagct tggcagggat cagcagcctg ggttggaagg aggggggtata aaagcccctt 300
[0428]	caccaggaga agccgtc 317
[0429]	<210> 29
[0430]	<211> 92
[0431]	<212> DNA
[0432]	<213> 人工序列
[0433]	<220>
[0434]	<223> MVM内含子
[0435]	<400> 29
[0436]	aagaggtaag ggtttaaggg atggttggtt ggtgggtat taatgtttaa ttacctggag 60
[0437]	cacctgcctg aaatcacttt ttttcaggtt gg 92
[0438]	<210> 30
[0439]	<211> 295
[0440]	<212> DNA
[0441]	<213> 人工序列
[0442]	<220>
[0443]	<223> BGHpolyA
[0444]	<400> 30
[0445]	gatctgagcc gaattcctgc agccccgggg atcagcctcg actgtgcctt ctagtgtcca 60
[0446]	gccatctgtt gtttgccct ccccggtgcc ttccttgacc ctggaagggt ccaactccac 120
[0447]	tgtcctttcc taataaaatg aggaaattgc atcgattgt ctgagtaggt gtcattctat 180
[0448]	tctgggggt ggggtgggc aggacagca ggggaggat tgggaagaca atagcaggca 240
[0449]	tgctgggat gcggtggct ctatggctt tgaggcgga agaaccagct gggga 295
[0450]	<210> 31
[0451]	<211> 6228
[0452]	<212> DNA
[0453]	<213> 人工序列
[0454]	<220>
[0455]	<223> pAAVsc-TTRe-TTRm-MVM-co-FIX-R338L-BGHPA
[0456]	<400> 31
[0457]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
[0458]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcgtaat attgttcttg atattaccag 120
[0459]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
[0460]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga 240
[0461]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctg tctaaaatcc ctttaatcgg 300

[0462]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatacg tgctcgtcaa	360
[0463]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[0464]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcttttcgct ttcttccctt	480
[0465]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[0466]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[0467]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt	660
[0468]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[0469]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[0470]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[0471]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[0472]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctgctcact gagccgccc	960
[0473]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcaagtgcg gagcgagcgc	1020
[0474]	gcagagaggg agtgaattc acgcgtggat ctgaattcaa ttcacgcgtg gtacggccgc	1080
[0475]	ggtaccact gggaggatgt tgagtaagat ggaaaactac tgatgacct tgcagagaca	1140
[0476]	gagtattagg acatgttga acagggccg ggcatcagc aggtagctct agaggatccc	1200
[0477]	cgtctgtctg cacatttctg agagcgagt ttccgatact ctaatctccc taggcaaggt	1260
[0478]	tcataattgt gtaggttact tattctcctt ttgttgacta agtcaataat cagaatcagc	1320
[0479]	aggtttggag tcagctggc agggatcagc agcctgggtt ggaaggagg ggtataaaag	1380
[0480]	ccccttcacc aggagaagcc gtcacacaga tccacaagct cctggctaga aagaggtaag	1440
[0481]	ggtttaaggg atggttggtt ggtggggtat taatgtttaa ttacctggag cacctgctg	1500
[0482]	aatcacttt ttttcaggtt gggctagccc accatgcagc gcgtgaacat gatcatggcc	1560
[0483]	gagagccccg gcctgatcac catctgcctg ctgggctacc tgctgagcgc cgagtgcacc	1620
[0484]	gtgttcctgg accacagaa cgccaacaag atcctgaacc gcccgaagcg ctacaacagc	1680
[0485]	ggcaagctgg aggagtctg gcagggcaac ctggagcgcg agtgcattga ggagaagtgc	1740
[0486]	agcttcgagg agggccgca ggtgttcgag aacaccgagc gcaccaccga gttctggaag	1800
[0487]	cagtacgtgg acggcgacca gtgcgagagc aaccctgcc tgaacggcgg cagctgcaag	1860
[0488]	gacgacatca acagctacga gtgctgggtc cccttcggct tcgagggcaa gaactgcgag	1920
[0489]	ctggacgtga cctgcaacat caagaacggc cgctgcgagc agttctgcaa gaacagcgcc	1980
[0490]	gacaacaagg tgggtgtcag ctgcaccgag ggctaccgcc tggccgagaa ccagaagagc	2040
[0491]	tgcgagcccc cggtgccctt cccctgcggc cgcgtgagcg tgagccagac cagcaagctg	2100
[0492]	accgcgcgcg aggcctgtt ccccgactg gactacgtga acagcaccga ggccgagacc	2160
[0493]	atcctggaca acatcaccca gagcaccag agcttcaacg acttcaccg cgtggtgggc	2220
[0494]	ggcgaggacg ccaagcccgg ccagttcccc tggcaggtg tgctgaacgg caaggtggac	2280
[0495]	gccttctcgc gcggcagcat cgtgaacgag aagtggatcg tgaccgcgc ccaactgcgtg	2340
[0496]	gagaccggcg tgaagatcac cgtggtggcc ggcgagcaca acatcgagga gaccgagcac	2400
[0497]	accgagcaga agcgcaacgt gatccgcatc atccccacc acaactacaa cgccgccatc	2460
[0498]	aacaagtaca accacgacat cgccctgctg gagctggagc agccctggt gctgaacagc	2520
[0499]	tacgtgacct ccactgcat cgccgacaag gactacacca acatcttctt gaagttcggc	2580
[0500]	agcggtacg tgagcggtg gggccgcgtg ttccacaagg gccgcagcgc cctggtgctg	2640
[0501]	cagtacctgc gcgtgcccct ggtggaccgc gccacctgcc tgctgagcac caagttcacc	2700
[0502]	atctacaaca acatgttctg cgccggcttc cacgaggcgc gccgcgacag ctgccagggc	2760
[0503]	gacagcggcg gccccacgt gaccgaggtg gagggcacca gcttctgac cgccatcatc	2820

[0504]	agctggggcg	aggagtgcgc	catgaagggc	aagtacggca	tctacaccaa	ggtgagccgc	2880
[0505]	tacgtgaact	ggatcaagga	gaagaccaag	ctgacctaat	gaaagatgga	tttccaaggt	2940
[0506]	taattcattg	gaattgaaaa	ttaacagccc	ccccccccc	ccccctgcag	atctgagccg	3000
[0507]	aattcctgca	gcccggggga	tcagcctcga	ctgtgccttc	tagttgccag	ccatctgttg	3060
[0508]	tttggccctc	ccccgtgcct	tccttgacct	tggagaggtg	cactcccact	gtcctttcct	3120
[0509]	aataaaatga	ggaaattgca	tcgcattgtc	tgagtaggtg	tcattctatt	ctgggggggtg	3180
[0510]	gggtggggca	ggacagcaag	ggggaggatt	gggaagacaa	tagcaggcat	gctggggatg	3240
[0511]	cgggtgggctc	tatggcttct	gaggcggaag	gaaccagctg	gggaccggtg	gatctcgata	3300
[0512]	gcaggcatgc	tggggagaga	tcgatctgag	gaacccttag	tgatggagtt	ggccactccc	3360
[0513]	tctctgcgcg	ctcgctcgct	cactgaggcc	gcccgggcaa	agcccgggcg	tcggggcgacc	3420
[0514]	tttggctgcc	cgccctcagt	gagcgagcga	gcgcgcagag	agggagtggc	caaccccccc	3480
[0515]	ccccccccc	ccggcgatt	ctcttgittg	ctccagactc	tcaggcaatg	acctgatagc	3540
[0516]	ctttgtagag	acctctcaaa	aatagctacc	ctctccggca	tgaattttatc	agctagaacg	3600
[0517]	gttgaatatc	atattgatgg	tgatttgact	gtctccggcc	tttctcacc	gtttgaatct	3660
[0518]	ttacctacac	attactcagg	cattgcattt	aaaatatatg	agggttctaa	aaatttttat	3720
[0519]	ccttgcggtg	aaataaaggc	ttctcccga	aaagtattac	agggtcataa	tgtttttggt	3780
[0520]	acaaccgatt	tagctttatg	ctctgagget	ttattgctta	attttgctaa	ttctttgcct	3840
[0521]	tgctgtatg	atttattgga	tgttggaatc	gcctgatgcg	gtattttctc	cttacgcac	3900
[0522]	tgtgcggtat	ttcacaccgc	atatggtgca	ctctcagtac	aatctgctct	gatgccgcat	3960
[0523]	agttatatgg	tgcactctca	gtacaatctg	ctctgatgcc	gcatagttaa	gccagccccg	4020
[0524]	acaccgccca	acacagccag	ccccgacacc	cgccaacacc	cgtgacgcg	ccctgacggg	4080
[0525]	cttgcctgct	cccggcatcc	gcttacagac	aagctgtgac	cgtctccggg	agctgcatgt	4140
[0526]	gtcagagggt	ttcacctgca	tcaccgaaac	gcgcgagacg	aaagggcctc	gtgatacgcc	4200
[0527]	tatttttata	ggttaatgtc	atgataataa	tggtttctta	gacgtcaggt	ggcacttttc	4260
[0528]	ggggaaatgt	gcgcggaacc	cctatttggt	tatttttcta	aatacattca	aatatgtatc	4320
[0529]	cgtcatgag	acaataaccc	tgataaatgc	tcaataatat	tgaaaaagga	agagtatgag	4380
[0530]	tattcaacat	ttcgtgtcg	cccttatcc	cttttttcg	gcattttgcc	ttcctgtttt	4440
[0531]	tgctcaccca	gaaacgctgg	tgaaagtaaa	agatgctgaa	gatcagttgg	gtgcacgagt	4500
[0532]	gggttacatc	gaactggatc	tcaacagcgg	taagatcctt	gagagttttc	gccccgaaga	4560
[0533]	acgttttcca	atgatgagca	cttttaaagt	tctgctatgt	ggcgcggtat	tatcccgat	4620
[0534]	tgacgccggg	caagagcaac	tcggtcgccg	catacactat	tctcagaatg	acttggttga	4680
[0535]	gtactcacca	gtcacagaaa	agcatcttac	ggatggcatg	acagtaagag	aattatgcag	4740
[0536]	tgctgccata	accatgagtg	ataacactgc	ggccaactta	cttctgacaa	cgatcggagg	4800
[0537]	accgaaggag	ctaaccgctt	ttttgcacaa	catgggggat	catgtaactc	gccttgatcg	4860
[0538]	ttgggaaccg	gagctgaatg	aagccatacc	aaacgacgag	cgtgacacca	cgatgcctgt	4920
[0539]	agcaatggca	acaacgttgc	gcaaaactatt	aactggcgaa	ctacttactc	tagcttccc	4980
[0540]	gcaacaatta	atagactgga	tggaggcgga	taaagttgca	ggaccacttc	tgcgctcggc	5040
[0541]	ccttccgget	ggctggttta	ttgctgataa	atctggagcc	ggtgagcgtg	ggtctcgcg	5100
[0542]	tatcattgca	gactggggc	cagatggtaa	gcctcccgt	atcgtagtta	tctacacgac	5160
[0543]	ggggagtcag	gcaactatgg	atgaacgaaa	tagacagatc	gctgagatag	gtgcctcact	5220
[0544]	gattaagcat	tggtaaactgt	cagaccaagt	ttactcatat	atactttaga	ttgatttaaa	5280
[0545]	acttcatttt	taattttaaaa	ggatctaggt	gaagatcctt	tttgataatc	tcatgaccaa	5340

[0546] aatcccttaa cgtgagtttt cgttcactg agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg 5400
 [0547] atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt aatctgctgc ttgcaaaca aaaaaccacc 5460
 [0548] gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca agagctacca actctttttc cgaaggtaac 5520
 [0549] tggcttcagc agagcgcaga taccaaatac tgtccttcta gtgtagccgt agttaggcca 5580
 [0550] ccacttcaag aactctgtag caccgcctac atacctcgct ctgctaatac tgttaccagt 5640
 [0551] ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct taccgggttg gactcaagac gatagttacc 5700
 [0552] ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg gggttcgtgc acacagccca gcttgagcg 5760
 [0553] aacgacctac accgaactga gataacctaca gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttcc 5820
 [0554] cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt aagcggcagg gtcggaacag gagagcgcac 5880
 [0555] gagggagctt ccagggggaa acgcctggta tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct 5940
 [0556] ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc 6000
 [0557] cagcaacgcg gcctttttac ggttcttgge cttttgctgg cttttgctc acatgttctt 6060
 [0558] tcctgcgtta tccctgatt ctgtggataa ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac 6120
 [0559] cgctcgccgc agccgaacga ccgagcgcag cgagtcagt agcgaggaag cggaagagcg 6180
 [0560] cccaatacgc aaaccgcctc tccccgcgcg ttggccgatt cattaatg 6228
 [0561] <210> 32
 [0562] <211> 6448
 [0563] <212> DNA
 [0564] <213> 人工序列
 [0565] <220>
 [0566] <223> pAAVsc-3xSerpEnh-TTRe-TTRm-MVM-co-FIX-R338L-BGHPA
 [0567] <400> 32
 [0568] agctggcgta atagcgaaga ggccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
 [0569] aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag 120
 [0570] caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtat gttattacta atcaaagaag 180
 [0571] tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgggt gcctcactga 240
 [0572] ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctg tctaaaatcc ctttaacggt 300
 [0573] cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
 [0574] agcaaccata gtacgcgcc ttagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc 420
 [0575] gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcttttcgt tcttccctt 480
 [0576] cttttctgcg caggttcgcc ggctttccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttag 540
 [0577] ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
 [0578] cagtagtggt gccatgcgcc ttagtagcgg tttttcgccc tttagcgtt gagtccacgt 660
 [0579] tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
 [0580] cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
 [0581] aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840
 [0582] atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca 900
 [0583] tgctagtttt acgattaccg ttcacgcgcc tgcgcgctc ctcgctcact gaggcgcgcc 960
 [0584] gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcagtgagc gagcgagcgc 1020
 [0585] gcagagaggg agtgaattc acgcgtgat ctgaattcaa ttcacgcgtg gtacggccgc 1080
 [0586] gggggggagg ctgctggtga atattaacca aggtcacccc agttatcgga ggagcaaaca 1140
 [0587] ggggctaagt ccaccggggg aggtgctggt tgaatattaa ccaaggtcac ccagttatc 1200

[0588]	ggaggagcaa acaggggcta agtccaccgg gggaggctgc tggatgaatat taaccaaggt	1260
[0589]	cacccagtt atcggaggag caaacaggg ctaagtccac ggtaccact gggaggatgt	1320
[0590]	tgagtaagat ggaaaactac tgatgacct tgcagagaca gattattagg acatgtttga	1380
[0591]	acaggggccc ggcatcagc aggtagctct agaggatccc cgtctgtctg cacatttcgt	1440
[0592]	agagcagtg ttccgatact ctaatctccc taggcaaggt tcatatttgt gtaggttact	1500
[0593]	tattctcctt ttgttgacta agtcaataat cagaatcagc aggtttggag tcagcttggc	1560
[0594]	agggatcagc agcctgggtt ggaaggagg ggtataaaag ccccttcacc aggagaagcc	1620
[0595]	gtcacacaga tccacaagct cctggctaga aagaggttaag ggtttaagg atggtttgtt	1680
[0596]	ggtgggttat taatgttta ttacctggag cacctgcctg aaatcacttt ttttcaggtt	1740
[0597]	gggctagccc accatgcagc gcgtgaacat gatcatggcc gagagcccc gcctgatcac	1800
[0598]	catctgcctg ctgggctacc tgctgagcgc cgagtgcacc gtgttcctgg accacgagaa	1860
[0599]	cgccaacaag atcctgaacc gcccgaagc ctacaacagc ggcaagctgg aggagtctgt	1920
[0600]	gcagggcaac ctggagcgc agtgcatgga ggagaagtgc agcttcgagg agggccgcga	1980
[0601]	ggtgttcgag aacaccgagc gcaccaccga gttctggaag cagtacgtgg acggcgacca	2040
[0602]	gtgcgagagc aacccctgcc tgaacggcg cagctgcaag gacgacatca acagctacga	2100
[0603]	gtgtgtgtgc cccttcggt tgcagggcaa gaactgcgag ctggacgtga cctgcaacat	2160
[0604]	caagaacggc cgctgcgagc agttctgcaa gaacagcgc gacaacaagg tgggtgtcag	2220
[0605]	ctgcaccgag ggctaccgcc tggccgagaa ccagaagagc tgcgagcccc ccgtgccctt	2280
[0606]	cccctgcggc cgcgtgagcg tgagccagac cagcaagctg acccgcgccg aggccgtgtt	2340
[0607]	ccccgacgtg gactacgtga acagcaccga ggccgagacc atcctggaca acatcaccca	2400
[0608]	gagcaccag agcttcaacg acttcaccg cgtggtgggc ggcgaggac ccaagccccg	2460
[0609]	ccagttcccc tggcaggtgg tgctgaacgg caaggtggac gccttctgcg gcggcagcat	2520
[0610]	cgtgaacgag aagtggatcg tgaccgccgc ccactgcgtg gagaccggcg tgaagatcac	2580
[0611]	cgtggtggcc ggagagcaca acatcgagga gaccgagcac accgagcaga agcgcaacgt	2640
[0612]	gatccgcac atccccacc acaactacaa cgccgccatc aacaagtaca accacgacat	2700
[0613]	cgccctgctg gagctggacg agcccctggt gctgaacagc tacgtgacct ccatctgcat	2760
[0614]	cgccgacaag gattacacca acatcttct gaagttcggc agcggtacg tgagcggctg	2820
[0615]	ggcccgctg ttccacaagg gccgcagcgc cctggtgctg cagtacctgc gcgtgcccc	2880
[0616]	ggtggaccgc gccacctgcc tgctgagcac caagttcacc atctacaaca acatgttctg	2940
[0617]	cgccgcttc cacgaggcg gccgcagac ctgccaggc gacagcggc gccccacgt	3000
[0618]	gaccgagtg gagggacca gtttctgac cggcatcatc agctggggcg aggagtgcgc	3060
[0619]	catgaaggc aagtacgca tctacacaa ggtgagccgc tacgtgaact ggatcaagga	3120
[0620]	gaagaccaag ctgacctaat gaaagatgga tttccaaggt taattcattg gaattgaaaa	3180
[0621]	ttaacagccc ccccccccc cccctgcag atctgagccg aattctctga gcccgggga	3240
[0622]	tcagcctcga ctgtgcctt tagttgccag ccatctgtt tttgcccc cccctgcct	3300
[0623]	tccttgacct tggaaggtgc cactccact gtccttctt aataaaatga ggaaattgca	3360
[0624]	tcgcattgtc tgagtaggtg tcttctatt ctggggggtg ggttggggca ggacagcaag	3420
[0625]	ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggtg cgggtgggtc tatggcttct	3480
[0626]	gaggcgaaa gaaccagtg gggaccgtg gatctcgata gcaggcatgc tggggagaga	3540
[0627]	tcgatctgag gaaccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgc ctcgctcgt	3600
[0628]	cactgaggcc gcccgggcaa agccgggcg tcgggcgacc tttggtgcc cggcctcagt	3660
[0629]	gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caaccccc cccccccc cccggcgatt	3720

[0630]	ctcttgtttg	ctccagactc	tcaggcaatg	acctgatagc	ctttgtagag	acctctcaaa	3780
[0631]	aatagctacc	ctctccggca	tgaatttatc	agctagaacg	gttgaatatc	atattgatgg	3840
[0632]	tgatttgact	gtctccggcc	tttctcacc	gtttgaatct	ttacctacac	attactcagg	3900
[0633]	cattgcattt	aaaatatatg	agggttctaa	aaatTTTTat	ccttgcggtg	aaataaaggc	3960
[0634]	ttctcccgca	aaagtattac	agggtcataa	tgtttttgg	acaaccgatt	tagctttatg	4020
[0635]	ctctgaggct	ttattgctta	atTTTgctaa	ttctttgcct	tgctgtatg	atttattgga	4080
[0636]	tgttggaatc	gcctgatg	gtattttctc	cttacgcac	tggtcggtat	ttcacaccgc	4140
[0637]	atatggtgca	ctctcagtag	aatctgctct	gatgccgcat	agttatatgg	tgactctca	4200
[0638]	gtacaatctg	ctctgatgcc	gcatagttaa	gccagccccg	acaccgccca	acacagccag	4260
[0639]	ccccgacacc	cgccaacacc	cgctgacg	ccctgacggg	cttgctgct	ccggcgatcc	4320
[0640]	gcttacagac	aagctgtgac	cgtctccggg	agctgcatgt	gtcagagggt	ttcacctgca	4380
[0641]	tcaccgaaac	gcgcgagacg	aaaggcctc	gtgatacgcc	tatttttata	ggttaatgtc	4440
[0642]	atgataataa	tggtttctta	gacgtcaggt	ggcacttttc	ggggaaatgt	gcgcggaacc	4500
[0643]	cctatttggt	tatttttcta	aatacattca	aatatgtatc	cgctcatgag	acaataacc	4560
[0644]	tgataaatgc	tcaataatat	tgaaaaagga	agagtatgag	tattcaacat	ttcgtgtcg	4620
[0645]	cccttattcc	cttttttg	gcattttgcc	ttctgtttt	tgtcaccca	gaaacgtgg	4680
[0646]	tgaagtaaa	agatgctgaa	gatcagttgg	gtgcacgagt	gggttacatc	gaactggatc	4740
[0647]	tcaacagcgg	taagatcctt	gagagttttc	gccccgaaga	acgttttcca	atgatgagca	4800
[0648]	cttttaaagt	tctgctatgt	ggcgcgggtat	tatcccgtat	tgacgccggg	caagagcaac	4860
[0649]	tcggtcgccg	catacactat	tctcagaatg	acttggttga	gtactacca	gtcacagaaa	4920
[0650]	agcatcttac	ggatggcatg	acagtaagag	aattatgcag	tgctgccata	accatgagt	4980
[0651]	ataacactgc	ggccaactta	cttctgacaa	cgatcggagg	accgaaggag	ctaaccgctt	5040
[0652]	ttttgcacaa	catgggggat	catgtaactc	gccttgatcg	ttgggaaccg	gagctgaatg	5100
[0653]	aagccatacc	aaacgacgag	cgtgacacca	cgatgcctgt	agcaatggca	acaacgttgc	5160
[0654]	gcaaactatt	aactggcgaa	ctacttactc	tagcttcccg	gcaacaatta	atagactgga	5220
[0655]	tggaggcgga	taaagtgc	ggaccacttc	tgcgtcggc	ccttccggct	ggctggttta	5280
[0656]	ttgctgataa	atctggagcc	ggtgagcgtg	ggtctcggg	tatcattgca	gactggggc	5340
[0657]	cagatggtaa	gccctcccgt	atcgtagtta	tctacacgac	ggggagtcag	gcaactatgg	5400
[0658]	atgaacgaaa	tagacagatc	gctgagatag	gtgcctcact	gattaagcat	tggttaactgt	5460
[0659]	cagaccaagt	ttactcatat	atactttaga	ttgatttaaa	acttcatttt	taatttaaaa	5520
[0660]	ggatctaggt	gaagatcctt	tttgataatc	tcatgaccaa	aatcccttaa	cgtgagtttt	5580
[0661]	cgttccactg	agcgtcagac	cccgtagaaa	agatcaaagg	atcttcttga	gatccttttt	5640
[0662]	ttctgcgcgt	aatctgctgc	ttgcaacaa	aaaaaccacc	gctaccagcg	gtggtttggt	5700
[0663]	tgccggatca	agagctacca	actctttttc	cgaaggtaac	tggttcagc	agagcgcaga	5760
[0664]	taccaataac	tgtccttcta	gtgtagccgt	agttaggcca	ccacttcaag	aactctgtag	5820
[0665]	caccgcctac	atacctcgct	ctgctaattc	tgttaccagt	ggctgctgcc	agtggcgata	5880
[0666]	agtcgtgtct	taccgggttg	gactcaagac	gatagttacc	ggataaggcg	cagcggtcgg	5940
[0667]	gctgaacggg	gggttcgtgc	acacagccca	gcttgagc	aacgacctac	accgaactga	6000
[0668]	gatactaca	gcgtgagcta	tgagaaagcg	ccacgcttc	cgaagggaga	aaggcggaca	6060
[0669]	ggtatccggt	aagcggcagg	gtcggaaacg	gagagcgcac	gaggagctt	ccagggggaa	6120
[0670]	acgcctggta	tctttatagt	cctgtcgggt	ttcgccacct	ctgacttgag	cgctgatttt	6180
[0671]	tgtgatgctc	gtcagggggg	cggagcctat	ggaaaaacgc	cagcaacgcg	gcctttttac	6240

[0672] ggttcctggc cttttgctgg ccttttgctc acatgttctt tcctgcgtta tcccctgatt 6300
 [0673] ctgtggataa ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc agccgaacga 6360
 [0674] ccgagcgcag cgagtcagtg agcgaggaag cggaagagcg cccaatacgc aaaccgcctc 6420
 [0675] tccccgcgcg ttggccgatt cattaatg 6448
 [0676] <210> 33
 [0677] <211> 6566
 [0678] <212> DNA
 [0679] <213> 人工序列
 [0680] <220>
 [0681] <223> AAVsc-HS-CRE1-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
 [0682] <400> 33
 [0683] agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
 [0684] aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag 120
 [0685] caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
 [0686] tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgggtg gcctcactga 240
 [0687] ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttccctg tctaaaatcc ctttaatcgg 300
 [0688] cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
 [0689] agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc 420
 [0690] gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcctttcgtt ttcttccctt 480
 [0691] cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttttag 540
 [0692] ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
 [0693] cacgtagtgg gccatcgcgc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt 660
 [0694] tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
 [0695] cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
 [0696] aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840
 [0697] atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca 900
 [0698] tgctagtttt acgattaccg ttcatcgcgc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgccc 960
 [0699] gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtgcgccggc ctcagtgagc gagcgagcgc 1020
 [0700] gcagagaggg agtggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc 1080
 [0701] ggtgggaaat tacagttaa taccatggta atgaataaaa ggtacaaatc gtttaaacctc 1140
 [0702] ttatgtaaaa ttgataaga tgttttacac aactttaata cattgacaag gtcttgtgga 1200
 [0703] gaaaacagtt ccagatggta aatatacaca agggatttag tcaaacaatt ttttggaag 1260
 [0704] aatattatga attttgtaat cggttggcag ccaatgaaat acaaagatga gtctagttaa 1320
 [0705] taatctacaa ttattggta aagaagtata ttagtgctaa tttccctccg ttgtctctag 1380
 [0706] cttttctctt ctgtcaaccc cacacgcctt tggcacaagg taccactgg gaggatgttg 1440
 [0707] agtaagatgg aaaactactg atgacccttg cagagacaga gtattaggac atgtttgaac 1500
 [0708] aggggccggg cgatcagcag gtagctctag aggatccccg tctgtctgca catttcgtag 1560
 [0709] agcagtggtt ccgatactct aatctcccta ggcaagggtc atatttgtgt aggttactta 1620
 [0710] ttctcctttt gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttgagtc agcttggcag 1680
 [0711] ggatcagcag cctgggttg aaggagggg tataaaagcc cttcaccag gagaagccgt 1740
 [0712] cacacagatc cacaagctcc tggctagaaa gaggtaaggg tttaagggtt ggttggttg 1800
 [0713] tggggtatta atgtttaatt acctggagca cctgcctgaa atcacttttt tttaggttg 1860

[0714]	gctagcccac catgcagcgc gtgaacatga tcatggccga gagccccggc ctgatcacca	1920
[0715]	tctgcctgct gggctacctg ctgagcgcg agtgcaccgt gttcctggac cagagaacg	1980
[0716]	ccaacaagat cctgaaccgc cccaagcgt acaacagcgg caagctggag gagttcgtgc	2040
[0717]	agggaacct ggagcgcgag tgcattggagg agaagtgcag cttcgaggag gcccgcgagg	2100
[0718]	tgttcgagaa caccgagcgc accaccgagt tctggaagca gtacgtggac ggcgaccagt	2160
[0719]	gcgagagcaa cccctgcctg aacggcggca gctgcaagga cgacatcaac agctacgagt	2220
[0720]	gctggtgccc cttcggttc gagggcaaga actgcgagct ggacgtgacc tgcaacatca	2280
[0721]	agaacggccg ctgcgagcag ttctgcaaga acagcgcga caacaagtg gtgtgcagct	2340
[0722]	gcaccgagg ctaccgcctg gccgagaacc agaagagctg cgagccccg gtgcccttc	2400
[0723]	cctgcggccg cgtgagcgtg agccagacca gcaagctgac ccgcgccgag gccgtgttc	2460
[0724]	ccgacgtgga ctacgtgaac agcaccgagg ccgagaccat cctggacaac atcaccaga	2520
[0725]	gcaccagag cttcaacgac ttaccccg tggtggcgagg cgaggacgc aagcccgcc	2580
[0726]	agttccctg gcaggtgtg ctgaacggca aggtggacgc cttctgcgc ggcagcatc	2640
[0727]	tgaacgagaa gtggatcgtg accgccccc actgcgtgga gaccggcgtg aagatcacg	2700
[0728]	tggtggccg cgagcacaac atcgaggaga ccgagcacac cgagcagaag cgcaacgtg	2760
[0729]	tccgcatcat cccccaccac aactacaac cgccatcaa caagtacaac cagcatc	2820
[0730]	ccctgctgga gctggacgag cccctggtg tgaacagcta cgtgacccc atctgcatc	2880
[0731]	ccgacaagga gtacaccaac atcttctga agttcggcag cggctacgtg agcggctgg	2940
[0732]	gccgcgtgtt ccacaagggc cgcagcgcg tggtgctgca gtacctgcgc gtgcccttg	3000
[0733]	tggaccgcgc cacctgcctg ctgagacca agttaccat ctacaacaac atgttctgc	3060
[0734]	ccgcttcca cgaggcggc cgcgacagct gccaggcgga cagcgcggc cccacgtg	3120
[0735]	ccgaggtgga gggcaccagc ttctgaccg gcatcatcag ctggggcgag gaggcgcca	3180
[0736]	tgaaggcaa gtacggcatc tacaccaagg tgagccgcta cgtgaactgg atcaaggaga	3240
[0737]	agaccaagct gacctaataa aagatggatt tccaaggta attcattgga attgaaaatt	3300
[0738]	aacagcccc cccccccc cctgcagat ctgagccga ttctgcagc ccgggggatc	3360
[0739]	agcctcgact gtgccttcta gttgccagc atctgttgt tgccctccc ccgtgccttc	3420
[0740]	cttgacctg gaaggtgcca ctccactgt ctttctcta taaaatgagg aaattgcatc	3480
[0741]	gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtgg gtggggcagg acagcaagg	3540
[0742]	ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgc gtgggctcta tggcttctg	3600
[0743]	ggcgaaaga accagctggg gaccgtgga tctcgatagc aggcattgtg gggagagatc	3660
[0744]	gatctgagga acccctagt atggagtgt ccactccctc tctgcgcgt cgctcgtca	3720
[0745]	ctgaggccgc ccgggcaaag cccggcgctc gggcgacct tggtcgccc gcctcagtga	3780
[0746]	gcgagcgagc gcgagagag ggagtggcca accccccc cccccccc cggcgattct	3840
[0747]	cttgtttgc ccagactctc aggcaatgac ctgatagcct ttgtagagac ctctcaaaa	3900
[0748]	tagctacct ctccggcatg aatttatcag ctagaacgt tgaatatcat attgatgtg	3960
[0749]	attgactgt ctccggcctt tctaccctg ttgaattctt acctacacat tactcaggca	4020
[0750]	ttgcattta aatatatgag ggttctaaaa atttttatcc ttgcgttgaa ataaaggctt	4080
[0751]	ctcccgcaa agtattacag ggtcataatg tttttgtac aaccgattta gctttatgt	4140
[0752]	ctgaggcttt attgcttaatt tttgctaatt ctttgcctg cctgtatgat ttattggatg	4200
[0753]	ttggaatgc ctgatgcgtt attttctct tacgcatctg tgcggtattt cacaccgat	4260
[0754]	atggtgcaact ctcatgacaa tctgctctga tgccgcatag ttatatggtg cactctcagt	4320
[0755]	acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acagccagc	4380

[0756]	ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgctcc cggcattccgc	4440
[0757]	ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc	4500
[0758]	accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgcta tttttatagg ttaatgtcat	4560
[0759]	gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc	4620
[0760]	tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg	4680
[0761]	ataaatgctc aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc	4740
[0762]	cttattccct tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctgggtg	4800
[0763]	aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga actggatctc	4860
[0764]	aacagcggta agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact	4920
[0765]	tttaaagtgc tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc	4980
[0766]	ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag	5040
[0767]	catcttacgg atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat	5100
[0768]	aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt	5160
[0769]	ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa	5220
[0770]	gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgcgc	5280
[0771]	aaactattaa ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat agactggatg	5340
[0772]	gaggcggata aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt	5400
[0773]	gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggta tcattgcagc actggggcca	5460
[0774]	gatggtaagc cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat	5520
[0775]	gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca	5580
[0776]	gaccaagttt actcatatat acttttagatt gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaaagg	5640
[0777]	atctaggtga agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg	5700
[0778]	ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt	5760
[0779]	ctgcgcgtaa tctgtctctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg	5820
[0780]	ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aaggttaactg gcttcagcag agcgcagata	5880
[0781]	ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca	5940
[0782]	ccgcctacat acctcgtctt gctaactcctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag	6000
[0783]	tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc	6060
[0784]	tgaacggggg gtctgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga	6120
[0785]	tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagaaaa ggcggacagg	6180
[0786]	tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac	6240
[0787]	gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg	6300
[0788]	tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg	6360
[0789]	ttcctggcct tttgttgccc ttttgtcac atgttctttc ctgcgttatc ccttgattct	6420
[0790]	gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctcgccgcag ccgaacgacc	6480
[0791]	gagcgacgag agtcagtgag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacgcaa accgcctctc	6540
[0792]	cccgcgcgtt ggccgattca ttaatg	6566
[0793]	<210>	34
[0794]	<211>	6577
[0795]	<212>	DNA
[0796]	<213>	人工序列
[0797]	<220>	

[0798] <223> AAVsc-HS-CRE2-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
 [0799] <400> 34
 [0800] agctggcgta atagcgaaga ggcgcgacc gatcgccctt cccaacagtt ggcgagcctg 60
 [0801] aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag 120
 [0802] caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
 [0803] tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga 240
 [0804] ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaatcgg 300
 [0805] cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
 [0806] agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc 420
 [0807] gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgtt ttcttccctt 480
 [0808] cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag 540
 [0809] ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
 [0810] cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt 660
 [0811] tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
 [0812] cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
 [0813] aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840
 [0814] atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca 900
 [0815] tgctagtttt acgattaccg ttcacgccc tgcgcgctcg ctgcgtcact gaggccgccc 960
 [0816] gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccgcc ctacgtgagc gagcgagcgc 1020
 [0817] gcagagaggg agtgggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc 1080
 [0818] ggttttttct tttctaaatg atcagtacac ttattcttct taaagaaaat acttttctta 1140
 [0819] actactctct atttttaaac ttctcccaca aagatgagaa aacattttaa aatcattggg 1200
 [0820] gctatttttc tgtttaccga gtaaagagaa tctctaaacc atatttataa ctcttactct 1260
 [0821] aaatatattgc atttaccctc atgccagagc ccgttgatga ctgactaaac agagtttcaa 1320
 [0822] agtttgaaga acaggaaatt tagaaatgac taacaattat gtaggtttat ttctctcagt 1380
 [0823] atagaatgtt catatagaat taatgccaga ggttttcaga gaaaaatgcg gtaccactg 1440
 [0824] ggaggatgtt gagtaagatg gaaaactact gatgaccctt gcagagacag agtattagga 1500
 [0825] catgtttgaa caggggccgg gcgatcagca ggtagctcta gaggatcccc gtctgtctgc 1560
 [0826] acatttcgta gacgagtggt tccgatactc taatctccct aggcaaggtt catatttggtg 1620
 [0827] taggttactt attctccttt tgttgactaa gtcaataatc agaatcagca ggtttggagt 1680
 [0828] cagcttgcca gggatcagca gcctgggttg gaaggagggg gtataaaagc cccttcacca 1740
 [0829] ggagaagccg tcacacagat ccacaagctc ctggctagaa agaggtaagg gtttaaggga 1800
 [0830] tggttggttg gtgggggtatt aatgtttaat tacctggagc acctgcctga aatcactttt 1860
 [0831] tttcaggttg ggctagccca ccatgcagcg cgtgaacatg atcatggccg agagccccgg 1920
 [0832] cctgatcacc atctgcctgc tgggtacct gctgagcgcc gagtgcaccg tgttcttgga 1980
 [0833] ccacgagaac gccacaaga tcctgaaccg cccaagcgc tacaacagcg gcaagctgga 2040
 [0834] ggagttcgtg cagggcaacc tggagcgcga gtgcatggag gagaagtga gcttcgagga 2100
 [0835] ggcccgag gtgttcgaga acaccgagc caccaccgag ttctggaagc agtacgtgga 2160
 [0836] cggcgaccag tgcgagagca acccctgcct gaacggcggc agctgcaagg acgacatcaa 2220
 [0837] cagctacgag tgctgggtgc ctttcggctt cgagggaag aactgcgagc tggacgtgac 2280
 [0838] ctgcaacatc aagaacggcc gctgcgagca gttctgcaag aacagcgccg acaacaaggt 2340
 [0839] ggtgtgcagc tgcaccgagg gctaccgcct ggccgagaac cagaagagct gcgagcccg 2400

[0840]	cgtgcccttc ccctgcggcc gcgtgagcgt gagccagacc agcaagctga cccgcgccga	2460
[0841]	ggccgtgttc cccgacgtgg actacgtgaa cagcaccgag gccgagacca tcttgacaa	2520
[0842]	catcaccag agcaccaga gcttcaacga cttacccgc gtggtggcg gcgaggacgc	2580
[0843]	caagcccggc cagttccctt ggcaggtggt gctgaacggc aaggtggacg ctttctgcgg	2640
[0844]	cggcagcatc gtgaacgaga agtggatcgt gaccgccgcc cactgcgtgg agaccggcgt	2700
[0845]	gaagatcacc gtggtggccg gcgagcaca catcgaggag accgagcaca ccgagcagaa	2760
[0846]	gcgcaacgtg atccgcatca tccccacca caactacaac gccgccatca acaagtacaa	2820
[0847]	ccacgacatc gccctgctgg agctggacga gccctggtg ctgaacagct acgtgacccc	2880
[0848]	catctgcatc gccgacaagg agtacaccaa catcttcttg aagttcggca gcggctacgt	2940
[0849]	gagcggctgg ggccgctgt tccacaaggg ccgcagcgcc ctggtgctgc agtacctgcg	3000
[0850]	cgtgcccctg gtggaccgcg ccacctgcct gctgagcacc aagttcacca tctacaacaa	3060
[0851]	catgttctgc gccggcttcc acgaggcgcg ccgcgacagc tgccaggcg acagcggcg	3120
[0852]	ccccacgtg accgaggtgg agggcaccag cttctgacc ggcacatca gctggggcga	3180
[0853]	ggagtgcgcc atgaaggga agtacggcat ctacaccaag gtgagccgct acgtgaactg	3240
[0854]	gatcaaggag aagaccaagc tgacctaatg aaagatggat ttccaaggtt aattcattgg	3300
[0855]	aattgaaaat taacagcccc ccccccccc cccctgcaga tctgagccga attcctgcag	3360
[0856]	ccgggggat cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgccctcc	3420
[0857]	ccctgcctt ccttgaccct ggaagtgcc actcccactg tcttttcta ataaaatgag	3480
[0858]	gaaattgcat cgcattgtct gagtagtgt cattctattc tgggggtgg ggtggggcag	3540
[0859]	gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct	3600
[0860]	atggcttctg aggcgaaag aaccagctgg ggaccggtg atctcgatag caggcatgct	3660
[0861]	ggggagagat cgatctgagg aaccctagt gatggagtg gccactccct ctctgcgcgc	3720
[0862]	tcgtctgctc actgaggccg cccgggcaa gcccgggcgt cgggcgacct ttggtcgccc	3780
[0863]	ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc aaaaaaaaa ccccccccc	3840
[0864]	ccggcgattc tcttgtttgc tccagactct caggcaatga cctgatagcc tttgtagaga	3900
[0865]	cctctcaaaa atagctaccc tctccggcat gaatttatca gctagaacgg ttgaatatca	3960
[0866]	tattgatggt gatttgactg tctccggcct ttctacccg tttgaatctt tacctacaca	4020
[0867]	ttactcaggc attgcattta aaatatatga gggttctaaa aatttttatc cttgcgttga	4080
[0868]	aataaaggct tctcccgcaa agtattaca gggtcataat gtttttgta caaccgattt	4140
[0869]	agctttatgc tctgaggett tattgcttaa ttttgctaat tctttgcctt gcctgtatga	4200
[0870]	tttattggat gttggaatcg cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct gtgcggtatt	4260
[0871]	tcacaccgca tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gttatatggt	4320
[0872]	gcactctcag tacaatctgc tctgatccg catagttaag ccagccccga caccgcgcaa	4380
[0873]	cacagccagc cccgacaccc gccaacaccc gctgacgcgc cctgacgggc ttgtctgctc	4440
[0874]	ccggcatccg cttacagaca agctgtgacc gtctccggga gctgcatgtg tcagaggttt	4500
[0875]	tcaccgtcat caccgaaacg cgcgagacga aagggcctcg tgatacgctt atttttatag	4560
[0876]	gttaatgtca tgataataat ggtttcttag acgtcagggt gcacttttcg gggaaatgtg	4620
[0877]	cgcggaaccc ctatttgttt atttttctaa atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga	4680
[0878]	caataaccct gataaatgct caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt	4740
[0879]	tccgtgtcgc cttattccc ttttttcggt cattttgcct tctgttttt gctcaccag	4800
[0880]	aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg	4860
[0881]	aactggatct caacagcggg aagatccttg agagttttcg cccgaagaa cgttttccaa	4920

[0882]	tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc	4980
[0883]	aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttag tactcaccag	5040
[0884]	tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa	5100
[0885]	ccatgagtga taacactgcg gccaaactac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc	5160
[0886]	taaccgcttt ttgcacaac atgggggcatc atgtaactcg ctttgatcgt tgggaaccgg	5220
[0887]	agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa	5280
[0888]	caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa	5340
[0889]	tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg	5400
[0890]	gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggc atcattgcag	5460
[0891]	cactggggcc agatggtaag ccctcccgtat tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg	5520
[0892]	caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt	5580
[0893]	ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcattttt	5640
[0894]	aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaa atcccttaac	5700
[0895]	gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag	5760
[0896]	atcctttttt tctgcgcgta atctgtcgtc tgcaaaaaaaa aaaaccaccg ctaccagcgg	5820
[0897]	tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca	5880
[0898]	gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga	5940
[0899]	actctgtagc accgcctaca tacctcgtc tgctaatacct gttaccagtg gctcgtgcca	6000
[0900]	gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc	6060
[0901]	agcggtcggg ctgaacgggg gggtcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca	6120
[0902]	ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa	6180
[0903]	aggcggacag gtatccggtat agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc	6240
[0904]	cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc	6300
[0905]	gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg	6360
[0906]	cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat	6420
[0907]	cccctgattc tgttgataac cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgcgcga	6480
[0908]	gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca	6540
[0909]	aaccgcctct ccccgcgctg tggccgattc attaatg	6577
[0910]	<210>	35
[0911]	<211>	6616
[0912]	<212>	DNA
[0913]	<213>	人工序列
[0914]	<220>	
[0915]	<223>	AAVsc-HS-CRE3-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[0916]	<400>	35
[0917]	agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[0918]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[0919]	caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgt gttattacta atcaaagaag	180
[0920]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgggt gcctcactga	240
[0921]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaacg	300
[0922]	cctcctgttt agctcccgtc ctgattctaa cgaggaaagc acgttatatg tgctcgtcaa	360
[0923]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420

[0924]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgc tttctccctt	480
[0925]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttttag	540
[0926]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[0927]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt	660
[0928]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[0929]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[0930]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[0931]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cgggggtacat atgattgaca	900
[0932]	tgctagtttt acgattaccg ttcacgccc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgccc	960
[0933]	gggcaaagcc cgggcgctcg gcgacctttg gtgcgccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[0934]	gcagagaggg agtgggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[0935]	gggggacact gaagccaaat gggcttcagc tctctcccag ggatctccct acctgctgcc	1140
[0936]	cattccaacc tggtctcttc cctctccaca actgaagccc aggcctcttt ggatgctgct	1200
[0937]	cacacatctt gcctccttat cttacctagc cagcgtctct gtccttggtg tctgtgcctg	1260
[0938]	ccctggctgg agaggaaggg gctatatacc tgtctgttta cccacccctt gtcaggtgac	1320
[0939]	agggactatg gatgggccc gtggggcagg gattatgtga ggataaaciaa gttggagaaa	1380
[0940]	tgggggagga gaggacaagc acatggaaga ctcagtgtga tggggtgaga ggcagggggt	1440
[0941]	acagctctta gtggaggcta agggggtagg taccactgg gaggatgttg agtaagatgg	1500
[0942]	aaaactactg atgacccttg cagagacaga gtattaggac atgtttgaac aggggcccgg	1560
[0943]	cgatcagcag gtagctctag aggatccccg tctgtctgca catttcgtag agcgagtgtt	1620
[0944]	ccgatactct aatctcccta ggcaaggttc atatttgtgt aggttactta ttctcctttt	1680
[0945]	gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttgagtc agcttggcag ggatcagcag	1740
[0946]	cctgggttgg aaggaggggg tataaaagcc ctttcaccag gagaagccgt cacacagatc	1800
[0947]	cacaagctcc tggctagaaa gaggtgaagg tttaagggat ggttggttgg tggggtatta	1860
[0948]	atgtttaatt acctggagca cctgcctgaa atcacttttt ttcaggttgg gctagccac	1920
[0949]	catgcagcgc gtgaacatga tcatggccga gagccccggc ctgatcacca tctgcctgct	1980
[0950]	gggctacctg ctgagcgccg agtgcaccgt gttcctggac cacgagaacg ccaacaagat	2040
[0951]	cctgaaccgc cccaagcgct acaacagcgg caagctggag gaggttcgtgc agggcaacct	2100
[0952]	ggagcgcgag tgcattggagg agaagtgcag cttcgaggag gccgcgagg tgttcagaaa	2160
[0953]	caccgagcgc accaccgagt tctggaagca gtacgtggac ggcgaccagt gcgagagcaa	2220
[0954]	cccctgcctg aacggcggca gctgcaagga cgacatcaac agctacgagt gctggtgcc	2280
[0955]	cttcggcttc gagggcaaga actgcgagct ggacgtgacc tgcaacatca agaacggccg	2340
[0956]	ctgcgagcag ttctgcaaga acagcgccga caacaagggt gtgtgcagct gcaccgagg	2400
[0957]	ctaccgcctg gccgagaacc agaagagctg cgagccccgc gtgcccttcc cctgcggccg	2460
[0958]	cgtgagcgtg agccagacca gcaagctgac ccgcgccgag gccgtgttcc ccgacgtgga	2520
[0959]	ctacgtgaac agcaccgagg ccgagaccat cctggacaac atcaccaga gcaccagag	2580
[0960]	cttcaacgac ttcaccgcg tgggtggcgg cgaggacgcc aagcccgcc agttcccctg	2640
[0961]	gcaggtggtg ctgaacggca aggtggacgc cttctgcggc ggcagcatcg tgaacgagaa	2700
[0962]	gtggatcgtg accgccgcc actgcgtgga gaccggcgtg aagatcacg tgggtggccg	2760
[0963]	cgagcacaac atcgaggaga ccgagcacac cgagcagaag cgcaacgtga tccgcatcat	2820
[0964]	ccccaccac aactacaacg ccgccatcaa caagtacaac cacgacatcg ccctgctgga	2880
[0965]	gctggacgag ccctggtgc tgaacagcta cgtgaccccc atctgcatcg ccgacaagga	2940

[0966]	gtacaccaac atcttcctga agttcggcag cggctacgtg agcggctggg gccgcgtggt	3000
[0967]	ccacaagggc cgcagcgcgc tgggtgtgca gtacctgcgc gtgcccctgg tggaccgcgc	3060
[0968]	cacctgcctg ctgagcacca agttcaccat ctacaacaac atgtttctgcg ccggcttcca	3120
[0969]	cgagggcggc cgcgacagct gccagggcga cagcggcggc cccacagtga ccgaggtgga	3180
[0970]	gggcaccagc ttcctgaccg gcatcatcag ctggggcgag gagtgcgcca tgaagggcaa	3240
[0971]	gtacggcatc tacaccaagg tgagccgcta cgtgaactgg atcaaggaga agaccaagct	3300
[0972]	gacctaatga aagatggatt tccaaggta attcattgga attgaaaatt aacagccccc	3360
[0973]	ccccccccc cctgcagat ctgagccgaa ttctgcagc ccgggggagc agcctcgact	3420
[0974]	gtgccttcta gttgccagcc atctgttggt tggccctccc ccgtgccttc cttgaccctg	3480
[0975]	gaaggtgcca ctcccactgt ctttctctaa taaaatgagg aaattgcac gcattgtctg	3540
[0976]	agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg	3600
[0977]	gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggtctta tggcttctga ggcgaaaga	3660
[0978]	accagctggg gaccggtgga tctcgatagc aggcattgtg gggagagatc gatctgagga	3720
[0979]	accctagtgt atggagttgg ccactccctc tctgcgcgt cgctcgctca ctgaggccgc	3780
[0980]	ccgggcaaag cccgggcgtc gggcgacctt tggtcgccc gcctcagtga gcgagcgagc	3840
[0981]	gcgcagagag ggagtggcca accccccccc cccccccc cggcgattct cttgtttgct	3900
[0982]	ccagactctc aggcaatgac ctgatagcct ttgtagagac ctctcaaaaa tagctaccct	3960
[0983]	ctccggcatg aatttatcag ctagaacggt tgaatatcat attgatggtg atttgactgt	4020
[0984]	ctccggcctt tctcacccgt ttgaatcttt acctacacat tactcaggca ttgcatttaa	4080
[0985]	aatatatgag ggttctaaaa atttttatcc ttgcgttgaa ataaaggctt ctcccgcaa	4140
[0986]	agtattacag ggtcataatg tttttgttac aaccgattta gctttatgct ctgaggcttt	4200
[0987]	attgcttaat tttgctaatt ctttgccttg cctgtatgat ttattggatg ttggaatcgc	4260
[0988]	ctgatgcggt attttctct tacgcattctg tgcggtatct cacaccgcac atggtgcact	4320
[0989]	ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttatatggtg cactctcagt acaatctgct	4380
[0990]	ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acagccagcc ccgacaccgc	4440
[0991]	ccaacaccgc ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgtccc cggcatccgc ttacagacaa	4500
[0992]	gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcac accgaaacgc	4560
[0993]	gcgagacgaa agggcctcgt gatacgcta tttttatagg ttaatgtcat gataataatg	4620
[0994]	gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta	4680
[0995]	tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg ataaatgctc	4740
[0996]	aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct	4800
[0997]	tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg aaagtaaaag	4860
[0998]	atgtgaaga tcagttgggt gcacgagtg gttacatcga actggatctc aacagcggta	4920
[0999]	agatccttga gatttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc	4980
[1000]	tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc ggtcgccgca	5040
[1001]	tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg	5100
[1002]	atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg	5160
[1003]	ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca	5220
[1004]	tgggggatca tgtaactgc cttgatcggt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa	5280
[1005]	acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgccg aaactattaa	5340
[1006]	ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata	5400
[1007]	aagttgcagg accacttctg cgctcgcccc ttccggtggt ctggtttatt gctgataaat	5460

[1008]	ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggtg tcattgcagc actggggcca gatggttaagc	5520
[1009]	cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata	5580
[1010]	gacagatgcg tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt	5640
[1011]	actcatatat acttttagatt gattttaaac ttcatTTTTt atttaaaagg atctaggtga	5700
[1012]	agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag	5760
[1013]	cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tcctTTTTt ctgcgcgtaa	5820
[1014]	tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccgatcaag	5880
[1015]	agctaccaac tctttttccg aaggtaaactg gcttcagcag agcgcagata ccaataactg	5940
[1016]	tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat	6000
[1017]	acctcgtctt gctaatacctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta	6060
[1018]	ccgggttga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg	6120
[1019]	gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc	6180
[1020]	gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagaaaa ggcgacagc tatccgtaa	6240
[1021]	gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttc agggggaaac gcctggtatc	6300
[1022]	tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctt gacttgagcg tcgattttt tgatgctcgt	6360
[1023]	cagggggcg gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttgccct	6420
[1024]	tttctggcc ttttctcac atgttcttct ctgcgttctt ccctgattct gtggataacc	6480
[1025]	gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctgcgcgag ccgaacgacc gagcgagcg	6540
[1026]	agtcagttag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt	6600
[1027]	ggccgattca ttaatg	6616
[1028]	<210>	36
[1029]	<211>	6656
[1030]	<212>	DNA
[1031]	<213>	人工序列
[1032]	<220>	
[1033]	<223>	AAVsc-HS-CRE4-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[1034]	<400>	36
[1035]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[1036]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag	120
[1037]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[1038]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[1039]	ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttccctg tctaaaatcc ctttaactcg	300
[1040]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatacg tgctcgtcaa	360
[1041]	agcaaccata gtacgcgcc ttagcgcgcc cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[1042]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgtt ttcttccctt	480
[1043]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[1044]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[1045]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt	660
[1046]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1047]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1048]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1049]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900

[1050]	tgctagtttt acgattaccg ttcacgccc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgccc	960
[1051]	gggcaaagcc cgggcgctcg gcgacctttg gtgcgccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[1052]	gcagagaggg agtgggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[1053]	gggagttaat gtgtaatgag acggggagaa aacaggagag cccagaatga cctggatgct	1140
[1054]	gatcactgaa cataccctac cccagtaaa acaaattcag aaaacagctt ccgcccgtcc	1200
[1055]	cctcccaatg gagggctctg gcaggaagaa aggtgaataa gaggcttcta ccagggtaaa	1260
[1056]	ggttgaaggc acctggcat ttgatcacct tatcagttct aggcagtgat tagccaatat	1320
[1057]	tgagtcagca ggggcaatag ccctggccct tgtctcactc ctgttggggg tgggggaggg	1380
[1058]	ggagaggtag attcccagg tcaaagcatt tgggtgaaat cagttaaata gatatcagaa	1440
[1059]	gcttttgtat ctttcacct tttgcccccc aagcatactc gctgagtatg tggaacattc	1500
[1060]	ctgagggttg taccacttg gaggatgtg agtaagatgg aaaactactg atgacccttg	1560
[1061]	cagagacaga gtattaggac atgtttgaac aggggccggg cgatcagcag gtagctctag	1620
[1062]	aggatccccg tctgtctgca catttcgtag agcgagtgtt ccgatactct aatctcccta	1680
[1063]	ggcaagggtc atatttgtgt aggttactta ttctcctttt gttgactaag tcaataatca	1740
[1064]	gaatcagcag gtttgagtc agcttggcag ggatcagcag cctgggttg aaggaggggg	1800
[1065]	tataaaagcc ctttcaccag gagaagccgt cacacagatc cacaagctcc tggctagaaa	1860
[1066]	gagtaaggg tttaaggat ggttggttg tgggtatta atgtttaatt acctggagca	1920
[1067]	cctgcctgaa atcacttttt ttcaggttg gtagccac catgcagcgc gtgaacatga	1980
[1068]	tcatggccga gagccccggc ctgatcacca tctgcctgct gggctacctg ctgagcgccg	2040
[1069]	agtgcaccgt gttcctggac cagagaacg ccaacaagat cctgaaccgc cccaagcgt	2100
[1070]	acaacagcgg caagctggag gaggctgtgc agggcaacct ggagcgcgag tgcattgagg	2160
[1071]	agaagtgcag cttcaggag gccgcgagg tgttcagaa caccgagcgc accaccgagt	2220
[1072]	tctggaagca gtacgtggac ggcgaccagt gcgagagcaa cccctgcctg aacggcggca	2280
[1073]	gctgcaagga cgacatcaac agctacgagt gctggtgccc cttcggttc gagggcaaga	2340
[1074]	actgcgagct ggacgtgacc tgcaacatca agaacggccg ctgcgagcag ttctgcaaga	2400
[1075]	acagcgccga caacaagggt gtgtgcagct gcaccgagg ctaccgcctg gccgagaacc	2460
[1076]	agaagagctg cgagcccgcc gtgcccttc cctgcggccg cgtgagcgtg agccagacca	2520
[1077]	gcaagctgac ccgcgccgag gccgtgttc ccgacgtgga ctacgtgaac agcaccgagg	2580
[1078]	ccgagaccat cctggacaac atcaccaga gacccagag cttcaacgac ttcaccgcg	2640
[1079]	tggtggggcg cgaggacgc aagccccgcc agttcccctg gcaggtggtg ctgaacggca	2700
[1080]	aggtggacgc cttctgcggc ggcagcatcg tgaacgagaa gtggatcgtg accgccgccc	2760
[1081]	actgcgtgga gaccggcgtg aagatcacg tgggtggccg cgagcacaac atcaggaga	2820
[1082]	ccgagcacac cgagcagaag cgcaactga tccgcatcat cccccaccac aactacaacg	2880
[1083]	ccgccatcaa caagtacaac cagcatcg ccctgctgga gctggacgag cccctggtgc	2940
[1084]	tgaacagcta cgtgaccccc atctgcatcg ccgacaagga gtacaccaac atcttctga	3000
[1085]	agttcggcag cggctacgtg agcggctggg gccgcgtgtt ccacaagggc cgcagcgccc	3060
[1086]	tggtgctgca gtacctgcgc gtgcccttg tggaccgcgc cacctgcctg ctgagacca	3120
[1087]	agttcacat ctacaacaac atgttctgcg ccgcttcca cgaggcggc cgcgacagct	3180
[1088]	gccaggcgca cagcgcggc cccacgtga ccgaggtgga gggcaccagc ttctgaccg	3240
[1089]	gcatcatcag ctggggcgag gagtgcgcca tgaaggcaa gtacggcatc tacaccaagg	3300
[1090]	tgagccgcta cgtgaactgg atcaaggaga agaccaagct gacctaatga aagatggatt	3360
[1091]	tccaaggtta attcattgga attgaaaatt aacagcccc ccccccccc cctgcagat	3420

[1092]	ctgagccgaa ttcctgcagc ccgggggcatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc	3480
[1093]	atctgttggt tgccccctcc ccgtgccttc cttgacctg gaaggtgcc accccactgt	3540
[1094]	cctttcctaa taaaatgagg aaattgcac gcatgtctg agtaggtgtc attctattct	3600
[1095]	ggggggtggg gtggggcagg acagcaagg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc	3660
[1096]	tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaga accagctggg gaccggtgga	3720
[1097]	tctcgatagc aggcatgctg gggagagatc gatctgagga acccctagt atggagttgg	3780
[1098]	ccactccctc tctgcgcgt cgctcgtca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc	3840
[1099]	gggcgacctt tggctgccc gctcagtga gcgagcgc gcgcagagag ggagtggcca	3900
[1100]	acccccccc cccccccc cggcgattct cttgtttgct ccagactctc aggcaatgac	3960
[1101]	ctgatagcct ttgtagagac ctctcaaaa tagctaccct ctccggcatg aatttatcag	4020
[1102]	ctagaacggt tgaatatcat attgatgtg atttgactgt ctccggcctt tctcaccgt	4080
[1103]	ttgaatcttt acctacacat tactcaggca ttgcatttaa aatatatgag ggttctaaaa	4140
[1104]	atTTTTatcc ttgcgtgaa ataaaggctt ctcccgaag agtattacag ggtcataatg	4200
[1105]	tttttggtac aaccgattta gctttatgct ctgaggcttt attgcttaatt tttgctaatt	4260
[1106]	ctttgccttg cctgtatgat ttattggatg ttggaatcgc ctgatgcggg attttctcct	4320
[1107]	tacgcactg tgcggtatct cacaccgat atggtgcact ctacgtacaa tctgctctga	4380
[1108]	tgccgcatag ttatatggtg cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc	4440
[1109]	cagccccgac acccgccaac acagccagcc ccgacaccg ccaacaccg ctgacgcgcc	4500
[1110]	ctgacgggct tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag	4560
[1111]	ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt	4620
[1112]	gatacgcta tttttatagg ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcagggtg	4680
[1113]	cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa	4740
[1114]	tatgtatccg ctcatgagac aataacctg ataaatgctc aataatattg aaaaaggaag	4800
[1115]	agtatgagta ttcaacatct ccgtgtcgcc cttattccct tttttgcggc attttgcctt	4860
[1116]	cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt	4920
[1117]	gcacgagtg gttacatga actggatctc aacagcggtg agatccttga gagttttcgc	4980
[1118]	cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta	5040
[1119]	tcccgatttg acgcccggca agagcaactc ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac	5100
[1120]	ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa	5160
[1121]	ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg	5220
[1122]	atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc	5280
[1123]	cttgatcggt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg	5340
[1124]	atgcctgtag caatggcaac aacgttgccg aaactattaa ctggcgaaact acttactcta	5400
[1125]	gcttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg	5460
[1126]	cgctcgcccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg	5520
[1127]	tctcgcggtg tcattgcagc actggggcca gatggtgagc cctcccgtat cgtagttatc	5580
[1128]	tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt	5640
[1129]	gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat acttttagatt	5700
[1130]	gatttaaaac ttcatTTTT atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc	5760
[1131]	atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaa	5820
[1132]	atcaaaggat cttcttgaga tcctTTTTTT ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa	5880
[1133]	aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg	5940

[1134]	aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag	6000
[1135]	ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatacctg	6060
[1136]	ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga	6120
[1137]	tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc	6180
[1138]	ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc	6240
[1139]	acgcttcccg aaggggagaaa ggcgacagc tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga	6300
[1140]	gagcgacga gggagcttcc agggggaaac gcctggatc tttatagtcc tgctgggttt	6360
[1141]	cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg	6420
[1142]	aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttggcct tttgctggcc ttttgctcac	6480
[1143]	atgttctttc ctgcgttata ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga	6540
[1144]	gctgataccg ctcgccgag ccgaacgacc gagcgagcag agtcagttag cgaggaagcg	6600
[1145]	gaagagcgcc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt ggccgattca ttaatg	6656
[1146]	<210> 37	
[1147]	<211> 6490	
[1148]	<212> DNA	
[1149]	<213> 人工序列	
[1150]	<220>	
[1151]	<223> AAVsc-HS-CRE5-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA	
[1152]	<400> 37	
[1153]	agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt ggcgagcctg	60
[1154]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag	120
[1155]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[1156]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[1157]	ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcttg tctaaaatcc ctttaacgg	300
[1158]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa	360
[1159]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[1160]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgct ttcttccctt	480
[1161]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcgggg ctcccttag	540
[1162]	ggttccgatt tagtgttcta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[1163]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt	660
[1164]	tccttaatatg tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1165]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1166]	aacaaaaatt taacgcgaac ttttaacaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1167]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[1168]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgcc	960
[1169]	gggcaaagcc cggcgctcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[1170]	gcagagaggg agtggaaatc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[1171]	ggtgttttgt tttggtgacc taactggtcaaatgacctat taagaatatt tcatagaacg	1140
[1172]	aatgttccga tgctctaata tctctagaca aggttcataat ttgtatgggt tacttattct	1200
[1173]	ctctttgttg actaagtcaa taatcagaat cagcaggttt gcagtcagat tggcagggat	1260
[1174]	aagcagccta gctcaggaga agtgagtata aaagccccag gctgggagca gccatcacag	1320
[1175]	aagtccactc attcttggca ggggtaccca ctgggaggat gttgagtaag atggaaaact	1380

[1176]	actgatgacc	cttgacagaga	cagagtatta	ggacatgttt	gaacaggggc	cgggcgatca	1440
[1177]	gcaggtagct	ctagaggatc	cccgtctgtc	tgcacatttc	gtagagcgag	tgttccgata	1500
[1178]	ctctaattctc	cctaggaag	gttcataattt	gtgtagggtta	cttattctcc	ttttgttgac	1560
[1179]	taagtcaata	atcagaatca	gcaggtttgg	agtcagcttg	gcagggatca	gcagcctggg	1620
[1180]	ttggaaggag	gggtataaa	agccccttca	ccaggagaag	ccgtcacaca	gatccacaag	1680
[1181]	ctcctggcta	gaaagaggta	agggtttaag	ggatgggttg	ttggtgggt	attaatgttt	1740
[1182]	aattacctgg	agcacctgcc	tgaatcact	ttttttcagg	ttgggctagc	ccacctgca	1800
[1183]	gcgcgtgaac	atgatcatgg	ccgagagccc	cggcctgac	accatctgcc	tgtctgggcta	1860
[1184]	cctgctgagc	gccgagtga	ccgtgttcct	ggaccacgag	aacgccaaca	agatcctgaa	1920
[1185]	ccgccccaa	cgctacaaca	gcggcaagct	ggaggagttc	gtgcagggca	acctggagcg	1980
[1186]	cgagtgcattg	gaggagaagt	gcagcttcca	ggaggccgc	gaggtgttcg	agaacaccga	2040
[1187]	gcgcaccacc	gagttctgga	agcagtacgt	ggacggcgac	cagtgcgaga	gcaaccctg	2100
[1188]	cctgaaccgc	ggcagctgca	aggacgacat	caacagctac	gagtgtctgt	gccccttcgg	2160
[1189]	cttcgagggc	aagaactgcg	agctggacgt	gacctgcaac	atcaagaacg	gccgctgcga	2220
[1190]	gcagttctgc	aagaacagcg	ccgacaacaa	ggtggtgtgc	agctgcaccg	agggtaccg	2280
[1191]	cctggccgag	aaccagaaga	gctgcgagcc	cgcctgtccc	ttcccctgcg	gccgcgtgag	2340
[1192]	cgtgagccag	accagcaagc	tgaccgcgc	caggccgtg	ttcccgcagc	tggactacgt	2400
[1193]	gaacagcacc	gaggccgaga	ccatctgga	caacatcacc	cagagcacc	agagcttcaa	2460
[1194]	cgacttcacc	cgctgtgttg	gcggcgagga	cgccaagccc	ggccagtcc	cctggcaggt	2520
[1195]	ggtgtctgaac	ggcaagggtg	acgcctctg	cggcggcagc	atcgtgaacg	agaagtggat	2580
[1196]	cgtgaccgcc	gcccactgcg	tggagaccgg	cgtgaagatc	accgtggtg	ccggcgagca	2640
[1197]	caacatcgag	gagaccgagc	acaccgagca	gaagcgcaac	gtgatccgca	tcattcccca	2700
[1198]	ccacaactac	aacgcccca	tcaacaagta	caaccacgac	atcgccctgc	tggagctgga	2760
[1199]	cgagcccctg	gtgctgaaca	gctacgtgac	ccccatctgc	atcgccgaca	aggagtacac	2820
[1200]	caacatcttc	ctgaagtctg	gcagcgcta	cgtgagcggc	tggggccgcg	tgttccacaa	2880
[1201]	gggccgcagc	gccctggtgc	tgcagtacct	gcgcgtgccc	ctggtggacc	gcgccacctg	2940
[1202]	cctgctgagc	accaagttca	ccatctacaa	caacatgttc	tgcgccggct	tccacgaggg	3000
[1203]	cggccgcgac	agctgccagg	gcgacagcgg	cggcccccac	gtgaccgagg	tggagggcac	3060
[1204]	cagcttctctg	accggcatca	tcagctgggg	cgaggagtgc	gccatgaagg	gcaagtacgg	3120
[1205]	catctacacc	aaggtgagcc	gctacgtgaa	ctggatcaag	gagaagacca	agctgacctg	3180
[1206]	atgaaagatg	gatttccaag	gttaattcat	tggaattgaa	aattaacagc	ccccccccc	3240
[1207]	ccccccctgc	agatctgagc	cgaattctctg	cagcccgggg	gatcagcctc	gactgtgcct	3300
[1208]	tctagttgcc	agccatctgt	tgttttcccc	tccccctg	cttcccttgac	cctggaaggt	3360
[1209]	gccactccca	ctgtcctttc	ctaataaaat	gaggaaattg	catcgattg	tctgagtagg	3420
[1210]	tgtcattcta	ttctgggggg	tgggtgggg	caggacagca	agggggagga	ttgggaagac	3480
[1211]	aatagcaggc	atgctgggga	tgcggtgggc	tctatggctt	ctgaggcgga	aagaaccagc	3540
[1212]	tggggaccgg	tggatctcga	tagcaggcat	gctggggaga	gatcgatctg	aggaaccctt	3600
[1213]	agtgtggag	ttggccactc	cctctctgcg	cgtcgtctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	3660
[1214]	aaagcccggg	cgctcggcga	ccttttgctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	3720
[1215]	agagggagtg	gccaaccccc	ccccccccc	ccccggcgga	ttctcttgtt	tgtctccagac	3780
[1216]	tctcaggcaa	tgacctgata	gcctttgtag	agacctctca	aaaatagcta	ccctctccgg	3840
[1217]	catgaattta	tcagctagaa	cggttgaata	tcattattgat	ggtgatttga	ctgtctccgg	3900

[1218]	cctttctcac ccgtttgaat ctttacctac acattactca ggcattgcat ttaaaatata	3960
[1219]	tgagggttct aaaaattttt atccttgctg tgaaataaag gcttctcccg caaaagtatt	4020
[1220]	acagggtcat aatgtttttg gtacaaccga tttagcttta tgctctgagg ctttattgct	4080
[1221]	taattttgct aattctttgc cttgcctgta tgatttattg gatgttgga tgcctgatg	4140
[1222]	cggatatttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatatgggt cactctcagt	4200
[1223]	acaatctgct ctgatgccgc atagttatat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg	4260
[1224]	ccgcatagtt aagccagccc cgacaccgc caacacagcc agccccgaca cccgccaaca	4320
[1225]	cccgtgacg cgccctgacg ggcttgctcg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg	4380
[1226]	accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga	4440
[1227]	cgaaggcc tcgtgatacg cctattttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct	4500
[1228]	tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc	4560
[1229]	taaatacatt caaatatgta tccgtcatg agacaataac cctgataaat gctcaataat	4620
[1230]	attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt ccctttttg	4680
[1231]	cggcattttg ctttctgtt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg	4740
[1232]	aagatcagtt ggggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc	4800
[1233]	ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttttaa gttctgctat	4860
[1234]	gtggcgcggt attatcccgt attgacgccg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact	4920
[1235]	attctcagaa tgacttggtt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca	4980
[1236]	tgacagtaag agaattatgc agtgctgcc aaccatgag tgataacact gcggccaact	5040
[1237]	tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgac aacatggggg	5100
[1238]	atcatgtaac tcgccttgat cgttggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg	5160
[1239]	agcgtgacac cacgatgcct gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaacta ttaactggcg	5220
[1240]	aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg	5280
[1241]	caggaccact tctgcgctcg gcccttcgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag	5340
[1242]	ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc	5400
[1243]	gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga	5460
[1244]	tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa gtttactcat	5520
[1245]	atatacttta gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc	5580
[1246]	tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttcac tgagcgtcag	5640
[1247]	accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct	5700
[1248]	gcttgcaaac aaaaaacca ccgctaccag cgggtggttg tttgccgat caagagctac	5760
[1249]	caactctttt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgtccttc	5820
[1250]	tagttagacc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg	5880
[1251]	ctctgctaat cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt	5940
[1252]	tggactcaag acgatagtta ccgataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt	6000
[1253]	gcacacagcc cagcttgag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc	6060
[1254]	tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggatatccg gtaagcgga	6120
[1255]	gggtcggaac aggagagcgc acgaggagc ttccagggg aaacgcctgg tatctttata	6180
[1256]	gtcctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg	6240
[1257]	ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct	6300
[1258]	ggccttttgc tcacatgttc tttcctgctg tatccctga ttctgtggat aaccgtatta	6360
[1259]	ccgcctttga gtgagctgat accgtcgcg gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag	6420

[1260]	tgagcgagga agcggaagag cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cggttgccga	6480
[1261]	ttcattaatg	6490
[1262]	<210>	38
[1263]	<211>	6497
[1264]	<212>	DNA
[1265]	<213>	人工序列
[1266]	<220>	
[1267]	<223>	AAVsc-HS-CRE6-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[1268]	<400>	38
[1269]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgccacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[1270]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag	120
[1271]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[1272]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgggt gcctcactga	240
[1273]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttccgt tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[1274]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa	360
[1275]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[1276]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgtt ttcttcctt	480
[1277]	cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttag	540
[1278]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[1279]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt	660
[1280]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1281]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1282]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1283]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[1284]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgtcg ctcgtcact gaggcgccc	960
[1285]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccgc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[1286]	gcagagaggg agtgaattc acgcgtgat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[1287]	ggaggggggc ccctggggct gacagggact ggaagctctg agctggccag agggatgttg	1140
[1288]	caatcctgcc aggttctgt ctatgtgtc cttttcaca ccatccccct actgccagc	1200
[1289]	tgacacgtgg ttgcgggggc acaaggccag ccaacctaga gtctgaggct aggcggagga	1260
[1290]	caccctcccc accagctgcc aggttctctg gcggtcaaag gcagctggtg gggaaggcat	1320
[1291]	tggactccag ccttggggga cggtatgtag gtaccactg ggaggatgtt gagtaagatg	1380
[1292]	gaaaactact gatgacctt gcagagacag agtattagga catgtttgaa caggggccgg	1440
[1293]	gcgatcagca ggtagctcta gaggatcccc gtctgtctgc acatttcgta gagcgagtgt	1500
[1294]	tccgatactc taatctccct aggcaagggt catatttctg taggttactt attctcctt	1560
[1295]	tgttgactaa gtcaataatc agaatcagca ggtttgaggt cagcttgga gggatcagca	1620
[1296]	gcctgggttg gaaggaggg gtataaaagc cccttcacca ggagaagccg tcacacagat	1680
[1297]	ccacaagctc ctggctagaa agaggttaagg gtttaaggga tggttggtg gtggggtatt	1740
[1298]	aatgtttaat tacctggagc acctgcctga aatcactttt tttcaggttg ggctagccca	1800
[1299]	ccatgcagcg cgtgaacatg atcatggccg agagccccgg cctgatcacc atctgcctgc	1860
[1300]	tgggctacct gctgagcgcc gagtgcaccg tgttcctgga ccacgagaac gccacaaga	1920
[1301]	tcctgaaccg cccaagcgc tacaacagcg gcaagctgga ggagttcgtg cagggaacc	1980

[1302]	tggagcgcga	gtgcatggag	gagaagtga	gcttcgagga	ggcccgcgag	gtgttcgaga	2040
[1303]	acaccgagcg	caccaccgag	ttctgggaagc	agtacgtgga	cggcgaccag	tgcgagagca	2100
[1304]	accctgcct	gaacggcggc	agctgcaagg	acgacatcaa	cagctacgag	tgttggtgcc	2160
[1305]	ccttcggctt	cgagggaag	aactgcgagc	tggacgtgac	ctgcaacatc	aagaacggcc	2220
[1306]	gctgcgagca	gttctgcaag	aacagcgccg	acaacaaggt	ggtgtgcagc	tgcaccgagg	2280
[1307]	gctaccgcct	ggccgagaac	cagaagagct	gcgagcccgc	cgtgcccttc	ccctgcggcc	2340
[1308]	gcgtgagcgt	gagccagacc	agcaagctga	cccgcgccga	ggcgtgttc	cccgacgtgg	2400
[1309]	actacgtgaa	cagcaccgag	gccgagacca	tcctggacaa	catcaccag	agcaccacaga	2460
[1310]	gcttcaacga	cttcacccgc	gtggtgggcg	gcgaggacgc	caagcccggc	cagttccct	2520
[1311]	ggcaggtggt	gctgaacggc	aaggtggacg	ccttctgcgg	cggcagcatc	gtgaacgaga	2580
[1312]	agtggatcgt	gaccgcccgc	cactgcgtgg	agaccggcgt	gaagatcacc	gtggtggccg	2640
[1313]	gcgagcacia	catcgaggag	accgagcaca	ccgagcagaa	gcgcaacgtg	atccgcatca	2700
[1314]	tcacccacca	caactacaac	gccgccatca	acaagtacaa	ccacgacatc	gccctgctgg	2760
[1315]	agctggacga	gcccctggtg	ctgaacagct	acgtgacccc	catctgcatc	gccgacaagg	2820
[1316]	agtacaccaa	catcttctctg	aagttcggca	gcggctacgt	gagcggctgg	ggccgcgtgt	2880
[1317]	tcacaaagg	ccgcagcgcc	ctggtgctgc	agtacctgcg	cgtgcccctg	gtggaccgcg	2940
[1318]	ccacctgcct	gctgagcacc	aagttcacca	tctacaacaa	catgttctgc	gccggcttcc	3000
[1319]	acgaggcgcg	ccgcgacagc	tgccagggcg	acagcggcgg	ccccacgtg	accgaggtgg	3060
[1320]	agggcaccag	cttcctgacc	ggcatcatca	gctggggcga	ggagtgcgcc	atgaaggga	3120
[1321]	agtacggcat	ctacaccaag	gtgagccgct	acgtgaactg	gatcaaggag	aagaccaagc	3180
[1322]	tgacctaatg	aaagatggat	ttccaaggtt	aattcattgg	aattgaaaat	taacagcccc	3240
[1323]	ccccccccc	cccctgcaga	tctgagccga	attcctgcag	cccgggggat	cagcctcgac	3300
[1324]	tgtgccttct	agttgccagc	catctgttgt	ttgcccctcc	cccgtgcctt	ccttgaccct	3360
[1325]	ggaaggtgcc	actcccactg	tcctttccta	ataaaatgag	gaaattgcat	cgcattgtct	3420
[1326]	gagtaggtgt	cattctattc	tggggggtgg	ggtggggcag	gacagcaagg	gggaggattg	3480
[1327]	ggaagacaat	agcaggcatg	ctggggatgc	ggtgggctct	atggcttctg	aggcggaag	3540
[1328]	aaccagctgg	ggaccggtgg	atctcgatag	caggcatgct	ggggagagat	cgatctgagg	3600
[1329]	aaccctagt	gatggagtgg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgctc	actgaggccg	3660
[1330]	ccggggcaaa	gcccgggcgt	cgggcgacct	ttggtcgccc	ggcctcagtg	agcgagcgag	3720
[1331]	cgcgagagga	gggagtggcc	aacccccccc	cccccccccc	ccggcgattc	tcttgtttgc	3780
[1332]	tcagactct	caggcaatga	cctgatagcc	tttgtagaga	cctctcaaaa	atagctaccc	3840
[1333]	tctccggcat	gaatttatca	gctagaacgg	ttgaatatca	tattgatggt	gatttgactg	3900
[1334]	tctccggcct	ttctcaccgc	tttgaatctt	tacctacaca	ttactcaggc	attgcattta	3960
[1335]	aaatatatga	gggttctaaa	aatttttata	cttgcggtga	aataaaggct	tctcccgcaa	4020
[1336]	aagtattaca	gggtcataat	gttttttgta	caaccgattt	agctttatgc	tctgaggctt	4080
[1337]	tattgcttaa	ttttgcta	tccttgctt	gcctgtatga	tttattggat	gttggaatcg	4140
[1338]	cctgatgcgg	tattttctcc	ttacgcattc	gtgcggtatt	tcacaccgca	tatggtgcac	4200
[1339]	tctcagtaca	atctgctctg	atgccgcata	gttatatggt	gcactctcag	tacaatctgc	4260
[1340]	tctgatcccg	catagttaag	ccagccccga	caccgcccaa	cacagccage	cccgcacccc	4320
[1341]	gccaacaccc	gctgacgcgc	cctgacgggc	ttgtctgctc	ccggcatccg	cttacagaca	4380
[1342]	agctgtgacc	gtctccggga	gctgcatgtg	tcagaggttt	tcaccgtcat	caccgaaacg	4440
[1343]	cgcgagacga	aagggcctcg	tgatagcct	atttttatag	gttaatgtca	tgataataat	4500

[1344]	ggtttcttag acgtcaggtg gcacttttcg gggaaatgtg cgcggaaccc ctatttgttt	4560
[1345]	atTTTTctaa atacattcaa atatgtatcc gtcctatgaga caataaccct gataaatgct	4620
[1346]	caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc ctttattccc	4680
[1347]	TTTTTtgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcaccag aaacgctggt gaaagtaaaa	4740
[1348]	gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct caacagcgg	4800
[1349]	aagatccttg agagttttcg ccccgaaaga cgTTTTccaa tgatgagcac ttttaaagtt	4860
[1350]	ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgatatt gacgccgggc aagagcaact cggtcgccgc	4920
[1351]	atacactatt ctcaaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa gcattttacg	4980
[1352]	gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga taacactgcg	5040
[1353]	gccaaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt tttgcacaac	5100
[1354]	atgggggatc atgtaactcg cttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga agccatacca	5160
[1355]	aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg caaactatta	5220
[1356]	actggcgaac tacttactct agcttcccg caacaattaa tagactggat ggaggcggat	5280
[1357]	aaagttgcag gaccacttct gcgctcgcc cttccggctg gctggtttat tgctgataaa	5340
[1358]	tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc agatggttaag	5400
[1359]	ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga tgaacgaaat	5460
[1360]	agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc agaccaagtt	5520
[1361]	tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcattttt aattttaaag gatctaggtg	5580
[1362]	aagatccttt ttgataatct catgacaaaa atcccttaac gtgagttttc gttccactga	5640
[1363]	gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaaagg tcttcttgag atcctttttt tctgcgcgta	5700
[1364]	atctgctgct tgcaaaaaaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa	5760
[1365]	gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact	5820
[1366]	gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca	5880
[1367]	tacctgcctc tgctaatacct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt	5940
[1368]	accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg	6000
[1369]	ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag	6060
[1370]	cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa aggcggacag gtatccggt	6120
[1371]	agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat	6180
[1372]	ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg	6240
[1373]	tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cttttttacg gttcctggcc	6300
[1374]	ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc tgttgataac	6360
[1375]	cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgcgcga gccgaacgac cgagcgcagc	6420
[1376]	gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct ccccgcgct	6480
[1377]	tgcccgattc attaatg	6497
[1378]	<210>	39
[1379]	<211>	6543
[1380]	<212>	DNA
[1381]	<213>	人工序列
[1382]	<220>	
[1383]	<223>	AAVsc-HS-CRE7-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[1384]	<400>	39
[1385]	agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60

[1386]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[1387]	caagggcgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[1388]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgggt gcctcactga	240
[1389]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[1390]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa	360
[1391]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[1392]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcggc tagcggcgc tcctttcgtt ttcttccctt	480
[1393]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[1394]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[1395]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt	660
[1396]	tccttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1397]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1398]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1399]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[1400]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctgcctcact gaggccgccc	960
[1401]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtgcggcgc ctcagtgagc gagegagcgc	1020
[1402]	gcagagaggg agtggaaatc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggcgc	1080
[1403]	ggtacaggcc tggggtcccg gcttagagga cctctgagag ctccggggcc cttctggtt	1140
[1404]	cgtggttgcc tcatcgtggt cgggtgggtc tccaggttct cccaggctca gtccgcagg	1200
[1405]	cgccaaatct gcgcaggaga gactagcaa ccgatgacgt attgaggccc acacctctgg	1260
[1406]	gattggctgt cctgcttga cagccttga agtgggtaag ctgggtgggg ggctctggga	1320
[1407]	gaggtcagtg ctgagtaagg caattcccag cagcttgagc cccaccaggt cactccagta	1380
[1408]	ttctcccca ttcttggtac ccactgggag gatgttgagt aagatggaaa actactgatg	1440
[1409]	accttgagc agacagagta ttaggacatg tttgaacagg ggccgggcga tcagcaggta	1500
[1410]	gctctagagg atccccgtct gtctgcacat ttctgtagagc gagtgttccg atactctaat	1560
[1411]	ctccctaggc aaggttcata tttgtgtagg ttacttatc tccttttgtt gactaagtca	1620
[1412]	ataatcagaa tcagcagggt tggagtcagc ttggcaggga tcagcagcct gggttggaag	1680
[1413]	gagggggtat aaaagcccct tcaccaggag aagccgtcac acagatccac aagctcctgg	1740
[1414]	ctagaaagag gtaagggtt aagggtggt tgggttggtg ggtattaatg tttaattacc	1800
[1415]	tggagcacct gcctgaaatc acttttttct aggttgggt agcccaccat gcagcgcgtg	1860
[1416]	aacatgatca tggccgagag ccccgccctg atcacatct gcctgctggg ctacctgctg	1920
[1417]	agcgccgagt gcaccgtgtt cctggaccac gagaacgcca acaagatcct gaaccgcccc	1980
[1418]	aagcgtaca acagcgcaa gctggaggag ttctgtcagg gcaacctgga gcgcgagtgc	2040
[1419]	atggaggaga agtgcagctt cgaggaggcc cgcgaggtgt tcgagaacac cgagcgcacc	2100
[1420]	accgagttct ggaagcagta cgtggacggc gaccagtgcg agagcaacct ctgcctgaac	2160
[1421]	ggcgccagct gcaaggacga catcaacagc tacgagtgtt ggtgccccct cggcttcgag	2220
[1422]	ggcaagaact gcgagctgga cgtgacctgc aacatcaaga acggccgctg cgagcagttc	2280
[1423]	tgcaagaaca gcgccgaaa caaggtggtg tgcagctgca ccgagggcta ccgctggcc	2340
[1424]	gagaaccaga agagctgcga gcccgccgtg cccttcccct gcggccgctg gagcgtgagc	2400
[1425]	cagaccagca agctgacctg gcccgaggcc gtgttccccg acgtggacta cgtgaacagc	2460
[1426]	accgaggccg agaccatcct ggacaacatc acccagagca cccagagctt caacgacttc	2520
[1427]	accgcggtgg tgggcggcga ggacgccaag cccggccagt tccctggca ggtggtgctg	2580

[1428]	aacggcaagg tggacgcctt ctgcggcggc agcatcgtga acgagaagtg gatcgtgacc	2640
[1429]	gccgcccact gcgtggagac cggcgtgaag atcaccgtgg tggccggcga gcacaacatc	2700
[1430]	gaggagaccg agcacaccga gcagaagcgc aacgtgatcc gcatcatccc ccaccacaac	2760
[1431]	tacaacgccg ccatcaacaa gtacaaccac gacatcgccc tgctggagct ggacgagccc	2820
[1432]	ctggtgctga acagctacgt gacccccatc tgcatcgccg acaaggagta caccaacatc	2880
[1433]	ttcctgaagt tcggcagcgg ctacgtgagc ggctggggcc gcgtgttcca caagggccgc	2940
[1434]	agcgccctgg tgctgcagta cctgcgcgtg cccctggtgg accgcgccac ctgcctgctg	3000
[1435]	agcaccaagt tcaccatcta caacaacatg ttctgcgccg gcttccacga gggcggccgc	3060
[1436]	gacagctgcc agggcgacag cggcggcccc cacgtgaccg aggtggaggg caccagcttc	3120
[1437]	ctgaccggca tcatcagctg gggcgaggag tgcgccatga agggcaagta cggcatctac	3180
[1438]	accaaggtga gccgctacgt gaactggatc aaggagaaga ccaagctgac ctaatgaaag	3240
[1439]	atggatttcc aaggttaatt cattggaatt gaaaattaac agcccccccc ccccccccc	3300
[1440]	tgcatgctg agccgaattc ctgcagcccg ggggatcagc ctgactgtg ctttctagt	3360
[1441]	gccagccatc tgttgtttgc ccctccccg tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc	3420
[1442]	ccactgtcct ttctaataa aatgaggaaa ttgcatcga ttgtctgagt aggtgtcatt	3480
[1443]	ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca	3540
[1444]	ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc ggaaagaacc agctggggac	3600
[1445]	cgggtgatct cgatagcagg catgctgggg agagatcgat ctgaggaacc cctagtgatg	3660
[1446]	gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc	3720
[1447]	ggcgctcggg cgacctttgg tcgcccggcc tcagtgcgag agcgagcgcg cagagaggga	3780
[1448]	gtggccaacc ccccccccc ccccccccg cgattctctt gtttgcacca gactctcagg	3840
[1449]	caatgacctg atagcctttg tagagacctc tcaaaaatag ctaccctctc cggcatgaat	3900
[1450]	ttatcagcta gaacggttga atatcatatt gatggtgatt tgactgtctc cggcctttct	3960
[1451]	cacccgtttg aatctttacc tacacattac tcaggcattg catttaaaat atatgagggt	4020
[1452]	tctaaaaatt ttatcccttg cgttgaaata aaggcttctc ccgcaaaagt attacagggt	4080
[1453]	cataatgttt ttggtacaac cgatttagct ttatgctctg aggctttatt gcttaatttt	4140
[1454]	gctaattctt tgccttgccg gtatgattta ttggatgttg gaatcgccg atgcggtatt	4200
[1455]	ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct	4260
[1456]	gctctgatgc cgcatagtta tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg atgccgcata	4320
[1457]	gttaagccag ccccgacacc cgccaacaca gccagccccg acaccgcca acaccgctg	4380
[1458]	acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct	4440
[1459]	ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg	4500
[1460]	gcctcgtgat acgcctatct ttataggcta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt	4560
[1461]	caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac	4620
[1462]	attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgctcaat aatattgaaa	4680
[1463]	aaggagagat atgagtattc aacatttccg tgcgcgccct attccctttt ttgcggcatt	4740
[1464]	ttgccttcct gtttttgcgc acccagaaac gctgggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca	4800
[1465]	gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtgaaga tccttgagag	4860
[1466]	ttttcgcccc gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagtctctgc tatgtggcgc	4920
[1467]	ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggc cgccgcatac actattctca	4980
[1468]	gaatgacttg gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt	5040
[1469]	aagagaatta tgcagtgtcg ccataaccat gagtgataac actgcggcca acttacttct	5100

[1470] gacaacgatc ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt 5160
 [1471] aactcgcctt gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga 5220
 [1472] caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact 5280
 [1473] tactctagct tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc 5340
 [1474] acttctgcgc tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga 5400
 [1475] gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt 5460
 [1476] agttatctac acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgtcga 5520
 [1477] gataggtgcc tcaactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact 5580
 [1478] ttagattgat ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga 5640
 [1479] taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccg 5700
 [1480] agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc tttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca 5760
 [1481] aacaaaaaaa ccaccgtac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct 5820
 [1482] ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtg 5880
 [1483] gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct 5940
 [1484] aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg gggttgactc 6000
 [1485] aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggt cgtgcacaca 6060
 [1486] gccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga 6120
 [1487] aagcggcagc cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccgtaagcg gcagggtcgg 6180
 [1488] aacaggagag cgcacgaggg agcttcagg gggaaacgcc tggatatctt atagtctgt 6240
 [1489] cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtc atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag 6300
 [1490] cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt ttacggttc ctggcctttt gctggccttt 6360
 [1491] tgctcacatg ttctttctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt 6420
 [1492] tgagttagct gataccgtc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcaggt cagttagcga 6480
 [1493] ggaagcggaa gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta 6540
 [1494] atg 6543
 [1495] <210> 40
 [1496] <211> 6743
 [1497] <212> DNA
 [1498] <213> 人工序列
 [1499] <220>
 [1500] <223> AAVsc-HS-CRE8-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
 [1501] <400> 40
 [1502] agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
 [1503] aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag 120
 [1504] caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
 [1505] tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgtg gcctcactga 240
 [1506] ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctg tctaaaatcc ctttaacggt 300
 [1507] cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
 [1508] agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc 420
 [1509] gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgt ttcttcctt 480
 [1510] cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag 540
 [1511] ggttccgatt tagtgettta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600

[1512]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt	660
[1513]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1514]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1515]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1516]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[1517]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctgctcact gaggccgccc	960
[1518]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtgcgccggc ctcagtgagc gagegagcgc	1020
[1519]	gcagagaggg agtggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[1520]	ggcccgaacg aataaacccc ttcttaact cagcgtctga ggaattttgt ctgcggctcc	1140
[1521]	tcctgctaca ttctgagtgg ggaaaggac taaggtggtc tgaggacccc acagagtcag	1200
[1522]	gaagattgag aggtgagagt gctgaacggg gaggggcttt ggggctaagg gaagtccccg	1260
[1523]	ggacccacc tgacccaac gctcacggga caggggcaga ggagaaaaac gtgggtggac	1320
[1524]	agagggaggc aggcgtcag gggaaggctc aggaggagg agatcaacat caacctgccc	1380
[1525]	cgccccctcc ccagcctgat aaaggtcctg cgggcaggac aggacctccc aaccaagccc	1440
[1526]	tccagcaagg attcaggttg gtgctgagtg cctgggagg acaccgcct acactctgca	1500
[1527]	agaaactcaa aaaggagat gaggggatcg tgggaggag gtagggagg aggagggtgc	1560
[1528]	cactgatecc ctgaaccct gcctctgcct ccagaggtac cactgggag gatgttgagt	1620
[1529]	aagatgaaa actactgatg acccttcag agacagagta ttaggacatg tttgaacagg	1680
[1530]	ggccgggcga tcagcaggta gctctagagg atccccgtct gtctgcacat ttcgtagagc	1740
[1531]	gagtgttccg atactetaat ctccctaggc aaggttcata tttgtgtagg ttacttattc	1800
[1532]	tccttttggt gactaagtea ataatcagaa tcagcaggtt tggagtcagc ttggcaggga	1860
[1533]	tcagcagcct gggttgaag gaggggtat aaaagcccct tcaccaggag aagccgtcac	1920
[1534]	acagatccac aagctcctgg ctagaaagag gtaagggttt aagggatggt tggttggtg	1980
[1535]	ggtattaatg tttaattacc tggagcacct gcctgaaatc acttttttct aggttgggct	2040
[1536]	agcccaccat gcagcgcgtg aacatgatca tggccgagag ccccgccctg atcaccatct	2100
[1537]	gcctgctggg ctacctgtg agcgcgaggt gcaccgtgtt cctggaccac gagaacgcca	2160
[1538]	acaagatcct gaaccgcccc aagcgtaca acagcgcaa gctggaggag ttcgtgcagg	2220
[1539]	gcaacctgga gcgcgagtg atggaggaga agtgcagctt cgaggaggcc cgcgaggtgt	2280
[1540]	tcgagaacac cgagcgcacc accgagttct ggaagcagta cgtggacggc gaccagtgcg	2340
[1541]	agagcaaccc ctgcctgaac ggcggcagct gcaaggacga catcaacagc tacgagtgt	2400
[1542]	ggtgcccctt cggtctcgag ggcaagaact gcgagctgga cgtgacctgc aacatcaaga	2460
[1543]	acggccgctg cgagcagttc tgcaagaaca gcgccgacaa caaggtgggtg tgcagctgca	2520
[1544]	ccgagggcta ccgctggcc gagaaccaga agagctgcga gcccggcgtg cccttccct	2580
[1545]	gcggccgctg gagcgtgagc cagaccagca agctgaccg cgcgaggcc gtgttccccg	2640
[1546]	acgtggacta cgtgaacagc accgaggccg agaccatcct ggacaacatc acccagagca	2700
[1547]	cccagagctt caacgacttc acccgctgg tggcgggcga ggacgccaag cccggccagt	2760
[1548]	tccctggca ggtggtgctg aacggcaagg tggacgcctt ctgcggcggc agcatcgtga	2820
[1549]	acgagaagtg gatcgtgacc gccgccact gcgtggagac cggcgtgaag atcacctgg	2880
[1550]	tggccggcga gcacaacatc gaggagaccg agcacaccga gcagaagcgc aacgtgatcc	2940
[1551]	gcatcatccc ccaccacaac tacaacgccg ccatcaacaa gtacaaccac gacatcgccc	3000
[1552]	tgctggagct ggacgagccc ctggtgctga acagctacgt gacccccatc tgcacgccc	3060
[1553]	acaaggagta caccaacatc ttctgaagt tcggcagcgg ctacgtgagc ggctggggcc	3120

[1554]	gcgtgttcca caagggccgc agcgccctgg tgctgcagta cctgcgcgtg cccctgggtg	3180
[1555]	accgcgccac ctgcctgctg agcaccaagt tcaccatcta caacaacatg ttctgcgccg	3240
[1556]	gcttccacga gggcgccgc gacagctgcc agggcgacag cggcgccccc cactgaccg	3300
[1557]	aggtggaggg caccagcttc ctgaccggca tcatcagctg gggcgaggag tgcgcatga	3360
[1558]	agggcaagta cggcatctac accaaggtga gccgctacgt gaactggatc aaggagaaga	3420
[1559]	ccaagctgac ctaatgaaag atggatttcc aaggttaatt cattggaatt gaaaattaac	3480
[1560]	agcccccccc ccccccccc tgcatgctg agccgaattc ctgcagcccg ggggatcagc	3540
[1561]	ctcgactgtg ctttctagtt gccagccatc tgttggttgc cctcccccg tgccttctt	3600
[1562]	gaccctggaa ggtgccactc ccaactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca	3660
[1563]	ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga	3720
[1564]	ggattgggaa gacaatagca ggcattgctg ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc	3780
[1565]	ggaaagaacc agctggggac cgggtggatct cgatagcagg catgctgggg agagatcgat	3840
[1566]	ctgaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg	3900
[1567]	aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg cgaccttgg tcgcccggcc tcagtgaagc	3960
[1568]	agcgagcgcg cagagaggga gtggccaacc ccccccccc ccccccccg cgattctctt	4020
[1569]	gtttgtcca gactctcagg caatgacctg atagccttgg tagagacctc taaaaatag	4080
[1570]	ctaccctctc cggcatgaat ttatcagcta gaacggttga atatcatatt gatggtgatt	4140
[1571]	tgactgtctc cggcctttct caccggttgg aatctttacc tacacattac tcaggcattg	4200
[1572]	catttaaaat atatgagggt tctaaaaatt tttatccttg cgttgaaata aaggcttctc	4260
[1573]	ccgcaaaagt attacagggt cataatgttt ttggtacaac cgatttagct ttatgctctg	4320
[1574]	aggctttatt gcttaatttt gctaattctt tgccttgctt gtatgattta ttggatgttg	4380
[1575]	gaatcgcttg atgcggtatt ttctccttac gcattctgtc ggtatttcac accgcatatg	4440
[1576]	gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta tatggtgcac tctcagtaca	4500
[1577]	atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacaca gccagccccg	4560
[1578]	acaccgcca acaccgctg acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccg catccgctta	4620
[1579]	cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc	4680
[1580]	gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctatct ttataggta atgtcatgat	4740
[1581]	aataatggtt tcttagacgt cagggtggcag ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat	4800
[1582]	ttgtttatct ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aacctgata	4860
[1583]	aatgctcaat aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc aacatttccg tgtcgccctt	4920
[1584]	attccctttt ttgcggcatt ttgccttctt gtttttgcgc acccagaaac gctggtgaaa	4980
[1585]	gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac	5040
[1586]	agcggtaga tccttgagag ttttcgcccc gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt	5100
[1587]	aaagtctgc tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggt	5160
[1588]	cgccgcatac actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac agaaaagcat	5220
[1589]	cttacggatg gcatgacagt aagagaatta tgcagtgtcg ccataaccat gagtataac	5280
[1590]	actgcggcca acttacttct gacaacgacg ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg	5340
[1591]	cacaacatgg gggatcatgt aactcgctt gatcggtggg aaccggagct gaatgaagcc	5400
[1592]	ataccaacg acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaa	5460
[1593]	ctattaactg gcgaactact tactctagct tcccggcaac aattaataga ctggatggag	5520
[1594]	gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc cggctggctg gtttattgct	5580
[1595]	gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat	5640

[1596]	ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa	5700
[1597]	cgaatagac agatcgctga gatagggtgcc tctactgatta agcattggta actgtcagac	5760
[1598]	caagtttact catatatact ttagattgat ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc	5820
[1599]	taggtgaaga tcctttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc	5880
[1600]	cactgagcgt cagaccccggt agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc tttttttctg	5940
[1601]	cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg	6000
[1602]	gatcaagagc taccaactct ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca	6060
[1603]	aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg	6120
[1604]	cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtgc	6180
[1605]	tgtcttaccg ggttggaactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga	6240
[1606]	acgggggggtt cgtgcacaca gccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac	6300
[1607]	ctacagcgtg agctatgaga aagcggccag cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat	6360
[1608]	ccggtaaagc gcagggtcgg aacaggagag cgcacgagg agcttccagg gggaaacgcc	6420
[1609]	tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga	6480
[1610]	tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt tttacggttc	6540
[1611]	ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg	6600
[1612]	gataaccgta ttaccgcctt tgagtgaact gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag	6660
[1613]	cgcagcgagt cagtgaagca ggaagcggaa gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc	6720
[1614]	gcgcgttggc cgattcatta atg	6743
[1615]	<210>	41
[1616]	<211>	6536
[1617]	<212>	DNA
[1618]	<213>	人工序列
[1619]	<220>	
[1620]	<223>	AAVsc-HS-CRE9-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[1621]	<400>	41
[1622]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[1623]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[1624]	caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[1625]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[1626]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctctg tctaaaatcc ctttaacggt	300
[1627]	cctcctgttt agctcccgtc ctgattctaa cgaggaaagc acgttatatc tgctcgtcaa	360
[1628]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[1629]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcctttcgtc ttcttccctt	480
[1630]	cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[1631]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[1632]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt	660
[1633]	tccttaatatg tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1634]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1635]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1636]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[1637]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgtcgc ctcgctcact gaggccgccc	960

[1638]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccgcc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[1639]	gcagagaggg agtgggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[1640]	gggatgagtg cagggaaacc cgacccacc cgggagacct gcaagcctgc agacactccc	1140
[1641]	ctcccgcccc cactgaaccc ttgaccttg ccctgcagcc cccgcagctt gctgtttgcc	1200
[1642]	cactctatatt gccagcccc agggacagag ctgacacctg aactcttaag ttccacattg	1260
[1643]	ccaggaccag tgagcagcaa cagggccggg gctgggctta tcagcctccc agcccagacc	1320
[1644]	ctggctgcag acataaatag gccctgcaag agctggctgc ttagagactg cgagaaggag	1380
[1645]	gtgcgtccgg taccactgg gaggatgtg agtaagatgg aaaactactg atgacccttg	1440
[1646]	cagagacaga gtattaggac atgtttgaac aggggccggg cgatcagcag gtagctctag	1500
[1647]	aggatccccg tctgtctgca catttcgtag agcgagtgtt ccgatactct aatctcccta	1560
[1648]	ggcaaggttc atatttgtgt aggttactta ttctcctttt gttgactaag tcaataatca	1620
[1649]	gaatcagcag gtttggagtc agcttggcag ggatcagcag cctgggttgg aaggaggggg	1680
[1650]	tataaaagcc ctttaccag gagaagccgt cacacagatc cacaagctcc tggctagaaa	1740
[1651]	gaggttaaggg tttaagggat ggttgggttg tgggtatta atgtttaatt acctggagca	1800
[1652]	cctgcctgaa atcacttttt tttaggttg gtagccccc catgcagcgc gtgaacatga	1860
[1653]	tcatggccga gagccccgc ctgatcacca tctgcctgct gggctacctg ctgagcgccg	1920
[1654]	agtgcaccgt gttcctggac cagcagaacg ccaacaagat cctgaaccgc cccaagcgt	1980
[1655]	acaacagcgg caagctggag gaggctcgtc agggcaacct ggagcgcgag tgcattggagg	2040
[1656]	agaagtgcag cttcgaggag gccgcgagg tgttcgagaa caccgagcgc accaccgagt	2100
[1657]	tctggaagca gtacgtggac ggcgaccagt gcgagagcaa cccctgcctg aacggcggca	2160
[1658]	gctgcaagga cgacatcaac agctacgagt gctggtgccc ctteggcttc gagggcaaga	2220
[1659]	actgcgagct ggacgtgacc tgcaacatca agaacggccg ctgcgagcag ttctgcaaga	2280
[1660]	acagcgccga caacaaggat gtgtgcagct gcaccgagg ctaccgcctg gccgagaacc	2340
[1661]	agaagagctg cgagcccgcc gtgcccttcc cctgcggccg cgtgagcgtg agccagacca	2400
[1662]	gcaagctgac ccgcgccgag gccgtgttcc ccgacgtgga ctacgtgaac agcaccgagg	2460
[1663]	ccgagaccat cctggacaac atcaccaga gcaccagag cttcaacgac ttaccccgcg	2520
[1664]	tggtgggccc cgaggacgcc aagcccggcc agttcccctg gcaggtggtg ctgaacggca	2580
[1665]	aggtggacgc cttctcggc ggcagcatcg tgaacgagaa gtggatcgtg accgccgccc	2640
[1666]	actgcgtgga gaccggcgtg aagatcaccc tgggtggccg cgagcacaac atcgaggaga	2700
[1667]	ccgagcacac cgagcagaag cgcaacgtga tccgcatcat cccccaccac aactacaacg	2760
[1668]	ccgccatcaa caagtacaac cagcagatcg ccctgctgga gctggacgag cccctggtgc	2820
[1669]	tgaacagcta cgtgaccccc atctgcatcg ccgacaagga gtacaccaac atcttctcta	2880
[1670]	agttcggcag cggtacgtg agcggctggg gccgcgtgtt ccacaagggc cgcagcgccc	2940
[1671]	tggtgctgca gtacctgcgc gtgcccctgg tggaccgcgc cacctgcctg ctgagcacca	3000
[1672]	agttcaccat ctacaacaac atgttctgcg ccggttcca cgaggcggc cgcgacagct	3060
[1673]	gccaggcgca cagcgcggc cccacgtga ccgaggtgga gggcaccagc ttctgaccg	3120
[1674]	gcatcatcag ctggggcgag gaggcgcca tgaagggaac gtacggcatc tacaccaagg	3180
[1675]	tgagccgcta cgtgaactgg atcaaggaga agaccaagct gacctaatga aagatggatt	3240
[1676]	tccaaggtta attcattgga attgaaaatt aacagcccc ccccccccc cctgcagat	3300
[1677]	ctgagccgaa ttctgcagc ccgggggatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc	3360
[1678]	atctgttgtt tgccccccc ccgtgccttc cttgacctg gaaggtgcca ctcccactgt	3420
[1679]	cctttcctaa taaatgagg aaattgcac gcattgtctg agtaggtgtc attctattct	3480

[1680] ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc 3540
 [1681] tggggatgcg gtgggctcta tggcttctga ggcggaaga accagctggg gaccggtgga 3600
 [1682] tctcgatagc aggcattctg gggagagatc gatctgagga acccctagt atggagtggg 3660
 [1683] ccactccctc tctgcgcgt cgctcgtca ctgaggccgc ccgggcaaag cccgggcgtc 3720
 [1684] gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca 3780
 [1685] accccccccc ccccccccc cggcgattct cttgtttgct ccagactctc aggcaatgac 3840
 [1686] ctgatagcct ttgtagagac ctctcaaaaa tagctaccct ctccggcatg aatttatcag 3900
 [1687] ctagaacggt tgaatatcat attgatgtg atttgactgt ctccggcctt tctcaccctg 3960
 [1688] ttgaatcttt acctacacat tactcaggca ttgcatttaa aatatatgag ggttctaaaa 4020
 [1689] atttttatcc ttgcgttgaa ataaaggctt ctcccgaaga agtattacag ggtcataatg 4080
 [1690] tttttggtac aaccgattta gctttatgct ctgaggcttt attgcttaat tttgctaatt 4140
 [1691] ctttgccctg cctgtatgat ttattggatg ttggaatcgc ctgatgcgtt attttctcct 4200
 [1692] tacgcactctg tgcggtatct cacaccgat atggtgcact ctgagtacaa tctgctctga 4260
 [1693] tgccgcatag ttatatggtg cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc 4320
 [1694] cagccccgac acccgccaac acagccagcc ccgacaccgc ccaacaccgc ctgacgcgcc 4380
 [1695] ctgacgggct tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag 4440
 [1696] ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt 4500
 [1697] gatacgcccta tttttatagg ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcagggtg 4560
 [1698] cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa 4620
 [1699] tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg ataatgtct aataatattg aaaaaggaag 4680
 [1700] agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct tttttgcggc attttgccct 4740
 [1701] cctgtttttg ctcaccaga aacgtggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt 4800
 [1702] gcacgagtgg gttacatga actggatctc aacagcggtg agatccttga gagttttcgc 4860
 [1703] cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta 4920
 [1704] tcccgtattg acgcccggca agagcaactc ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac 4980
 [1705] ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa 5040
 [1706] ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg 5100
 [1707] atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc 5160
 [1708] cttgatcggt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg 5220
 [1709] atgcctgtag caatggcaac aacgttgccg aaactattaa ctggcgaact acttactcta 5280
 [1710] gcttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg 5340
 [1711] cgctcgcccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg 5400
 [1712] tctcgggta tcattgcagc actggggcca gatggtaagc cctcccgtat cgtagttatc 5460
 [1713] tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt 5520
 [1714] gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat acttttagatt 5580
 [1715] gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc 5640
 [1716] atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag 5700
 [1717] atcaaaggat cttcttgaga tccTTTTTT ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa 5760
 [1718] aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg ccgatcaag agctaccaac tctttttccg 5820
 [1719] aaggttaactg gcttcagcag agcgagata ccaataactg tcttctagt gtagccgtag 5880
 [1720] ttagccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaactcgt 5940
 [1721] ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga 6000

[1722]	tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc	6060
[1723]	ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc	6120
[1724]	acgcttcccg aaggagaaaa ggcgacagc tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga	6180
[1725]	gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt	6240
[1726]	cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggagc gagcctatgg	6300
[1727]	aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac	6360
[1728]	atgttctttc ctgcgttate ccttgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga	6420
[1729]	gctgataccg ctgcgcgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagttag cgaggaagcg	6480
[1730]	gaagagcgcc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt ggccgattca ttaatg	6536
[1731]	<210>	42
[1732]	<211>	6636
[1733]	<212>	DNA
[1734]	<213>	人工序列
[1735]	<220>	
[1736]	<223>	AAVsc-HS-CRE10-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[1737]	<400>	42
[1738]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[1739]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[1740]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[1741]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[1742]	ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctcg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[1743]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatacg tgctcgtcaa	360
[1744]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[1745]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcggc tagcggcgc tcctttcgt tcttccctt	480
[1746]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccccttag	540
[1747]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[1748]	cacgtagtgg gccatcggc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgtg gagtccacgt	660
[1749]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[1750]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[1751]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[1752]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[1753]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcggc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccggcc	960
[1754]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtgcggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[1755]	gcagagaggg agtgaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[1756]	ggttctatca ttatcttcaa tcagaaactg atgtgtgggg aggtgatgta tcataactca	1140
[1757]	tccagggtca ggcagctgga tttgaacctg cctgaccctt agatttgagg ttttctggct	1200
[1758]	ccagaatctt ctctgaagtg aaaggcatga ggccgaccac tccctgatct ggtaaacaga	1260
[1759]	gatgtcagcc tggtttctag tgttagggag tttcctggag tgatggtaca gggtacattt	1320
[1760]	ctgcccctga tcccaagtc agagactggg ttctaggtcc agcctttctt ctaactccct	1380
[1761]	gagagatgac agcctctggg caaagtcct ctgtgctctt cagtctctt atctgtgaga	1440
[1762]	tgggtggcatg gggagaggct ggagtgatgt cacagttcct ctcagcctgg taccactgg	1500
[1763]	gaggatgttg agtaagatgg aaaactactg atgaccctt cagagacaga gtattaggac	1560

[1764]	atgtttgaac aggggccggg cgatcagcag gtagctctag aggatccccg tctgtctgca	1620
[1765]	catttcgtag agcgagtgtt ccgatactct aatctcccta ggcaagggtc atatttgtgt	1680
[1766]	aggttactta ttctcctttt gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttgagtc	1740
[1767]	agcttggcag ggatcagcag cctgggttgg aaggaggggg tataaaagcc ccttcaccag	1800
[1768]	gagaagccgt cacacagatc cacaagctcc tggctagaaa gaggtaaggg ttttaaggat	1860
[1769]	ggttggttgg tggggtatta atgtttaatt acctggagca cctgcctgaa atcacttttt	1920
[1770]	ttcaggttgg gctagcccac catgcagcgc gtgaacatga tcatggccga gagccccggc	1980
[1771]	ctgatcacca tctgcctgct gggctacctg ctgagcgccg agtgcaccgt gttcctggac	2040
[1772]	cacgagaacg ccaacaagat cctgaaccgc cccaagcgt acaacagcgg caagctggag	2100
[1773]	gagttcgtgc agggcaacct ggagcgcgag tgcattggagg agaagtgcag cttcgaggag	2160
[1774]	gccccgcagg tgttcgagaa caccgagcgc accaccgagt tctggaagca gtacgtggac	2220
[1775]	ggcgaccagt gcgagagcaa cccctgcctg aacggcgcca gctgcaagga cgacatcaac	2280
[1776]	agctacgagt gctggtgccc cttcggttc gagggcaaga actgcgagct ggacgtgacc	2340
[1777]	tgcaacatca agaacggccg ctgcgagcag ttctgcaaga acagcgcca caacaagggt	2400
[1778]	gtgtgcagct gcaccgagg ctaccgcctg gccgagaacc agaagagctg cgagccccgc	2460
[1779]	gtgcccttc cctgcggccg cgtgagcgtg agccagacca gcaagctgac ccgcgccgag	2520
[1780]	gccgtgttcc ccgacgtgga ctacgtgaac agcaccgagg ccgagaccat cctggacaac	2580
[1781]	atcaccaga gcaccagag cttcaacgac ttaccgccg tgggtggcgg cgaggacgcc	2640
[1782]	aagccccgcc agttccccctg gcaggtggtg ctgaacggca aggtggacgc cttctgcggc	2700
[1783]	ggcagcatcg tgaacgagaa gtggatcgtg accgccccc actgcgtgga gaccggcgtg	2760
[1784]	aagatcacg tgggtggcgg cgagcacaac atcgaggaga ccgagcacac cgagcagaag	2820
[1785]	cgcaacgtga tccgcatcat cccccaccac aactacaacg ccgccatcaa caagtacaac	2880
[1786]	cacgacatcg ccctgctgga gctggacgag ccctggtgc tgaacagcta cgtgaccccc	2940
[1787]	atctgcatcg ccgacaagga gtacaccaac atcttctga agttcggcag cggctacgtg	3000
[1788]	agcggtggg gccgcgtgtt ccacaagggc cgcagcgccc tgggtgctgca gtacctgcgc	3060
[1789]	gtgcccttg tggaccgcgc cacctgcctg ctgagcacca agttcaccat ctacaacaac	3120
[1790]	atgttctgcg ccggcttcca cgaggcggc cgcgacagct gccaggcgga cagcggcggc	3180
[1791]	ccccacgtga ccgaggtgga gggcaccagc ttctgaccg gcatcatcag ctggggcgag	3240
[1792]	gagtgcgcca tgaaggcaa gtacggcatc tacaccaagg tgagccgcta cgtgaactgg	3300
[1793]	atcaaggaga agaccaagct gacctaatga aagatggatt tccaaggta attcattgga	3360
[1794]	attgaaaatt aacagcccc ccccccccc cctgcagat ctgagccgaa ttctgcagc	3420
[1795]	ccgggggatc agcctcgact gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc	3480
[1796]	ccgtgccttc cttgacctg gaaggtgcca ctccactgt ctttctctaa taaaatgagg	3540
[1797]	aaattgcac gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtggggcagg	3600
[1798]	acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta	3660
[1799]	tggcttctga ggcggaagaa accagctggg gaccggtgga tctcgatagc aggcattgct	3720
[1800]	gggagagatc gatctgagga acccctagt atggagttgg ccaactccctc tctgcgcgt	3780
[1801]	cgctcgctca ctgagccgc ccgggcaaaag cccggcgctc gggcgacctt tggtcgcccc	3840
[1802]	gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca accccccccc ccccccccc	3900
[1803]	cggcgattct cttgtttgct ccagactctc aggcaatgac ctgatagcct ttgtagagac	3960
[1804]	ctctcaaaaa tagctaccct ctccggcatg aatttatcag ctagaacggt tgaatatcat	4020
[1805]	attgatggtg atttgactgt ctccggcctt tctcaccgt ttgaatcttt acctacacat	4080

[1806]	tactcaggca ttgcatttaa aatatatgag ggttctaaaa atttttatcc ttgcgttgaa	4140
[1807]	ataaaggctt ctcccgaaca agtattacag ggtcataatg tttttggtac aaccgattta	4200
[1808]	gctttatgct ctgagccttt attgcttaat ttgtctaatt ctttgccctg cctgtatgat	4260
[1809]	ttattggatg ttggaatcgc ctgatgcggt attttctcct tacgcatctg tgcggtatgt	4320
[1810]	cacaccgat atggtgcact ctcatgacaa tctgctctga tgccgcatag ttatatggtg	4380
[1811]	cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac	4440
[1812]	acagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgctcc	4500
[1813]	cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt	4560
[1814]	caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgcta tttttatagg	4620
[1815]	ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcagggtg cacttttcgg ggaaatgtgc	4680
[1816]	gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac	4740
[1817]	aataaccctg ataaatgctc aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt	4800
[1818]	ccgtgtgcc cttattccct tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcaccaga	4860
[1819]	aacgctggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga	4920
[1820]	actggatctc aacagcggta agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat	4980
[1821]	gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca	5040
[1822]	agagcaactc ggtcgccgca tacactatct tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt	5100
[1823]	cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac	5160
[1824]	catgagtgat aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct	5220
[1825]	aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga	5280
[1826]	gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac	5340
[1827]	aacgttgccg aaactattaa ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat	5400
[1828]	agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttccggctgg	5460
[1829]	ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggta tcattgcagc	5520
[1830]	actggggcca gatggtaagc cctcccgtat cgtagtattc tacacgacgg ggagtcaggc	5580
[1831]	aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg	5640
[1832]	gtaactgtca gaccaagttt actcatatat acttttagatt gatttaaaac ttcatTTTTA	5700
[1833]	atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg	5760
[1834]	tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga	5820
[1835]	tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcgg	5880
[1836]	ggtttgtttg ccgatcaag agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gcttcagcag	5940
[1837]	agcgcagata ccaataactg tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa	6000
[1838]	ctctgtagca ccgcctacat acctcgtctt gctaactctg ttaccagtgg ctgctgccag	6060
[1839]	tggcgataag tcgtgtctta ccgggttga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca	6120
[1840]	gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac	6180
[1841]	cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagaaaa	6240
[1842]	ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga gagcgacga gggagcttcc	6300
[1843]	agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgctcgggtt cgccacctct gacttgagcg	6360
[1844]	tcgatttttg tgatgctcgt caggggggag gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc	6420
[1845]	ctttttacgg ttcttgccct tttgctggcc ttttgctcac atgttctttc ctgcgttatc	6480
[1846]	ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctcgccgcag	6540
[1847]	ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagttag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacgcaa	6600

[1848] accgcctctc cccgcgcgtt ggccgattca ttaatg 6636
 [1849] <210> 43
 [1850] <211> 6734
 [1851] <212> DNA
 [1852] <213> 人工序列
 [1853] <220>
 [1854] <223> AAVsc-HS-CRE11-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
 [1855] <400> 43
 [1856] agctggcgta atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
 [1857] aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag 120
 [1858] caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
 [1859] tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgggtg gcctcactga 240
 [1860] ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctcg tctaaaatcc ctttaatcgg 300
 [1861] cctcctgttt agctcccgct ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
 [1862] agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc 420
 [1863] gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcttttcgct ttcttccctt 480
 [1864] cttttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag 540
 [1865] ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
 [1866] cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt 660
 [1867] tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
 [1868] cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
 [1869] aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840
 [1870] atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca 900
 [1871] tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctgcctcact gaggcgccc 960
 [1872] gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcagtgagc gagegagcgc 1020
 [1873] gcagagaggg agtgaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc 1080
 [1874] ggacaaaagc tgcagcaaaa ttgccaaaag taggaactac tgggggtggg ggtcctgtct 1140
 [1875] cccctgctca gtcaccacct cccctcccta actctcatc tggctcatal cacgtgctcc 1200
 [1876] cagaagaaac gttctgagca ggggttggtg tgagactgcc tcccctccca ggaccactc 1260
 [1877] ctccctatga ccaggtggt gaccctccct ctaggtgcc agtgccattc actgagcaga 1320
 [1878] tgtttggcag gtgtctgtta tgtgccagac ctagcagggg acagagtcct ccgatacag 1380
 [1879] atggaccagt atgtttggac ataaattgtg aaaggagtgt ctaatcttc tgtgcaaaat 1440
 [1880] ccactcttgc ggtcaccgcc aacactccta cacatgtcag ggcattcagg gccaggactt 1500
 [1881] ggtaacctg ttcaggagca gtcgtctgag agactcccaa gacgaggga agaaatgggt 1560
 [1882] ggaaacaggg gcctacactg tgggccggtg cccactggga ggatgttgag taagatggaa 1620
 [1883] aactactgat gacccttgca gagacagagt attaggacat gtttgaacag gggccgggcg 1680
 [1884] atcagcaggt agctctagag gatccccgtc tgtctgcaca tttcgtagag cgagtgttcc 1740
 [1885] gatactctaa tctccctagg caaggttcat atttgtgtag gttacttatt ctctttttgt 1800
 [1886] tgactaagtc aataatcaga atcagcaggt ttggagtcag cttggcaggg atcagcagcc 1860
 [1887] tgggttgga ggagggggtg taaaagcccc ttcaccagga gaagccgtca cacagatcca 1920
 [1888] caagctcctg gctagaaaga ggtaagggtt taagggtggt ttggttggtg gggtattaat 1980
 [1889] gtttaattac ctggagcacc tgctgaaat cacttttttt caggttgggc tagccacca 2040

[1890]	tgcagcgcgt gaacatgatac atggccgaga gccccggcct gatcaccatc tgcctgctgg	2100
[1891]	gctacctgct gagcgccgag tgcaccgtgt tcctggacca cgagaacgcc aacaagatcc	2160
[1892]	tgaaccgccc caagcgctac aacagcggca agctggagga gttcgtgcag ggcaacctgg	2220
[1893]	agcgcgagtg catggaggag aagtgcagct tcgaggaggc ccgcgaggtg ttcgagaaca	2280
[1894]	ccgagcgcac caccgagttc tggaagcagt acgtggacgg cgaccagtgc gagagcaacc	2340
[1895]	cctgcctgaa cggcgccgagc tgcaaggacg acatcaacag ctacgagtgc tgggtccccct	2400
[1896]	tcggcttcga gggcaagaac tgcgagctgg acgtgacctg caacatcaag aacggccgct	2460
[1897]	gcgagcagtt ctgcaagaac agcgccgaca acaaggtggt gtgcagctgc accgagggtc	2520
[1898]	accgcctggc cgagaaccag aagagctgcg agcccccggt gcccttcccc tgcggccgcg	2580
[1899]	tgagcgtgag ccagaccagc aagctgaccc gcgcggaggc cgtgttcccc gacgtggact	2640
[1900]	acgtgaacag caccgaggcc gagaccatcc tggacaacat caccagagc acccagagct	2700
[1901]	tcaacgactt caccgcgtg gtggcgccg aggacgcaa gcccgccag tccccctggc	2760
[1902]	aggtggtgct gaacggcaag gtggacgcct tctgcggcgg cagcatcgtg aacgagaagt	2820
[1903]	ggatcgtgac cgccgcccac tgcgtggaga ccggcgtgaa gatcaccgtg gtggccggcg	2880
[1904]	agcacaacat cgaggagacc gagcacaccg agcagaagcg caacgtgac cgcatcatcc	2940
[1905]	cccaccacaa ctacaacgcc gccatcaaca agtacaacca cgacatcgcc ctgctggagc	3000
[1906]	tggacgagcc cctggtgctg aacagctacg tgacccccat ctgcatcgcc gacaaggagt	3060
[1907]	acaccaacat cttcctgaag ttcggcagcg gctacgtgag cggctggggc cgcgtgttcc	3120
[1908]	acaagggccg cagcgccctg gtgctgcagt acctgcgcgt gccctggtg gaccgcgcca	3180
[1909]	cctgcctgct gagcaccaag ttcaccatct acaacaacat gttctgcgcc ggcttccacg	3240
[1910]	aggcgccg cgacagctgc cagggcgaca gcggcgcccc ccacgtgacc gaggtggagg	3300
[1911]	gcaccagctt cctgaccggc atcatcagct gggcgagga gtgcgccatg aagggaagt	3360
[1912]	acggcatcta caccaagggtg agccgctacg tgaactggat caaggagaag accaagctga	3420
[1913]	cctaataaaa gatggatttc caaggttaat tcattggaat tgaaaattaa cagccccccc	3480
[1914]	ccccccccc ctgcagatct gagccgaatt cctgcagccc gggggatcag cctcgactgt	3540
[1915]	gccttctagt tgccagccat ctgttggttg cccctcccc gtgccttctt tgaccctgga	3600
[1916]	aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag	3660
[1917]	taggtgtcat tctattctgg ggggtggggg ggggcaggac agcaaggggg aggattggga	3720
[1918]	agacaatagc aggcattgctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg cggaagaac	3780
[1919]	cagctgggga ccggtggatc tcgatatcag gcattgctgg gagagatcga tctgaggaa	3840
[1920]	ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctgcgtcact gaggccgccc	3900
[1921]	gggcaaagcc cggcgctcgg gcgaccttg gtgcgccg gcctcagtgc gagcgagcgc	3960
[1922]	gcagagaggg agtggccaac ccccccccc ccccccccg gcgattctct tgtttgctcc	4020
[1923]	agactctcag gcaatgacct gatagccttt gtagagacct ctcaaaaata gctaccctct	4080
[1924]	ccggcatgaa tttatcagct agaacggttg aatatcatat tgatggtgat ttgactgtct	4140
[1925]	ccggcctttc tcaccgcttt gaattcttac ctacacatta ctacaggcatt gcatttaaaa	4200
[1926]	tatatgaggg ttctaaaaat ttttatcctt gcgttgaaat aaaggcttct cccgcaaaag	4260
[1927]	tattacaggg tcataatgtt tttggtacaa ccgatttagc tttatgctct gaggctttat	4320
[1928]	tgtttaattt tgctaattct ttgccttgcc tgtatgattt attggatgtt ggaatcgct	4380
[1929]	gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggtatttca caccgcatat ggtgcactct	4440
[1930]	cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt atatggtgca ctctcagtag aatctgctct	4500
[1931]	gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac agccagcccc gacaccgccc	4560

[1932]	aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc	4620
[1933]	tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc	4680
[1934]	gagacgaaag ggccctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt	4740
[1935]	ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta tttgtttatt	4800
[1936]	tttctaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgtctaa	4860
[1937]	taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt	4920
[1938]	tttgcgcat tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat	4980
[1939]	gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag	5040
[1940]	atccttgaga gttttcggcc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg	5100
[1941]	ctatgtggcg cggattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata	5160
[1942]	cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat	5220
[1943]	ggcatgacag taagagaatt atgcagtgt gccataacca tgagtataa cactgcggcc	5280
[1944]	aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg	5340
[1945]	ggggatcatg taactcgcct tgatcgttg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac	5400
[1946]	gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact	5460
[1947]	ggcgaactac ttactctage ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcgataaa	5520
[1948]	gttgcaggac cacttctgcg ctcgccctt ccggctggct ggttttattgc tgataaatct	5580
[1949]	ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc	5640
[1950]	tcccgtagcg tagttatcta cagcagggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga	5700
[1951]	cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac	5760
[1952]	tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag	5820
[1953]	atcctttttg ataatctcat gacaaaaac ccttaacgtg agttttcgtt cactgagcg	5880
[1954]	tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaac	5940
[1955]	tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag	6000
[1956]	ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttacagagag cgcagatacc aaatactgtc	6060
[1957]	cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac	6120
[1958]	ctcgtcttgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc	6180
[1959]	gggttgact caagacgata gttaccgat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt	6240
[1960]	tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt	6300
[1961]	gagctatgag aaagcgccac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccggtgaagc	6360
[1962]	ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacagg gagcttcag ggggaaacgc ctggtatctt	6420
[1963]	tatagtctcg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatTTTTgtg atgctcgtca	6480
[1964]	ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt	6540
[1965]	tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt	6600
[1966]	attaccgctt ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag	6660
[1967]	tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc cgcgcgttgg	6720
[1968]	ccgattcatt aatg	6734
[1969]	<210>	44
[1970]	<211>	6661
[1971]	<212>	DNA
[1972]	<213>	人工序列
[1973]	<220>	

[1974]	<223> AAVsc-HS-CRE12-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[1975]	<400> 44
[1976]	agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt ggcgagcctg 60
[1977]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag 120
[1978]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
[1979]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga 240
[1980]	ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaatcgg 300
[1981]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
[1982]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc 420
[1983]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcctttcgtt ttcttccctt 480
[1984]	cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag 540
[1985]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
[1986]	cacgtagtgg gccatgcgcc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt 660
[1987]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
[1988]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
[1989]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840
[1990]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca 900
[1991]	tgctagtttt acgattaccg ttcacgcgcc tgcgcgctcg ctgcgtcact gaggccgccc 960
[1992]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc ctacgtgagc gagcgagcgc 1020
[1993]	gcagagaggg agtgaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc 1080
[1994]	gggtgaggcc acggtcttcc cgccaggttg actcgagcct cctgccagag ccaactggccc 1140
[1995]	cggaggccac cctagaccgc agctggcggc cgctggcacg agtgcagggt aactgagcca 1200
[1996]	gggccgctgg cgcatttggc ctggccgagg ccaccccgc cggccgctcc actgtgccc 1260
[1997]	aggctgtcct ggaggtgagg ccggcccaca gggacctgc ccgtgcccgg gctccggtga 1320
[1998]	gtcagggcgc gttatgcaag tgccccggc gcctcccctt cggcttttca cccgcgcgg 1380
[1999]	ttacgaaagc gcgacccct cccccggc ctataaagca gcggggcggc cgcggcgcg 1440
[2000]	tcgcctccct cgctccacgc gcgcccggac tcggcgcca ggcttgcgc cggttccct 1500
[2001]	cccgtggtg agtggtagcc actgggagga tgttgagtaa gatgaaaac tactgatgac 1560
[2002]	ccttgagag acagagtatt aggacatgt tgaacaggg cggggcgatc agcaggtagc 1620
[2003]	tctagaggat cccgtctgt ctgcacattt cgtagagcga gtgttccgat actctaatt 1680
[2004]	ccctaggcaa ggttcatatt tgtgtaggtt acttattctt cttttgttga ctaagtcaat 1740
[2005]	aatcagaatc agcaggtttg gagtcagctt ggcagggatc agcagcctgg gttggaagga 1800
[2006]	gggggtataa aagcccctt accaggagaa gccgtcacac agatccacaa gtccttggt 1860
[2007]	agaaagaggt aagggtttta gggatggtt gttggtggg tattaatgtt taattacctg 1920
[2008]	gagcacctgc ctgaaatcac ttttttctag gttgggctag cccaccatgc agcgcgtgaa 1980
[2009]	catgatcatg gccgagagcc ccggcctgat caccatctgc ctgctgggct acctgctgag 2040
[2010]	cgccgagtgc accgtgttcc tggaccacga gaacgccaac aagatcctga accgccccaa 2100
[2011]	gcgtacaac agcggcaagc tggaggagtt cgtgcaggc aacctggagc gcgagtgcac 2160
[2012]	ggaggagaag tgcagcttcg aggaggccg cgaggtgtt gagaacaccg agcgcaccac 2220
[2013]	cgagttctgg aagcagtacg tggacggcga ccagtgcgag agcaaccct gcctgaacgg 2280
[2014]	cggcagctgc aaggacgaca tcaacagcta cgagtgttg tgccccctc gcttcgagg 2340
[2015]	caagaactgc gagctggacg tgacctgcaa catcaagaac ggccgctgcg agcagttctg 2400

[2016]	caagaacagc gccgacaaca aggtggtgtg cagctgcacc gagggctacc gcctggccga	2460
[2017]	gaaccagaag agctgcgagc ccgccgtgcc cttccctgc ggccgctga gcgtgagcca	2520
[2018]	gaccagcaag ctgacccgag ccgaggccgt gttcccccac gtggactacg tgaacagcac	2580
[2019]	cgaggccgag accatcctgg acaacatcac ccagagcacc cagagcttca acgacttcac	2640
[2020]	ccgctggtg ggcggcgagg acgccaagcc cggccagtgc ccctggcagg tgggtgctga	2700
[2021]	cggcaaggtg gacgccttct gcggcggcag catcgtgaac gagaagtga tcgtgaccgc	2760
[2022]	cgccactgc gtggagaccg gcgtgaagat caccgtggtg gccggcgagc acaacatcga	2820
[2023]	ggagaccgag cacaccgagc agaagcgcaa cgtgatccgc atcatcccc accacaacta	2880
[2024]	caacgccgcc atcaacaagt acaaccacga catcgccctg ctggagctgg acgagcccct	2940
[2025]	ggtgctgaac agctacgtga ccccatctg catcgccgac aaggagtaca ccaacatctt	3000
[2026]	cctgaagtgc ggcagcggt acgtgagcgg ctggggccgc gtgttccaca agggccgcag	3060
[2027]	cgcctggtg ctgcagtacc tgcgctgcc cctggtggac cgcgccacct gcctgctgag	3120
[2028]	caccaagtgc accatctaca acaacatgtt ctgcgccgac ttccacgagg gcggccgcga	3180
[2029]	cagctgccag ggcgacagcg gcggcccca cgtgaccgag gtggagggca ccagcttctt	3240
[2030]	gaccggcatc atcagctggg gcgaggagtg gccatgaag ggcaagtacg gcatctacac	3300
[2031]	caaggtgagc cgctacgtga actggatcaa ggagaagacc aagctgacct aatgaaagat	3360
[2032]	ggatttccaa ggttaattca ttggaattga aaattaacag ccccccccc cccccctg	3420
[2033]	cagatctgag ccgaattcct gcagcccggt ggatcagcct cgactgtgcc ttctagtgtc	3480
[2034]	cagccatctg ttgtttgccc ctccccgtg ctttcctga ccctggaagg tgccactccc	3540
[2035]	actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcat gtctgagtag gtgtcattct	3600
[2036]	attctggggg gtgggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg	3660
[2037]	catgctgggg atgcggtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag ctggggaccg	3720
[2038]	gtggatctcg atagcaggca tgctggggag agatcgatct gaggaacccc tagtgatgga	3780
[2039]	gttgccact ccctctctgc gcgctcgtc gctcactgag gccgccggg caaagcccg	3840
[2040]	gcgtcggcg acctttggtc gcccgccctc agtgagcgag cgagcgcga gagaggag	3900
[2041]	ggccaacccc ccccccccc cccccggcg attctctgt ttgctccaga ctctcaggca	3960
[2042]	atgacctgat agcctttgta gagacctctc aaaaatagct accctctccg gcatgaattt	4020
[2043]	atcagctaga acggttgaat atcatattga tgggtgattg actgtctccg gcctttctca	4080
[2044]	ccggttgaa tctttaccta cacattactc aggcatgca tttaaaatat atgagggttc	4140
[2045]	taaaaatttt tctccttgcg ttgaaataaa ggcttctccc gcaaaagtat tacagggtca	4200
[2046]	taatgttttt ggtacaaccg atttagcttt atgctctgag gctttattgc ttaattttgc	4260
[2047]	taattctttg ccttgctgt atgatttatt ggatgttga atcgctgat gcggtatttt	4320
[2048]	ctccttacgc atctgtcgg tatttcacac cgcataatgg cactctcag tacaatctgc	4380
[2049]	tctgatgcc catagttata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat gcccatagt	4440
[2050]	taagccagcc ccgacaccg ccaacacagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac	4500
[2051]	gcgccctgac gggcttgtct gctcccgca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc	4560
[2052]	gggagctgca tgtgtcagag gttttaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc	4620
[2053]	ctcgtgatac gcctattttt ataggttaat gtcataataa taatggtttc ttagacgtca	4680
[2054]	ggtggcactt ttcgggaaa tgtgcgcgga accctattt gtttattttt ctaaatacat	4740
[2055]	tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgctcaataa tattgaaaaa	4800
[2056]	ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tcccttttt gcggcatttt	4860
[2057]	gccttctgt ttttctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt	4920

[2058]	tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt	4980
[2059]	ttcgccccga agaactttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcg	5040
[2060]	tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga	5100
[2061]	atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa	5160
[2062]	gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataaacac tgcggccaac ttacttctga	5220
[2063]	caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa	5280
[2064]	ctcgcttga tcgttgggaa cgggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca	5340
[2065]	ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaaactggc gaactactta	5400
[2066]	ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac	5460
[2067]	ttctgcgctc ggcccttcg gctggctggt ttattgtctga taaatctgga gccggtgagc	5520
[2068]	gtgggtctcg cggatcatt gcagcactgg gccagatgg taagccctcc cgtatcgtag	5580
[2069]	ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga	5640
[2070]	taggtgcctc actgattaag catttgtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt	5700
[2071]	agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata	5760
[2072]	atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gacccgtag	5820
[2073]	aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa	5880
[2074]	caaaaaaacc accgtacca gcggtggtt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt	5940
[2075]	ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc	6000
[2076]	cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa	6060
[2077]	tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttgactcaa	6120
[2078]	gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc	6180
[2079]	ccagcttggg gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa	6240
[2080]	gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggctcgaa	6300
[2081]	caggagagcg cagcaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg	6360
[2082]	ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctgctcaggg gggcggagcc	6420
[2083]	tatgaaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggcccttttg tggccttttg	6480
[2084]	ctcacatgtt ctttctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgccttg	6540
[2085]	agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg	6600
[2086]	aagcgaaga gcgccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat	6660
[2087]	g	6661
[2088]	<210>	45
[2089]	<211>	6678
[2090]	<212>	DNA
[2091]	<213>	人工序列
[2092]	<220>	
[2093]	<223>	AAVsc-HS-CRE13-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[2094]	<400>	45
[2095]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[2096]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[2097]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[2098]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[2099]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaacg	300

[2100]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatacg tgctcgtcaa	360
[2101]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[2102]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcttttcgt ttcttccctt	480
[2103]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[2104]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[2105]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt	660
[2106]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[2107]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[2108]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[2109]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[2110]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctgcctcact gaggccgccc	960
[2111]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[2112]	gcagagaggg agtgaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2113]	ggaaatacct aaactagtca cactgttttg attcaattgg ctactgaagt tatagaatgt	1140
[2114]	tgtttactct tctctccttt gtctactccc cagccaacaa aacaaccgac cttagctgtt	1200
[2115]	ttgaaaataa atgaaaattc caacatgggt ttgaaataaa attgcatcat aaacaatcgg	1260
[2116]	taggtgtttt tcaaagtgg ttcaggaag tgccacggag taagcaggcg accaccgagg	1320
[2117]	ctgctaaaat atttctgtc ctgaccaggg ttgcgtttct ggagaatatt taacagggag	1380
[2118]	ggttttaacg cttttaaaga tgttgaaact aaagaacaaa tattgaccag agggcaccac	1440
[2119]	aacgtcctg aaagagagta aaatacatcc ttataaaaat gaaaaactac ttgatgaat	1500
[2120]	tattccaaaa ttctgcaca agtggacctc ggtaccact gggaggatgt tgagtaagat	1560
[2121]	ggaanaactac tgatgacct tgcagagaca gagtattagg acatgtttga acaggggccg	1620
[2122]	ggcgatcagc aggtagctct agaggatccc cgtctgtctg cacatttcgt agagcgagt	1680
[2123]	ttccgatact ctaatctccc taggcaagg tcatatttgt gtaggttact tattctcctt	1740
[2124]	ttgttgacta agtcaataat cagaatcagc aggtttggag tcagcttggc agggatcagc	1800
[2125]	agcctgggtt ggaaggagg ggtataaaag ccccttcacc aggagaagcc gtcacacaga	1860
[2126]	tccacaagct cctggctaga aagaggtgag ggtttaagg atggttggtt ggtggggtat	1920
[2127]	taatgtttaa ttacctggag cacctgcctg aaatcacttt ttttcaggtt gggctagccc	1980
[2128]	accatgcagc gcgtgaacat gatcatggcc gagagccccg gctgatcac catctgctg	2040
[2129]	ctgggetacc tgctgagcgc cgagtgcacc gtgttcttg accacgagaa cgccaacaag	2100
[2130]	atctgaacc gcccgaagc ctacaacagc ggcaagctgg aggagtctg gcagggaac	2160
[2131]	ctggagcgcg agtgcattga ggagaagtgc agcttcgagg agggccgcga ggtgttcgag	2220
[2132]	aacaccgagc gcaccaccga gttctggaag cagtacgtg acggcgacca gtgcgagagc	2280
[2133]	aacctctgcc tgaacggcg cagctgcaag gacgacatca acagctacga gtgctggtgc	2340
[2134]	cccttcggct tcgagggcaa gaactgcgag ctggacgtga cctgcaacat caagaacggc	2400
[2135]	cgctgcgagc agttctgcaa gaacagcgcc gacaacaagg tggtgtgcag ctgcaccgag	2460
[2136]	ggctaccgcc tggccgagaa ccagaagagc tgcgagcccc ccgtgccctt cccctgcggc	2520
[2137]	cgcgtgagcg tgagccagac cagcaagctg acccgcgccg aggcctgtt ccccgacgtg	2580
[2138]	gactacgtga acagaccga ggccgagacc atcttgaca acatcacca gagcaccag	2640
[2139]	agcttcaacg acttcacccg cgtggtgggc ggcgaggac ccaagcccgg ccagttcccc	2700
[2140]	tggcaggtgg tgctgaacgg caaggtggac gccttctgc gcggcagcat cgtgaacgag	2760
[2141]	aagtggatcg tgaccgccgc cactgcgtg gagaccggcg tgaagatcac cgtggtggcc	2820

[2142]	ggcgagcaca	acatcgagga	gaccgagcac	accgagcaga	agcgcaacgt	gatccgcac	2880
[2143]	atccccacc	acaactacaa	cgccgccatc	aacaagtaca	accacgacat	cgccctgctg	2940
[2144]	gagctggacg	agccccgtgt	gctgaacagc	tacgtgaccc	ccatctgcat	cgccgacaag	3000
[2145]	gagtacacca	acatcttctt	gaagttcggc	agcggctacg	tgagcggctg	gggccgcgtg	3060
[2146]	ttccacaagg	gccgcagcgc	cctggtgctg	cagtacctgc	gcgtgcccct	ggtggaccgc	3120
[2147]	gccacctgcc	tgctgagcac	caagttcacc	atctacaaca	acatgttctg	cgccggcttc	3180
[2148]	cacgagggcg	gccgcgacag	ctgccagggc	gacagcggcg	gccccacgt	gaccgaggtg	3240
[2149]	gagggcacca	gtttcctgac	cgccatcatc	agctggggcg	aggagtgcgc	catgaaggcg	3300
[2150]	aagtacggca	tctacaccaa	ggtgagccgc	tacgtgaact	ggatcaagga	gaagaccaag	3360
[2151]	ctgacctaat	gaaagatgga	tttccaaggt	taattcattg	gaattgaaa	ttaacagccc	3420
[2152]	ccccccccc	ccccctgcag	atctgagccg	aattcctgca	gccccgggga	tcagcctcga	3480
[2153]	ctgtgccttc	tagttgccag	ccatctgttg	tttgcccctc	ccccgtgcct	tccttgacct	3540
[2154]	tggaaggtgc	cactcccact	gtcctttcct	aataaaatga	ggaaattgca	tcgcattgtc	3600
[2155]	tgagtaggtg	tcattctatt	ctgggggggtg	gggtggggca	ggacagcaag	ggggaggatt	3660
[2156]	gggaagacaa	tagcaggcat	gctggggatg	cgggtgggctc	tatggcttct	gaggcggaag	3720
[2157]	gaaccagctg	gggaccggtg	gatctcgata	gcaggcatgc	tgaggagaga	tcgatctgag	3780
[2158]	gaacccttag	tgatggagtt	ggccactccc	tctctgcgcg	ctcgtcgcct	cactgaggcc	3840
[2159]	gccccggcaa	agccccggcg	tcgggcgacc	tttggtcgcc	cggcctcagt	gagcgagcga	3900
[2160]	gcgcgcagag	agggagtggc	caaccccccc	ccccccccc	cccggcgatt	ctcttgtttg	3960
[2161]	ctccagactc	tcaggcaatg	acctgatagc	ctttgtagag	acctctcaaa	aatagctacc	4020
[2162]	ctctccggca	tgaatttata	agctagaacg	gttgaatatc	atattgatgg	tgatttgact	4080
[2163]	gtctccggcc	tttctcacc	gtttgaatct	ttacctacac	attactcagg	cattgcattt	4140
[2164]	aaaatatatg	agggttctaa	aaatttttat	ccttgctgtg	aaataaaggc	ttctcccgcg	4200
[2165]	aaagtattac	agggtcataa	tgtttttggt	acaaccgatt	tagctttatg	ctctgaggct	4260
[2166]	ttattgctta	atthttgctaa	ttctttgcct	tgctgtatg	atthattgga	tgthtgaatc	4320
[2167]	gcctgatgcg	gtattttctc	cttacgcac	tgctgcgtat	ttcacaccgc	atatggtgca	4380
[2168]	ctctcagtac	aatctgctct	gatgccgcac	agttatatgg	tgactctca	gtacaatctg	4440
[2169]	ctctgatgcc	gcatagttaa	gccagccccg	acaccgcca	acacagccag	ccccgacacc	4500
[2170]	cgccaacacc	cgctgacgcg	cctgacggg	cttgtctgct	ccggcatcc	gcttacagac	4560
[2171]	aagctgtgac	cgtctccggg	agctgcatgt	gtcagaggtt	ttcacctgca	tcaccgaaac	4620
[2172]	gcgcgagacg	aaagggcctc	gtgatacgcc	tattttttata	ggttaatgtc	atgataataa	4680
[2173]	tggtttctta	gacgtcaggt	ggcacttttc	ggggaaatgt	gcgcggaacc	cctattttgtt	4740
[2174]	tatttttcta	aatacatcca	aatatgtatc	cgctcatgag	acaataaccc	tgataaatgc	4800
[2175]	tcaataatat	tgaaaaagga	agagtatgag	tattcaacat	ttccgtgtcg	cccttattcc	4860
[2176]	cttttttgcg	gcattttgcc	ttcctgtttt	tgctcaccca	gaaacgctgg	tgaaagtaaa	4920
[2177]	agatgctgaa	gatcagttgg	gtgcacagag	gggttacatc	gaactggatc	tcaacagcgg	4980
[2178]	taagatcctt	gagagttttc	gccccgaaga	acgtttttcca	atgatgagca	cttttaaaagt	5040
[2179]	tctgctatgt	ggcgcggtat	tatcccgtat	tgacgccggg	caagagcaac	tcggctgccg	5100
[2180]	catacactat	tctcagaatg	acttggttga	gtactcacca	gtcacagaaa	agcatcttac	5160
[2181]	ggatggcatg	acagtaagag	aattatgcag	tgctgccata	accatgagtg	ataacactgc	5220
[2182]	ggccaactta	cttctgacaa	cgatcggagg	accgaaggag	ctaaccgctt	ttttgcacaa	5280
[2183]	catgggggat	catgtaactc	gccttgatcg	ttgggaaccg	gagctgaatg	aagccatacc	5340

[2184]	aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgt agcaatggca acaacgttgc gcaaactatt	5400
[2185]	aactggcgaa ctacttactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga tggaggcgga	5460
[2186]	taaagtgtca ggaccacttc tgcgtcggc ctttccggct ggctggttta ttgctgataa	5520
[2187]	atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcgcgg tatcattgca gacttggggc cagatggtaa	5580
[2188]	gccctcccgt atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg atgaacgaaa	5640
[2189]	tagacagatc gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tggtaactgt cagaccaagt	5700
[2190]	ttactcatat atactttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttataa ggatctaggt	5760
[2191]	gaagatcctt tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt cgttccactg	5820
[2192]	agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt ttctgcgcgt	5880
[2193]	aatctgctgc ttgcaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt tgccggatca	5940
[2194]	agagctacca actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga taccaatac	6000
[2195]	tgtccttcta gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag caccgcctac	6060
[2196]	atacctcgtc ctgctaatec tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata agtcgtgtct	6120
[2197]	taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg gctgaacggg	6180
[2198]	gggttcgtgc acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga gatactaca	6240
[2199]	gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttc cgaagggaga aaggcggaca ggtatccggt	6300
[2200]	aagcggcagg gtcggaacag gagagcgac gagggagctt ccagggggaa acgccttgta	6360
[2201]	tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt tgtgatgctc	6420
[2202]	gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac ggttcctggc	6480
[2203]	cttttgctgg ctttttgctc acatgttctt tctgcgtta tcccttgatt ctgtggataa	6540
[2204]	ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc agccgaacga ccgagcgag	6600
[2205]	cgagtcagtg agcgaggaag cggaagagcg cccaatacgc aaaccgcctc tccccgcgcg	6660
[2206]	ttggccgatt cattaatg	6678
[2207]	<210>	46
[2208]	<211>	6565
[2209]	<212>	DNA
[2210]	<213>	人工序列
[2211]	<220>	
[2212]	<223>	AAVsc-HS-CRE14-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[2213]	<400>	46
[2214]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[2215]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[2216]	caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[2217]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[2218]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcttg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[2219]	cctcctgttt agtcccgct ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa	360
[2220]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[2221]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcggc tagcggcgc tcttttcgtc ttcttccctt	480
[2222]	cctttctgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[2223]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[2224]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt	660
[2225]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720

[2226]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[2227]	aacaaaaatt taacgcgaac ttttaacaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[2228]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[2229]	tgctagtttt acgattaccg ttcacgcgcc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgccc	960
[2230]	gggcaaagcc cgggcgctcg gcgacctttg gtgcgccggc ctacgtgagc gagcgagcgc	1020
[2231]	gcagagaggg agtgggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2232]	ggctgagctc atctgggctg cagggtggc gggacagcag cgtggactca gtctcctagg	1140
[2233]	gatttcccaa ctctcccgc cgcttgctgc atctggacac cctgcctcag gccctcatct	1200
[2234]	ccactgggtca gcaggtgacc tttgccagc gccctgggtc ctacgtgcct gctgccctgg	1260
[2235]	agatgatata aaacaggtca gaacctcct gcctgtctgc tcagttcatc cctagaggca	1320
[2236]	gctgctccag gtaatgccct ctggggaggg gaaagaggag gggaggagga tgaagagggg	1380
[2237]	caagaggagc tccctgcca gccagccag caagcctggt acccactggg aggatgttga	1440
[2238]	gtaagatgga aaactactga tgaccttgc agagacagag tattaggaca tgtttgaaca	1500
[2239]	ggggccgggc gatcagcagg tagctctaga ggatccccgt ctgtctgcac atttcgtaga	1560
[2240]	gcgagtgttc cgatactcta atctccctag gcaagggtca tatttgtgta ggttacttat	1620
[2241]	tctccttttg ttgactaagt caataatcag aatcagcagg tttggagtca gcttggcagg	1680
[2242]	gatcagcagc ctgggttga aggaggggt ataaaagccc cttcaccagg agaagccgtc	1740
[2243]	acacagatcc acaagtcct ggctagaaag aggtaagggt ttaagggatg gttggttgg	1800
[2244]	ggggtattaa tgtttaatta cctggagcac ctgcctgaaa tcactttttt tcaggttggg	1860
[2245]	ctagcccacc atgcagcgcg tgaacatgat catggccgag agccccggcc tgatcaccat	1920
[2246]	ctgcctgtg ggctacctgc tgagcgccga gtgcaccgtg ttcttgacc acgagaacgc	1980
[2247]	caacaagatc ctgaaccgcc ccaagccta caacagcggc aagctggagg agttcgtgca	2040
[2248]	gggcaacctg gagcgcgagt gcatggagga gaagtgcagc ttcgaggagg cccgcgaggt	2100
[2249]	gttcgagaac accgagcgc caccgagtt ctggaagcag tacgtggacg gcgaccagt	2160
[2250]	cgagagcaac ccctgcctga acggcgccag ctgcaaggac gacatcaaca gctacagtg	2220
[2251]	ctggtgcccc ttcggcttcg agggcaagaa ctgcgagctg gacgtgacct gcaacatcaa	2280
[2252]	gaacggccgc tgcgagcagt tctgcaagaa cagcgccgac aacaaggtgg tgtgcagctg	2340
[2253]	caccgagggc taccgcctgg ccgagaacca gaagagctgc gagcccgccg tgcccttccc	2400
[2254]	ctgcggccgc gtgagcgtga gccagaccag caagctgacc cgcgcccagg ccgtgttccc	2460
[2255]	cgacgtggac tacgtgaaca gcaccgagc cgagaccatc ctggacaaca tcaccagag	2520
[2256]	caccagagc ttcaacgact tcaccgcgt ggtggcgccg gaggacgcca agcccgcca	2580
[2257]	gttccccctg caggtggtgc tgaacggcaa ggtggacgcc ttctgcggcg gcagcatcgt	2640
[2258]	gaacgagaag tggatcgtga ccgccgcca ctgcgtggag accggcgtga agatcacct	2700
[2259]	ggtggccggc gagcacaaca tcgaggagac cgagcacacc gagcagaagc gcaacgtgat	2760
[2260]	ccgcatcatc cccaccaca actacaacgc cgccatcaac aagtacaacc acgacatcgc	2820
[2261]	cctgctggag ctggacgagc ccctggtgct gaacagctac gtgacccca tctgcatcgc	2880
[2262]	cgacaaggag tacaccaaca tcttctgaa gttcggcagc ggctacgtga gcggtgggg	2940
[2263]	ccgctgttc cacaagggcc gcagcgccct ggtgctgcag tacctgcgcg tgccctggt	3000
[2264]	ggaccgcgcc acctgcctgc tgagcaccaa gttcaccatc tacaacaaca tgttctgcgc	3060
[2265]	cggcttcac gagggcgcc gcgacagctg ccaggcgac agcgcgccg cccacgtgac	3120
[2266]	cgaggtggag ggcaccagct tcctgaccg catcatcagc tggggcgagg agtgcgccat	3180
[2267]	gaagggaag tacggcatct acaccaaggt gagccgtac gtgaactgga tcaaggagaa	3240

[2268]	gaccaagctg	acctaataa	agatggattt	ccaaggttaa	ttcattggaa	ttgaaaatta	3300
[2269]	acagcccccc	cccccccccc	cctgcagatc	tgagccgaat	tcctgcagcc	cgggggatca	3360
[2270]	gcctcgactg	tgctttctag	ttgccagcca	tctgttgttt	gccccctccc	cgtgccttcc	3420
[2271]	ttgaccctgg	aaggtgccac	tcccactgtc	ctttcctaata	aaaatgagga	aattgcatcg	3480
[2272]	cattgtctga	gtaggtgtca	ttctattctg	gggggtgggg	tggggcagga	cagcaagggg	3540
[2273]	gaggattggg	aagacaatag	caggcatgct	ggggatgcgg	tgggctctat	ggcttctgag	3600
[2274]	gcggaaagaa	ccagctgggg	accggtggat	ctcgatagca	ggcatgctgg	ggagagatcg	3660
[2275]	atctgaggaa	cccctagtga	tggagtggc	cactccctct	ctgcgcgctc	gctcgctcac	3720
[2276]	tgaggccgcc	cgggcaaagc	ccgggcgtcg	ggcgaccttt	ggtcgcccgg	cctcagttag	3780
[2277]	cgagcgagcg	cgcagagagg	gagtggccaa	cccccccccc	cccccccccc	ggcgattctc	3840
[2278]	ttgtttgctc	cagactctca	ggcaatgacc	tgatagcctt	tgtagagacc	tctcaaaaat	3900
[2279]	agctaccctc	tccggcatga	atttatcagc	tagaacggtt	gaatatcata	ttgatggtga	3960
[2280]	tttgactgtc	tccggccttt	ctcaccggtt	tgaatcttta	cctacacatt	actcaggcat	4020
[2281]	tgcatttaaa	atataatgagg	gttctaaaaa	tttttatcct	tgcgttgaaa	taaaggcttc	4080
[2282]	tcccgcaaaa	gtattacagg	gtcataatgt	ttttggtaca	accgatttag	ctttatgctc	4140
[2283]	tgaggcttta	ttgcttaatt	ttgctaattc	tttgccctgc	ctgtatgatt	tattggatgt	4200
[2284]	tggaatcgcc	tgatgcggta	ttttctcctt	acgcactctgt	gcggtatttc	acaccgcata	4260
[2285]	tgggtgcactc	tcagtacaat	ctgctctgat	gccgcatagt	tatatggtgc	actctcagta	4320
[2286]	caatctgctc	tgatgccgca	tagttaagcc	agccccgaca	cccgccaaaca	cagccagccc	4380
[2287]	cgacacccgc	caacacccgc	tgacgcgccc	tgacgggctt	gtctgctccc	ggcatccgct	4440
[2288]	tacagacaag	ctgtgaccgt	ctccgggagc	tgcatgtgtc	agaggttttc	accgtcatca	4500
[2289]	ccgaaacgcg	cgagacgaaa	gggcctcgtg	atagcctat	ttttataggt	taatgtcatg	4560
[2290]	ataataatgg	tttcttagac	gtcagggtggc	acttttcggg	gaaatgtgcg	cggaaaccct	4620
[2291]	atttgtttat	ttttctaaat	acattcaaat	atgtatccgc	tcatgagaca	ataaccctga	4680
[2292]	taaatgctca	ataatattga	aaaaggaaga	gtatgagtat	tcaacatttc	cgtgtcgccc	4740
[2293]	ttattccctt	ttttgcggca	ttttgccttc	ctgtttttgc	tcaccagaa	acgctggtga	4800
[2294]	aagtaaaaga	tgctgaagat	cagttgggtg	cacgagtggg	ttacatcgaa	ctggatctca	4860
[2295]	acagcggtaa	gatccttgag	agttttcgcc	ccgaagaacg	ttttccaatg	atgagcattt	4920
[2296]	ttaaagttct	gctatgtggc	gcggtattat	ccggtattga	cgcggggcaa	gagcaactcg	4980
[2297]	gtcgccgcat	acactattct	cagaatgact	tggttgagta	ctcaccagtc	acagaaaagc	5040
[2298]	atcttacgga	tggcatgaca	gtaagagaat	tatgcagtgc	tgccataacc	atgagtata	5100
[2299]	acactgcggc	caacttactt	ctgacaacga	tcggaggacc	gaaggagcta	accgcttttt	5160
[2300]	tgcacaacat	gggggatcat	gtaactcgcc	ttgatcgttg	ggaaccggag	ctgaatgaag	5220
[2301]	ccataccaaa	cgacgagcgt	gacaccacga	tgctgtagc	aatggcaaca	acgttgcgca	5280
[2302]	aactattaac	tggcgaacta	cttactctag	cttcccggca	acaattaata	gactggatgg	5340
[2303]	aggcggataa	agttgcagga	ccacttctgc	gctcggccct	tccggctggc	tggtttattg	5400
[2304]	ctgataaatc	tggagccggt	gagcgtgggt	ctcgcggtat	cattgcagca	ctggggccag	5460
[2305]	atggtaaagc	ctcccgtatc	gtagttatct	acacgacggg	gagtcaggca	actatggatg	5520
[2306]	aacgaaatag	acagatcgct	gagataggtg	cctcactgat	taagcattgg	taactgtcag	5580
[2307]	accaagttta	ctcatatata	cttttagattg	atttaaaact	tcatttttaa	tttaaaagga	5640
[2308]	tctaggtgaa	gatccttttt	gataatctca	tgacaaaaat	cccttaacgt	gagttttcgt	5700
[2309]	tccactgagc	gtcagacccc	gtagaaaaga	tcaaaggatc	ttcttgagat	cctttttttc	5760

[2310]	tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggtg gtttgtttgc	5820
[2311]	cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac	5880
[2312]	caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac	5940
[2313]	cgcctacata cctcgtcttg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt	6000
[2314]	cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct	6060
[2315]	gaacggggggg ttctgtcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat	6120
[2316]	acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag gcggacaggt	6180
[2317]	atccggtaa ggcgagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg	6240
[2318]	cctggatatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgc	6300
[2319]	gatgctcgtc agggggggcg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt	6360
[2320]	tcctggcctt ttgctggcct tttgtcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg	6420
[2321]	tggataaccg tattaccgcc tttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg	6480
[2322]	agcgcagcga gtcagttagc gaggaagcgg aagagcgcgc aatacgcaaa ccgcctctcc	6540
[2323]	ccgcgcgttg gccgattcat taatg	6565
[2324]	<210>	47
[2325]	<211>	6661
[2326]	<212>	DNA
[2327]	<213>	人工序列
[2328]	<220>	
[2329]	<223>	AAVsc-HS-CRE15-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[2330]	<400>	47
[2331]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[2332]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[2333]	caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[2334]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[2335]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctcg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[2336]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa	360
[2337]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[2338]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcctttcgtt ttcttccctt	480
[2339]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[2340]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[2341]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt	660
[2342]	tccttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[2343]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[2344]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[2345]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[2346]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgccc	960
[2347]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgccggc ctcagttagc gagegagcgc	1020
[2348]	gcagagaggg agtggaaatc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2349]	ggagaagggt cagcggcccc tcctggacca ccgactcccc gcagaactcc tctgtgccct	1140
[2350]	ctctcacca gacctgttc ctcccagttg ctcccacagc cagggggcag tgagggtgc	1200
[2351]	tcctcccca gccccactga ggaaccagg aaggtgaacg agagaatcag tcctggtggg	1260

[2352]	ggctggggag	ggccccagac	atgagaccag	ctcctcccc	aggggatgtt	atcagtgggt	1320
[2353]	ccagagggca	aaatagggag	cctggtggag	ggaggggcaa	aggcctcggg	ctctgagcgg	1380
[2354]	ccttgccct	tctccacca	ccctgccct	acactaagg	ggaggcagcg	gggggcacac	1440
[2355]	agggtgggg	cgggtgggg	gctgctgggt	gagcagcact	cgcctgcctg	gattgaaacc	1500
[2356]	cagagatgga	ggtggtaccc	actgggagga	tgttgagtaa	gatggaaaac	tactgatgac	1560
[2357]	ccttgacag	acagagtatt	aggacatgtt	tgaacagggg	ccgggcgac	agcaggtagc	1620
[2358]	tctagaggat	ccccgtctgt	ctgcacattt	cgtagagcga	gtgttcgat	actctaact	1680
[2359]	ccctagcga	ggttcatatt	tgtgtaggtt	acttattctc	cttttgttga	ctaagtcaat	1740
[2360]	aatcagaatc	agcaggtttg	gagtcagctt	ggcagggatc	agcagcctgg	gttggaagga	1800
[2361]	gggggtataa	aagccccttc	accaggagaa	gccgtcacac	agatccacaa	gctcctggct	1860
[2362]	agaaagaggt	aagggtttta	gggatggttg	gttggtgggg	tattaatgtt	taattacctg	1920
[2363]	gagcacctgc	ctgaaatcac	tttttttcag	gttgggctag	cccaccatgc	agcgcgtgaa	1980
[2364]	catgatcatg	gccgagagcc	ccggcctgat	caccatctgc	ctgctgggct	acctgctgag	2040
[2365]	cgccgagtgc	accgtgttcc	tggaccacga	gaacgccaac	aagatcctga	accgccccaa	2100
[2366]	gcgctacaac	agcggcaagc	tggaggagtt	cgtgcagggc	aacctggagc	gcgagtgcac	2160
[2367]	ggaggagaag	tgcagcttcg	aggaggcccg	cgaggtgttc	gagaacaccg	agcgcaccac	2220
[2368]	cgagttctgg	aagcagtacg	tggacggcga	ccagtgcgag	agcaaccctt	gcctgaacgg	2280
[2369]	cggcagctgc	aaggacgaca	tcaacagcta	cgagtgtctg	tgccccttcg	gcttcgaggg	2340
[2370]	caagaactgc	gagctggacg	tgacctgcaa	catcaagaac	ggccgctgcg	agcagttctg	2400
[2371]	caagaacagc	gccgacaaca	aggtggtgtg	cagctgcacc	gagggtacc	gcctggccga	2460
[2372]	gaaccagaag	agctgcgagc	ccgccgtgcc	cttcccctgc	ggccgcgtga	gcgtgagcca	2520
[2373]	gaccagcaag	ctgaccgcg	ccgaggccgt	gttccccgac	gtggactacg	tgaacagcac	2580
[2374]	cgaggccgag	accatcctgg	acaacatcac	ccagagcacc	cagagcttca	acgacttcac	2640
[2375]	ccgcgtggtg	ggcggcgagg	acgccaaagc	cggccagttc	ccctggcagg	tggtgctgaa	2700
[2376]	cggcaagggtg	gacgccttct	gcggcgagc	catcgtgaac	gagaagtga	tcgtgaccgc	2760
[2377]	cgcctactgc	gtggagaccg	gcgtgaagat	caccgtggtg	gccggcgagc	acaacatcga	2820
[2378]	ggagaccgag	cacaccgagc	agaagcgcaa	cgtgatccgc	atcatcccc	accacaacta	2880
[2379]	caacgccgcc	atcaacaagt	acaaccacga	catcgccctg	ctggagctgg	acgagcccct	2940
[2380]	ggtgctgaac	agctacgtga	ccccatctg	catcgccgac	aaggagtaca	ccaacatctt	3000
[2381]	cctgaagttc	ggcagcggt	acgtgagcgg	ctggggccgc	gtgttccaca	agggccgcag	3060
[2382]	cgcctggtg	ctgcagtacc	tgcgcgtgcc	cctggtggac	cgcgccacct	gcctgctgag	3120
[2383]	caccaagttc	accatctaca	acaacatgtt	ctgcgccg	ttccacgagg	gcggccgcga	3180
[2384]	cagctgccag	ggcgacagcg	gcggccccca	cgtgaccgag	gtggagggca	ccagcttctt	3240
[2385]	gaccggcatc	atcagctggg	gcgaggagtg	cgccatgaag	ggcaagtacg	gcacttacac	3300
[2386]	caaggtgagc	cgctacgtga	actggatcaa	ggagaagacc	aagctgacct	aatgaaagat	3360
[2387]	ggatttccaa	ggttaattca	ttggaattga	aaattaacag	cccccccc	ccccccctg	3420
[2388]	cagatctgag	ccgaattcct	gcagcccggg	ggatcagcct	cgactgtgcc	ttctagtgtc	3480
[2389]	cagccatctg	ttgtttgccc	ctccccgtg	ccttccttga	ccctggaagg	tgccactccc	3540
[2390]	actgtccttt	cctaataaaa	tgaggaaatt	gcacgcatt	gtctgagtag	gtgtcattct	3600
[2391]	attctggggg	gtgggtggg	gcaggacagc	aagggggagg	attgggaaga	caatagcagg	3660
[2392]	catgctgggg	atgcggtggg	ctctatggct	tctgaggcgg	aaagaaccag	ctggggaccg	3720
[2393]	gtggatctcg	atagcaggca	tgctggggag	agatcgatct	gaggaacccc	tagtgatgga	3780

[2394]	gttgccact ccctctctgc gcgctcgtc gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg	3840
[2395]	gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt	3900
[2396]	ggccaacccc ccccccccc cccccggcg attctcttgt ttgctccaga ctctcaggca	3960
[2397]	atgacctgat agcctttgta gagacctctc aaaaatagct accctctccg gcatgaattt	4020
[2398]	atcagctaga acggttgaat atcatattga tgggtatttg actgtctccg gcctttctca	4080
[2399]	cccgtttgaa tctttacctc cacattactc aggcatgca tttaaaatat atgagggttc	4140
[2400]	taaaaatttt tatccttgcg ttgaaataaa ggcttctccc gcaaaagtat tacagggtca	4200
[2401]	taatgttttt ggtacaaccg atttagcttt atgctctgag gctttattgc ttaattttgc	4260
[2402]	taattctttg ccttgccctg atgatttatt ggatgttggg atcgccctgat gcggtatttt	4320
[2403]	ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatatggg gcaactctcag tacaatctgc	4380
[2404]	tctgatgccg catagttata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt	4440
[2405]	taagccagcc ccgacaccg ccaacacagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac	4500
[2406]	gcgcccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc	4560
[2407]	gggagctgca tgtgtcagag gttttaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc	4620
[2408]	ctcgtgatac gcctatTTTT ataggTTaTt gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca	4680
[2409]	ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctatTT gtttattttt ctaaatacat	4740
[2410]	tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgctcaataa tattgaaaaa	4800
[2411]	ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt	4860
[2412]	gccttcctgt ttttgtcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt	4920
[2413]	tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt	4980
[2414]	ttcggcccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg	5040
[2415]	tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggctc ccgcatacac tattctcaga	5100
[2416]	atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa	5160
[2417]	gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga	5220
[2418]	caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa	5280
[2419]	ctcgccctga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca	5340
[2420]	ccacgatgcc ttagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attactggc gaactactta	5400
[2421]	ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac	5460
[2422]	ttctgcgtc ggcccttccg gctggtggt ttattgtgta taaatctgga gccggtgagc	5520
[2423]	gtgggtctcg cggatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag	5580
[2424]	ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga	5640
[2425]	taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt	5700
[2426]	agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata	5760
[2427]	atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag	5820
[2428]	aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa	5880
[2429]	caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt	5940
[2430]	ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc	6000
[2431]	cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa	6060
[2432]	tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa	6120
[2433]	gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc	6180
[2434]	ccagcttggg gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa	6240
[2435]	gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa	6300

[2436]	caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg	6360
[2437]	ggtttcgcca cctctgactt gagcgctgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc	6420
[2438]	tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggcccttttg tgcccttttg	6480
[2439]	ctcacatgtt ctttcctgcg ttatccccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg	6540
[2440]	agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg	6600
[2441]	aagcgggaaga gcgccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat	6660
[2442]	g	6661
[2443]	<210>	48
[2444]	<211>	6789
[2445]	<212>	DNA
[2446]	<213>	人工序列
[2447]	<220>	
[2448]	<223>	AAVsc-HS-CRE16-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[2449]	<400>	48
[2450]	agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[2451]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag	120
[2452]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[2453]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[2454]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttccctg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[2455]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatacg tgctcgtcaa	360
[2456]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[2457]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgt ttcttccctt	480
[2458]	cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag	540
[2459]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[2460]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgtt gagtccacgt	660
[2461]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[2462]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[2463]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[2464]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[2465]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgtcg ctcgctcact gaggccgccc	960
[2466]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[2467]	gcagagaggg agtggaaatc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2468]	gggtagctga tgggaagagc agactgcctt ccagccaggc ctggtcctgt gagtcaggga	1140
[2469]	cgtccatctt agtgggcatg aaaggcctgt gtgatctcga gggagacatc gcctctccaa	1200
[2470]	gcctctcctt atctgtgcaa caggcagact taatgattgg tgaggcaatg aggctgatag	1260
[2471]	ctcagcatta gctacagcca cccctcctgg ccaaccacac agggatcaaa ccagggtgca	1320
[2472]	gtccagaggt cagagtcagg agcagacaac tcagatccag ccaggacag gcaggtcaca	1380
[2473]	cggacatgtg cctcacgtat gcttcaaggg gccctcccc gggcagaact gaaggacagc	1440
[2474]	tcctgttgcc ataggaggga gctgggtgag atactaggag gaacttccgg catgatgatg	1500
[2475]	tgtgatgaac aagggcctct ggccaacagg tctgaatcag ggctgcccag ccagcctgg	1560
[2476]	tgggaagggc atggagcatg ggggctcatg tactaaacct cacctggaca caaggtgaaa	1620
[2477]	cagcccaacc ccagaggacc aggtaccac tgggaggatg ttgagtaaga tggaaaacta	1680

[2478]	ctgatgaccc ttgcagagac agagtattag gacatgtttg aacaggggcc gggcgatcag	1740
[2479]	caggtagctc tagaggatcc ccgtctgtct gcacatttcg tagagcgagt gttccgatac	1800
[2480]	tctaattctcc ctaggcaagg ttcatatttg tgtaggttac ttattctcct ttgtttgact	1860
[2481]	aagtcaataa tcagaatcag caggttttga gtcagcttgg cagggatcag cagcctgggt	1920
[2482]	tggaaggagg gggataaaaa gcccttcac caggagaagc cgtcacacag atccacaagc	1980
[2483]	tcctggctag aaagaggtaa gggtttaagg gatggttggt tggtagggta ttaatgttta	2040
[2484]	attacctgga gcacctgcct gaaatcactt tttttcaggt tgggctagcc caccatgcag	2100
[2485]	cgcgtgaaca tgatcatggc cgagagcccc ggctgatca ccatctgcct gctgggctac	2160
[2486]	ctgctgagcg ccgagtgcac cgtgttcctg gaccacgaga acgccaacaa gatcctgaac	2220
[2487]	cgccccaagc gctacaacag cggcaagctg gaggagttcg tgcagggcaa cctggagcgc	2280
[2488]	gagtgcattg aggagaagtg cagcttcgag gaggcccgcg aggtgttcga gaacaccgag	2340
[2489]	cgcaccaccg agttctggaa gcagtacgtg gacggcgacc agtgcgagag caaccctgc	2400
[2490]	ctgaacggcg gcagctgcaa ggacgacatc aacagctacg agtgctggtg ccccttcggc	2460
[2491]	ttcgagggca agaactgcga gctggacgtg acctgcaaca tcaagaacgg ccgctgcgag	2520
[2492]	cagtcttgcga agaacagcgc cgacaacaag gtggtgtgca gctgcaccga gggctaccgc	2580
[2493]	ctggccgaga accagaagag ctgcgagccc gccgtgccct tcccctgcgg ccgctgagc	2640
[2494]	gtgagccaga ccagcaagct gacccgcgcc gaggccgtgt tcccgcagct ggactacgtg	2700
[2495]	aacagcaccg aggccgagac catcctggac aacatcacc agagcaccca gagcttcaac	2760
[2496]	gacttcaccc gcgtgggtggg cggcgaggac gccaaagccc gccagttccc ctggcaggtg	2820
[2497]	gtgctgaacg gcaagtgga cgcttctgc ggccgagca tcgtgaacga gaagtggatc	2880
[2498]	gtgaccgcg cccactgcgt ggagaccggc gtgaagatca ccgtggtggc cggcgagcac	2940
[2499]	aacatcgagg agaccgagca caccgagcag aagcgcaacg tgatccgcat catccccac	3000
[2500]	cacaactaca acgccccat caacaagtac aaccacgaca tcgccctgct ggagctggac	3060
[2501]	gagcccctgg tgctgaacag ctacgtgacc cccatctgca tcgccgaca ggagtacacc	3120
[2502]	aacatcttcc tgaagttcgg cagcggctac gtgagcggt gggccgcgt gttccacaag	3180
[2503]	ggccgcagcg ccctggtgct gcagtacctg cgcgtgcccc tggtagaccg cgccacctgc	3240
[2504]	ctgctgagca ccaagttcac catctacaac aacatgttct gcgccggctt ccacgagggc	3300
[2505]	ggccgcgaca gctgccaggc cgacagcggc ggccccacg tgaccgaggt ggagggcacc	3360
[2506]	agcttctga ccggcatcat cagctggggc gaggagtgcg ccatgaagg caagtacggc	3420
[2507]	atctacacca aggtgagccg ctacgtgaac tggatcaagg agaagaccaa gctgacctaa	3480
[2508]	tgaagatgg atttcaagg ttaattcatt ggaattgaaa attaacagcc ccccccccc	3540
[2509]	ccccctgca gatctgagcc gaattcctgc agcccgggg atcagcctcg actgtgcctt	3600
[2510]	ctagttgcca gccatctgtt gtttgcctt ccccggtgcc ttcttgacc ctggaagggtg	3660
[2511]	ccactccac tgtcttttcc taataaaatg aggaaattgc atcgcatgtg ctgagtaggt	3720
[2512]	gtcattctat tctgggggt ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca	3780
[2513]	atagcaggca tgctggggat gcggtgggct ctatggcttc tgaggcggaa agaaccagct	3840
[2514]	ggggaccggt ggatctcgat agcaggcatg ctggggagag atcgatctga ggaaccctta	3900
[2515]	gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcaactgagc cgccgggca	3960
[2516]	aagccgggc gtcgggcgac ctttggctgc ccggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga	4020
[2517]	gagggagtgg ccaaccccc ccccccccc ccccgcgat tctcttgttt gctccagact	4080
[2518]	ctcaggcaat gacctgatag cttttgtaga gacctctaa aaatagctac cctctccggc	4140
[2519]	atgaatttat cagctagaac ggttgaatat catattgatg gtgatttgac tgtctccggc	4200

[2520]	ctttctcacc	cgtttgaatc	tttacctaca	cattactcag	gcattgcatt	taaaatatat	4260
[2521]	gagggttcta	aaaattttta	tccttgcgtt	gaaataaagg	cttctcccgc	aaaagtatta	4320
[2522]	cagggtcata	atgttttttg	tacaaccgat	ttagctttat	gctctgaggc	tttattgctt	4380
[2523]	aattttgcta	attctttgcc	ttgcctgtat	gattttattg	atgttggaat	cgcctgatgc	4440
[2524]	ggtattttct	ccttacgcat	ctgtgcggtg	tttcacaccg	catatgggtc	actctcagta	4500
[2525]	caatctgctc	tgatgccgca	tagttatatg	gtgcactctc	agtacaatct	gctctgatgc	4560
[2526]	cgcatagtta	agccagcccc	gacaccgcgc	aacacagcca	gccccgacac	ccgccaacac	4620
[2527]	ccgctgacgc	gccctgacgg	gcttgtctgc	tcccggcatc	cgcttacaga	caagctgtga	4680
[2528]	ccgtctccgg	gagctgcatg	tgctcagagg	tttcaccgtc	atcacgaaa	cgcgcgagac	4740
[2529]	gaaaggcct	cgtgatacgc	ctatttttat	aggttaatgt	catgataata	atggttttct	4800
[2530]	agacgtcagg	tggcactttt	cggggaaaatg	tgcgcggaac	ccctatttgt	ttatttttct	4860
[2531]	aaatacatte	aaatatgtat	ccgtcatga	gacaataacc	ctgataaatg	ctcaataata	4920
[2532]	ttgaaaaagg	aagagtatga	gtattcaaca	tttccgtgtc	gcccttattc	ccttttttgc	4980
[2533]	ggcattttgc	cttctgtttt	ttgctcacc	agaaacgtg	gtgaaagtaa	aagatgtctg	5040
[2534]	agatcagttg	ggtgcacgag	tggtttacat	cgaactggat	ctcaacagcg	gtaagatcct	5100
[2535]	tgagagtttt	cgccccgaag	aacgttttcc	aatgatgagc	acttttaaa	ttctgctatg	5160
[2536]	tggcgcggta	ttatcccgtg	ttgacgccgg	gcaagagcaa	ctcggtcgcc	gcatacacta	5220
[2537]	ttctcagaat	gacttggttg	agtactcacc	agtcacagaa	aagcatctta	cggatggcat	5280
[2538]	gacagtaaga	gaattatgca	gtgctgccat	aaccatgagt	gataacactg	cggccaactt	5340
[2539]	acttctgaca	acgatcggag	gaccgaagga	gctaaccgct	tttttgcaca	acatggggga	5400
[2540]	tcatgtaact	cgccttgatc	gttgggaacc	ggagctgaat	gaagccatac	caaacgacga	5460
[2541]	gcgtgacacc	acgatgcctg	tagcaatggc	aacaacgttg	cgcaaactat	taactggcga	5520
[2542]	actacttact	ctagcttccc	ggcaacaatt	aatagactgg	atggaggcgg	ataaagttgc	5580
[2543]	aggaccactt	ctgcgctcgg	cccttccggc	tggttggttt	attgctgata	aatctggagc	5640
[2544]	cggtagcgt	gggtctcgcg	gtatcattgc	agcactgggg	ccagatggta	agccctcccc	5700
[2545]	tatcgtagtt	atctacacga	cggggagtcg	ggcaactatg	gatgaacgaa	atagacagat	5760
[2546]	cgtgagata	ggtgcctcac	tgattaagca	ttggtaactg	tcagaccaag	tttactcata	5820
[2547]	tatacttttag	attgatttaa	aacttcattt	ttaatttaaa	aggatctagg	tgaagatcct	5880
[2548]	ttttgataat	ctcatgacca	aaatccctta	acgtgagttt	tcgttccact	gagcgtcaga	5940
[2549]	ccccgtagaa	aagatcaaag	gatcttcttg	agatcctttt	tttctgcgcg	taatctgctg	6000
[2550]	cttgcaaaaa	aaaaaaccac	cgctaccagc	ggtggtttgt	ttgccggatc	aagagctacc	6060
[2551]	aactcttttt	ccgaaggtaa	ctggcttcag	cagagcgagc	ataccaaata	ctgtccttct	6120
[2552]	agtgtagccg	tagttaggcc	accacttcaa	gaactctgta	gcaccgccta	catacctcgc	6180
[2553]	tctgctaate	ctgttaccag	tggtctgtgc	cagtggcgat	aagtcgtgtc	ttaccgggtt	6240
[2554]	ggactcaaga	cgatagttac	cggataaggc	gcagcggtcg	ggctgaacgg	ggggttcgtg	6300
[2555]	cacacagccc	agcttggagc	gaacgaccta	caccgaactg	agatacctac	agcgtgagct	6360
[2556]	atgagaaaag	gccacgcttc	ccgaaggag	aaaggcggac	aggatatccg	taagcggcag	6420
[2557]	ggtcggaaca	ggagagcgca	cgaggagct	tccaggggga	aacgcctggt	atcttttatag	6480
[2558]	tcctgtcggg	tttcgccacc	tctgacttga	gcgtcgattt	ttgtgatgct	cgtcaggggg	6540
[2559]	gcggagccta	tggaaaaacg	ccagcaacgc	ggccttttta	cggttcctgg	ccttttgctg	6600
[2560]	gccttttgct	cacatgttct	ttcctgcgtt	atccccctgat	tctgtggata	accgtattac	6660
[2561]	cgcctttgag	tgagctgata	ccgtcgcgg	cagccgaacg	accgagcgca	gcgagtcagt	6720

[2562]	gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg caaacgcct ctccccgcgc gttggccgat 6780
[2563]	tcattaatg 6789
[2564]	<210> 49
[2565]	<211> 6600
[2566]	<212> DNA
[2567]	<213> 人工序列
[2568]	<220>
[2569]	<223> AAVsc-HS-CRE17-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[2570]	<400> 49
[2571]	agctggcgta atagcgaaga ggccccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
[2572]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag 120
[2573]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
[2574]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga 240
[2575]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttccctg tctaaaatcc ctttaatcgg 300
[2576]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatatc tgctcgtcaa 360
[2577]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc 420
[2578]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgt tcttccctt 480
[2579]	cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttag 540
[2580]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
[2581]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg ttttcgccc tttagcgttg gagtccacgt 660
[2582]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
[2583]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
[2584]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840
[2585]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca 900
[2586]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgtcg ctcgtcact gaggcgccc 960
[2587]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccgc ctcagtgagc gagcgagcgc 1020
[2588]	gcagagaggg agtggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc 1080
[2589]	gggcttgcaa caatgtcttg cacataggaa aagtgatcac taaatgtag ccacgtctta 1140
[2590]	ctctgcaag gtcacctcc ctggaaccca tcgggtccaa cctgtctct gaatcaggca 1200
[2591]	cagtccagct tgcagcggga gcaaaggta gtactcagt cccctgtccc ttccccaggc 1260
[2592]	cagaggggag gaggagactg agtcacgaat gacacctcag ccgcagttg acctccagga 1320
[2593]	cttacagtcc tagcagccgg tgccactagc atgtgagagg tccagaggcg cttctgtctc 1380
[2594]	acccgcccgc ctgggtgcac ccatgtcgg agcgctgca ccatttgagc atgtccgaga 1440
[2595]	gcatccacca gaggtacca ctgggaggat gttgagtaag atggaaaact actgatgacc 1500
[2596]	cttgacagaga cagagtatta ggacatgtt gaacaggggc cgggcgatca gcaggtagct 1560
[2597]	ctagaggatc cccgtctgtc tgcacattc gtagagcgag tgttccgata ctctaattctc 1620
[2598]	cctaggcaag gttcatattt gtgtaggtta cttattctcc tttgttgac taagtcaata 1680
[2599]	atcagaatca gcaggtttg agtcagctt gcagggatca gcagcctggg ttggaaggag 1740
[2600]	ggggtataaa agccccctca ccaggagaag ccgtcacaca gatccacaag ctcttggtta 1800
[2601]	gaaagaggta aggtttaaag ggatggttg ttggtgggtt attaatgtt aattacctgg 1860
[2602]	agcacctgcc tgaaatcact ttttttcagg ttgggctagc ccacatgca gcgcgtgaac 1920
[2603]	atgatcatgg ccgagagccc cggcctgatc accatctgcc tgctgggcta cctgctgagc 1980

[2604]	gccgagtga cccgtgttcc ggaccacgag aacccaaca agatcctgaa ccgccccaaag	2040
[2605]	cgctacaaca ggggcaagct ggaggagtgc gtgcagggca acctggagcg cgagtgcattg	2100
[2606]	gaggagaagt gcagcttcca ggaggccgc gaggtgttcg agaaccacga gcgcaccacc	2160
[2607]	gagttctgga agcagtagct ggacggcgac cagtgcgaga gcaaccctg cctgaacggc	2220
[2608]	ggcagctgca aggacgacat caacagctac gagggtgtgt gcccttcgg cttcgagggc	2280
[2609]	aagaactgcg agctggacgt gacctgcaac atcaagaacg gccgctgcga gcagttctgc	2340
[2610]	aagaacagcg ccgacaacaa ggtggtgtgc agctgcaccg agggctaccg cctggccgag	2400
[2611]	aaccagaaga gctgcgagcc cggcgtgcc tccccctgc gccgctgag cgtgagccag	2460
[2612]	accagcaagc tgaccgcgc cgaggccgtg tccccgacg tggactacgt gaacagcacc	2520
[2613]	gaggccgaga ccatctgga caacatcacc cagagcacc agagcttcaa cgacttcacc	2580
[2614]	cgctgtgtgg gggcgagga cccaagccc gccagttcc cctggcaggt ggtgctgaac	2640
[2615]	ggcaaggtgg acgcttctg cggcggcagc atcgtgaacg agaagtggat cgtgaccgcc	2700
[2616]	gcccactgcg tggagaccg cgtgaagatc accgtgtgtg ccggcgagca caacatcgag	2760
[2617]	gagaccgagc acaccgagca gaagcgcaac gtgatccgca tcatcccca ccacaactac	2820
[2618]	aacgcccca tcaacaagta caaccagac atcgccctgc tggagctgga cgagccccctg	2880
[2619]	gtgtgaaca gctacgtgac cccatctgc atcgccgaca aggagtacac caacatcttc	2940
[2620]	ctgaagtctg gcagcgcta cgtgagcggc tggggccgcg tgttccaca gggccgcagc	3000
[2621]	gcccgtgtgc tgacgtacct gcgctgccc ctggtggacc gcgccacctg cctgctgagc	3060
[2622]	accaagtcca ccatctaca caacatgttc tgcgccggt tccacgagg cgccgcgac	3120
[2623]	agctgccagg gcgacagcg cggcccccac gtgaccgagg tggaggcac cagcttctg	3180
[2624]	accggcatca tcagctggg cgaggagtgc gccatgaagg gcaagtacg catctacacc	3240
[2625]	aaggtgagcc gctacgtgaa ctggatcaag gagaagacca agctgacct atgaaagatg	3300
[2626]	gatttccaag gttaattcat tggaaatgaa aattaacag ccccccccc cccccctgc	3360
[2627]	agatctgagc cgaattctg cagccgggg gatcagctc gactgtgcct tctagttgcc	3420
[2628]	agccatctgt tgtttgccc tccccgtgc ctctctgac cctggaaggt gccactccca	3480
[2629]	ctgtcctttc ctaataaaat gaggaattg catcgattg tctgagtagg tgtcattcta	3540
[2630]	ttctgggggg tgggtgggg caggacagca agggggagga ttgggaagac aatagcaggc	3600
[2631]	atgctgggga tgcggtgggc tctatggct ctgaggcga aagaaccagc tggggaccgg	3660
[2632]	tggatctga tagcaggcat gctggggaga gatgatctg aggaaccct agtgatggag	3720
[2633]	ttggccactc cctctctgc cgtcgtctg ctactgagg ccgccgggc aaagccggg	3780
[2634]	cgtcgggcca ctttggctg cccggcctca gtgagcgag gagcgcgag agagggagt	3840
[2635]	gccaaccccc ccccccccc ccccggcga ttctctgtt tgctccagac tctcaggcaa	3900
[2636]	tgacctgata gcctttgtg agacctctca aaaatagta ccctctccg catgaattta	3960
[2637]	tcagctagaa cggttgaata tcatattgat ggtgatttga ctgtctccg ctttctcac	4020
[2638]	ccgtttgaat ctttacctac acattactca ggcattgcat ttaaaatata tgagggttct	4080
[2639]	aaaaattttt atccttgcgt tgaaataaag gcttctccg caaaagtatt acagggtcat	4140
[2640]	aatgtttttg gtacaaccga tttagcttta tgctctgagg ctttattgct taattttgct	4200
[2641]	aattctttgc cttgcctgta tgatttattg gatgttgaa tcgctgatg cggatatttc	4260
[2642]	tccttacgca tctgtcggt atttcacacc gcatatggt cactctcagt acaatctgct	4320
[2643]	ctgatccgc atagtatat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgat ccgcatagtt	4380
[2644]	aagccagccc cgacaccgc caacacagcc agccccgaca cccgccaaca cccgctgacg	4440
[2645]	cgcctgacg ggcttgtctg ctccggcat ccgcttacag acaagctgt accgtctccg	4500

[2646]	ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga cgaaagggcc	4560
[2647]	tcgtgatacg cctattttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag	4620
[2648]	gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt	4680
[2649]	caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gctcaataat attgaaaaag	4740
[2650]	gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt cccttttttg cggcattttg	4800
[2651]	ccttcctgtt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt	4860
[2652]	gggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt	4920
[2653]	tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttttaa gttctgctat gtggcgcggt	4980
[2654]	attatcccgt attgacgccg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa	5040
[2655]	tgacttggtt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag	5100
[2656]	agaattatgc agtgctgcca taacctgag tgataacact gcggccaact tacttctgac	5160
[2657]	aacgatcgga ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgac aacatggggg atcatgtaac	5220
[2658]	tcgccttgat cgttggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac	5280
[2659]	cacgatgcct gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaacta ttaactggcg aactacttac	5340
[2660]	tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact	5400
[2661]	tctgcgctcg gcccttcgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg	5460
[2662]	tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt	5520
[2663]	tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat	5580
[2664]	aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta	5640
[2665]	gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa	5700
[2666]	tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttctgtccac tgagcgtcag accccgtaga	5760
[2667]	aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac	5820
[2668]	aaaaaaacca ccgctaccag cgggtggttg tttgccgat caagagctac caactctttt	5880
[2669]	tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgtccttc tagtgtagcc	5940
[2670]	gtagttaggc caccattca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat	6000
[2671]	cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag	6060
[2672]	acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc	6120
[2673]	cagcttgag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag	6180
[2674]	cgcacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac	6240
[2675]	aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtctgtcgg	6300
[2676]	gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct	6360
[2677]	atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct ggccttttgc	6420
[2678]	tcacatgttc ttctctgctg tatccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga	6480
[2679]	gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag tgagcgagga	6540
[2680]	agcgggaagag cgccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga ttcattaatg	6600
[2681]	<210> 50	
[2682]	<211> 6661	
[2683]	<212> DNA	
[2684]	<213> 人工序列	
[2685]	<220>	
[2686]	<223> AAVsc-HS-CRE18-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA	
[2687]	<400> 50	

[2688]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt ggcagcctg	60
[2689]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[2690]	caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[2691]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[2692]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttccctg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[2693]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatacg tgctcgtcaa	360
[2694]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[2695]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgt tcttccctt	480
[2696]	cctttctcgc caggttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcgggg ctcccttag	540
[2697]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[2698]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt	660
[2699]	tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[2700]	cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[2701]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaa tattaacgtt tacaattta atatttgctt	840
[2702]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cgggttacat atgattgaca	900
[2703]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgtcg ctgcctcact gaggccgcc	960
[2704]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgccggc ctcagtgagc gagcgagcg	1020
[2705]	gcagagaggg agtggaaatc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2706]	ggctgggcag gagcagctgg cttgagcaga atcttgggac ctgaggctct caggggacct	1140
[2707]	ccattgggg gatggagggc aatggtggtg gtgccagga ggtcttctac ttagatgtct	1200
[2708]	attggatctc taaatgaggc tgcattgata atcacacaca aacatccact gagaaggtga	1260
[2709]	cacaccagct cagcatgggt cctctgccg gaccacacca ctctagtga ctatgaggtg	1320
[2710]	acatccaggc acgttgcaact attggctcct gtcggtgagt gcagtgcctg acaacagtga	1380
[2711]	gctacattta tttgtaaaaa tgaacgcat cagagtagac cacaattgta ctaactctaa	1440
[2712]	tttgcttgt gttcattttt tcagttcca gaagtggctt aatgtttcct aggggtcaaag	1500
[2713]	gcagtcaaat gacgttacc actgggagga tgttgagtaa gatggaaaac tactgatgac	1560
[2714]	ccttgagag acagagtatt aggacatgtt tgaacagggg ccgggcgatc agcaggtagc	1620
[2715]	tctagaggat cccgctctgt ctgcacattt cgtagagcga gtgttccgat actctaact	1680
[2716]	ccctaggcaa ggttcattt tgtgtaggtt acttattctc cttttgttga ctaagtcaat	1740
[2717]	aatcagaatc agcaggtttg gagtcagett ggcagggatc agcagcctgg gttggaagga	1800
[2718]	gggggtataa aagcccctc accaggagaa gccgtcacac agatccacaa gtcctggct	1860
[2719]	agaaagaggt aagggtttaa gggatggtg gttggtggg tattaatgtt taattacctg	1920
[2720]	gagcacctgc ctgaaatcac ttttttcag gttgggctag cccaccatgc agcgcgtgaa	1980
[2721]	catgatcatg gccgagagcc ccggcctgat caccatctgc ctgctgggct acctgctgag	2040
[2722]	cgccgagtgc accgtgttcc tggaccacga gaacgccaac aagatcctga accgccccaa	2100
[2723]	gcgctacaac agcggcaagc tggaggagtt cgtgcagggc aacctggagc gcgagtgc	2160
[2724]	ggaggagaag tgcagcttcg aggaggccc cgaggtgttc gagaacaccg agcgcaccac	2220
[2725]	cgagttctgg aagcagtacg tggacggcga ccagtgcgag agcaaccct gcctgaacgg	2280
[2726]	cggcagctgc aaggacgaca tcaacagcta cgagtgtggt tgccccttcg gcttcgagg	2340
[2727]	caagaactgc gagctggacg tgacctgcaa catcaagaac ggccgctgcg agcagttctg	2400
[2728]	caagaacagc gccgacaaca aggtggtgtg cagctgcacc gagggctacc gcctggccga	2460
[2729]	gaaccagaag agctgcgagc ccgccgtgcc cttccctgc ggccgctga gcgtgagcca	2520

[2730]	gaccagcaag ctgacccgcg ccgaggccgt gttccccgac gtggactacg tgaacagcac	2580
[2731]	cgaggccgag accatccttg acaacatcac ccagagcacc cagagcttca acgacttcac	2640
[2732]	ccgctggtg ggcggcgagg acgccaagcc cggccagttc ccctggcagg tgggtgctgaa	2700
[2733]	cggcaagggtg gacgccttct gcggcggcag catcgtgaac gagaagtga tcgtgaccgc	2760
[2734]	cgcccactgc gtggagaccg gcgtgaagat caccgtggtg gccggcgagc acaacatcga	2820
[2735]	ggagaccgag cacaccgagc agaagcgcaa cgtgatccgc atcatcccc accacaacta	2880
[2736]	caacgccgcc atcaacaagt acaaccacga catcgccctg ctggagctgg acgagcccc	2940
[2737]	ggtgctgaac agctacgtga ccccatctg catcgccgac aaggagtaca ccaacatctt	3000
[2738]	cctgaagttc ggcagcggct acgtgagcgg ctggggccgc gtgttccaca agggccgcag	3060
[2739]	cgccctggtg ctgcagtacc tgcgctgcc cctggtggac cgcgccacct gcctgctgag	3120
[2740]	caccaagttc accatctaca acaacatgtt ctgcgccgac ttccacgagg gcggccgcga	3180
[2741]	cagctgccag ggcgacagcg gcggcccca cgtgaccgag gtggaggga ccagcttcc	3240
[2742]	gaccggcatc atcagctggg gcgaggagt gcgccatgaag ggcaagtacg gcattctac	3300
[2743]	caaggtgagc cgctacgtga actggatcaa ggagaagacc aagctgacct aatgaaag	3360
[2744]	ggatttccaa ggttaattca ttggaattga aaattaacag ccccccccc cccccccctg	3420
[2745]	cagatctgag ccgaattcct gcagccggg ggatcagcct cgactgtgcc ttctagtgtc	3480
[2746]	cagccatctg ttgtttgcc ctccccgtg ctttccttga ccctggaagg tgccactccc	3540
[2747]	actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcctgcatt gtctgagtag gtgtcattct	3600
[2748]	attctggggg gtgggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg	3660
[2749]	catgctggg atgcgtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag ctggggaccg	3720
[2750]	gtgatctcg atagcaggca tgctggggag agatcgatct gaggaacccc tagtgatgga	3780
[2751]	gttgccact ccctctctgc gcgtcgtc gctcactgag gccgccggg caaagcccg	3840
[2752]	gcgtcggcg acctttggtc gcccgccctc agtgagcgag cgagcgcga gagaggag	3900
[2753]	ggccaacccc ccccccccc cccccggcg attctcttgt ttgtccaga ctctcaggca	3960
[2754]	atgacctgat agcctttgta gagacctctc aaaaatagct accctctccg gcattgaatt	4020
[2755]	atcagctaga acggttgaat atcatattga tgggtatttg actgtctccg gcctttctca	4080
[2756]	cccgtttgaa tctttacct cacattactc aggcatgca tttaaaatat atgagggttc	4140
[2757]	taaaaatttt tatccttgcg ttgaaataaa ggcttctccc gcaaaagtat tacagggtca	4200
[2758]	taatgttttt ggtacaaccg atttagcttt atgctctgag gctttattgc ttaattttgc	4260
[2759]	taattctttg ccttgctgt atgatttatt ggatgttga atcgctgat gcggtatttt	4320
[2760]	ctccttacgc atctgtcgg tatttcacac cgcatagtt gcactctcag tacaatctgc	4380
[2761]	tctgatccg catagttata tgggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt	4440
[2762]	taagccagcc ccgacaccg ccaacacagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac	4500
[2763]	gcgccctgac gggcttgtct gctcccgga tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc	4560
[2764]	gggagctgca tgtgtcagag gttttaccg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc	4620
[2765]	ctcgtgatac gcctattttt ataggttaat gtcatagataa taatggtttc ttagacgtca	4680
[2766]	ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt ctaatacat	4740
[2767]	tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa cctgataaa tgcataataa tattgaaaaa	4800
[2768]	ggaagagtat gattattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt	4860
[2769]	gccttctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt	4920
[2770]	tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt	4980
[2771]	ttcgccccga agaactttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcg	5040

[2772]	tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga	5100
[2773]	atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa	5160
[2774]	gagaattatg cagtgtctgc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttactttctga	5220
[2775]	caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa	5280
[2776]	ctcgccctga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca	5340
[2777]	ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaaactggc gaactactta	5400
[2778]	ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac	5460
[2779]	ttctgcgtc ggcccttcg gctggctggt ttattgtctga taaatctgga gccggtgagc	5520
[2780]	gtgggtctcg cggatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag	5580
[2781]	ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga	5640
[2782]	taggtgcctc actgattaag catttgtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt	5700
[2783]	agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata	5760
[2784]	atctcatgac caaaatccct taacgtgagt ttctgttcca ctgagcgtca gaccccgtag	5820
[2785]	aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa	5880
[2786]	caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactctt	5940
[2787]	ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc	6000
[2788]	cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatactc gctctgctaa	6060
[2789]	tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtctg tcttaccggg ttggactcaa	6120
[2790]	gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc	6180
[2791]	ccagcttga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa	6240
[2792]	gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa	6300
[2793]	caggagagcg cacgaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg	6360
[2794]	ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc	6420
[2795]	tatgaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg	6480
[2796]	ctcacatgtt ctttctgctg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg	6540
[2797]	agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg	6600
[2798]	aagcggaaga gcgccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat	6660
[2799]	g 6661	
[2800]	<210> 51	
[2801]	<211> 6711	
[2802]	<212> DNA	
[2803]	<213> 人工序列	
[2804]	<220>	
[2805]	<223> AAVsc-HS-CRE19-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA	
[2806]	<400> 51	
[2807]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[2808]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag	120
[2809]	caagccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[2810]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga	240
[2811]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[2812]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatatc tgctcgtcaa	360
[2813]	agcaaccata gtacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420

[2814]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgct ttctttccctt	480
[2815]	cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctcccttttag	540
[2816]	ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[2817]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc ttgacgttg gagtccacgt	660
[2818]	tccttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[2819]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[2820]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[2821]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[2822]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgccc	960
[2823]	gggcaaagcc cgggcgctcg gcgacctttg gtgcgccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[2824]	gcagagaggg agtgggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2825]	gggaaggggg aagagaccca ctgaaatcct atctcccagc ctcacctctg ctgtctcctc	1140
[2826]	cacgttcct gtctccagag ccccgagtc agcataagca gaaagcggcc tgttcctct	1200
[2827]	ctaggagag gagggttgcg gtctggaggt ctggctcgtc tttatctgcg cattctcca	1260
[2828]	gcctcctggc ttcagacctc agcgaggcgg cggctgcgg ccggtctctc tcttcctgcc	1320
[2829]	tgcagacctg gcctgtgct tctttctcct tctcctcc ctcgctgccc tgcggtttca	1380
[2830]	aagtagatta gaaataacag tgtcccacat ggaagcctct acttcttctt gggtaactt	1440
[2831]	tgatgacgag gctccagaaa acctttgcaa tgctgtgtgg aattttttaa tcggtgagct	1500
[2832]	cgtgctcttg ccctatttat ttgtccagcg tacatttctg aacattgtga acgtcgaatg	1560
[2833]	ggcgttacc actgggagga tgttgagtaa gatggaaaac tactgatgac cttgcagag	1620
[2834]	acagagtatt aggacatgtt tgaacagggg ccgggcgac agcaggtagc tctagaggat	1680
[2835]	ccccgtctgt ctgcacattt cgtagagcga gtgttccgat actctaactt ccctaggcaa	1740
[2836]	ggttcatatt tgtgtaggtt acttatctc cttttgtga ctaagtcaat aatcagaatc	1800
[2837]	agcaggtttg gagtacgtt ggcagggatc agcagcctgg gttggaagga ggggtataa	1860
[2838]	aagccccctt accaggagaa gccgtcacac agatccacaa gctcctggct agaaagaggt	1920
[2839]	aagggtttaa gggatggtt gttggtggg tattaatgtt taattacctg gagcacctgc	1980
[2840]	ctgaaatcac ttttttcag gttgggctag ccacatgc agcgcgtgaa catgatcatg	2040
[2841]	gccgagagcc ccggcctgat caccatctgc ctgctgggct acctgctgag cgccgagtc	2100
[2842]	accgtgttc tggaccacga gaacccaac aagatcctga accgccccaa gcgtacaac	2160
[2843]	agcggaagc tggaggagt cgtgcagggc aacctggagc gcgagtgcag ggaggagaag	2220
[2844]	tgcagcttcg aggaggccg cgaggtgtt gagaacaccg agcgcaccac cgagttcttg	2280
[2845]	aagcagtacg tggacggcga ccagtgcgag agcaaccct gcctgaacgg cggcagctgc	2340
[2846]	aaggacgaca tcaacagcta cgagtgttg tgccttcg gcttcgaggg caagaactgc	2400
[2847]	gagctggacg tgacctgaa catcaagaac ggccgctgc agcagttctg caagaacagc	2460
[2848]	gccgacaaca agtggtgtg cagctgcacc gagggctacc gcctggccga gaaccagaag	2520
[2849]	agctgcgagc ccgccgtgcc cttcccctgc ggccgctga gcgtgagcca gaccagcaag	2580
[2850]	ctgaccgcg ccgaggccgt gttccccgac gtggactacg tgaacagcac cgaggccgag	2640
[2851]	accatcctgg acaacatcac ccagagcacc cagagcttca acgacttcac ccgctggtg	2700
[2852]	ggcgccgagg acgccaagcc cggccagttc ccctggcagg tgggtgctgaa cggcaaggtg	2760
[2853]	gacgccttct gcggcggcag catcgtgaac gagaagtga tcgtgaccgc cgcccactgc	2820
[2854]	gtggagaccg gcgtgaagat caccgtggtg gccggcgagc acaacatcga ggagaccgag	2880
[2855]	cacaccgagc agaagcgcaa cgtgatccgc atcatcccc accacaacta caacgccgc	2940

[2856]	atcaacaagt acaaccacga catcgccctg ctggagctgg acgagcccct ggtgctgaac	3000
[2857]	agctacgtga ccccatctg catcgccgac aaggagtaca ccaacatctt cctgaagttc	3060
[2858]	ggcagcggt acgtgagcgg ctggggccgc gtgttccaca agggccgcag cgccctggtg	3120
[2859]	ctgcagtacc tgcgcgtgcc cctggtggac cgcgccacct gcctgctgag caccaagttc	3180
[2860]	accatctaca acaacatgtt ctgcgccggc ttccacgagg gcggccgcga cagctgccag	3240
[2861]	ggcgacagcg gcggccccc cgtgaccgag gtggagggca ccagcttcct gaccggcatc	3300
[2862]	atcagctggg gcgaggagt gcgccatgaag ggcaagtacg gcattctacac caaggtgagc	3360
[2863]	cgctacgtga actggatcaa ggagaagacc aagctgacct aatgaaagat ggattttcaa	3420
[2864]	ggttaattca ttggaattga aaattaacag ccccccccc cccccctg cagatctgag	3480
[2865]	ccgaattcct gcagcccggt ggatcagcct cgactgtgcc ttctagttgc cagccatctg	3540
[2866]	ttgtttgcc ctccccctg ctttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt	3600
[2867]	cctaataaaa tgaggaaatt gcctcgcatt gtctgagtag gtgtcattct attctggggg	3660
[2868]	gtggggtgg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg	3720
[2869]	atgcggtgg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag ctggggaccg gtggatctcg	3780
[2870]	atagcaggca tgctggggag agatcgatct gaggaacccc tagtgatgga gttggccact	3840
[2871]	ccctctctgc gcgtcgtct gctcactgag gccgccggg caaagcccg gcgtcgggcg	3900
[2872]	acctttggc gcccgccctc agtgagcag cgagcgcga gagaggagt ggccaacccc	3960
[2873]	ccccccccc cccccggcg attctctgt ttgctccaga ctctcaggca atgacctgat	4020
[2874]	agcctttgta gagacctctc aaaaatagct accctctccg gcatgaattt atcagctaga	4080
[2875]	acggttgaat atcatattga tggtagttg actgtctccg gcctttctca cccgtttgaa	4140
[2876]	tctttacct cacttactc aggcattgca tttaaaatat atgagggttc taaaaatttt	4200
[2877]	tatccttgcg ttgaaataaa ggcttctccc gcaaaagtat tacagggtca taatgttttt	4260
[2878]	ggtacaaccg atttagcttt atgctctgag gctttattgc ttaattttgc taattctttg	4320
[2879]	ccttgctgt atgatttatt ggatgttgg atcgctgat gcggtatttt ctccttacgc	4380
[2880]	atctgtcgg tatttcacac cgcatacgt gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg	4440
[2881]	catagttata tgggtgactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt taagccagcc	4500
[2882]	ccgacacccg ccaacacagc cagccccgac acccgccaac acccgctgac gcgccctgac	4560
[2883]	gggcttgtct gctcccgga tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc gggagctgca	4620
[2884]	tgtgtcagag gttttcacg tcatcaccga aacgcgcgag acgaaagggc ctctgtgatac	4680
[2885]	gcctattttt ataggttaat gtcataataa taatggtttc ttagacgtca ggtggcactt	4740
[2886]	ttcggggaaa tgtgcgcgga accctattt gtttatttt ctaaatacat tcaaatatgt	4800
[2887]	atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgctcaataa tattgaaaaa ggaagagtat	4860
[2888]	gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tcccttttt gcggcatttt gccttctgt	4920
[2889]	ttttgtcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg	4980
[2890]	agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggttaagatc cttgagagt ttcgccccga	5040
[2891]	agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccc	5100
[2892]	tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttggt	5160
[2893]	tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg	5220
[2894]	cagtgtgcc ataaccatga gtgataaac tcgggccaac ttacttctga caacgatcgg	5280
[2895]	aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga	5340
[2896]	tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc	5400
[2897]	tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attactggc gaactactta ctctagcttc	5460

[2898] ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgctc 5520
 [2899] ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg 5580
 [2900] cggatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac 5640
 [2901] gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga taggtgcctc 5700
 [2902] actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt 5760
 [2903] aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac 5820
 [2904] caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa 5880
 [2905] aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc 5940
 [2906] accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt 6000
 [2907] aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg 6060
 [2908] ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatactc gctctgctaa tcctgttacc 6120
 [2909] agtggtgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatatgt 6180
 [2910] accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga 6240
 [2911] gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgct 6300
 [2912] tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg 6360
 [2913] cagcaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg ggtttcgcca 6420
 [2914] cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctctgcaggg gggcggagcc tatggaaaaa 6480
 [2915] cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg ctacatgtt 6540
 [2916] ctttctgcg ttatccccg attctgtgga taaccgtatt accgccttg agtgagctga 6600
 [2917] taccgtcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcgggaaga 6660
 [2918] gcgccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat g 6711
 [2919] <210> 52
 [2920] <211> 6575
 [2921] <212> DNA
 [2922] <213> 人工序列
 [2923] <220>
 [2924] <223> AAVsc-HS-CRE20-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
 [2925] <400> 52
 [2926] agctggcgta atagcaaga ggccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 60
 [2927] aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttctgg atattaccag 120
 [2928] caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag 180
 [2929] tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcggtg gcctcactga 240
 [2930] ttataaaaaac acttctcagg attctggcgt accgttcctg tctaaaatcc ctttaatcgg 300
 [2931] cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa 360
 [2932] agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc 420
 [2933] gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgccgc tcctttcgct ttcttccctt 480
 [2934] cttttctgcg cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag 540
 [2935] ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt 600
 [2936] cacgtagtgg gccatgcgcc tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt 660
 [2937] tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt 720
 [2938] cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt 780
 [2939] aacaaaaatt taacgcgaac ttttaaaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt 840

[2940]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[2941]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctcg ctgcctcact gaggccgccc	960
[2942]	gggcaaagcc cgggcgctcg gcgacctttg gtgcgccggc ctcaagtgcg gagegagcgc	1020
[2943]	gcagagaggg agtgaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[2944]	ggggaaaaca gggagacagt ttctgtttg agatgttggg agatgcttcg agtagtatat	1140
[2945]	ttactggaaa tagacattca acttggatgt ccctttttg aaatgtgcct gcgtccagg	1200
[2946]	ctgggttggg gcccacatga actttggctc tgacacagct gttgccacac tcagtggaa	1260
[2947]	tgaatctatg tttgtcttcc ccggcatcct tcaccccaac tctccccgc acaacataca	1320
[2948]	tcccatgcca gcctggggac cctcaaaggt ggcttcatca ttaggtttgt ggctgggtcc	1380
[2949]	cactgaagta agtcttggca ctcaaggga taggaattga atgaagaggt acccactggg	1440
[2950]	aggatgttga gtaagatgga aaactactga tgacccttgc agagacagag tattaggaca	1500
[2951]	tgtttgaaca gggccgggc gatcagcagg tagctctaga ggatccccgt ctgtctgcac	1560
[2952]	atttcgtaga gcgagtgttc cgatactcta atctccctag gcaaggttca tatttctgta	1620
[2953]	ggttacttat tctcctttg ttgactaagt caataatcag aatcagcagg tttggagtca	1680
[2954]	gcttggcagg gatcagcagc ctgggttggg aggagggggg ataaaagccc cttcaccagg	1740
[2955]	agaagccgtc acacagatcc acaagtcct ggctagaaag aggttaagggt ttaagggatg	1800
[2956]	gttggttggg ggggtattaa tgtttaatta cctggagcac ctgcctgaaa tcactttttt	1860
[2957]	tcaggttggg ctagccacc atgcagcgcg tgaacatgat catggccgag agccccggcc	1920
[2958]	tgatcaccat ctgcctgtg ggctacctgc tgagcgccga gtgcaccgtg ttcctggacc	1980
[2959]	acgagaacgc caacaagatc ctgaaccgcc ccaagcgcta caacagcggc aagctggagg	2040
[2960]	agttcgtgca gggcaacctg gagcgcgagt gcatggagga gaagtgcagc ttcgaggagg	2100
[2961]	cccgcgaggt gttcgagaac accgagcgca ccaccagtt ctggaagcag tacgtggacg	2160
[2962]	gcgaccagtg cgagagcaac ccctgcctga acggcggcag ctgcaaggac gacatcaaca	2220
[2963]	gctacgagtg ctggtgcccc ttgggtctcg agggcaagaa ctgcgagctg gacgtgacct	2280
[2964]	gcaacatcaa gaacggccgc tgcgagcagt tctgcaagaa cagcggccac aacaaggtgg	2340
[2965]	tgtgcagctg caccgagggc taccgcctgg ccgagaacca gaagagctgc gagcccgccg	2400
[2966]	tgcccttccc ctgcggccgc gtgagcgtga gccagaccag caagctgacc cgcgccgagg	2460
[2967]	ccgtgttccc cgacgtggac tacgtgaaca gcaccgagc cgagaccatc ctggacaaca	2520
[2968]	tcaccagag caccagagc ttcaacgact tcaccgcgt ggtgggcggc gaggacgcca	2580
[2969]	agcccgcca gttcccctgg caggtgtgtc tgaacggcaa ggtggacgcc ttctgcggcg	2640
[2970]	gcagcatcgt gaacgagaag tggatcgtga ccgccgcca ctgcgtggag accggcgtga	2700
[2971]	agatcacctg ggtggccggc gagcacaaca tcgaggagac cgagcacacc gagcagaagc	2760
[2972]	gcaacgtgat ccgcatcatc cccaccaca actacaacgc cgccatcaac aagtacaacc	2820
[2973]	acgacatgc cctgctggag ctggacgagc ccctggtgct gaacagctac gtgaccccca	2880
[2974]	tctgcatcgc cgacaaggag tacaccaaca tcttctgaa gttcggcagc ggctacgtga	2940
[2975]	gcggctgggg ccgcgtgttc cacaagggcc gcagcgccct ggtgctgcag tacctgcgcg	3000
[2976]	tgcccttggg ggaccgcgc acctgcctgc tgagcaccaa gttcaccatc tacaacaaca	3060
[2977]	tgttctgcgc cggttccac gagggcgcc gcgacagctg ccaggcgac agcggcgcc	3120
[2978]	cccacgtgac cgaggtggag ggcaccagct tctgaccgg catcatcagc tggggcgagg	3180
[2979]	agtgcgccat gaaggcaag tacggcatct acaccaaggt gagccgtac gtgaactgga	3240
[2980]	tcaaggagaa gaccaagctg acctaatgaa agatggattt ccaaggtaa ttattggaa	3300
[2981]	ttgaaaatta acagccccc cccccccc cctgcagatc tgagccgaat tctgcagcc	3360

[2982]	cgggggatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttggtt gccctcccc	3420
[2983]	cgtgccttcc ttgacctgga aaggtgccac tcccactgtc ctttcctaataaaaatgagga	3480
[2984]	aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga	3540
[2985]	cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggtcttat	3600
[2986]	ggcttctgag gcggaagaa ccagctgggg accggtggat ctcatagca ggcattgtgg	3660
[2987]	ggagagatcg atctgaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgtc	3720
[2988]	gctcgtcac tgaggccgc cgggcaaac cgggcgtcg ggcgacctt ggtagcccg	3780
[2989]	cctcagttag cgagcgagcg cgcagagagg gagggtgcaa ccccccccc ccccccccc	3840
[2990]	ggcgattctc ttgtttgtc cagactctca ggcaatgacc tgatagcctt ttagagacc	3900
[2991]	tctcaaaaat agctaccctc tccggcatga atttatcagc tagaacggtt gaatatcata	3960
[2992]	ttgatggtag ttgactgtc tccggcctt ctcaccgtt tgaatcttta cctacacatt	4020
[2993]	actcaggcat tgcatttaaa atatatgagg gttctaaaaa tttttatcct tgcgttgaaa	4080
[2994]	taaaggcttc tcccgcaaaa gtattacagg gtcataatgt ttttggtaca accgatttag	4140
[2995]	ctttatgtc tgaggcttta ttgcttaatt ttgctaattc tttgccttgc ctgtatgatt	4200
[2996]	tattggatgt tggaatcgcc tgatgcggtt tttctcctt acgcatctgt gcggtatttc	4260
[2997]	acaccgcata tgggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gcccatagt tatatggtgc	4320
[2998]	actctcagta caatctgtc tgatgccgca tagttaagcc agcccgaca cccgcaaca	4380
[2999]	cagccagccc cgacaccgc caacaccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgtctcc	4440
[3000]	ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcattgtgc agaggtttc	4500
[3001]	accgtcatca ccgaaacgc cgagacgaaa gggcctcgtg atacgcctat ttttatagg	4560
[3002]	taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcagggtgc acttttcggg gaaatgtgcg	4620
[3003]	cggaaccctc atttgittat ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca	4680
[3004]	ataaccctga taaatgtcga ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc	4740
[3005]	cgtgtcgcctc ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa	4800
[3006]	acgttgttga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cagcagtggt ttacatcgaa	4860
[3007]	ctggatctca acagcggtaa gatccttag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg	4920
[3008]	atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgcgggcaa	4980
[3009]	gagcaactcg gtcgccgat acactattct cagaatgact tggttgagta ctaccagtc	5040
[3010]	acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc	5100
[3011]	atgagtgata aactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta	5160
[3012]	accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag	5220
[3013]	ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc aatggcaaca	5280
[3014]	acgttgcgca aactattaac tggcgaacta ctactctag cttcccggca acaattaata	5340
[3015]	gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcgccct tccggtggc	5400
[3016]	tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctgcggtat cattgcagca	5460
[3017]	ctggggccag atggttaagc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gaggcaggca	5520
[3018]	actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagatagggt cctcactgat taagcattgg	5580
[3019]	taactgtcag accaagtta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa	5640
[3020]	tttaaaagga tctagtgtaa gatccttttt gataatctca tgacaaaaat cccttaacgt	5700
[3021]	gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat	5760
[3022]	cctttttttc tgcgctaat ctgctgcttg caaacaacaa aaccaccgct accagcggtg	5820
[3023]	gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggttaactgg cttcagcaga	5880

[3024]	gcgagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca cttcaagaac	5940
[3025]	tctgtagcac cgcctacata cctcgtcttg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt	6000
[3026]	ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgag	6060
[3027]	cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc	6120
[3028]	gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag	6180
[3029]	gcggacaggt atccggttaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca	6240
[3030]	gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggttgc gccacctctg acttgagcgt	6300
[3031]	cgatttttgt gatgctcgtc aggggggagg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc	6360
[3032]	tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc	6420
[3033]	cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttagtgag ctgataccgc tcgccgcagc	6480
[3034]	cgaacgaccg agcgacgca gtcagtgagc gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa	6540
[3035]	ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatg	6575
[3036]	<210>	53
[3037]	<211>	6616
[3038]	<212>	DNA
[3039]	<213>	人工序列
[3040]	<220>	
[3041]	<223>	AAVsc-HS-CRE21-TTRenh-TTRm-MVM-hFIXcoPadua-bghpolyA
[3042]	<400>	53
[3043]	agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg	60
[3044]	aatggcgaat ggcgattccg ttgcaatggc tggcggtaat attgttcttg atattaccag	120
[3045]	caaggccgat agtttgagtt cttctactca ggcaagtgat gttattacta atcaaagaag	180
[3046]	tattgcgaca acggttaatt tgcgtgatgg acagactctt ttactcgtg gcctcactga	240
[3047]	ttataaaaac acttctcagg attctggcgt accgttctg tctaaaatcc ctttaatcgg	300
[3048]	cctcctgttt agctcccgt ctgattctaa cgaggaaagc acgttatagc tgctcgtcaa	360
[3049]	agcaaccata gtacgcgcc tgtagcggcg cattaagcgc ggcggtgtg gtggttacgc	420
[3050]	gcagcgtgac cgctacactt gccagcgccc tagcgccgc tcctttcgt ttcttcctt	480
[3051]	cctttctcgc cagttcgc ggctttccc gtcaagctct aaatcgggg ctcccttag	540
[3052]	ggttccgatt tagtgettta cggcacctc acccaaaaa acttgattag ggtgatggtt	600
[3053]	cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc tttagcgtg gagtccacgt	660
[3054]	tttttaatatg tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt	720
[3055]	cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt	780
[3056]	aacaaaaatt taacgcgaac tttaacaaaa tattaacgtt tacaatttaa atatttgctt	840
[3057]	atacaatctt cctgtttttg gggcttttct gattatcaac cggggtacat atgattgaca	900
[3058]	tgctagtttt acgattaccg ttcatcgccc tgcgcgctc ctcgctcact gaggccgccc	960
[3059]	gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgaccttg gtcgcccggc ctcagtgagc gagcgagcgc	1020
[3060]	gcagagagg agtggaattc acgcgtggat ctgaattctg tacaggcgtg gtacggccgc	1080
[3061]	ggggaggttg cagtaagcca agattgtgcc actgcactcc aacctgggtg acagagccag	1140
[3062]	actctgtctc aagaaaataa agagaaaaag aactagattc aggtctgtatg tgggcacat	1200
[3063]	ctacagacat cagacacaca catttaggag taataatgat gcaatattgc caaatgtttc	1260
[3064]	tcagcaacca tgtgcaactg ttgcatgtac tgttttattc taactcagga ggatctctct	1320
[3065]	aaccacacat tgcaagaaaa tagactttca gtgtttcttg caaaacaaag agtttttttg	1380

[3066]	ttggcattta tgctgaaagg gaagagttaa aatgttaatt tgtctttttt cttacctcca	1440
[3067]	agttcactca aatcctctct tgaagcaggg taccacttgaggaggatgttg agtaagatgg	1500
[3068]	aaaactactg atgacccttg cagagacaga gtattaggac atgtttgaac aggggcccggg	1560
[3069]	cgatcagcag gtagctctag aggatccccg tctgtctgca catttcgtag agcgagtgtt	1620
[3070]	ccgatactct aatctcccta ggcaaggttc atatttgtgt aggttactta ttctcctttt	1680
[3071]	gttgactaag tcaataatca gaatcagcag gtttggagtc agcttggcag ggatcagcag	1740
[3072]	cctgggttgg aaggaggggg tataaaagcc ctttaccag gagaagccgt cacacagatc	1800
[3073]	cacaagctcc tggctagaaa gaggttaaggg tttaagggat gggttggttg tggggtatta	1860
[3074]	atgtttaatt acctggagca cctgcctgaa atcacttttt ttcaggttgg gctagcccac	1920
[3075]	catgcagcgc gtgaacatga tcatggccga gagccccggc ctgatcacca tctgcctgct	1980
[3076]	gggctacctg ctgagcggc agtgcaccgt gttcctggac cacgagaacg ccaacaagat	2040
[3077]	cctgaaccgc cccaagcgt acaacagcgg caagctggag gaggttcgtgc agggcaacct	2100
[3078]	ggagcgcgag tgcattggagg agaagtgcag cttcaggagg gcccgcgagg tgttcagaa	2160
[3079]	caccgagcgc accaccgagt tctggaagca gtacgtggac ggcgaccagt gcgagagcaa	2220
[3080]	ccccgcctg aacggcggca gctgcaagga cgacatcaac agctacgagt gctggtgcc	2280
[3081]	cttcggttc gagggcaaga actgcgagct ggacgtgacc tgcaacatca agaacggccg	2340
[3082]	ctgcgagcag ttctgcaaga acagcggcga caacaagggt gtgtgcagct gcaccgagg	2400
[3083]	ctaccgcctg gccgagaacc agaagagctg cgagccccgc gtgcccttc cctgcggccg	2460
[3084]	cgtgagcgtg agccagacca gcaagctgac ccgcgccgag gccgtgttc ccgacgtgga	2520
[3085]	ctacgtgaac agcaccgagg ccgagaccat cctggacaac atcaccaga gcaaccagag	2580
[3086]	cttcaacgac ttaccgccg tgggtggcgg cgaggacgcc aagccccggc agttcccctg	2640
[3087]	gcaggtggtg ctgaacggca aggtggacgc cttctgcggc ggcagcatcg tgaacagaa	2700
[3088]	gtggatcgtg accgccccc actgcgtgga gaccggcgtg aagatcaccg tgggtggccg	2760
[3089]	cgagcacaac atcgaggaga ccgagcacac cgagcagaag cgcaacgtga tccgcatcat	2820
[3090]	ccccaccac aactacaacg ccgccatcaa caagtacaac cagacatcg cctgctgga	2880
[3091]	gctggacgag ccctggtgc tgaacagcta cgtgaccccc atctgcatcg ccgacaagga	2940
[3092]	gtacaccaac atcttctga agttcggcag cggctacgtg agcggctggg gccgcgtgtt	3000
[3093]	ccacaagggc cgcagcggc tgggtgctgca gtacctgcgc gtgcccctgg tggaccgcgc	3060
[3094]	cactgcctg ctgagacca agttaccat ctacaacaac atgttctgcg ccggttcca	3120
[3095]	cgaggcggc cgcgacagct gccaggcga cagcggcggc cccacgtga ccgaggtgga	3180
[3096]	gggcaccagc ttctgaccg gcatcatcag ctggggcgag gaggtcgcca tgaagggcaa	3240
[3097]	gtacggcatc tacaccaagg tgagccgcta cgtgaactgg atcaaggaga agaccaagct	3300
[3098]	gacctaatga aagatggatt tccaaggta attcattgga attgaaaatt aacagcccc	3360
[3099]	ccccccccc cctgcagat ctgagccgaa ttctgcagc ccgggggagc agcctcgact	3420
[3100]	gtgccttcta gttgccagcc atctgttgtt tgcccctccc ccgtgccttc cttgaccctg	3480
[3101]	gaaggtgcca ctccactgt ctttctcta taaaatgagg aaattgcac gcattgtctg	3540
[3102]	agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg	3600
[3103]	gaagacaata gcaggcatgc tgggatgcg gtgggtctta tggcttctga ggcgaaaga	3660
[3104]	accagctggg gaccgtgga tctcgatagc aggcattgctg gggagagatc gatctgagga	3720
[3105]	accctagtgt atggagtgg cactccctc tctgcgcgt cgctcgctca ctgaggccgc	3780
[3106]	ccgggcaaag cccggcgctc gggcgacctt tggctgccc gcctcagtga gcgagcagc	3840
[3107]	gcgcagagag ggagtggcca accccccccc cccccccc cggcgattct cttgtttgct	3900

[3108]	ccagactctc aggcaatgac ctgatagcct ttgtagagac ctctcaaaaa tagctaccct	3960
[3109]	ctccggcatg aattttatcag ctagaacggg tgaatatcat attgatgggtg atttgactgt	4020
[3110]	ctccggcctt tctcaccctg ttgaatcttt acctacacat tactcaggca ttgcatttaa	4080
[3111]	aatatatgag ggttctaaaa atttttatcc ttgcgttgaa ataaaggctt ctcccgcaa	4140
[3112]	agtattacag ggtcataatg tttttggtac aaccgattta gctttatgct ctgaggcttt	4200
[3113]	attgcttaat tttgctaatt ctttgccttg cctgtatgat ttattggatg ttggaatcgc	4260
[3114]	ctgatgcggg atttttctct tacgcctctg tgcgggtattt cacaccgcat atgggtgact	4320
[3115]	ctcagtacaa tctgctctga tgccgcatag ttatatgggtg cactctcagt acaatctgct	4380
[3116]	ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac acagccagcc ccgacaccg	4440
[3117]	ccaacaccgc ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgctcc cggcatccgc ttacagacaa	4500
[3118]	gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcctc accgaaacgc	4560
[3119]	gcgagacgaa agggcctcgt gatacgctta tttttatagg ttaatgtcat gataataatg	4620
[3120]	gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta	4680
[3121]	tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg ataaatgctc	4740
[3122]	aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcggc cttattccct	4800
[3123]	tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctgggt aaagtaaaag	4860
[3124]	atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtggt gttacatcga actggatctc aacagcggta	4920
[3125]	agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagtgc	4980
[3126]	tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc ggtcgccgca	5040
[3127]	tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg	5100
[3128]	atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg	5160
[3129]	ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca	5220
[3130]	tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa	5280
[3131]	acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgccg aaactattaa	5340
[3132]	ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata	5400
[3133]	aagtgcagg accactctcgc cgtcggcccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat	5460
[3134]	ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggta tcattgcagc actggggcca gatggtaagc	5520
[3135]	cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata	5580
[3136]	gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt	5640
[3137]	actcatatat acttttagatt gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaaagg atctagtgta	5700
[3138]	agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag	5760
[3139]	cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa	5820
[3140]	tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccgatcaag	5880
[3141]	agctaccaac tctttttccg aaggttaactg gcttcagcag agcgcagata ccaataactg	5940
[3142]	tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat	6000
[3143]	acctcgtctt gctaattcctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta	6060
[3144]	ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg	6120
[3145]	gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc	6180
[3146]	gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aaggagaaaa ggcgacaggg tatccggtta	6240
[3147]	gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggtatc	6300
[3148]	tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt	6360
[3149]	cagggggggc gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttgccct	6420

[3150]	tttgctggcc ttttgctcac atgttctttc ctgcgttata ccctgattct gtggataacc 6480
[3151]	gtattaccgc ctttgagtga gctgataaccg ctgccgcag ccgaacgacc gagcgagcg 6540
[3152]	agtcagtgag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacgcaa accgcctctc cccgcgcgtt 6600
[3153]	ggccgattca ttaatg 6616
[3154]	<210> 54
[3155]	<211> 14
[3156]	<212> PRT
[3157]	<213> 人工序列
[3158]	<220>
[3159]	<223> 接头
[3160]	<400> 54
[3161]	Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu Thr Arg His Gln Arg
[3162]	1 5 10
[3163]	<210> 55
[3164]	<211> 20
[3165]	<212> DNA
[3166]	<213> 人工序列
[3167]	<220>
[3168]	<223> 引物
[3169]	<400> 55
[3170]	cacgagaacg ccaacaagat 20
[3171]	<210> 56
[3172]	<211> 20
[3173]	<212> DNA
[3174]	<213> 人工序列
[3175]	<220>
[3176]	<223> 引物
[3177]	<400> 56
[3178]	cacttctcct ccatgcactc 20
[3179]	<210> 57
[3180]	<211> 771
[3181]	<212> DNA
[3182]	<213> 智人
[3183]	<400> 57
[3184]	caggctcaga ggcacacagg agtttctggg ctcaccctgc ccccttccaa cccctcagtt 60
[3185]	cccatcctcc agcagctggt tgtgtgctgc ctctgaagtc cactactgaac aaacttcagc 120
[3186]	ctactcatgt ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct 180
[3187]	ccctgcctgc tgacctgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac 240
[3188]	ctccaacatc cactcgaccc cttggaattt cgggtggagag gagcagaggt tgctctggcg 300
[3189]	tggttttaggt agtgtgagag ggtccgggtt caaaaccact tgctgggtgg ggagtcgtca 360
[3190]	gtaagtggct atgccccgac cccgaagcct gtttccccat ctgtacaatg gaaatgataa 420
[3191]	agacgcccac ctgatagggt ttttgtggca aataaacatt tggttttttt gttttgtttt 480

[3192] gttttgtttt ttgagatgga ggtttgctct gtcgcccagg ctggagtgca gtgacacaat 540
[3193] ctcatctcac cacaaccttc ccctgcctca gcctcccaag tagctgggat tacaagcatg 600
[3194] tgccaccaca cctggctaata tttctatctt tagtagagac gggtttctcc atgttggtca 660
[3195] gcctcagcct cccaagtaac tgggattaca ggcctgtgcc accacaccg gctaattttt 720
[3196] tctatctttg acagggacgg ggtttcacca tgttggtcag gctcctctag a 771
[3197] <210> 58
[3198] <211> 328
[3199] <212> DNA
[3200] <213> 智人
[3201] <400> 58
[3202] caggetcaga ggcacacagg agtttctggg ctcacctgc ccccttccaa cccctcagtt 60
[3203] cccatcctcc agcagctgtt tgtgtgctgc ctctgaagtc cactactgaac aaacttcagc 120
[3204] ctactcatgt ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac acacagccct 180
[3205] ccctgcctgc tgaccttga gctggggcag aggtcagaga cctctctggg cccatgccac 240
[3206] ctccaacatc cactcgaccc cttggaattt cggtagagag gagcagaggt tgcctggcg 300
[3207] tggtttaggt agtgtgagag ggtccggg 328

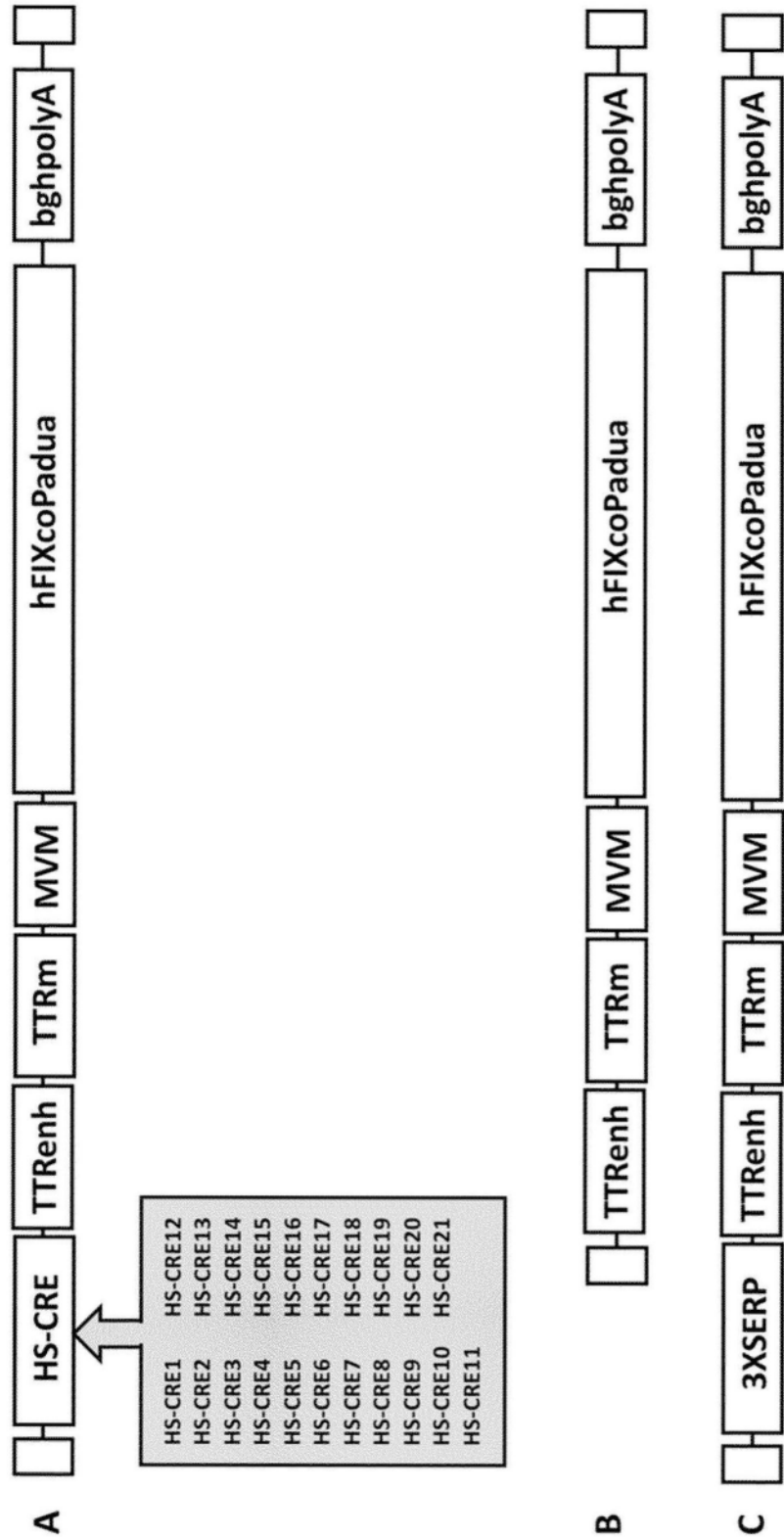


图1

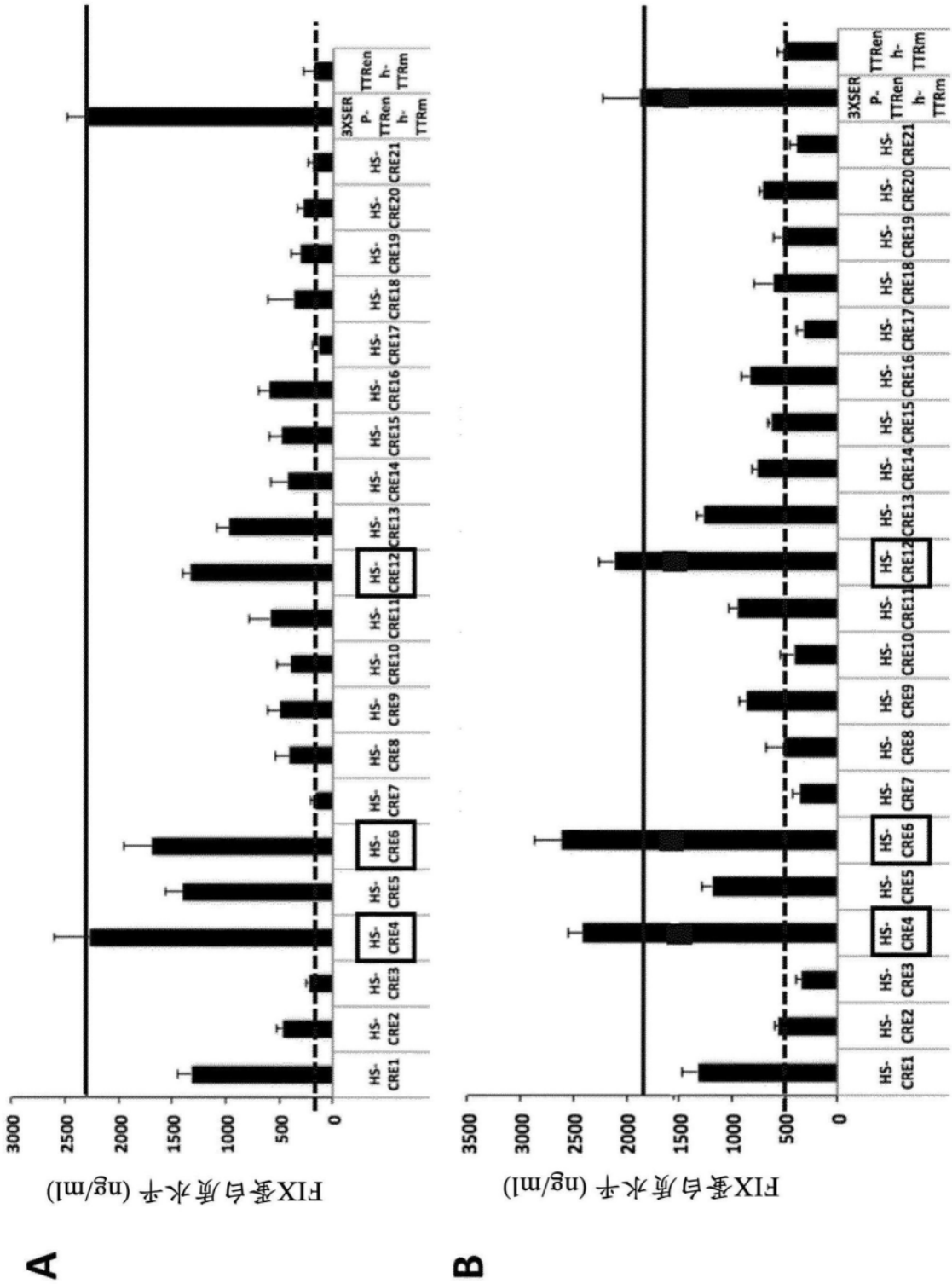


图2

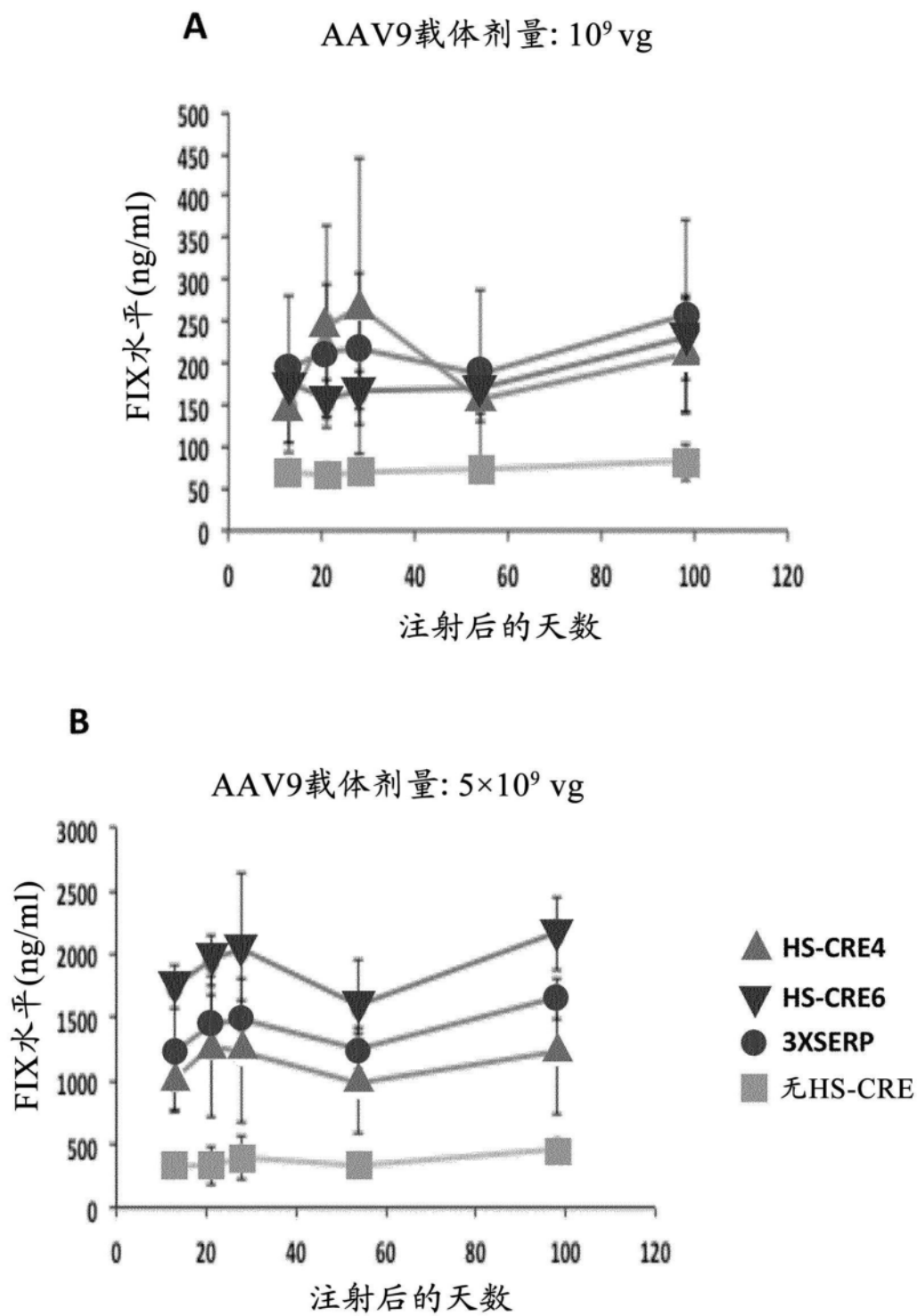


图3