



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I756185 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：105130912

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/37 (2006.01)* *A61K35/761 (2015.01)*
A61K31/573 (2006.01) *A61K47/04 (2006.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61K47/24 (2006.01)*
A61K47/34 (2017.01) *A61K9/08 (2006.01)*
C12N15/861 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/24 美國 62/232,242
 2016/04/15 美國 62/323,182
 2016/07/22 美國 62/365,544

(71)申請人：美商拜奧馬林製藥公司(美國) BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (US)
 美國

(72)發明人：邦廷 史都華 BUNTING, STUART (US)；克羅希 彼得 卡麥隆 COLOSI, PETER
 CAMERON (US)；龐格 爾諾 PUNGOR, ERNO (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2015/0071883A1 WO 2011/005968A1
 EU Clinical Trials Register, EudraCT Number:2014-003880-38, A
 Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study
 of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene
 Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia
 A. 2015-06-09 [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/
 trial/2014-003880-38/GB](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003880-38/GB)

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：54 項 圖式數：8 共 264 頁

(54)名稱

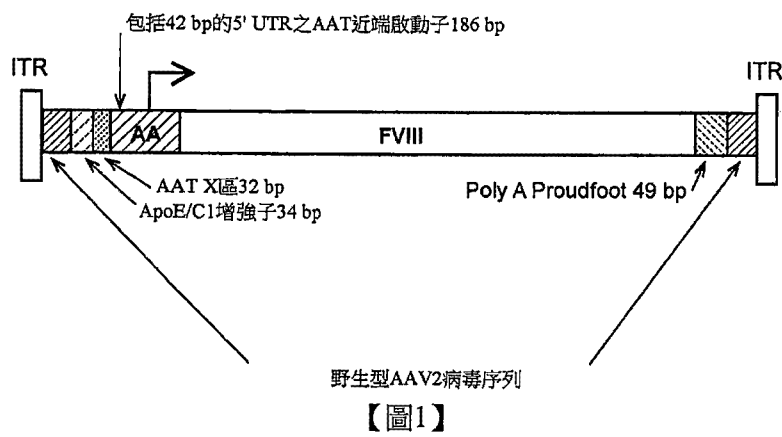
腺相關病毒因子 VIII 載體、相關病毒粒子及包含其之治療調配物

(57)摘要

本發明提供腺相關病毒(AAV)因子 VIII(FVIII)編碼/表現載體及病毒，包括具有高表現活性之 AAV FVIII 載體及表現全長或截短功能 FVIII 蛋白之 AAV FVIII 載體。本發明亦關於製造本文描述之 AAV FVIII 載體之方法、包含或表現此類載體之重組 AAV FVIII 病毒粒子、包含其之相關醫藥調配物及其治療性用途。

The invention provides adeno-associated virus (AAV) Factor VIII (FVIII)-encoding/expressing vectors and virus, including AAV FVIII vectors with high expression activity and AAV FVIII vectors that express full-length or truncated functional FVIII protein. The invention also relates to methods of making the herein described AAV FVIII vectors, recombinant AAV FVIII virus particles comprising or expressing such vectors, associated pharmaceutical formulations comprising the same and therapeutic uses thereof.

指定代表圖：



I756185

【發明摘要】

【中文發明名稱】

腺相關病毒因子VIII載體、相關病毒粒子及包含其之治療調配物

【英文發明名稱】

ADENO-ASSOCIATED VIRUS FACTOR VIII VECTORS,
ASSOCIATED VIRAL PARTICLES AND THERAPEUTIC
FORMULATIONS COMPRISING THE SAME

【中文】

本發明提供腺相關病毒(AAV)因子VIII(FVIII)編碼/表現載體及病毒，包括具有高表現活性之AAV FVIII載體及表現全長或截短功能FVIII蛋白之AAV FVIII載體。本發明亦關於製造本文描述之AAV FVIII載體之方法、包含或表現此類載體之重組AAV FVIII病毒粒子、包含其之相關醫藥調配物及其治療性用途。

【英文】

The invention provides adeno-associated virus (AAV) Factor VIII (FVIII)-encoding/expressing vectors and virus, including AAV FVIII vectors with high expression activity and AAV FVIII vectors that express full-length or truncated functional FVIII protein. The invention also relates to methods of making the herein described AAV FVIII vectors, recombinant AAV FVIII virus particles comprising or expressing such vectors, associated pharmaceutical formulations comprising the same and therapeutic uses thereof.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

腺相關病毒因子VIII載體、相關病毒粒子及包含其之治療調配物

【英文發明名稱】

ADENO-ASSOCIATED VIRUS FACTOR VIII VECTORS,
ASSOCIATED VIRAL PARTICLES AND THERAPEUTIC
FORMULATIONS COMPRISING THE SAME

【技術領域】

本發明係關於腺相關病毒(AAV)因子VIII(FVIII)載體，包括具有高表現活性之AAV FVIII載體及表現全長或截短功能FVIII蛋白之AAV FVIII載體。本發明亦關於製造本文描述之AAV FVIII載體之方法、包含或表現此類載體之重組AAV FVIII病毒粒子、包含其之相關醫藥調配物及其治療性用途。

【先前技術】

腺相關病毒(AAV)為感染人類及一些其他靈長類物種之小型複製缺陷型無包膜動物病毒。AAV之若干特徵使得此病毒為藉由基因療法傳遞治療蛋白之有吸引力的媒劑，包括(例如)已知AAV不引起人類疾病及誘導輕度免疫反應，且AAV載體可感染分裂及休眠細胞兩者而不整合至宿主細胞基因組中。使用AAV之基因療法載體已成功地用於一些臨床試驗，例如用於傳遞人類因子IX(FIX)至肝臟以治療B型血友病(Nathwani等人,《新英格蘭醫學雜誌(*New Engl. J. Med.*)》365:2357-2365, 2011)。

然而，AAV基因療法載體具有一些缺點。特定言之，AAV載體之選殖容量由於病毒之DNA包裝容量而受限。野生型AAV之單鏈DNA基因組為約

4.7千鹼基(kb)。在實踐中，達至約5.0 kb之AAV基因組似乎完全包裝(即呈全長)至AAV病毒粒子中。在AAV載體中之核酸基因組必須具有兩個約145鹼基之AAV反向末端重複序列(ITR)之要求下，AAV載體之DNA包裝容量使得最大約4.4 kb之蛋白編碼序列可經衣殼化。

由於此尺寸限制，大型治療基因(即長度大於約4.4 kb之彼等)一般不適用於AAV載體。一種此類治療基因為因子VIII(FVIII)基因，其具有約7.0 kb之mRNA，編碼自N端至C端包含19胺基酸信號肽及三個大型域(亦即重鏈或A域、中心或B域及輕鏈或C域)之2332個胺基酸之多肽。已用於克服FVIII之AAV載體尺寸限制之一種策略為使用兩個AAV載體，一個編碼重鏈或A域，且另一個編碼輕鏈或C域(參見例如Coutu等人，美國專利第6,221,349號、第6,200,560號及第7,351,577號)。避開此尺寸限制之另一策略為產生編碼FVIII之AAV載體，其中蛋白之中心部分或B域已缺失且經稱為SQ序列之14胺基酸連接子置換(Ward等人，《血液》117:798-807, 2011及McIntosh等人，《血液》121:3335-3344, 2013)。

儘管已在文獻中報導AAV載體具有>5.0 kb之AAV基因組，在許多此等情況下，編碼基因之5'或3'端似乎經截短(參見Hirsch等人，《分子治療(Molec. Ther.)》18:6-8, 2010及Ghosh等人，《生物技術與基因工程評論(Biotech. Genet. Engin. Rev.)》24:165-178, 2007)。然而，已顯示重疊同源重組發生於具有5'端截短與3'端截短之核酸之間的AAV感染細胞中以產生編碼大型蛋白之「完整」核酸，進而重構功能全長基因。

需要適用於治療A型血友病之基因療法方法的編碼功能因子VIII蛋白之新穎AAV載體，及包含其之重組AAV病毒粒子。因此，本發明涉及編碼功能活性FVIII之AAV載體，使得重組AAV病毒使編碼治療蛋白之整個核

酸衣殼化，即完全包裝AAV FVIII載體，進而避免上文所提及之過大基因組問題，或至少產生功能活性因子VIII蛋白，其可經或可未經截短。本發明亦關於產生具有高FVIII表現活性之AAV FVIII載體。最後，本發明涉及包含AAV 因子VIII載體之醫藥調配物及/或包含本文中描述之AAV FVIII載體中的任一者之重組因子VIII AAV粒子/病毒、相關醫藥調配物及治療罹患A型血友病之個體中之所述疾病的相關投予方法。

【發明內容】

本發明提供編碼功能活性FVIII之AAV載體(在本文中稱為「AAV FVIII載體」)。本發明之重組AAV載體包括已引入編碼功能FVIII蛋白之核酸序列之AAV病毒之非天然存在之衍生物。編碼功能活性FVIII之基因組之長度較佳為至多7.0 kb，長度更佳為至多6.5 kb，長度更佳為至多6.0 kb，長度更佳為至多5.5 kb，長度更佳為至多5.0 kb，具有增強的啟動子功能。

如本文所用，「功能活性FVIII」為當表現於經培養細胞中時在活體外，或當表現於細胞或體組織中時在活體內具有野生型FVIII蛋白之功能性的FVIII蛋白。此包括例如功能上促進血液凝固級聯及/或減少罹患A型血友病之個體之血液凝塊所用的時間。野生型FVIII經由凝固級聯參與血液凝固，充當活化FIX(FIXa)之輔因子，其在鈣離子及磷脂存在下形成將因子X(FX)轉化為活化FX(FXa)之複合物。因此，功能活性FVIII可與FIXa形成複合物，其可將FX轉化為FXa。功能活性FVIII蛋白之一個實例為如以引用的方式併入本文中之WO 2015/038625中所述之FVIII SQ蛋白。

如本文所用，「AAV載體」係指單鏈或雙鏈核酸，其具有AAV 5'反向末端重複序列(ITR)及側接蛋白編碼序列(較佳功能因子VIII編碼序列)之AAV 3' ITR，所述蛋白編碼序列可操作地連接於相對於AAV病毒基因組異

源之轉錄調節元件，即一或多種啟動子及/或增強子，及視情況存在之聚腺苷酸化序列及/或一或多種插入蛋白編碼序列之外顯子之間的內含子。單鏈AAV載體係指存在於AAV病毒粒子之基因組中，且可為本文中所揭示之核酸序列之有義鏈或反義鏈之核酸。此類單鏈核酸之尺寸以鹼基提供。雙鏈AAV載體係指用於表現或轉移AAV載體核酸的存在於質體(例如pUC19)之DNA或雙鏈病毒(例如桿狀病毒)之基因組中之核酸。此類雙鏈核酸之尺寸以鹼基對(bp)提供。

如本文所用之術語「反向末端重複序列(ITR)」係指以順式起DNA複製源及病毒基因組之包裝信號作用之AAV基因組之5'及3'端處發現之技術認可的區域。AAV ITR連同AAV rep編碼區提供自插入兩個側接ITR之間的核苷酸序列之有效切除及解救，且將所述核苷酸序列整合至宿主細胞基因組中。某些AAV相關ITR之序列由Yan等人，《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》79(1):364-379 (2005)所揭示，其以全文引用的方式併入本文中。可用於本文中之ITR序列可為保留功能性能力之全長、野生型ITR或其片段，或可為能夠以順式其複製來源作用之全長、野生型AAV ITR之序列變異體。適用於本發明之重組AAV FVIII載體中之AAV ITR可來源於任何已知AAV血清型，且在某些較佳實施例中，來源於AAV2或AAV5血清型。

「轉錄調節元件」參與基因轉錄調節之基因之核苷酸序列，包括啟動子加上反應元件、活化子及增強子序列(用於結合轉錄因子以輔助RNA聚合酶結合及促進表現)及操縱子或靜止子序列(抑制因子蛋白結合以阻斷RNA聚合酶附接及預防表現)。術語「肝臟特異性轉錄調節元件」係指特異性調節肝臟組織症狀基因表現之調節元件。肝臟特異性調節元件之實例包括(但不限於)小鼠運甲狀腺素蛋白啟動子(mTTR)、內源性人類因子VIII啟動子

(F8)、人類 α -1-抗胰蛋白酶啟動子(hAAT)及其活性片段、人類白蛋白最小啟動子及小鼠白蛋白啟動子。亦涵蓋來源於肝臟特異性轉錄因子結合位點之增強子，如EBP、DBP、HNF1、HNF3、HNF4、HNF6與Enh1。

在一個實施例中，本發明之AAV載體包含編碼具有經14個胺基酸之SQ序列置換之B域之功能活性FVIII蛋白的核酸。SQ序列揭示於Ward等人，《血液》，117:798-807, 2011；McIntosh等人，《血液》121:3335-3344, 2013；WO 2013/186563；及WO 2015/038625中。FVIII編碼區序列可為密碼子優化FVIII編碼序列(參見例如2011年1月13日公佈之WO 2011/005968、2015年3月19日公佈之WO 2015/038625及McIntosh等人，《血液》121:3335-3344, 2013，其以全文引用的方式併入本文中)。在一個較佳實施例中，編碼AAV載體或重組AAV病毒粒子之功能活性人類FVIII蛋白之核酸由SEQ ID NO: 1之核苷酸403到4776組成。此序列在本文中稱為「FVIII-SQ」。

在第一態樣中，本發明之重組AAV載體包含Proto 1，其示意性地描繪於圖2A中，且包含SEQ ID NO: 1中所闡述之核酸序列。

在第二態樣中，本發明之重組AAV載體包含Proto 1S，其示意性地描繪於圖2B中，且包含SEQ ID NO: 2中所闡述之核酸序列。

在第三態樣中，本發明之重組AAV載體包含Proto 2S，其示意性地描繪於圖2C中，且包含SEQ ID NO: 3中所闡述之核酸序列。

在第四態樣中，本發明之重組AAV載體包含Proto 3S，其示意性地描繪於圖2D中，且包含SEQ ID NO: 4中所闡述之核酸序列。

在另一實施例中，本發明之重組AAV載體包含編碼功能性FVIII的核酸，所述FVIII缺乏整個B域，包括SQ序列，及a3域，其剛好位於輕鏈或C

域之N端。FVIII編碼區序列可為密碼子優化序列(參見例如2011年1月13日公佈之WO 2011/005968、2015年3月19日公佈之WO 2015/038625及McIntosh等人,《血液》121:3335-3344, 2013)。

在第一態樣中,本發明之重組AAV載體包含Proto 4,其示意性地描繪於圖3A中,且包含SEQ ID NO: 5中所闡述之核酸序列。

在第二態樣中,本發明之重組AAV載體包含Proto 5,其示意性地描繪於圖3B中,且包含SEQ ID NO: 6中所闡述之核酸序列。

在第三態樣中,本發明之重組AAV載體包含Proto 6,其示意性地描繪於圖3C中,且包含SEQ ID NO: 7中所闡述之核酸序列。

在第四態樣中,本發明之重組AAV載體包含Proto 7,其示意性地描繪於圖3D中,且包含SEQ ID NO: 8中所闡述之核酸序列。

在其他實施例中,本發明之重組AAV載體包含含AAV2 5'反向末端重複序列(ITR)(如此項技術中已知,其可經或可未經修飾)、肝臟特異性轉錄調節區、密碼子優化功能活性FVIII編碼區、視情況存在之一或多種內含子、聚腺苷酸化序列及AAV2 3' ITR(如此項技術中已知,其可經或可未經修飾)之核酸。在一較佳實施例中,肝臟特異性轉錄調節區包含縮短ApoE增強子序列、186個鹼基之人類 α 抗胰蛋白酶(hAAT)近端啟動子(包括5'非轉譯區(UTR)之42個鹼基)及選自由以下組成之群的一或多種增強子:(i)34個鹼基之人類ApoE/C1增強子,(ii)32個鹼基之人類AAT啟動子遠端X區及(iii)人類AAT近端啟動子之遠端元件之80個額外鹼基;及編碼FVIII-SQ變異體之密碼子優化功能活性FVIII編碼區。在另一較佳實施例中,肝臟特異性轉錄調節區包含 α 1-微球蛋白增強子序列及186個鹼基之 α 抗-胰蛋白酶(AAT)近端啟動子。

在第一態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 9中所闡述之核酸序列之構築體100ATG。

在第二態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 10中所闡述之核酸序列之構築體100ATG bGH poly A。

在第三態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 11中所闡述之構築體100ATG短bGH polyA序列。

在第四態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 12中所闡述之核酸序列之構築體103ATG。

在第五態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 13中所闡述之核酸序列之構築體103ATG短bGH poly A。

在第六態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 14中所闡述之核酸序列之構築體105ATG bGH poly A。

在第七態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 15中所闡述之核酸序列之構築體DC172ATG FVIII。

在第八態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 16中所闡述之核酸序列之構築體DC172ATG FVIII hAAT。

在第九態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 17中所闡述之核酸序列之構築體DC172 2×HCR ATG FVIII。

在第十態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 18中所闡述之核酸序列之構築體DC172 2×HCR ATG FVIII hAAT。

在第十一態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 19中所闡述之核酸序列之構築體2× SerpinA hAAT ATG FVIII。

在第十二態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 20中所

闡述之核酸序列之構築體2× SerpinA hAAT ATG FVIII 2× μ-球蛋白增強子。

在第十三態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 21中所闡述之核酸序列之構築體100ATG短polyA 2× μ-球蛋白增強子。

在第十四態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 22中所闡述之核酸序列之構築體因子VIII-BMN001。

在第十五態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 23中所闡述之構築體因子VIII-BMN002序列。

在第十六態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 24中所闡述之核酸序列之構築體99。

在第十七態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 25中所闡述之核酸序列之構築體100。

在第十八態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 26中所闡述之核酸序列之構築體100反向。

在第十九態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 27中所闡述之核酸序列之構築體100AT。

在第二十態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 28中所闡述之核酸序列之構築體100AT 2× MG。

在第二十一態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 29中所闡述之核酸序列之構築體100AT 2× MG bGH polyA。

在第二十二態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 30中所闡述之核酸序列之構築體100AT 2× MG(反向)bGH polyA。

在第二十三態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 31中

所闡述之核酸序列之構築體100 bGH polyA。

在第二十四態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 32中所闡述之核酸序列之構築體100-400。

在第二十五態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 33中所闡述之核酸序列之構築體101。

在第二十六態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 34中所闡述之核酸序列之構築體102序列。

在第二十七態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 35中所闡述之核酸序列之構築體103。

在第二十九態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 36中所闡述之核酸序列之構築體103反向。

在第三十態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 37中所闡述之核酸序列之構築體103AT。

在第三十一態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 38中所闡述之核酸序列之構築體103AT 2×MG。

在第三十二態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 39中所闡述之核酸序列之構築體103AT 2×MG bGH polyA。

在第三十三態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 40中所闡述之核酸序列之構築體103 bGH polyA。

在第三十四態樣中，本發明之重組AAV載體包含構築體104，其包含含SEQ ID NO: 41中所闡述之核酸序列之核酸。

在第三十五態樣中，本發明之重組AAV載體包含含SEQ ID NO: 42中所闡述之核酸序列之構築體105。

在第三十六態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 43中所闡述之核酸序列之構築體106。

在第三十七態樣中，本發明之重組AAV載體包含SEQ ID NO: 44中所闡述之核酸序列之構築體106AT。

在其他實施例中，本發明係關於編碼功能因子VIII多肽之載體構築體，其中所述構築體包含呈一或多個不同定向的上述構築體之個別元件中之一或多者及其組合。本發明亦關於呈反定向的上述構築體。本發明亦關於包含本文中描述之AAV FVIII載體之重組AAV病毒粒子及其用於治療A型血友病之用途。

呈單鏈形式之本發明之AAV載體長度小於約7.0 kb，或長度小於6.5 kb，或長度小於6.4 kb，或長度小於6.3 kb，或長度小於6.2 kb，或長度小於6.0 kb，或長度小於5.8 kb，或長度小於5.6 kb，或長度小於5.5 kb，或長度小於5.4 kb，或長度小於5.4 kb，或長度小於5.2 kb，或長度小於5.0 kb。呈單鏈形式之本發明之AAV載體的長度在約5.0 kb至約6.5 kb範圍內，或長度在約4.8 kb至約5.2 kb範圍內，或長度為4.8 kb至5.3 kb，或長度在約4.9 kb至約5.5 kb範圍內，或長度為約4.8 kb至約6.0 kb，或長度為約5.0 kb至6.2 kb，或長度為約5.1 kb至約6.3 kb，或長度為約5.2 kb至約6.4 kb，或長度為約5.5 kb至約6.5 kb。

在另一實施例中，本發明提供產生包含本發明之AAV載體中的任一者之重組腺相關病毒(AAV)粒子之方法。所述方法包含培養已經本發明之AAV載體中的任一者(與各種AAV cap及rep基因結合)轉染之細胞及自經轉

染細胞之上清液回收重組AAV FVIII病毒粒子之步驟。

適用於重組AAV生產之本發明細胞為易遭受桿狀病毒感染之任何細胞類型，包括昆蟲細胞，如High Five、Sf9、Se301、SeIZD2109、SeUCR1、Sf9、Sf900+、Sf21、BTI-TN-5B1-4、MG-1、Tn368、HzAm1、BM-N、Ha2302、Hz2E5及Ao38。使用的較佳哺乳動物細胞可為HEK293、HeLa、CHO、NS0、SP2/0、PER.C6、Vero、RD、BHK、HT 1080、A549、Cos-7、ARPE-19及MRC-5。

本發明亦提供包含本發明之AAV載體中的任一者或由本發明之前述方法生產之任何病毒粒子之重組病毒粒子。

「AAV病毒粒子(AAV virion/AAV viral particle)」或「AAV載體粒子」或「AAV病毒」係指由至少一個AAV衣殼蛋白及如本文所述之衣殼化聚核苷酸AAV載體組成之病毒粒子。若粒子包含異源聚核苷酸(亦即除野生型AAV基因組，如待傳遞至哺乳動物細胞之轉殖基因以外的聚核苷酸)，則其通常稱為「AAV載體粒子」或簡稱為「AAV載體」。因此，AAV載體粒子之生產必定包括AAV載體之生產，因此載體內含於AAV載體粒子。

本發明亦提供包含本發明之AAV載體中的任一者之細胞，及由本發明之此等細胞生產之病毒粒子。

在另一實施例中，本發明提供治療罹患A型血友病之患者之方法，其包含向患者投予治療有效量之本發明之AAV載體中的任一者，或本發明之病毒粒子或由本發明之方法生產之病毒粒子。

在另一實施例中，本發明提供增加有需要之個體之循環FVIII蛋白含量之方法，其包含向個體投予本發明之AAV載體中的任一者，或本發明之病毒粒子或由本發明之方法生產之病毒粒子。

在另一實施例中，本發明提供誘發有需要之個體之FVIII蛋白表現之方法，其包含向個體投予本發明之AAV載體中的任一者，或本發明之病毒粒子或由本發明之方法生產之病毒粒子。

在另一實施例中，本發明提供增加有需要之個體之FVIII蛋白表現之方法，其包含向個體投予本發明之AAV載體中的任一者，或本發明之病毒粒子或由本發明之方法生產之病毒粒子。

本發明亦提供本發明之方法中的任一者，其進一步包含在投予所述治療有效量之所述重組AAV FVIII病毒之後測定所述個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體之步驟。另外，本發明提供本發明之方法中的任一者，其進一步包含在進行所述個體之血清中存在抗AAV衣殼抗體之測定之後向所述個體投予有效量的皮質類固醇之步驟。

在另一實施例中，本發明提供本發明之AAV載體或本發明之重組AAV病毒粒子中的任一者用於製備供治療A型血友病用之藥物之用途。在一態樣中，藥物包含有效治療A型血友病之量的一定量表現人類FVIII之AAV載體或重組AAV FVIII病毒粒子。本發明亦提供本發明之用途中的任一者，其中在投予藥物之後，測定個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體。若個體測定為在血清中具有抗AAV衣殼抗體，則使用有效量的皮質類固醇以製備用於向血清中具有抗AAV衣殼抗體之個體投予之藥物。

在另一實施例中，本發明提供包含用於治療A型血友病之本發明之AAV載體或重組AAV病毒粒子中的任一者之組合物。在一態樣中，組合物包含有效治療A型血友病之量的一定量表現人類FVIII之AAV載體或重組AAV病毒粒子。另外，本發明之組合物中的任一者與有效量的皮質類固醇一起在個體中投予，所述個體在投予組合物之後測定為在血清中具有抗

AAV衣殼抗體。

在另一實施例中，本發明之AAV載體用於生產適用於治療罹患A型血友病之患者的AAV病毒粒子。

在另一實施例中，本發明提供包含如本文所述之重組FVIII編碼AAV病毒粒子之醫藥調配物。更特定言之，在某些態樣中，本發明係關於包含重組AAV FVIII編碼病毒、緩衝劑、等張劑、膨化劑及界面活性劑之醫藥調配物。在尤其較佳實施例中，本發明之醫藥調配物包含AAV5-FVIII-SQ、p-100 ATGB或其他本文中描述之載體中的任一者且/或在 $\leq 65^{\circ}\text{C}$ 下儲存至少2週期間穩定。在本發明之其他實施例中，醫藥調配物包含濃度為約0.1 mg/ml至約3 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為約0.1 mg/ml至約3 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為約1 mg/ml至約20 mg/ml之氯化鈉、濃度為約5 mg/ml至約40 mg/ml之甘露糖醇及濃度為約0.1 mg/ml至約4 mg/ml之泊洛沙姆188。在一個尤佳實施例中，本發明之醫藥調配物包含濃度為約1.42 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為約1.38 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為約8.18 mg/ml之氯化鈉、濃度為約20 mg/ml之甘露糖醇及濃度為約2 mg/ml之泊洛沙姆188。本發明之醫藥調配物可呈液體形式且可包含濃度為約 $1\text{E}12$ vg/ml至約 $2\text{E}14$ vg/ml，更佳濃度為約 $2\text{E}13$ vg/ml之AAV FVIII病毒粒子。在一個實施例中，本發明之醫藥調配物適用於向罹患A型血友病之人類靜脈內投予。

本發明亦關於治療罹患A型血友病之個體之方法，其包含向個體投予治療有效量之重組AAV FVIII病毒之步驟，所述病毒視情況可如上文所述調配。在一較佳實施例中，罹患A型血友病之個體為人類。在一個實施例中，重組AAV FVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。在一個實施例中，投予步驟

藉由靜脈內(IV)投予實現。在本發明之某些態樣中，投予步驟導致個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl因子VIII蛋白，較佳地，個體之血流中至少約5 IU/dl因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予步驟導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，向個體投予之AAV FVIII病毒之治療有效量至少為每公斤體重 2×10^{13} vg，有時至少為每公斤體重 6×10^{13} vg。在某些實施例中，除投予治療有效量之AAV FVIII病毒以外，個體藉由皮質類固醇預防性、治療性或兩者地治療以預防及/或治療與投予AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性。在一個實施例中，藉由比較基線(亦即預投配FVIII AAV)丙胺酸轉胺酶(ALT)含量與治療後ALT含量量測相關肝毒性，其中投配後之ALT含量增加為相關肝毒性之證據。預防性皮質類固醇治療係指投予皮質類固醇以預防肝毒性及/或預防個體中之量測ALT含量之增加。治療性皮質類固醇治療係指投予皮質類固醇以減少由投予AAV FVIII病毒引起之肝毒性及/或減少由投予AAV FVIII病毒引起之個體血流中之較高ALT濃度。在某些實施例中，預防性或治療性皮質類固醇治療可包含每天向個體投予至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或大於60毫克皮質類固醇。在某些實施例中，個體之預防性或治療性皮質類固醇治療可經至少約3、4、5、6、7、8、9、10週或大於10週之連續時段進行。

本發明亦關於包含治療有效量之用於治療罹患A型血友病之個體的重組AAV FVIII病毒之組合物。在一個實施例中，AAV FVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。在另一實施例中，AAV FVIII病毒包含p-100 ATGB載

體。組合物視情況可如上文所述調配。在某些實施例中，包含治療有效量之AAV FVIII病毒之組合物於包含用於預防及/或治療與投予AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性的預防性及/或治療性皮質類固醇之組合物一起投予。包含預防性或治療性皮質類固醇治療劑之組合物可包含每天至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或大於60毫克的皮質類固醇。在某些實施例中，包含預防性或治療性皮質類固醇之組合物可經至少約3、4、5、6、7、8、9、10週或大於10週之連續時段投予。

本發明亦關於治療有效量之重組AAV FVIII病毒用於製備供治療罹患A型血友病之個體用之藥物的用途。在某些實施例中，AAVFVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ包含p-100 ATGB載體之病毒。藥物視情況可如上文所述調配。在一較佳實施例中，罹患A型血友病之個體為人類。在一個實施例中，藥物係藉由靜脈內(IV)投予來投予。在本發明之一個態樣中，投予藥物導致個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳在投予之後16週或大於16週，個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，藥物亦包含用於預防及/或治療與投予AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性的預防性及/或治療性皮質類固醇。包含預防性或治療性皮質類固醇治療劑之藥物可包含每天至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或大於60毫克的皮質類固醇。在某些實施例中，包含預防性或治療性皮質類固醇之藥物可經至少約3、4、5、6、7、8、9、10週或大於10週之連續時段投予。

本發明亦關於在罹患A型血友病之個體中之出血事件期間減少出血時間之方法，其包含向個體投予治療有效量之如本文所述之重組AAV FVIII病毒之步驟，所述病毒視情況可如上文所述調配。在一較佳實施例中，罹

患A型血友病之個體為人類。在一個實施例中，投予步驟藉由靜脈內(IV)投予實現。在某些實施例中，投予步驟在出血事件之前至少約3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50週或大於50週進行。在本發明之一個態樣中，投予步驟導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予步驟導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，除投予治療有效量之AAV FVIII病毒以外，個體藉由皮質類固醇預防性、治療性或兩者地治療以預防及/或治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性。

本發明亦關於包含治療有效量之用於減少罹患A型血友病之個體中之出血事件之出血時間之重組AAV FVIII病毒的組合物。在一個實施例中，AAVFVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。組合物視情況可如上文所述調配。在一較佳實施例中，罹患A型血友病之個體為人類。組合物可在出血事件之前投予。在一個實施例中，組合物在出血事件之前藉由靜脈內(IV)投予來投予。在本發明之一個態樣中，投予步驟導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予步驟導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，包含治療有效量之用於減少出血時間之AAV FVIII病毒之組合物於包含用於預防及/或

治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性之預防性及/或治療性皮質類固醇之組合物一起投予。

本發明亦提供減少出血時間之方法中的任一者，其進一步包含在投予所述治療有效量之所述重組AAV FVIII病毒之後測定所述個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體之步驟。另外，本發明提供減少出血時間之方法中的任一者，其進一步包含在進行所述個體之血清中存在抗AAV衣殼抗體之測定之後向所述個體投予有效量的皮質類固醇之步驟。

本發明亦關於治療有效量之重組AAV FVIII病毒用於製備供減少罹患A型血友病之個體中之出血事件之出血時間用之藥物的用途。在一個實施例中，AAVFVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。藥物視情況可如上文所述調配。在一較佳實施例中，罹患A型血友病之個體為人類。藥物可在出血事件之前投予。在一個實施例中，藥物在出血事件之前藉由靜脈內(IV)投予來投予。在本發明之一個態樣中，投予藥物導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予藥物導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，包含治療有效量之用於減少出血時間之AAV FVIII病毒的藥物亦包含用於預防及/或治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性的預防性及/或治療性皮質類固醇。另外，用於減少出血時間之本發明組合物中的任一者與有效量的皮質類固醇一起在投予組合物之後測定為在血清中具有抗AAV衣殼抗體之個體中投予。

本發明亦關於在有需要之個體中誘導功能FVIII蛋白表現之方法，其包含向個體投予如本文所述之重組AAV FVIII病毒之步驟，所述病毒視情況可如上文所述調配，其中此類投予導致個體血流中功能FVIII蛋白增加之表現或功能FVIII蛋白增加之濃度。在一較佳實施例中，有需要之個體為人類。在一個實施例中，投予步驟藉由靜脈內(IV)投予實現。在本發明之一個態樣中，投予步驟導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予步驟導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，除投予AAV FVIII病毒以外，個體藉由皮質類固醇預防性、治療性或兩者地治療以預防及/或治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性。另外，在投予藥物之後減少出血時間之本發明之用途中的任一者中，測定個體血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體。若個體測定為在血清中具有抗AAV衣殼抗體，則涵蓋有效量的皮質類固醇用於製備用以向血清中具有抗AAV衣殼抗體之個體投予之藥物的用途。

本發明亦關於在有需要之個體中增加功能FVIII蛋白表現之方法，其包含向個體投予如本文所述之重組AAV FVIII病毒之步驟，所述病毒視情況可如上文所述調配，其中此類投予導致個體血流中功能FVIII蛋白增加之表現或功能FVIII蛋白增加之濃度。在一較佳實施例中，有需要之個體為人類。在一個實施例中，投予步驟藉由靜脈內(IV)投予實現。在本發明之一個態樣中，投予步驟導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予步驟導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，除投予AAV FVIII病毒以外，個體藉由皮質類固醇預防性、治療性或兩者地治療以預防及/或治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性。

本發明亦關於包含治療有效量之用於增加或誘導有需要個體中之FVIII蛋白表現之重組AAV FVIII病毒的組合物。在一個實施例中，AAVFVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。組合物視情況可如上文所述調配。在一較佳實施例中，有需要之個體為罹患A型血友病之人類。組合物可在出血事件之前投予。在一個實施例中，組合物在出血事件之前藉由靜脈內(IV)投予來投予。在本發明之一個態樣中，投予步驟導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予步驟導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體之血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，包含治療有效量之用於增加或誘導FVIII蛋白表現之AAV FVIII病毒的組合物與包含用於預防及/或治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性之預防性及/或治療性皮質類固醇的組合物一起投予。

本發明亦關於治療有效量之重組AAV FVIII病毒用於製備用以增加或誘導有需要之個體中之FVIII蛋白表現之藥物的用途。在一個實施例中，有

需要之個體為罹患A型血友病之人類。在一個實施例中，AAVFVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。藥物視情況可如上文所述調配。藥物可在出血事件之前投予。在一個實施例中，藥物在出血事件之前藉由靜脈內(IV)投予來投予。在本發明之一個態樣中，投予藥物導致個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白，較佳個體血流中至少約5 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，投予藥物導致在投予之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於20週，個體血流中至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl 因子VIII蛋白之表現。在某些實施例中，包含治療有效量之用於增加或誘導FVIII蛋白表現之AAV FVIII病毒的藥物亦包含用於預防及/或治療與投予如上文所述之AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性的預防性及/或治療性皮質類固醇。

本發明亦關於治療罹患A型血友病之個體之方法，其包含以下步驟：

(i)測定所述個體之血清中不存在抗AAV衣殼抗體，及(ii)向所述個體投予治療有效量之重組AAV FVIII病毒。

本發明亦關於治療有效量之重組AAV FVIII病毒用於製備用以治療罹患A型血友病之個體之藥物的用途，其中個體之血清中不存在抗AAV衣殼抗體。

本發明亦關於包含治療有效量之用於治療罹患A型血友病之個體之重組AAV FVIII病毒的組合物，其中個體之血清中不存在抗AAV衣殼抗體。

本發明亦關於治療罹患A型血友病之個體之方法，其包含以下步驟：

(i)向所述個體投予治療有效量之重組AAV FVIII病毒，及(ii)在投予所述治療有效量之所述重組AAV FVIII病毒之後，測定所述個體之血清中不存在

或存在抗AAV衣殼抗體。在一個實施例中，方法進一步包含在進行個體之血清中存在抗AAV衣殼抗體之測定之後向所述個體投予有效量的皮質類固醇之步驟。

本發明係關於治療有效量之重組AAV FVIII病毒用於製備用以治療A型血友病之藥物的用途，其中在投予藥物之後，測定個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體。若個體測定為在血清中具有抗AAV衣殼抗體，則使用有效量的皮質類固醇以製備用於向血清中具有抗AAV衣殼抗體之個體投予之藥物。本發明亦關於包含有效量的用於治療A型血友病之重組AAV FVIII之組合物，其中此組合物與有效量的皮質類固醇一起在測定為在投予組合物之後的血清中具有抗AAV衣殼抗體之個體中投予。

本發明之其他實施例將在熟習此項技術者閱讀本發明專利說明書後顯而易見。

【圖式簡單說明】

圖1提供例示性編碼FVIII之重組AAV載體之示意圖。從左向右，載體包含AAV2 5' ITR序列、野生型AAV2病毒序列、34鹼基人類ApoE/C1增強子序列、32鹼基人類AAT啟動子遠端X區序列、186鹼基人類AAT啟動子序列(包括5'UTR序列之42個鹼基)、密碼子優化人類FVIII SQ序列、49鹼基合成Proudfoot聚腺苷酸化序列、野生型AAV2病毒序列及AAV2 3' ITR序列(參見以全文引用的方式併入本文中之2011年1月13日公佈之WO 2011/005968，及McIntosh等人，《血液(*Blood*)》121:3335-3344, 2013 此載體之長度為5081個鹼基。

圖2A-圖2D提供某些本發明之重組AAV FVIII載體之示意性圖示。
(A)Proto 1，(B)Proto 1S，(C)Proto 2S及(D)Proto 3S。

圖3A-圖3D提供某些本發明之重組AAV FVIII載體之示意性圖示。

(A)Proto 4，(B)Proto 5，(C)Proto 6及(D)Proto 7。

圖4A-圖4JJ提供某些本發明之重組AAV FVIII載體之示意性圖示。(A)構築體100ATG，(B)構築體100ATG bGH polyA，(C)構築體100ATG短bGH poly A，(D)構築體103ATG，(E)構築體103ATG短bGH poly A，(F)構築體105ATG bGH polyA，(G)構築體DC172ATG FVIII，(H)構築體DC172ATG FVIII hAAT，(I)構築體DC172 2×HCR ATG FVIII，(J)構築體DC172 2×HCR ATG FVIII hAAT，(K)構築體2× SerpinA hAAT ATG FVIII，(L)構築體2× SerpinA hAAT ATG FVIII 2× μ-球蛋白增強子，(M)構築體100ATG 短 bGH poly A 2× μ-球蛋白增強子，(N)構築體因子VIII-BMN001，(O)構築體因子VIII-BMN002，(P)構築體99，(Q)構築體100，(R)構築體100反向，(S)構築體100AT，(T)構築體100AT 2× MG，(U)構築體100AT 2× MG bGH polyA，(V)構築體100AT 2× MG(反向)bGH poly A，(W)構築體100 bGH poly A，(X)構築體100-400，(Y)構築體101，(Z)構築體102，(AA)構築體103，(BB)構築體103反向，(CC)構築體103AT，(DD)構築體103AT 2× MG，(EE)構築體103AT 2× MG bGH poly A，(FF)構築體103 bGH poly A，(GG)構築體104，(HH)構築體105，(II)構築體106及(JJ)構築體106AT。

圖5提供Rag2小鼠中之重組AAV FVIII Proto構築體之評估的結果，且表明Proto病毒構築體與圖1中示出的載體類似地轉導FVIII，其中y軸表示藉由ELISA分析測定之FVIII蛋白之ng/ml。

圖6表明本發明之各種重組AAV FVIII構築體誘導FVIII蛋白之活體內表現，其如在小鼠尾端靜脈流體動力學注射分析中量測。

圖7表明本發明之各種重組AAV FVIII構築體誘導FVIII蛋白之活體內表現，其如在小鼠尾端靜脈流體動力學注射分析中量測。

圖8表明本發明之各種重組AAV FVIII構築體誘導FVIII蛋白之活體內表現，其如在小鼠尾端靜脈流體動力學注射分析中量測。

【實施方式】

本申請案主張2015年9月24日申請之美國臨時專利申請案第62/232,242號、2016年4月15日申請之美國臨時專利申請案第62/323,182號及2016年7月22日申請之美國臨時申請案第62/365,544號之優先權，其以全文引用的方式併入本文中。

本發明提供編碼功能活性FVIII之AAV載體，例如完全包裝AAV FVIII載體或具有高表現活性之AAV FVIII載體。本發明之重組AAV FVIII載體具有改進的轉殖基因表現，以及改進的AAV病毒產率及簡化的純化。將一或多個內含子引入FVIII蛋白編碼區中增強表現。重新組態增強子之數目及定位亦增強表現。

例示性AAV FVIII載體

顯示於圖1中之例示性重組AAV FVIII載體(其詳細描述於以全文引用的方式併入本文中之2011年1月13日公佈之WO 2011/005968及McIntosh等人,《血液》121:3335-3344, 2013中)為過大，即大於5.0 kb的AAV FVIII載體。如圖1中所示，此AAV FVIII載體從左向右包含AAV血清型2(AAV2)5' ITR、野生型AAV2源性病毒序列、34鹼基人類載脂蛋白E(ApoE)/C1增強子元件、32鹼基人類 α 抗胰蛋白酶(AAT)啟動子遠端X區、186鹼基人類AAT(hAAT)啟動子(包括5'非轉譯區(UTR)序列之42個鹼基)、密碼子優化人類FVIII序列(其中FVIII B域經14胺基酸SQ序列置換)、49鹼基合成

Proudfoot聚腺苷酸化序列、野生型AAV2源性病毒序列及AAV2 3' ITR。此載體之長度為5081個鹼基且如WO 2011/005968中所示，在活體外及活體內表現功能活性FVIII。

Proto 1、Proto 1S、Proto 2S及Proto 3S載體

為了避免與過大AAV載體相關之問題及/或為了增加來自AAV載體之FVIII轉殖基因之表現，本發明提供編碼功能FVIII蛋白之完全包裝、較小(即小於5.0 kb)AAV載體。重組AAV Proto 1構築體之4970 bp核苷酸序列提供於SEQ ID NO: 1中。

為了產生重組AAV FVIII載體Proto 1，使測定為對於生產功能活性FVIII不必要之序列自圖1中示出的載體缺失。如實例1中所示，外來DNA之111個鹼基經移除，包括AAV2 5' ITR之野生型AAV2病毒序列3'-之53個鹼基、AAV2 3' ITR之AAV2病毒序列5'-之46個鹼基及鄰接於密碼子優化FVIII蛋白編碼區之12個鹼基。圖1中示出的載體之密碼子優化FVIII SQ序列亦經在本文中稱為「FVIII-SQ」之新穎、密碼子優化FVIII SQ序列置換。FVIII-SQ編碼序列(SEQ ID NO: 1之鹼基403-4776)接著引入至Proto 1載體中。所得Proto 1載體之長度為4970個鹼基且從左向右包含經修飾AAV血清型2(AAV2)5' ITR、34鹼基人類載脂蛋白E(ApoE)/C1增強子元件、32鹼基人類 α 抗胰蛋白酶(AAT)啟動子遠端X區、186鹼基hAAT啟動子(包括5'非轉譯區(UTR)序列之42個鹼基)、新穎密碼子優化人類FVIII序列(其中FVIII B域經14胺基酸SQ序列置換)、49鹼基合成Proudfoot聚腺苷酸化序列及經修飾AAV2 3' ITR。當設計時，未知Proto 1載體是否將能夠在活體外或活體內表現功能FVIII多肽。

為了產生AAV載體Proto 1S，自Proto 1載體移除AAV2 5' ITR之3'端

處之10個鹼基，及AAV2 3'ITR之5'端處之10個鹼基。所得Proto 1S載體之長度為4950個鹼基。Proto 1S之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 2中。

為了產生AAV載體Proto 2S，合成100鹼基內含子插入Proto 1S載體中之FVIII-SQ序列之外顯子1與2之間。34鹼基ApoE/C1增強子及32鹼基人類AAT啟動子遠端X區自人類AAT啟動子之上遊移除且以反向(相比於此等元件位於人類AAT啟動子上游時之定向)插入至合成內含子中。所得Proto 2S載體之長度為4983個鹼基。Proto 2S之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 3中。

為了產生AAV載體Proto 3S，人類AAT啟動子遠端X區自Proto 2S載體移除，且藉由呈反向之34鹼基ApoE/C1增強子之第二複本置換。所得Proto 3S載體之長度為4984個鹼基。Proto 3S之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 4中。

Proto 4、Proto S、Proto 6及Proto 7載體

在進一步減小AAV FVIII載體之尺寸及/或增加來自AAV載體之FVIII轉殖基因之表現的嘗試中，本發明亦提供編碼B域及a3域缺失之FVIII的完全包裝、較小(即小於5.0 kb)AAV載體。

為了產生AAV載體Proto 4，14胺基酸SQ序列及鄰近C域定位之a3域自Proto 1載體移除。缺失之FVIII序列之總量為55個胺基酸或165個鹼基。所得Proto 4載體之長度為4805個鹼基。Proto 4之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 5中。

為了產生AAV載體Proto 5，129鹼基截短FVIII內含子插入Proto 4載體中之密碼子優化FVIII序列之外顯子1與2之間。所得Proto 5載體之長度為4934個鹼基。Proto 5之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 6中。

為了產生AAV Proto 6載體，FVIII內含子之34個鹼基藉由Proto 5載體中呈正向之34鹼基人類ApoE/C1增強子之第二複本置換。所得Proto 6載體之長度為4934個鹼基。Proto 6之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 7中。

為了產生AAV Proto 7載體，FVIII內含子之34個鹼基藉由Proto 5載體中呈反向之34鹼基人類ApoE/C1增強子之第二複本置換。所得Proto 7載體之長度為4934個鹼基。Proto 7之序列之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 8中。

具有改進的啟動子/增強子序列之其他重組AAV FVIII載體

產生具有強力啟動子之過大AAV載體以增加B域及a3域缺失FVIII之表現，且此等構築體藉由經修飾增強子及/或啟動子序列產生。在一些實施例中，AAV FVIII載體表現截短的功能FVIII。此等構築體包含一或多種啟動子及增強子序列，如ApoE HCR或其片段、 μ -球蛋白增強子或其片段、人類 α 1抗胰蛋白酶啟動子(hAAT)或其片段、絲胺酸蛋白酶抑制劑A增強子或其片段、LP1啟動子增強子或其片段或巨球蛋白增強子或其片段。此等構築體包含聚腺苷酸化序列，如bGH poly A序列或合成兔 β -血球蛋白poly A序列。在一些實施例中，構築體包含內含子或內含子片段，如hAAT內含子或人類 β -血球蛋白內含子。在一些實施例中，重組AAV FVIII載體包含新穎密碼子優化FVIII-SQ編碼序列。

構築體100ATG(圖4A)之長度為5511個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 9中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-502為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT啟動子，鹼基727-910為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基923-5296為FVIII-SQ，鹼基5305-5352為合成兔

β -血球蛋白poly A且鹼基5367-5511為3' AAV2 ITR。

構築體100ATG bGH poly A(圖4B)之長度為5688個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 10中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-502為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT啟動子，鹼基727-910為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基923-5296為FVIII-SQ，鹼基5305-5529為bGH poly A且鹼基5544-5688為3' AAV2 ITR。

構築體100ATG短bGH poly A(圖4C)之長度為5613個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 11中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-502為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT啟動子，鹼基727-910為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基923-5296為FVIII-SQ，鹼基5305-5454為短bGH poly A且鹼基5469-5613為3' AAV2 ITR。

構築體103ATG(圖4D)之長度為5362個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 12中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-344為44bp ApoE重複序列之四個複本(4 $\times$)，鹼基360-577為hAAT啟動子，鹼基578-761為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基774-5147為FVIII-SQ，鹼基5156-5203為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5218-5362為3' AAV2 ITR。

構築體103ATG短bGH poly A(圖4E)之長度為5464個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 13中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-344為44bp ApoE重複序列之四個複本(4 $\times$)，鹼基360-577為hAAT啟動子，鹼基578-761為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基774-5147為FVIII-SQ，鹼基5156-5305為bGH短poly A且鹼基5320-5464為3' AAV2 ITR。

構築體105ATG bGH polyA(圖4F)之長度為6354個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 14中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基173-512為170 bp微球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基519-736為hAAT啟動子，鹼基737-920為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基933-5306為FVIII-SQ，鹼基5315-5539為bGH poly A，鹼基5546-6195為325 bp ApoE HCR之兩個複本且鹼基6210-6354為3' AAV2 ITR。

構築體DC172ATG FVIII(圖4G)之長度為6308個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 15中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-449為145 bp巨球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基450-1347為898 bp hAAT啟動子，鹼基1348-1531為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基1544-5917為FVIII-SQ，鹼基5926-6149為bGH poly A且鹼基6164-6308為3' AAV2 ITR。

構築體DC172ATG FVIII hAAT(圖4H)之長度為5635個鹼基，此構築體闡述為SEQ ID NO: 16，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-449為145 bp巨球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基457-674為hAAT啟動子，鹼基675-858為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基871-5244為FVIII-SQ，鹼基5253-5476為bGH poly A且鹼基5490-5635為3' AAV2 ITR。

構築體DC172 2×HCR ATG FVIII(圖4I)之長度為6962個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 17中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-807為321 bp ApoE HCR之兩個複本(2×)，鹼基814-1103為145 bp巨球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基1104-2001為898 bp hAAT啟動子，鹼基2002-2185為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基2198-6571為FVIII-SQ，鹼基6580-6803為bGH poly A且鹼基6818-6962為3' AAV2

ITR。

構築體DC172 2×HCR ATG FVIII hAAT(圖4J)之長度為6289個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 18中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-807為321 bp ApoE HCR之兩個複本(2×)，鹼基814-1103為145 bp巨球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基1111-1328為hAAT啟動子，鹼基1329-1512為經修飾人類β-血球蛋白第2內含子，鹼基1525-5898為FVIII-SQ，鹼基5907-6130為bGH poly A且鹼基6245-6289為3' AAV2 ITR。

構築體2× SerpinA hAAT ATG FVIII(圖4K)之長度為5430個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 19中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基168-309為71 bp SerpinA增強子之兩個複本(2×)，鹼基326-543為hAAT啟動子，鹼基544-727為經修飾人類β-血球蛋白第2內含子，鹼基740-5113為FVIII-SQ，鹼基5122-5271為短bGH poly A，且鹼基5286-5430為3' AAV2 ITR。

構築體2× SerpinA hAAT ATG FVIII 2× μ-球蛋白增強子(圖4L)之長度為5779個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 20中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基168-309為71 bp SerpinA增強子之兩個複本(2×)，鹼基326-543為hAAT啟動子，鹼基544-727為經修飾人類β-血球蛋白第2內含子，鹼基740-5113為FVIII-SQ，鹼基5122-5271為短bGH poly A，鹼基5279-5618為170 bp μ-球蛋白增強子之兩個複本(2×)且鹼基5635-5779為3' AAV2 ITR。

構築體100ATG短bGH poly A 2× μ-球蛋白增強子(圖4M)之長度為5962個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 21中，其中鹼基

1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-502為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT 啟動子，鹼基727-910為經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子，鹼基923-5296為FVIII-SQ，鹼基5305-5454為短bGH poly A，鹼基5462-5801為170 bp 微球蛋白增強子之兩個複本(2 $\times$)且鹼基5818-5962為3' AAV2 ITR。

構築體因子VIII-BMN001(圖4N)之長度為5919個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 22中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-480為ApoE HCR，鹼基487-884為398bp hAAT啟動子，鹼基885-1145為截短hAAT內含子，鹼基1155-5528為FVIII-SQ，鹼基5537-5760為bGH poly A且鹼基5775-5919為3' AAV2 ITR。

構築體因子VIII-BMN002(圖4O)之長度為5306個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 23中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基175-705為LP1啟動子/增強子，鹼基718-5091為FVIII-SQ，鹼基5100-5147為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5162-5306為3' AAV2 ITR。

構築體99(圖4P)之長度為5461個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 24中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-627為ApoE HCR/MAR，鹼基634-866為hAAT啟動子，鹼基873-5246為FVIII-SQ，鹼基5255-5302為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5317-5461為3' AAV2 ITR。

構築體100(圖4Q)之長度為5327個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 25中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT啟動子，鹼基739-5112為FVIII-SQ，鹼基5121-5168為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5183-5327為3' AAV2 ITR。

構築體100反向(圖4R)之長度為5309個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 26中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-484

為呈反向之ApoE HCR，鹼基491-708為hAAT啟動子，鹼基721-5094為FVIII-SQ，鹼基5103-5150為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5165-5309為3' AAV2 ITR。

構築體100AT(圖4S)之長度為5532個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 27中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT啟動子，鹼基727-931為hAAT內含子，鹼基944-5317為FVIII-SQ，鹼基5326-5373為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5388-5532為3' AAV2 ITR。

構築體100AT 2 $\times$ MG(圖4T)之長度為5877個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 28中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基508-847為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2 $\times$)，鹼基854-1071為hAAT啟動子，鹼基1072-1276為hAAT內含子，鹼基1289-5662為FVIII-SQ，鹼基5671-5718為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5733-5877為3' AAV2 ITR。

構築體100AT 2 $\times$ MG bGH poly A(圖4U)之長度為6054個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 29中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基508-847為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2 $\times$)，鹼基854-1071為hAAT啟動子，鹼基1072-1276為hAAT內含子，鹼基1289-5662為FVIII-SQ，鹼基5671-5895為bGH poly A且鹼基5910-6054為3' AAV2 ITR。

構築體100AT 2 $\times$ MG(反向)bGH poly A(圖4V)之長度為6054個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 30中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基508-847為呈反向之170 bp μ -

球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基854-1071為hAAT啟動子，鹼基1072-1276為hAAT內含子，鹼基1289-5662為FVIII-SQ，鹼基5671-5895為bGH poly A且鹼基5910-6054為3' AAV2 ITR。

構築體100 bGH poly A(圖4W)之長度為5504個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 31中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基509-726為hAAT啟動子，鹼基739-5112為FVIII-SQ，鹼基對5121-5345為bGH poly A且鹼基5360-5504為3' AAV2 ITR。

構築體100-400(圖4X)之長度為5507個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 32中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-493為ApoE HCR，鹼基512-906為398 bp hAAT啟動子，鹼基919-5292為FVIII-SQ，鹼基5301-5348為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5363-5507為3' AAV2 ITR。

構築體101(圖4Y)之長度為5311個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 33中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基170-477為154 bp ApoE HCR之兩個複本(2×)，鹼基493-710為hAAT啟動子，鹼基723-5096為FVIII-SQ，鹼基5105-5152為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5167-5311為3' AAV2 ITR。

構築體102(圖4Z)之長度為5156個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 34中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-322為154 bp ApoE HCR，鹼基338-555為hAAT啟動子，鹼基568-4941為FVIII-SQ，鹼基4950-4997為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5012-5156為3' AAV2 ITR。

構築體103(圖4AA)之長度為5178個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 35中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-344為44 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基360-577為hAAT啟動子，鹼基590-4963為FVIII-SQ，鹼基4972-5019為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5034-5178為3' AAV2 ITR。

構築體103反向(圖4BB)之長度為5160個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 36中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基160-335為呈反向之44 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基342-559為hAAT啟動子，鹼基572-4945為FVIII-SQ，鹼基4954-5001為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5016-5160為3' AAV2 ITR。

構築體103AT(圖4CC)之長度為5383個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 37中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-344為44 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基360-577為hAAT啟動子，鹼基578-782為hAAT內含子，鹼基795-4374為FVIII-SQ，鹼基5177-5224為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5239-5383為3' AAV2 ITR。

構築體103AT 2× MG(圖4DD)之長度為5728個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 38中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-344為44 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基359-698為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基705-922為hAAT啟動子，鹼基923-1127為hAAT內含子，鹼基1140-5513為FVIII-SQ，鹼基5522-5569為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5584-5728為3' AAV2 ITR。

構築體103AT 2× MG bGH聚A(圖4EE)之長度為5905個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 39中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，

鹼基169-344為44 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基359-698為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基705-922為hAAT啟動子，鹼基923-1127為hAAT內含子，鹼基1140-5513為FVIII-SQ，鹼基5522-5746為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5761-5905為5' AAV2 ITR。

構築體103 bGH poly A(圖4FF)之長度為5355個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 40中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-344為44 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基360-577為hAAT啟動子，鹼基590-4963為FVIII-SQ，鹼基4972-5196為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5211-5355為3' AAV2 ITR。

構築體104(圖4GG)之長度為5618個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 41中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基169-784為154 bp ApoE HCR之四個複本(4×)，鹼基800-1017為hAAT啟動子，鹼基1030-5403為FVIII-SQ，鹼基5412-5459為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5474-5618為3' AAV2 ITR。

構築體105(圖4HH)之長度為5993個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 42中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基173-512為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基519-736為hAAT啟動子，鹼基749-5122為FVIII-SQ，鹼基5131-5178為合成兔 β -血球蛋白poly A，鹼基5185-5834為ApoE HCR之兩個複本(2×)且鹼基5849-5993為3' AAV2 ITR。

構築體106(圖4II)之長度為5337個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 43中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基173-512為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2×)，鹼基519-736為hAAT啟動子，鹼基

749-5122為FVIII-SQ，鹼基5131-5178為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5193-5337為3' AAV2 ITR。

構築體106AT(圖4JJ)之長度為5542個鹼基。此構築體之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 44中，其中鹼基1-145為5' AAV2 ITR，鹼基173-512為170 bp μ -球蛋白增強子之兩個複本(2 $\times$)，鹼基519-736為hAAT啟動子，鹼基737-941為hAAT內含子，鹼基954-5327為FVIII-SQ，鹼基5336-5383為合成兔 β -血球蛋白poly A且鹼基5398-5542為3' AAV2 ITR。

構築體p-100 ATGB之長度為5640個鹼基。此構築體之核苷酸序列包含5' AAV2 ITR、ApoE HCR、hAAT啟動子、經修飾人類 β -血球蛋白第2內含子、FVIII-SQ編碼序列、bGH poly A序列及3' AAV2 ITR。

AAV載體

如本文所用，術語「AAV」為腺相關病毒之標準縮寫。腺相關病毒為僅在某些功能由共感染輔助病毒提供之細胞中生長之單鏈DNA小病毒。當前存在十三種已表徵之AAV血清型，如下文表1中所示。AAV之一般資訊及綜述可見於例如Carter, 1989, 《小病毒手冊(*Handbook of Parvoviruses*)》，第1卷, 第169-228頁，及Berns, 1990, 《病毒學(*Virology*)》，第1743-1764頁, Raven Press, (New York)中。然而，完全預期此等相同原理將適用於其他AAV血清型，因為熟知的是各種血清型在結構上及功能上相當緊密相關，甚至在基因層面上亦如此。(參見例如Blacklowe, 1988, 《小病毒及人類疾病(*Parvoviruses and Human Disease*)》之第165-174頁, J. R. Pattison編；及Rose, 《綜合病毒學(*Comprehensive Virology*)》3:1-61 (1974))。舉例而言，所有AAV血清型明顯展現藉由同源rep基因介導之極

類似複製特性；且全部攜有三種相關衣殼蛋白。相關性程度藉由沿基因組長度在血清型之間展現廣泛交叉雜交之異雙螺旋分析；及對應於「反向末端重複序列(ITR)」之末端處之類似自結合片段之存在進一步表明。類似感染性模式亦表明各血清型中之複製功能受到類似調節控制。

如本文所用之「AAV載體」係指包含一或多種藉由AAV末端重複序列(ITR)側接且可操作地連接於一或多種表現控制元件之所關注的聚核苷酸(或轉殖基因)之載體。此類AAV載體可複製及包裝至已經編碼及表現rep及cap基因產物之載體轉染的宿主細胞中之感染性病毒粒子(若存在)中。

「AAV病毒粒子(AAV virion/AAV viral particle)」或「AAV載體粒子」係指由至少一個AAV衣殼蛋白及衣殼化聚核苷酸AAV載體組成之病毒粒子。若粒子包含異源聚核苷酸(亦即除野生型AAV基因組，如待傳遞至哺乳動物細胞之轉殖基因以外的聚核苷酸)，則其通常稱為「AAV載體粒子」或簡稱為「AAV載體」。因此，AAV載體粒子之生產必定包括AAV載體之生產，因此載體內含於AAV載體粒子。

AAV「rep」及「cap」基因分別為編碼複製及衣殼化蛋白之基因。AAV rep及cap基因已發現於到目前為止檢查之所有AAV血清型中，且描述於本文及所引用之參考文獻中。在野生型AAV中，一般發現rep及cap基因彼此鄰接於病毒基因組中(亦即其「偶合」在一起作為鄰接或重疊轉錄單元)，且其一般在AAV血清型中保守。AAV rep及cap基因亦獨立地且統稱為「AAV包裝基因」。根據本發明之AAV cap基因編碼能夠在rep及腺輔助功能存在下包裝AAV載體且能夠結合目標細胞受體之Cap蛋白。在一些實施例中，AAV cap基因編碼具有來源於特定AAV血清型，例如表1中示出的血清型之胺基酸序列的衣殼蛋白。

表1. AAV血清型

AAV血清型	Genbank寄存編號
AAV-1	NC_002077.1
AAV-2	NC_001401.2
AAV-3	NC_001729.1
AAV-3B	AF028705.1
AAV-4	NC_001829.1
AAV-5	NC_006152.1
AAV-6	AF028704.1
AAV-7	NC_006260.1
AAV-8	NC_006261.1
AAV-9	AX753250.1
AAV-10	AY631965.1
AAV-11	AY631966.1
AAV-12	DQ813647.1
AAV-13	EU285562.1

用於產生AAV之AAV序列可來源於任何AAV血清型之基因組。一般而言，AAV血清型具有在胺基酸及核酸層面具有顯著同源性之基因組序列，提供類似基因功能組，產生在物理上及功能上基本上等效之病毒粒子，且藉由實際上一致的機制複製及裝配。對於AAV血清型之基因組序列及基因組類似性之論述，參見例如GenBank寄存編號U89790；GenBank寄存編號J01901；GenBank寄存編號AF043303；GenBank寄存編號AF085716；Chiorini等人，《病毒學雜誌(*J. Vir.*)》71: 6823-33(1997)；Srivastava等人，《病毒學雜誌》45:555-64 (1983)；Chiorini等人，《病毒學雜誌》73:1309-1319 (1999)；Rutledge等人，《病毒學雜誌》72:309-319 (1998)；及Wu等人，《病毒學雜誌》74: 8635-47 (2000)。

所有已知AAV血清型之基因組組織極類似。AAV之基因組為長度小於約5,000個核苷酸(nt)之線性、單鏈DNA分子。反向末端重複序列(ITR)側

接用於非結構複製(Rep)蛋白及結構(VP)蛋白之獨特編碼核苷酸序列。VP蛋白形成衣殼。末端145 nt為自互補的且經組織以使得可形成形成T形髮夾之能量穩定分子內雙螺旋。此等髮夾結構充當病毒DNA複製來源，充當細胞DNA聚合酶複合之引物。Rep基因編碼Rep蛋白Rep78、Rep68、Rep52及Rep40。Rep78及Rep68轉錄自p5啟動子，且Rep 52及Rep40轉錄自p19啟動子。cap基因編碼VP蛋白VP1、VP2及VP3。cap基因轉錄自p40啟動子。本發明之載體中採用的ITR可對應於與相關cap基因相同之血清型，或可不同。在一個尤佳實施例中，本發明之載體中採用之ITR對應於AAV2血清型且cap基因對應於AAV5血清型。

在一些實施例中，編碼AAV衣殼蛋白之核酸序列可操作地連接於表現控制序列以表現於特定細胞類型，如Sf9或HEK細胞中。熟習此項技術者已知用於表現昆蟲宿主細胞或哺乳動物宿主細胞中之外源基因之技術可用於實踐本發明。昆蟲細胞中之多肽之分子工程改造及表現方法描述於例如Summers及Smith. 1986. 《《桿狀病毒載體及昆蟲培養程序方法手冊》(*A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures*)》，Texas Agricultural Experimental Station Bull. No. 7555, College Station, Tex.；Luckow. 1991. Prokop等人，《藉由桿狀病毒載體之重組DNA技術之昆蟲細胞中之異源基因之選殖及表現與應用(*Cloning and Expression of Heterologous Genes in Insect Cells with Baculovirus Vectors' Recombinant DNA Technology and Applications*)》，97-152；King, L. A. 及 R. D. Possee, 1992, 《桿狀病毒表現系統(*The baculovirus expression system*)》，Chapman and Hall, United Kingdom；O'Reilly, D. R., L. K. Miller, V. A. Luckow, 1992, 《桿狀病毒表現載體，實驗室手冊

(*Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual*)》, New York ; W.H. Freeman及Richardson, C. D., 1995, 《桿狀病毒表現方案，分子生物學方法 (*Baculovirus Expression Protocols, Methods in Molecular Biology*)》, 第39卷；美國專利第4,745,051號；US2003148506；及WO 03/074714中。用於編碼AAV衣殼蛋白之核苷酸序列之轉錄的尤其適合啟動子為例如多面體啟動子。然而，此項技術中已知在昆蟲細胞中具活性之其他啟動子，例如p10、p35或IE-1啟動子且亦涵蓋以上參考文獻中所述之其他啟動子。

使用昆蟲細胞表現異源蛋白為有據可查的，因為其作為將核酸，如載體，例如昆蟲-細胞相容載體引入至此類細胞中之方法及將此類細胞維持於培養物中之方法。參見例如《分子生物學方法(METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY)》, Richard編, Humana Press, NJ (1995)；O'Reilly等人, 《桿狀病毒表現載體，實驗室手冊》, Oxford Univ. Press (1994)；Samulski等人, 《病毒學雜誌》63:3822-8 (1989)；Kajigaya等人, 《美國國家科學院院刊(Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA)》88: 4646-50 (1991)；Ruffing等人, 《病毒學雜誌》66:6922-30 (1992)；Kirnbauer等人, 《病毒學(Vir.)》219:37-44 (1996)；Zhao等人, 《病毒學》272:382-93 (2000)；及Samulski等人, 美國專利第6,204,059號。在一些實施例中，昆蟲細胞中編碼AAV之核酸構築體為昆蟲細胞相容性載體。如本文所用，「昆蟲細胞相容性載體」或「載體」係指能夠產生性轉型或轉染昆蟲或昆蟲細胞之核酸分子。例示性生物載體包括質體、線性核酸分子及重組病毒。可使用任何載體，只要其為昆蟲細胞相容的。載體可整合至昆蟲細胞基因組中，但昆蟲細胞中之載體之存在不必永久且亦包括短暫游離型載體。載體可藉由任何已知方法引入，例如

藉由化學處理細胞、電穿孔或感染。在一些實施例中，載體為桿狀病毒、病毒載體或質體。在一更佳實施例中，載體為桿狀病毒，即構築體為桿狀病毒載體。桿狀病毒載體及其使用方法描述於關於昆蟲細胞之分子工程改造在上文所引用之參考文獻中。

桿狀病毒為節肢動物之包封DNA病毒，其兩個成員為用於在細胞培養物中產生重組蛋白之熟知表現載體。桿狀病毒具有環狀雙鏈基因組(80-200 kbp)，其可經工程改造以允許將大基因組內含物傳遞至特定細胞。用作載體之病毒一般為苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*)多衣殼核型多角體病毒(AcMNPV)家蠶(Bm NPV)(Kato等人, 2010)。

桿狀病毒通常用於感染昆蟲細胞以表現重組蛋白。特定言之，異源基因於昆蟲中之表現可如例如美國專利第4,745,051號；Friesen等人(1986)；EP 127,839；EP 155,476；Vlak等人(1988)；Miller等人(1988)；Carbonell等人(1988)；Maeda等人(1985)；Lebacqz-Verheyden等人(1988)；Smith等人(1985)；Miyajima等人(1987)；及Martin等人(1988)中所述實現。可用於蛋白生產的許多桿狀病毒菌株及變異體及對應容許的昆蟲宿主細胞描述於Luckow等人(1988)、Miller等人(1986)；Maeda等人(1985)及McKenna(1989)中。

產生重組AAV之方法

本發明提供在昆蟲或哺乳動物細胞中產生重組AAV之材料及方法。在一些實施例中，病毒構築體進一步包含啟動子及啟動子下游之限制位點以允許插入編碼一或多種所關注的蛋白之聚核苷酸，其中啟動子及限制位點位於5' AAV ITR下游及3' AAV ITR上游。在一些實施例中，病毒構築體進一步包含在限制位點下游及3' AAV ITR上游之轉錄後調節元件。在一些實

施例中，病毒構築體進一步包含插入限制位點且與啟動子可操作地連接之聚核苷酸，其中聚核苷酸包含所關注的蛋白之編碼區。如熟習此項技術者應瞭解，揭示於本申請案中之AAV載體中的任一者可作為病毒構築體用於方法中以產生重組AAV。

在一些實施例中，輔助功能由包含腺病毒或桿狀病毒輔助基因之一或多種輔助質體或輔助病毒提供。腺病毒或桿狀病毒輔助基因之非限制性實例包括(但不限於)E1A、E1B、E2A、E4及VA，其可向AAV包裝提供輔助功能。

AAV之輔助病毒為此項技術中已知且包括例如來自腺病毒科及疱疹病毒科之病毒。AAV之輔助病毒之實例包括(但不限於)美國公開案第20110201088號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)中所述之SAdV-13輔助病毒及SAdV-13樣輔助病毒、輔助載體pHELP(Applied Viromics)。熟習此項技術者應瞭解，本文中可使用任何可向AAV提供足夠輔助功能之AAV之輔助病毒或輔助質體。

在一些實施例中，AAV **cap**基因存在於質體中。質體可進一步包含AAV **rep**基因，其可對應於或可不對應於與**cap**基因相同的血清型。本文中可使用來自任何AAV血清型(包括(但不限於)AAV1、AAV2、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13及其任何變異體)之**cap**基因及/或**rep**基因以產生重組AAV。在一些實施例中，AAV **cap**基因編碼來自血清型1、血清型2、血清型4、血清型5、血清型6、血清型7、血清型8、血清型9、血清型10、血清型11、血清型12、血清型13或其變異體之衣殼。

在一些實施例中，昆蟲或哺乳動物細胞可經輔助質體或輔助病毒轉

染，所述病毒構築體及質體編碼AAV cap基因；且重組AAV病毒可在共轉染之後的各種時間點收集。舉例而言，重組AAV病毒可在共轉染之後約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約72小時、約96小時、約120小時或此兩個時間點中的任一者之間的時間處收集。

重組AAV亦可使用任何此項技術中已知適合於產生感染性重組AAV之習知方法產生。在一些情況下，重組AAV可使用穩定表現用於AAV粒子產生之所需組分中的一些之昆蟲或哺乳動物細胞產生。舉例而言，包含AAV rep及cap基因之質體(或多個質體)及可選標記物(如新黴素抗性基因)可整合於細胞之基因組中。昆蟲或哺乳動物細胞可隨後經輔助病毒(例如提供輔助功能之腺病毒或桿狀病毒)及包含5'及3' AAV ITR(及必要時，編碼異源蛋白之核苷酸序列)之病毒載體共感染。此方法之優點為細胞為可選的且適合於大規模產生重組AAV。作為另一非限制性實例，腺病毒或桿狀病毒而非質體可用於將rep及cap基因引入包裝細胞中。作為另一非限制性實例，含有5'及3' AAV LTR之病毒載體及rep-cap基因均可穩定整合於產生細胞之DNA中，且輔助功能可由野生型腺病毒提供以產生重組AAV。

用於AAV產生之細胞類型

可使用任何允許產生AAV或生物產品且可維持於培養物中之無脊椎細胞類型產生包含本發明之AAV載體之病毒粒子。舉例而言，使用之昆蟲細胞株可來自草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)，如SF9、SF21、SF900+；果蠅細胞株；蚊子細胞株，例如白蚊伊蚊(*Aedes albopictus*)源性細胞株；家蠶細胞株，例如家蠶(*Bombyx mori*)細胞株；粉紋夜蛾(*Trichoplusia ni*)細胞株，如High Five細胞；或鱗翅目昆蟲細胞株，如小菜蛾(*Plutella maculipennis*)細胞株。較佳昆蟲細胞為來自易罹患桿狀病毒感染之昆蟲物種的

細胞，包括High Five、Sf9、Se301、SeIZD2109、SeUCR1、Sf9、Sf900+、Sf21、BTI-TN-5B1-4、MG-1、Tn368、HzAm1、BM-N、Ha2302、Hz2E5及Ao38。

桿狀病毒為節肢動物之包封DNA病毒，其兩個成員為用於在細胞培養物中產生重組蛋白之熟知表現載體。桿狀病毒具有環狀雙鏈基因組(80-200 kbp)，其可經工程改造以允許將大基因組內含物傳遞至特定細胞。用作載體之病毒一般為苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*)多衣殼核型多角體病毒(AcMNPV)或家蠶(Bm NPV)(Kato等人, 2010)。

桿狀病毒通常用於感染昆蟲細胞以表現重組蛋白。特定言之，異源基因於昆蟲中之表現可如例如美國專利第4,745,051號；Friesen等人(1986)；EP 127,839；EP 155,476；Vlak等人(1988)；Miller等人(1988)；Carbonell等人(1988)；Maeda等人(1985)；Lebacqz-Verheyden等人(1988)；Smith等人(1985)；Miyajima等人(1987)；及Martin等人(1988)中所述實現。可用於蛋白生產的許多桿狀病毒菌株及變異體及對應容許的昆蟲宿主細胞描述於Luckow等人(1988)、Miller等人(1986)；Maeda等人(1985)及McKenna(1989)中。

在本發明之另一態樣中，亦藉由允許複製AAV或產生生物產品，且可維持於培養物中之任何哺乳動物細胞類型進行本發明之方法。使用的較佳哺乳動物細胞可為HEK293、HeLa、CHO、NS0、SP2/0、PER.C6、Vero、RD、BHK、HT 1080、A549、Cos-7、ARPE-19及MRC-5細胞。

測試AAV FVIII載體

測試本發明之完全包裝AAV FVIII載體之分析包括例如(1)在來源於人類肝臟之細胞株HepG2細胞中短暫轉染包含AAV載體核酸之雙鏈DNA

質體以檢查肝臟特異性mRNA表現及剪接，及活體外FVIII蛋白生產及分泌；(2)包含HEK293細胞及桿狀病毒感染之昆蟲細胞中之AAV FVIII載體之AAV病毒粒子產生；(3)藉由鹼性凝膠分析及複製分析評估AAV載體核酸；及(4)評估Rag2小鼠中之FVIII表現、FVIII活性及FVIII比活性。此等分析更詳細描述於實例中。

本發明之完全包裝AAV FVIII載體顯示於圖1中示出的代表性載體至少相同的表現及/或活性，且相比於圖1中示出的載體較佳1.5倍、2倍、3倍、4倍、或5倍或大於5倍的表現及/或活性。

本發明之完全包裝AAV FVIII載體具有高載體產率與極少或無碎片狀基因組污染物，且相比於圖1中示出的載體較佳1.5倍、2倍、3倍、4倍、或5倍或大於5倍的載體產率。

醫藥調配物

在其他實施例中，本發明係關於適用於向罹患A型血友病之個體投予之FVIII AAV載體/病毒粒子之醫藥調配物。在某些態樣中，本發明之醫藥調配物為包含產生自本文中所揭示之載體之重組AAV FVIII病毒粒子的液體調配物，其中調配物中之重組AAV FVIII病毒粒子之濃度可廣泛變化。在某些實施例中，調配物中之重組AAV FVIII病毒粒子之濃度可在 $1\text{E}12$ vg/ml至 $2\text{E}14$ vg/ml範圍內。在一個尤佳實施例中，調配物中之重組AAV FVIII病毒粒子之濃度為約 $2\text{E}13$ vg/ml。在另一較佳實施例中，存在於調配物中之重組AAV FVIII病毒粒子為AAV5-FVIII-SQ，其來源於AAV5衣殼中之示意性地顯示於圖2A中之Proto 1載體之衣殼化。

在其他態樣中，本發明之AAV FVIII醫藥調配物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑以提供具有就儲存及/或向個體投予以治療A型血友病而

言之有利特性的調配物。在某些實施例中，本發明之醫藥調配物能夠在 $\leq 65^{\circ}\text{C}$ 下儲存至少2週、較佳至少4週、更佳至少6週且更佳至少約8週的時段而無穩定性之可偵測變化。就此而言，術語「穩定」意謂存在於調配物中之重組AAV FVIII病毒在儲存期間基本上保持其物理穩定性、化學穩定性及/或生物活性。在本發明之某些實施例中，存在於醫藥調配物中之重組AAV FVIII病毒在 -65°C 下儲存確定時段期間在人類患者中保持其生物活性之至少約80%，更佳在人類患者中保持其生物活性之至少約85%、90%、95%、98%或99%。

在某些態樣中，包含重組AAV FVIII病毒粒子之調配物進一步包含一或多種緩衝劑。舉例而言，在各種態樣中，本發明之調配物包含濃度為約0.1 mg/ml至約3 mg/ml、約0.5 mg/ml至約2.5 mg/ml、約1 mg/ml至約2 mg/ml或約1.4 mg/ml至約1.6 mg/ml的磷酸氫二鈉。在一個尤佳實施例中，本發明之AAV FVIII調配物包含約1.42 mg/ml二元磷酸鈉(乾燥)。可用於本發明之重組AAV FVIII調配物中之另一緩衝劑為單水合一元磷酸鈉，其在一些實施例中以約0.1 mg/ml至約3 mg/ml、約0.5 mg/ml至約2.5 mg/ml、約1 mg/ml至約2 mg/ml、或約1.3 mg/ml至約1.5 mg/ml之濃度可用。在一個尤佳實施例中，本發明之AAV FVIII調配物包含約1.38 mg/ml單水合一元磷酸鈉。在更尤佳本發明實施例中，本發明之重組AAV FVIII調配物包含約1.42 mg/ml二元磷酸鈉及約1.38 mg/ml單水合一元磷酸鈉。

在另一態樣中，本發明之重組AAV FVIII調配物可包含一或多種等張劑，如氯化鈉，較佳濃度為約1 mg/ml至約20 mg/ml，例如約1 mg/ml至約10 mg/ml、約5 mg/ml至約15 mg/ml或約8 mg/ml至約20 mg/ml。在一個尤佳實施例中，本發明之調配物包含約8.18 mg/ml氯化鈉。此項技術中已知

之其他緩衝劑及等張劑為適合的且可慣例地採用於本發明之調配物中。

在另一態樣中，本發明之重組AAV FVIII調配物可包含一或多種膨化劑。例示性膨化劑包括(但不限於)甘露糖醇、蔗糖、聚葡萄糖、海藻糖及聚維酮(PVP K24)。在某些較佳實施例中，本發明之調配物包含甘露糖醇，其可以約5 mg/ml至約40 mg/ml，或約10 mg/ml至約30 mg/ml，或約15 mg/ml至約25 mg/ml之量存在。在一個尤佳實施例中，甘露糖醇以約20 mg/ml之濃度存在。

在另一態樣中，本發明之重組AAV FVIII調配物可包含一或多種界面活性劑，其可為非離子界面活性劑。例示性界面活性劑包括離子界面活性劑、非離子界面活性劑及其組合。舉例而言，界面活性劑可為(但不限於)TWEEN 80(亦稱為聚山梨醇酯80，或其化學名稱聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鈉、月桂基硫酸銨、TRITON AG 98(Rhone-Poulenc)、泊洛沙姆407、泊洛沙姆188及其類似物，以及其組合。在一個尤佳實施例中，本發明之調配物包含泊洛沙姆188，其可以約0.1 mg/ml至約4 mg/ml，或約0.5 mg/ml至約3 mg/ml、約1 mg/ml至約3 mg/ml、約1.5 mg/ml至約2.5 mg/ml、或約1.8 mg/ml至約2.2 mg/ml之濃度存在。在一個尤佳實施例中，泊洛沙姆188以約2.0 mg/ml之濃度存在。

在尤佳本發明實施例中，本發明之醫藥調配物包含調配於液體溶液中之AAV5-FVIII-SQ，所述液體溶液包含約1.42 mg/ml二元磷酸鈉、約1.38 mg/ml單水合一元磷酸鈉、約8.18 mg/ml氯化鈉、約20 mg/ml甘露糖醇及約2 mg/ml泊洛沙姆188。

本發明之含重組AAV FVIII病毒調配物穩定且可在無不可接受的品質、效能或純度變化的情況下儲存延長時段。在一個態樣中，調配物在約5

°C(例如2°C至8°C)之溫度下穩定至少1個月，例如至少1個月、至少3個月、至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月或大於24個月。在另一態樣中，調配物在小於或等於約-20°C之溫度下穩定至少6個月，例如至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月、至少36個月或大於36個月。在另一態樣中，調配物在小於或等於約-40°C之溫度下穩定至少6個月，例如至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月、至少36個月或大於36個月。在另一態樣中，調配物在小於或等於約-60°C之溫度下穩定至少6個月，例如至少6個月、至少12個月、至少18個月、至少24個月、至少36個月或大於36個月。

治療方法

在某些實施例中，本發明係關於治療罹患A型血友病之個體的方法，其包含向個體投予治療有效量之AAV FVIII載體、重組AAV FVIII病毒或包含其之醫藥組合物。在其他實施例中，本發明係關於在罹患A型血友病之個體中之出血事件期間減少出血時間之方法，且包含向個體投予治療有效量之AAV FVIII載體、重組AAV FVIII病毒或包含其之醫藥組合物。就此而言，參考治療A型血友病或用於在罹患A型血友病之個體中之出血事件期間減少出血時間之方法中之「治療有效量」係指能夠引起以下效果中的一或多者之量：(1)在一定程度上減少、抑制或預防包括(例如)瘀傷、關節疼痛或腫脹、長時間頭痛、嘔吐或疲勞之A型血友病之生理症狀中的一或多者，(2)改進凝血能力，(3)減少出血事件期間的總出血時間，(4)導致個體血漿中之功能FVIII蛋白之濃度或活性的可量測增加的投藥，及/或(5)在一定程度上減輕與病症相關的一或多種症狀。如本文所述出於治療目的之AAV FVIII載體或病毒或包含其之醫藥組合物的「治療有效量」可憑經驗

且以慣例方式測定。然而，在某些實施例中，重組AAV FVIII病毒之「治療有效量」的範圍介於約 $1E12$ vg/kg體重至約 $1E14$ vg/kg體重，較佳約 $6E12$ vg/kg體重至約 $6E13$ vg/kg體重。在一個尤佳實施例中，重組AAV FVIII病毒之治療有效量為約 $2E13$ vg/kg體重。在另一尤佳實施例中，重組AAV FVIII病毒之治療有效量為約 $6E13$ vg/kg體重。

本發明之重組AAV FVIII載體/病毒可經由多種已知投予技術向個體，較佳哺乳動物個體，更佳人類個體投予。在一較佳實施例中，重組AAV FVIII基因療法病毒藉由靜脈內注射以單次團式注射形式或經延長時段投予，所述延長時段可為至少約1、5、10、15、30、45、60、75、90、120、150、180、210或240分鐘，或大於240分鐘。在本發明之一尤佳實施例中，投予之重組AAV FVIII病毒為AAV5-FVIII-SQ。

相比於投予之前存在於個體血漿中之功能FVIII蛋白活性的量，投予本發明之重組AAV FVIII載體/病毒或包含其之醫藥調配物較佳導致至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或大於15 IU/dl的個體血漿中之功能FVIII蛋白活性之增加。在某些實施例中，投予本發明之重組AAV FVIII載體/病毒或包含其之醫藥調配物導致個體血漿中之功能FVIII蛋白活性之至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或大於10 IU/dl之表現。就此而言，關於FVIII活性之術語「IU」或「國際單位」為充分理解且可接受的術語，其中1 IU FVIII活性等效於1 ml正常人類血漿中之FVIII的量。血漿中之FVIII活性可藉由多種熟知且可接受的分析定量地測定，包括(例如)活化部分凝血活酶時間(APPT)方法(參見例如Miletich JP: *Activated partial thromboplastin time*. 《威廉姆斯血液病(Williams Hematology)》. 第五版. E Beutler, MA Lichtman, BA Coller, TJ Kipps編。

New York, McGraw-Hill, 1995, 第L85-86頁, Greaves及Preston, *Approach to the bleeding patient*. 《止血及血栓形成：基本原理及臨床實踐 (Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice)》. 第四版. RW Colman, J Hirsh, VJ Marder等人編. Philadelphia, JB Lippincott Co, 2001, 第1197-1234頁及Olson等人, 《病理學和實驗室醫學文獻(*Arch. Pathol. Lab. Med.*)》122:782-798 (1998))或顯色FXa分析(Harris等人, 《血栓形成研究(*Thromb. Res.*)》128(6):125-129 (2011))。

在本發明之其他實施例中, 個體中之出血時間可藉由熟知且可接受的技術量測, 包括(例如)Ivy法(參見例如Ivy等人, 《婦科和產科手術(*Surg. Gynec. Obstet.*)》60:781 (1935)及Ivy等人, 《實驗室與臨床醫學雜誌(*J. Lab. Clin. Med.*)》26:1812 (1941))或Duke法(參見例如Duke等人, 《美國醫學會雜誌(*JAMA*)》55:1185 (1910))。個體中之「出血事件」係指導致個體之外部或內部出血之損傷, 且一般包含損傷至形成血凝塊的時段。

投予本發明之AAV FVIII病毒可在一些情況下導致可觀測程度的肝毒性。肝毒性可藉由多種熟知且慣例地使用之技術量測, 例如在AAV FVIII投予之前(亦即基線)及AAV FVIII投予之後量測個體血流中之某些肝臟相關酶(例如丙胺酸轉胺酶, ALT)之濃度。ALT濃度在AAV FVIII投予之後的可觀測增加(相比於投予之前)指示藥物誘導之肝毒性。在本發明之某些實施例中, 除投予治療有效量之AAV FVIII病毒以外, 個體可藉由皮質類固醇預防性、治療性或兩者地治療以預防及/或治療與投予AAV FVIII病毒相關之任何肝毒性。「預防性」皮質類固醇治療係指投予皮質類固醇以預防肝毒性及/或預防個體中之量測ALT含量之增加。「治療性」皮質類固醇治療係指投予皮質類固醇以減少由投予AVV FVIII病毒引起之肝毒性及/或減

少由投予AAV FVIII病毒引起之個體血流中之較高ALT濃度。在某些實施例中，預防性或治療性皮質類固醇治療可包含每天向個體投予至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或大於60毫克皮質類固醇。在某些實施例中，個體之預防性或治療性皮質類固醇治療可經至少約3、4、5、6、7、8、9、10週或大於10週之連續時段進行。可用於本文所描述之方法中之皮質類固醇包括任何已知或慣用皮質類固醇，包括(例如)地塞米松、強的松、氟氫可的松、氫皮質酮及其類似物。

偵測抗AAV抗體

為了使藉由全身性AAV介導之因子VIII基因轉移之成功肝臟轉導的可能性最大化，在針對如上文所述之人類患者的治療方案中投予AAV載體之前，預期患者可評估能夠阻斷細胞轉導或以其他方式減少治療方案之總效率之抗AAV衣殼抗體的存在。此類抗體可存在於預期患者之血清中且可針對任何血清型之AAV衣殼。在一個實施例中，預先存在之抗體針對之血清型為AAV5。

偵測預先存在之AAV免疫性之方法已為所熟知且慣用於此項技術中且包括基於細胞之活體外轉導抑制(TI)分析、活體內(例如小鼠內)TI分析及基於ELISA偵測總抗衣殼抗體(TAb)(參見例如Masat等人, *Discov. Med.* 15:379-389 (2013)及Boutin等人, *Hum. Gene Ther.* 21:704-712 (2010))。TI分析可採用已預先引入AAV誘導性報告載體之宿主細胞。報告載體可包含在藉由AAV病毒轉導宿主細胞時誘導表現之誘導性報告基因，如GFP等。能夠防止/減少宿主細胞轉導存在於人類血清中之抗AAV衣殼抗體將進而減少報告基因於系統中之總體表現。因此，此類分析可用於偵測能夠藉由治療性FVIII AAV病毒預防/減少細胞轉導之人類血清中之抗AAV衣殼

抗體之存在。

偵測抗AAV衣殼抗體之TAb分析可採用固相結合AAV衣殼作為人類血清越過之「捕獲劑」，進而允許存在於血清中之抗衣殼抗體結合至固相結合衣殼「捕獲劑」。一旦洗滌以移除非特異性結合，「偵測劑」可用於偵測結合至捕獲劑之抗衣殼抗體的存在。偵測劑可為抗體、AAV衣殼或其類似物，且可經可偵測地標記以幫助偵測及定量經結合抗衣殼抗體。在一個實施例中，偵測劑藉由鈣或可使用電化學發光技術及設備偵測之鈣-錯合物標記。

相同上述方法可用於評估及偵測預先用所關注的治療性AAV病毒治療之患者中之抗AAV衣殼免疫反應之產生。因此，此等技術不僅可用於評估用治療性FVIII AAV病毒治療之前的抗AAV衣殼抗體之存在，其亦可用於在投予之後評估及量測針對投予之治療性FVIII AAV病毒之免疫反應的誘導。因此，本發明涵蓋組合偵測人類血清中之抗AAV衣殼抗體及投予治療性FVIII AAV病毒以治療A型血友病之技術的方法，其中偵測人類血清中之抗AAV衣殼抗體之技術可在投予治療性FVIII AAV病毒之前或之後進行。

本發明之其他態樣及優點將在考慮以下說明性實例後理解。

實例

實例1

產生Proto 1、Proto 1S、Proto 2S及Proto 3S載體

示意性地顯示於圖1中之重組AAV FVIII載體(其詳細描述於以全文引用的方式併入本文中之2011年1月13日公佈之WO 2011/005968及McIntosh等人,《血液》121:3335-3344, 2013中)為過大,即大於5.0 kb的

AAV FVIII載體。如圖1中所示，此載體從左向右包含AAV血清型2(AAV2)5' ITR、野生型AAV2病毒序列、34鹼基人類載脂蛋白E(ApoE)/C1增強子、32鹼基人類 α 抗胰蛋白酶(AAT)啟動子遠端X區、186鹼基人類AAT啟動子(包括5'非轉譯區(UTR)序列之42個鹼基)、密碼子優化人類FVIII序列(其中B域經14胺基酸SQ序列置換)、49鹼基合成聚腺苷酸化序列、野生型AAV2病毒序列及AAV2 3' ITR。此載體之長度為5081個鹼基。

為了獲得小於圖1中示出的FVIII載體之載體，自初始載體序列移除本文發明人咸信對於FVIII表現及/或活性或對於AAV病毒粒子產生不必要之DNA序列。移除外來DNA序列，包括AAV2 5' ITR之AAV2病毒序列3'之53個鹼基、AAV2 3' ITR之AAV2病毒序列5'之46個鹼基及鄰接於密碼子優化FVIII SQ編碼區之11個鹼基。亦產生具有SQ連接子之新穎密碼子優化、B域缺失FVIII編碼序列且引入至新穎重組AAV FVIII載體中。對AAV2 5'及3' ITR作出某些序列變化。長度為4970個鹼基之所得Proto 1載體以示意性形式顯示於圖2A中，且完整核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 1中。本文發明人已展示Proto 1產生感染性重組AAV病毒且編碼功能因子VIII多肽。

鄰接於AAV2 ITR中之髮夾環之序列亦可在重組AAV載體中非必需(參見Srivastava等人，美國專利第6,521,225號；Wang等人，《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》70:1668-1677, 1996；及Wang等人，《病毒學雜誌》71:3077-3082, 1997)。為了進一步減小Proto 1載體之尺寸，直接移除AAV2 5' ITR中之髮夾環之3'的AAV2序列之10個鹼基且直接移除AAV2 3' ITR中之髮夾環之5'的AAV2序列之10個鹼基。長度為4950個鹼基之所得Proto 1S載體以示意性形式顯示於圖2B中，且序列闡述於SEQ ID NO: 2中。

致力於增加Proto 1S載體中之FVIII SQ變異體之表現，100鹼基合成

內含子插入密碼子優化FVIII序列中之外顯子1與2之間。已知插入內含子可能可導致另外內含子較少之基因，諸如干擾素基因中增加之mRNA表現量。

增強子定義為以距離及方向獨立性方式起作用。34鹼基ApoE/C1增強子就FVIII表現而言以距離及方向獨立性方式起作用，如藉由美國專利第8,030,065號(FIX表現)及WO 2011/005968(FVIII表現)中之其假定增強子活性例示，所述專利均以全文引用的方式併入本文中。Di Simone等人,《歐洲分子生物學學會雜誌EMBO J.》6:2759-2766, 1987中所述之32鹼基人類AAT啟動子遠端X區位於增強異源啟動子之表現的調節域內。

在進一步增加Proto 1S載體中之FVIII SQ變異體之表現的另一嘗試中，合成內含子序列併入34鹼基人類ApoE/C1增強子及32鹼基人類AAT啟動子遠端X區，其自人類AAT啟動子上游之其位置移動。此兩種調節元件就其於Proto 1S中之定向而言以反向插入。長度為4983個鹼基之所得Proto 2S載體以示意性形式顯示於圖2C中，且闡述於SEQ ID NO: 3中。

由於人類AAT啟動子遠端X區先前未顯示在內含子中之轉錄起始位點下游起作用，Proto 2S載體中之此調節元件藉由與內含子中之增強子之第一複本呈相同方向之34鹼基人類ApoE/C1增強子之第二複本置換。長度為4985個鹼基之所得Proto 3S載體以示意性形式顯示於圖2D中，且序列闡述於SEQ ID NO: 4中。

Proto 1、Proto 1S、Proto 2S及Proto 3S載體核酸選殖至pUC19細菌表現質體中，進而產生雙鏈形式之AAV FVIII載體。

實例2

產生Proto 4、Proto 5、Proto 6及Proto 7載體

為了進一步減小Proto 1載體之尺寸及/或相比於Proto 1載體增加

FVIII之表現，使鄰近輕鏈或C域定位之a3域缺失。a3域參與結合至血管假性血友病(von Willenbrand)因子，但對於活體內功能活性FVIII可能非必需。

自Proto 1載體起始，使14胺基酸SQ序列及41胺基酸a3域(對應於野生型FVIII之胺基酸1649-1689)缺失。長度為4805個鹼基之所得Proto 4載體以示意性形式顯示於圖3A中，且序列闡述於SEQ ID NO: 5中。

在增加B域及a3域缺失FVIII之表現的嘗試中，129鹼基之截短FVIII內含子插入Proto 4載體中之密碼子優化FVIII序列之外顯子1與2之間。長度為4934個鹼基之所得Proto 5載體以示意性形式顯示於圖3B中，且序列闡述於SEQ ID NO: 6中。

在進一步增加B域及a3域缺失FVIII之表現的嘗試中，34鹼基人類ApoE/C1增強子之第二複本以正向或反向插入Proto 5載體中。長度為4934個鹼基且具有呈正向之內含子ApoE/C1增強子之所得Proto 6載體以示意性形式顯示於圖3C中，且序列闡述於SEQ ID NO: 7中。

長度為4934個鹼基且具有呈反向之內含子ApoE/C1增強子之所得Proto 7載體以示意性形式顯示於圖3D中，且序列闡述於SEQ ID NO: 8中。

Proto 4、Proto 5、Proto 6及Proto 7載體核酸選殖至pUC19細菌表現質體中，進而產生雙鏈形式之AAV FVIII載體。

實例3

測試AAV FVIII載體之表現及活性之分析

測試本發明之重組AAV FVIII載體之分析包括例如(1)在來源於人類肝臟之細胞株HepG2細胞中短暫轉染包含AAV載體核酸之雙鏈DNA質體以檢查肝臟特異性mRNA表現及剪接，及活體外FVIII蛋白生產及分泌；(2)

包含293細胞及桿狀病毒感染之昆蟲細胞中之AAV FVIII載體之AAV病毒粒子產生；(3)藉由鹼性凝膠分析及複製分析評估AAV載體核酸；及(4)評估Rag2小鼠中之FVIII表現、FVIII活性及FVIII比活性。

短暫轉染分析

進行初步活體外分析以比較來自本發明之AAV FVIII載體之FVIII表現及活性於圖1中示出的FVIII表現載體之FVIII表現及活性。雙鏈形式的本發明之AAV FVIII載體短暫轉染至人類肝細胞株HepG2中。在轉染之後，例如24或48小時後，量測培養物上清液中之FVIII抗原及活性。

使用此分析，經Proto 1、Proto 1S及Proto 2S載體短暫轉染之HepG2細胞中之FVIII活性與使用圖1之FVIII載體獲得之FVIII活性類似，表明Proto 1、Proto 1S及Proto 2S載體能夠表現功能因子VIII蛋白。

在293細胞及桿狀病毒感染之昆蟲細胞中產生AAV FVIII病毒粒子

為了展示本發明之重組AAV FVIII載體確實包裝編碼FVIII之核酸，如實例1及2中所述產生之雙鏈形式之AAV FVIII載體引入至能夠產生AAV病毒粒子之細胞中。在第一AAV病毒產生系統中，包含呈雙鏈形式之AAV FVIII載體核酸之質體連同表現AAV Cap及Rep蛋白之質體及表現AAV病毒粒子產生所需的腺病毒輔助功能之質體共轉染至293細胞中。在第二AAV病毒產生系統中，產生表現AAV FVIII載體核酸及AAV Cap及Rep蛋白之桿狀病毒構築體，且接著共感染至昆蟲Sf9細胞中。短暫轉染之293細胞或桿狀病毒感染之Sf9細胞中產生之所得AAV病毒粒子藉由此項技術中已知之標準方法純化及分析。

藉由鹼性凝膠及複製分析之評估

鹼性凝膠電泳分析用於測定包裝核酸之尺寸。複製中心分析用於測定

何等AAV FVIII載體藉由兩種包裝方法以完整形式包裝。

引物延伸分析用於定量具有完整末端，即在AAV2 5' ITR(有義鏈)或3' ITR(反義鏈)中之髮夾環之5'末端處終止之AAV FVIII載體核酸的量。

或者，PCR分析用於判定AAV FVIII載體核酸是否具有完整末端，即在AAV2 5' ITR(有義鏈)或3' ITR(反義鏈)中之髮夾環之5'末端處終止。

Rag2小鼠中之評估

關於以2e11、2e12及2e13病毒基因組(vg)/kg靜脈內投予之Rag2小鼠中之FVIII表現及活性對短暫轉染之293細胞或桿狀病毒感染之Sf9細胞包裝之載體中產生之AAV病毒粒子進行測試。Rag2小鼠用於此分析中，因為FVIII表現及/或活性不藉由對AAV病毒或人類FVIII蛋白之宿主免疫反應之存在複雜化。

使用基於ELISA之分析測定FVIII抗原。使用FXa活化分析及/或凝血分析測定FVIII活性。使用FVIII抗原及活性分析測定FVIII比活性。

預期本發明實踐之許多修改及變化在熟習此項技術者考慮其本發明較佳實施例之後想到。因此，應對本發明之範疇作出的唯一限制為所附申請專利範圍中呈現之限制。

實例4

產生具有改進的啟動子/增強子序列之構築體

為了產生具有增加功能FVIII表現之強力啟動子的其他重組AAV載體，產生具有經修飾增強子及/或啟動子序列之構築體。在一些實施例中，構築體包含ApoE或 μ -球蛋白增強子之縮短型式。此等構築體使用SEQ ID NO: 9-45中示出的標準DNA選殖技術及其序列產生。

實例5

產生AAV病毒粒子

產生重組穿梭載體

DH10 Bac感受態細胞在冰上解凍。添加重組穿梭質體(例如pFB-GFP)且與感受態細胞平緩地混合且在冰上培育30分鐘。感受態細胞接著在大致42℃之溫度下進行加熱30秒且接著在冰上冷卻2分鐘。感受態細胞在42℃下熱震30秒且在冰上冷卻2分鐘。SOC添加至細胞且使其在37℃下在攪拌下培育4小時以允許重組發生。在培育期期間，X-gal擴散至兩個LB盤(另外含有各種抗生素(例如康黴素、健大黴素及四環素)上用於轉型，接著為IPTG。

獲得一定量培育混合物，經稀釋且接著擴散至兩個LB盤上且在37℃下培育大致30-48小時。若干白色菌落選自各盤且在含有與LB盤中所提供相同的抗生素組合之LB培養基中培養隔夜。隨後，製備穿梭載體DNA及甘油儲備液且儲存於-80℃下。

純化重組穿梭載體DNA

移除一定量穿梭載體甘油儲備液且在含有與上文所述之LB盤中所提供相同的抗生素組合之LB培養基中接種。使培養物在37℃下在震盪下生長隔夜。隨後，一定量培養物以全速在微量離心機中旋轉大致30秒。

離心塊使用滴管再懸浮於再懸浮緩衝液中，後跟溶解緩衝液，且所述管經倒置若干次以混合緩衝液且接著在室溫下培育大致5分鐘。例示性再懸浮緩衝液包含50 mM Tris-CL(pH 8.0)、10 mM EDTA及100 µg/mL RNA酶A。例示性溶解緩衝液包含200 mM NaOH及1% SDS。緩慢添加一定量沈澱緩衝液(例如包含3.0 M乙酸鉀，pH 5.5之緩衝液)且所述管經倒置若干次以混合緩衝液且接著在冰上培育大致10分鐘。所述管以全速離心大致10

分鐘且上清液倒入含有異丙醇之管中。所述管經倒置若干次以混合溶液。

隨後，溶液在室溫下以全速離心大致15分鐘且緊接著用滴管離心之後移除上清液。

添加一定量70%乙醇以沖洗離心塊且再次以全速旋轉1分鐘。接著移除乙醇且再次旋轉溶液以移除痕量乙醇。添加一定量TE/EB緩衝液至各管且離心塊藉由滴管小心地溶解。若不立即使用，則溶液儲存於-20℃下。

產生重組桿狀病毒之P0儲備液

Sf9細胞以每孔大致 1×10^6 個細胞接種於6孔盤中(或以 6×10^6 個細胞接種於10 cm盤中，或以 1.7×10^7 個細胞接種於15 cm培養皿中)且使細胞在轉染之前附著至少1小時。

如下製備轉染溶液A及B：溶液A：一定量穿梭載體在15 mL管中稀釋至一定量無抗生素之無血清培養基中。溶液B：一定量CellFectin在15 mL管中稀釋至一定量無抗生素之無血清培養基中。溶液B添加至溶液A且藉由滴管平緩地混合大致3次(藉由滴管)，且在室溫下培育30~ 45分鐘。隨後，抽吸來自盤之培養基且添加一定量無抗生素之無血清培養基以洗滌細胞。一定量無抗生素之SF900II添加至含有脂質-DNA混合物之各管。

抽吸來自細胞之培養基，轉染溶液添加至細胞且細胞在28℃下培育大致5小時。移除轉染溶液且添加一定量及無血清培養基+抗生素，且在28℃下培育大致4天。收集含有重組桿狀病毒之培養基且在1000 rpm下旋轉大致5分鐘以移除細胞碎片。桿狀病毒在4℃下儲存於暗處。

擴增桿狀病毒(P1)

Sf9細胞生長至大致 4×10^6 個細胞/毫升且在震盪燒瓶中藉由新鮮培養基稀釋至大致 2×10^6 個細胞/毫升。一定量Sf9細胞用一定量P0儲備液桿狀病

毒感染。感染倍率(MOI)為大致0.1。

Sf9細胞培育大致3天且收穫桿狀病毒。細胞在2,000 rpm下旋轉5分鐘以使細胞成塊且收集上清液且在4℃下儲存於暗處。根據Clontech的快速滴度套組方案測定桿狀病毒之滴度。

使用P1重組桿狀病毒產生AAV

Sf9細胞生長至約 1×10^7 個細胞/毫升且稀釋至約 5×10^6 個細胞/毫升。一定量稀釋Sf9細胞經Bac-載體(5Moi)及Bac-輔助細胞(15Moi)感染3天。在第三天評估細胞活力(觀測到大致50%~70%死細胞)。

藉由在3000 rpm下離心10分鐘收穫細胞團塊。移除培養基且細胞經溶解(或若不立即使用，則細胞團塊儲存於-20℃下)。

溶解及聚束/純化方案

一定量Sf9溶解緩衝液加上核酸酶添加至各細胞團塊且澈底渦旋以使細胞再懸浮。再懸浮之Sf9細胞在冰上培育大致10分鐘以冷卻溶解物。溶解物經音波處理大致20秒以澈底溶解細胞且接著在37℃下培育大致30分鐘。

添加一定量5 M NaCl且混合物經渦旋且接著再在37℃下培育30分鐘。添加一定量NaCl以使鹽濃度達到約500 mM，渦旋且在8,000 rpm下在15℃下離心20分鐘以產生經清除溶解物。

經清除溶解物繼續行進至超速離心步驟。藉由經具有長針之注射器首先添加經清除溶解物，接著添加一定量1.32 g/cc及一定量1.55 g/cc CsCl溶液製備CsCl梯度。標記CsCl溶液之間的界面。添加PBS達至離心管頂部且所述管經小心地平衡及密封。

所述管在55,000 rpm下在15℃下離心大致20小時。在各管頂部上打一個孔且標記略微位於兩種CsCl溶液之界面標記上方的AAV帶。

藉由將AAV溶液轉移至離心管用於70.1 Ti轉子而進行第二CsCl離心且添加一定量CsCl溶液至管頂部附近。所述管經平衡及密封。所述管在65,000 rpm下離心大致20小時且收集AAV帶(下帶，上帶為空衣殼)。

實例6

評估Rag2小鼠中之構築體

使用圖1之FVIII載體、Proto 1、Proto 1S、Proto 2S及Proto 3S構築體，使用桿狀病毒及293細胞產生包含密碼子優化SQ FVIII編碼基因序列之AAV病毒粒子。包裝極限就桿狀病毒而言為約4800 bp且就293細胞而言為約4950 bp。

如圖5中所示，藉由截短(T)或非截短(NT)基因組測試之所有構築體能夠誘導FVIII表現。來自Proto 1之FVIII之表現與圖1之FVIII構築體在此等AAV藉由桿狀病毒系統製得時類似。Proto 2S及Proto 3S中包括內含子不導致相比於Proto 1改進的FVIII表現。含有293細胞中製得之AAV側接序列的圖1之FVIII載體比缺乏桿狀病毒中製得之AAV序列的相同載體更強力。因此，在增加效能及相關FVIII表現之嘗試中，添加其他增強子至Proto 1，例如構築體101、102、102及104。

實例7

具有改進的啟動子/增強子序列之AAV FVIII載體之表現及活性

使用流體動力學注射方案測試其他重組AAV FVIII載體之表現及活性。流體動力學傳遞為活體內篩選各種重組AAV FVIII載體之效率的快速方法。特定言之，如上文所述產生AAV FVIII 質體DNA且接著在TransIT-QR流體動力傳遞溶液中稀釋。質體DNA以藉由(小鼠重量(g)/10)=0.1 ml傳遞溶液)測定之體積注射至5-6週齡C57BL/6小鼠(18-25 g)

之尾端靜脈中。注射時間小於5秒。接著在注射之後48小時收集來自各小鼠之血漿且使用ELISA分析量測表現之FVIII蛋白的量。使用ELISA測試量測經注射小鼠之血漿中之FVIII的量且重組FVIII(Xyntha SQ等效物)用作比較標準。

為了調查FVIII表現，在流體動力學注射方案中測試某些本發明之重組AAV FVIII構築體以量測其在活體內導致功能FVIII蛋白表現之能力。如圖6中所示，在5 μ g質體劑量下測試之所有構築體以改變效率水準產生功能FVIII。

圖式7及8提供各種本發明之重組AAV FVIII構築體之1 μ g質體之劑量的流體動力學注射資料。如圖7及8中所示，注射各種測試構築體全部導致具有改變效率水準之活體內FVIII蛋白表現。

實例8

包含p-100 ATGB載體之AAV病毒之分析

產生包含FVIII-SQ編碼載體p-100 ATGB之AAV病毒(「AAV5-p100ATGB-FVIII」)且如上文實例6中所述評估在Rag2小鼠中表現功能FVIII-SQ蛋白之能力。更特定言之，Rag2小鼠以6E12 vg/kg、2E13 vg/kg或6E13 vg/kg之劑量投予單次劑量之AAV5-FVIII-SQ病毒或AAV5-p100ATGB-FVIII病毒且隨後在小鼠之血流中測定FVIII蛋白濃度。此等分析之結果展示投予AAV5-p100ATGB-FVIII病毒產生相比於兩個較低測試劑量下之AAV5-FVIII-SQ病毒高大致3倍的循環功能FVIII蛋白含量。觀測的表現差異在最高測試劑量下略微減少，儘管即使在最高測試劑量下，AAV5-p100ATGB-FVIII病毒產生相比於AAV5-FVIII-SQ病毒較高的循環功能FVIII蛋白含量。此等結果展示

AAV5-p100ATGB-FVIII病毒有效地在活體內轉導肝臟細胞且提供高功能FVIII蛋白含量之表現。

實例9

用於A型血友病之特定重組FVIII AAV載體/病毒之研究

A型血友病(HA)為影響大致5,000個男性中之1個的X連鎖隱性出血病症。其由缺乏凝血因子VIII(FVIII)活性引起，FVIII為內在凝血級聯中之必需輔因子。此病症可為遺傳性(由於新穎突變)或獲得性免疫過程，導致不充分量之FVIII或功能異常FVIII，但全部藉由缺陷性凝血過程表徵。HA患者之臨床表現型在很大程度上藉由殘餘表現量調節。重度HA分類為小於野生型之1%(<1 IU/dL)之FVIII活性，中度疾病包含野生型活性之1-5%(1 IU/dl -5 IU/dl)且輕度形式為5-40%活性(5 IU/dl-40 IU/dl)。重度HA之臨床表現仍為主要在關節及軟組織腫脹頻繁自發出血事件，當涉及大腦時具有大大增加的出血死亡風險。

本發明之重度HA治療由靜脈內注射血漿源性或重組FVIII蛋白(rhFVIII)濃縮物(以每週預防2-3次形式，及在出血時)以分別預防或控制出血事件組成。rhFVIII之半衰期(對於大部分批准產品在24小時以下)使頻繁輸注成為必要，且不管HA治療中之重大進展，對於重度HA患者仍常見的是在治療時繼續具有多個出血事件(在出於按需治療預防至多30至50次的情況下每年平均1至7次事件)。多個出血事件之結果為產生促進衰弱多關節關節病且大大增加死亡風險之潛在病理學。FVIII(例如FVIII-Fc融合蛋白)之化學修飾(例如聚乙二醇(PEG)聚合物之直接結合)及生物工程改造提高半衰期大致50%，且因此在減少之投藥及將活性水準維持於高於1%谷值中展現前景。然而，此等較長效FVIII仍依賴於多次輸注以維持重度HA患者

中之FVIII活性之臨界水準。因此存在完全預防性治療HA以給予患者與正常及不出血生活相容的FVIII水準的強烈未滿足需要。

基因療法藉由在單次靜脈內投予具有適當基因序列之載體之後連續內源性產生活性FVIII而提供疾病改善療法之可能性。A型血友病很適合於基因置換方法，因為臨床表現可歸因於血漿中缺乏以分鐘量(200 ng/ml)循環之單一基因產物(FVIII)。不需要基因表現之嚴格調控，且FVIII水準之適度增加(血漿含量之任何2 ng/ml增加誘發1%活性增加)可改善嚴重形式之疾病。因此，內源性FVIII活性之相對較小變化導致疾病表現型之臨床相關改進。最後，可使用證實之定量終點而非易於使用已確立實驗室技術分析之定性終點評估對基因轉導之反應。

已評估若干用於FVIII置換之不同基因轉移策略，但腺相關病毒(AAV)載體顯示最大前景。其具有極佳且界限分明的安全概況，且可在針對如肝臟之特定組織(尤其針對血清型2、5及8)之向性下導引長期轉殖基因表現。實際上，用於相關病症B型血友病之進行中的基因療法臨床試驗已確定可在單次周圍靜脈投予重組FIX AAV-8載體之後達到足以將其出血表現型自重度轉化為中度或輕度之水準下之人類因子IX之穩定(>36個月)表現。此試驗中之若干參與者已能夠停止因子預防而不罹患自發出血，即使在其進行先前導致出血之活動時亦如此。因此，基因療法治療已導致其生活品質之重大改善。

其他臨床前研究

重組FVIII-SQ編碼載體Proto1(顯示於本文圖2A及SEQ ID NO: 1中)用於使用如上文所述之基於桿狀病毒/Sf9之表現系統產生重組AAV5 FVIII-SQ編碼病毒。產生之病毒(本文中稱為「AAV5-FVIII-SQ」)經純化

且在含有0.001%泊洛沙姆188之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate buffered saline ; DPBS)調配用於臨床前動物研究。

AAV5-FVIII-SQ非臨床程式經設計以闡明FVIII-SQ蛋白之轉導、相對表現及活性及AAV5-FVIII-SQ之AAV5衣殼及FVIII-SQ轉殖基因產物組分之總體安全概況以支持在人類患者中單次靜脈內投予重組病毒。跨越正常野生型(WT)小鼠、Rag2-/(B6.129S6-Rag2tm1Fwa N12)及因子VIII-/(B6;129S-F8tm1Kaz/J)(與Rag2-/-小鼠(Rag2-/-x FVIII-/-)雜交)以及食蟹獼猴及恆河猴中之一個活體外研究及十個單次劑量研究評估AAV5-FVIII-SQ之非臨床概況。

藥效動力學(PD)評估展示AAV5-FVIII-SQ基因療法導致(i)小鼠中恰當尺寸化FVIII-SQ(輕鏈及重鏈)相比於ReFacto®(rhFVIII-SQ；在歐盟銷售為ReFacto®且在美國銷售為Xyntha®)之血漿表現，(ii)投予AAV5-FVIII-SQ以劑量依賴性方式校正A型血友病之小鼠模型中之凝血病，與外源地投予之ReFacto®類似，及(iii)當在小鼠中比較血漿FVIII-SQ蛋白及活性或對應肝臟RNA及DNA含量時，經由靜脈內輸注之所提出臨床投予途徑可能相比於團式注射投予類似或更佳。

非人類靈長類動物中之短暫FVIII-SQ表現疑似為物種特異性的且不預期在臨床中出現，其如在已在人類患者中實現穩定轉殖基因表現之其他臨床研究中可見。將在臨床中密切監測免疫原性且將評估與蛋白表現之關係。

總非臨床程式考慮由AAV5-FVIII-SQ及其主要組分AAV5衣殼及轉殖基因產物FVIII-SQ所致之毒性的可能性。FVIII-SQ與銷售之重組因子置換治療劑ReFacto®具有相同胺基酸序列。毒理學程式之設計意欲表徵

AAV5-FVIII-SQ之毒理學概況，包括鑑別目標器官、相對血漿FVIII-SQ蛋白及相對活性、免疫原性及肝臟DNA基因組及RNA。藉由AAV5-FVIII-SQ進行正常CD-1小鼠中之一個GLP單次劑量研究，伴以4週及13週隨訪時段。Rag2-/-x FVIII-/-小鼠及正常猴中之PD研究包括組織學及臨床病理學之其他毒性參數。

AAV5-FVIII-SQ之非臨床安全概況包括免疫原性之預期觀測結果：(i)偵測所有AAV5載體處理之免疫活性動物(CD1小鼠及猴)之血漿中之抗AAV5抗體，及(ii)在一隻小鼠及若干隻猴中觀測免疫活性動物之抗FVIII-SQ抗體之偵測，其不與FVIII表現或活性相關，但可為給予6E12或6E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之四隻猴中之略微APTT延長之貢獻者。未在Rag2-/-源性小鼠中測定抗體含量，因為其不具有成熟B及T淋巴球，且不能產生抗體反應。然而，未評估抗FVIII-SQ抗體與猴FVIII之種間交叉反應性，妨礙關於抗體對凝血之影響的確切結論。在8週之後在Rag2-/-x FVIII-/-小鼠中觀測到非劑量依賴性最小至輕度腎發炎而無腎臨床化學參數之對應變化，指示腎功能障礙。未在13週之後在CD-1小鼠中觀測到腎發現，表明對於異源蛋白之病毒株特異性反應。未在猴中觀測到將指示肝功能障礙或細胞毒性之肝臟臨床化學之AAV5-FVIII-SQ相關變化。由於持續性體重損失及正在進行的結腸發現，認為給予6E12 vg/kg之恆河猴在第14天之一個非預定安樂死(由於在整個環境適應及研究時段中之體重損失)及發病與AAV5-FVIII-SQ無關。未在給予AAV5-FVIII-SQ之猴(食蟹獼猴或恆河猴)中注意到其他AAV5-FVIII-SQ相關發現，包括肝臟臨床化學參數之變化。

除預期免疫原性以外，無與FVIII-SQ轉殖基因產物相關之特定發現。

由於FVIII-SQ轉殖基因產物具有與銷售之酶治療劑ReFacto®相同之最終序列，未鑑別獨特FVIII特異性目標器官毒性。

除預期免疫原性以外，未在非臨床程式中觀測到獨特AAV5衣殼相關毒性。將在非臨床及臨床程式中監測AAV衣殼之免疫原性。

正常及疾病模型小鼠及有限數目之猴用於建立概念驗證、評估潛在物種比放及劑量反應以選擇6E12 vg/kg之FIH劑量。起始劑量將來自小鼠(正常及疾病模型，Rag2-/-x FVIII-/-)及猴中進行之臨床前研究的總體資料考慮在內。在小鼠及兩個猴物種中在6E12 vg/kg下觀測到基於活性之可偵測藥理學反應。未在小鼠與食蟹獼猴及恆河猴之間注意到可確定更精確劑量推薦之一致種間比放。10倍安全容限係基於最高投予劑量下之正常小鼠中之GLP 13週研究中之6E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之NOAEL。未在8週之後在至多6E13 vg/kg劑量、10倍安全容限之猴中觀測到臨床觀測或化學之AAV5-FVIII-SQ相關變化。總體而言，除了分別在正常小鼠及猴中之6E13 vg/kg之最高投予劑量下觀測到所有動物中預期形成抗AAV5抗體及免疫活性動物中有限形成低滴度抗FVIII-SQ抗體，無AAV5-FVIII-SQ相關發現。

進行一個活體外及九個活體內研究以評估AAV5-FVIII-SQ之一級藥效動力學(PD)(六個非GLP小鼠研究及三個非GLP猴研究)。所有研究為單次劑量且使用靜脈內(IV)投予途徑。提出的臨床投予途徑為靜脈內輸注至多60分鐘。此程式中之大多數動物經由靜脈內團式注射投予AAV5-FVIII-SQ，因為一個小鼠研究評估投予持續時間(靜脈內團式注射相對於輸注30分鐘)對FVIII-SQ表現之評估。給予2E10至2E14 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之小鼠中之兩個劑量反應研究建立8週之後於肝臟中之FVIII-SQ蛋白及活性血漿濃度，包括DNA及RNA表現之PD關係。一個小

鼠研究支持選擇桿狀病毒感染之細胞株用於製造。一個小鼠研究經4及13週評估血漿FVIII蛋白及活性，連同肝臟DNA及RNA。一個小鼠研究評估出血時間，作為凝血之功能評估。兩個猴研究支持選擇載體AAV5及桿狀病毒感染之細胞株用於製造。第三猴研究比較食蟹獼猴及恆河猴中之AAV5-FVIII-SQ之PD效應。

在小鼠及猴研究中評估PD終點(血漿FVIII-SQ蛋白及活性、肝臟DNA載體基因組及RNA轉錄複本)。評估肝臟DNA載體基因組及RNA轉錄複本以證實藉由AAV5-FVIII-SQ之肝臟轉導。血漿FVIII-SQ蛋白及活性用作FVIII-SQ轉殖基因之肝臟表現之生物標記物。若干毒性終點組合為一個小鼠研究(組織學)及三個猴研究(臨床病理學)以跨越兩個物種評估劑量關係。

Rag2^{-/-} x FVIII^{-/-} 小鼠中之AAV5-FVIII-SQ之藥效動力學評估

此研究之目標為評估在給予6E12或6E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之雄性 Rag2^{-/-} x FVIII^{-/-} 小鼠中經單次靜脈內投予之後4週及13週之AAV5-FVIII-SQ之一級PD。PD終點包括血漿FVIII-SQ蛋白及活性水準及肝臟FVIII-SQ RNA及DNA之存在。六十隻雄性Rag2^{-/-} x FVIII^{-/-} 小鼠在研究起始時為8週齡。動物隨機分配為六組(每組10隻)且經由尾端靜脈給予媒劑、6E12或6E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之單次靜脈內注射。

適當單株抗體以2 µg/ml之最終濃度塗佈至盤上隔夜，GMA8023用於FVIII重鏈，且GMA8001用於FVIII輕鏈。第二天，孔用綠色稀釋劑封閉，且來自第4組及第6組之小鼠血漿樣品(50 µl)或用Xyntha®加標的正常小鼠血漿樣品(500 ng/ml)用相同體積之綠色稀釋劑稀釋且100 µl混合物添加至個別孔以富集FVIII重鏈或輕鏈。富集之血漿樣品藉由變性還原聚丙烯醯胺凝膠分解且轉移至硝化纖維素膜用於西方分析。FVIII重鏈藉由與生物素結

合抗FVIII多株(SAFC-APBIO, 0.5 µg/ml)及抗生蛋白鏈菌素結合鹼性磷酸酶(0.25 µg/ml)一起連續培育而偵測。FVIII-SQ輕鏈藉由與抗FVIII單株(GMA8025, 1.0 µg/ml)及驢抗小鼠結合鹼性磷酸酶(0.25 µg/ml)一起連續培育而偵測。膜使用比色沈澱鹼性磷酸酶受質(WesternBlue)顯影且成像。

藉由西方墨點法的來自給予6E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物之血清之AAV轉殖基因源性FVIII-SQ重鏈及輕鏈之分子量的評估確定表現之血漿FVIII-SQ重鏈及輕鏈與rhFVIII-SQ蛋白具有類似分子尺寸。此指示不管潛在截短之基因組，FVIII-SQ之重鏈及輕鏈之表現均為適當尺寸。已預先展示來自具有此類截短基因組之載體之dysferlin及A型血友病因子VIII之有效及功能性表現。血漿FVIII-SQ蛋白之兩種鏈之分子量均為適當尺寸且對應小鼠具有FVIII-SQ活性。

Rag2^{-/-}小鼠中之靜脈內快速注射及輸注研究

此研究之目標為比較單次靜脈內團式注射或30分鐘靜脈內輸注6.0E12及2.0E13 vg/kg對給藥後5週之Rag2^{-/-}小鼠中之肝臟組織中之FVIII-SQ DNA及RNA及血漿FVIII-SQ蛋白及活性水準的影響。六十隻雄性Rag2^{-/-}小鼠在研究起始時為大致8週齡。動物隨機分為6組(每組10隻動物)。第1-3及4-6組分別經由尾端靜脈投予單次靜脈內團式注射或30分鐘靜脈內輸注(媒劑, 6.0E12或2.0E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ)。

在給予6.0E12 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中，靜脈內輸注及緩慢團式注射組中之hFVIII-SQ載體基因組/肝細胞分別為5.06E-2及3.50E-2。靜脈內輸注及團式注射組中之肝臟中之每µg RNA之FVIII-SQ表現複本分別為3.76E4及1.87E4。在給予2.0E13vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中，DNA值就輸注組而言為每細胞0.342個載體基因組且就團式注射組而言為每細

胞0.316個載體基因組。肝臟中之每 μg RNA之FVIII-SQ表現複本就輸注組而言為 $2.35\text{E}5$ 且就團式注射組而言為 $1.53\text{E}5$ 。

在給予 $6.0\text{E}12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ(低劑量)之動物中，當藉由團式注射或30分鐘輸注靜脈內投予時，肝臟RNA及DNA含量或血漿FVIII-SQ蛋白及活性中存在極小差異。在給予 $2.0\text{E}13$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中，經30分鐘藉由靜脈內輸注投予導致大致兩倍血漿中之FVIII-SQ蛋白及活性，而肝臟RNA及DNA含量保持類似。基於此等資料，提出的經由靜脈內輸注投予AAV5-FVIII-SQ相比於團式注射投予可能類似或更佳。

Rag2-/-x FVIII-/-小鼠中之出血時間評估

此研究之目標為評估相比於野生型小鼠(C57BL/6J)，在雄性Rag2-/-x FVIII-/-小鼠中單次劑量之AAV5-FVIII-SQ之後8週的出血時間之功能性凝血終點。另外，AAV5-FVIII-SQ治療之後8週之出血時間變化相比於用ReFacto®治療之Rag2-/-x FVIII-/-小鼠中獲得之結果。一百隻雄性Rag2-/-x FVIII-/-小鼠及二十隻雄性年齡匹配C57BL/6J小鼠在研究起始時為大致8週齡。動物隨機分為四組(每劑量20隻動物)且經由尾端靜脈投予AAV5-FVIII-SQ之單次靜脈內注射(C57BL/6J：媒劑；Rag2-/-x FVIII-/-：媒劑， $2.0\text{E}13$ 或 $1\text{E}14$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ)。

給予ReFacto®之Rag2-/-x FVIII-/-動物在出血時間及量中具有劑量相關減少。在給予50 U/kg ReFacto®之Rag2-/-x FVIII-/-動物中，觀測到 0.49 ± 0.30 g之平均失血及 18.1 ± 9.39 min之平均出血時間。給予200 U/kg ReFacto®之Rag2-/-x FVIII-/-小鼠具有 0.134 ± 0.19 g之平均失血及 4.29 ± 6.16 min之出血時間。

ReFacto®及FVIII-SQ之血漿含量在分別給予50 U/kg ReFacto®及

2E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之小鼠中類似。

向Rag2-/-x FVIII-/-小鼠投予AAV5-FVIII-SQ導致給藥後8週之失血量及出血時間之劑量依賴性減小。在給藥後8週觀測到失血量及出血時間之劑量依賴性減小。在給予1E14 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中，失血及出血時間校正至野生型水準，與藉由ReFacto®治療實現之校正相當。投予AAV5-FVIII-SQ可以劑量依賴性方式校正A型血友病之小鼠模型中之凝血病，與外源地投予之ReFacto®類似。

Rag2-/-x FVIII-/-小鼠中之劑量反應

在給予2E11至2E12 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之Rag2-/-x FVIII-/-小鼠中，未偵測到血漿FVIII-SQ蛋白或活性水準。

在本發明研究中，六十隻雄性Rag2-/-x FVIII-/-小鼠在研究起始時為大致8週齡。動物隨機分為六組(每劑量10隻動物)且經由尾端靜脈投予AAV5-FVIII-SQ之單次靜脈內注射(媒劑，2E12、6E12、2E13、6E13及2E14 vg/kg AAV5-FVIII-SQ)。

在給予 $\geq 1.5E12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中，FVIII-SQ血漿蛋白含量一般為劑量相關的。FVIII-SQ蛋白含量低於給予 $\leq 1.7E11$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中之定量含量。PD活性一般隨劑量而增加且與活性相關。在給予 $\leq 1.8E13$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中，觀測到動物間變化性且僅動物子組具有可偵測血漿FVIII-SQ及活性水準。

與FVIII-SQ蛋白及活性水準一致，在給予 $\geq 1.5E12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中觀測到載體基因組複本及表現複本(RNA)。每 μ g RNA之載體基因組DNA複本及表現複本RNA一般隨劑量而增加。

在給予 $\geq 1.5E12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之Rag2-/-x FVIII-/-動物中，

FVIII-SQ血漿蛋白含量、活性水準及載體基因組及RNA含量一般為劑量相關的。在給予 1.5×10^{12} (兩隻動物)或 1.8×10^{13} vg/kg AAV5-FVIII-SQ(十隻動物中之八隻)(將 6.0×10^{12} vg/kg AAV5-FVIII-SQ之所提議FIH臨床劑量括在一起的劑量)之動物子組中，活性範圍為正常活性之2.8%至66.4%。此指示臨床PD活性可在 6.0×10^{12} 劑量水準下實現，因為所得血漿FVIII-SQ蛋白及活性水準將可能給出動物中之更一致反應。

食蟹獼猴中之衣殼選擇

此研究之目標為在以單次靜脈內團式注射形式給予食蟹獼猴時，經8週藉由FVIII-SQ轉殖基因評估兩個衣殼(AAV5.2 FVIII-SQ及AAV8.2 FVIII-SQ，即分別地AAV5及AAV8衣殼蛋白，及AAV2 ITR)之相對活性。八隻雄性食蟹獼猴在研究起始時為2.8至4.1歲且稱重為2.6與3.6 kg之間。所有動物關於相比於免疫耗盡食蟹獼猴血清之抗AAV5或抗AAV8轉導抑制活性進行預篩選。動物分為四組且以單次緩慢團式注射靜脈內投予形式給予 2.0×10^{12} 或 2.0×10^{13} vg/kg AAV5.2-hFVIII-SQ或AAV8.2-hFVIII-SQ(分別為0.5及5.0 mL/kg)。

投予AAV5.2 hFVIII-SQ及AAV8.2 hFVIII-SQ之單次注射導致在給予 2.0×10^{13} 載體/公斤之食蟹獼猴中具良好耐受性之可偵測水準的血漿FVIII-SQ蛋白含量。未觀測到肝臟臨床化學之AAV5-FVIII-SQ相關變化，指示未觀測到肝功能障礙。選擇AAV5衣殼用於繼續開發。

食蟹獼猴中之單次劑量靜脈內研究

此研究之目標為在以單次靜脈內投予形式給予食蟹獼猴時，經8週評估兩個細胞株(桿狀病毒感染之sf9昆蟲及人類293細胞)中產生之兩個製造批次之AAV5-FVIII-SQ之相對活性。八隻未處理雄性猴在治療起始時為3.9

至4.3歲且稱重為2.8至4.3 kg。所有動物在分配至研究之前關於抗AAV5抗體及AAV5轉導抑制活性進行預篩選。各猴(每劑量組2隻)接受單次緩慢團式靜脈內注射(2E13及6E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ)且觀測八週。

經8週評估相對血漿FVIII-SQ蛋白含量。在形成抗FVIII抗體之動物中觀測到可能的AAV5-FVIII-SQ相關APTT延長。此為外源因子置換的已知潛在免疫原性結果。未觀測到肝臟臨床化學之AAV5-FVIII-SQ相關變化，指示未觀測到肝功能障礙。血漿FVIII-SQ含量經三至六週提高，但此後下降。

所有給予AAV5-FVIII-SQ之動物在投予後第2週之後在血漿中表現FVIII-SQ含量。一般而言，FVIII-SQ含量隨時間推移增加且接著在第8週減少。血漿FVIII-SQ之峰值含量在4.8 ng至67.4 ng FVIII-SQ/ml範圍內。

食蟹獼猴及恆河猴中之單次劑量靜脈內研究

在給予6E12及2E13 vg/kg AAV5-FVIII-SQ之食蟹獼猴及恆河猴中，經6週評估FVIII-SQ之相對表現。未觀測到肝臟臨床化學之AAV5-FVIII-SQ相關變化，指示無肝功能障礙。相比於恆河猴，食蟹獼猴中之血漿FVIII-SQ蛋白含量較大。血漿FVIII-SQ含量經四至五週提高，但此後下降。在所有給予AAV5-FVIII-SQ之動物中偵測到肝臟載體基因組DNA，其暗示AAV5-FVIII-SQ轉導水準出現於所有動物中。在表現血漿FVIII-SQ蛋白之動物中觀測到肝臟FVIII-SQ RNA複本。未在存活猴中觀測到肝臟臨床化學之AAV5-FVIII-SQ相關變化，指示未觀測到肝功能障礙。

結論

總體而言，在多個Rag2-/-x FVIII-/-小鼠研究中，血漿FVIII-SQ蛋白

及正常人類活性%一般呈現為與劑量成正比；對於肝臟之DNA及RNA情況類似。FVIII-SQ活性及蛋白含量一般在小鼠中之單次劑量的AAV5-FVIII-SQ之後隨時間而增加，而肝臟中之RNA隨時間增加。血漿FVIII-SQ蛋白表現及活性傾向於在此等研究中相關。在給予 $\leq 6E12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中存在高動物間及研究間變化性，其如藉由血漿FVIII-SQ含量及活性證明。在給予 $\geq 6E12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之動物中觀測到血漿FVIII-SQ蛋白含量之一致表現。

在有限數目的給予 $2E12$ 至 $6E13$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ之猴中，在給予 $\geq 6E12$ vg/mL之動物中偵測到血漿FVIII-SQ含量且未在給予 $2E12$ vg/kg之動物中觀測到可偵測血漿含量。

在食蟹獼猴中進行之研究中，FVIII-SQ之表現在投配後3與5週之間達至峰值，且朝向研究結束下降至在一些情況下低於偵測極限之含量。在一些情況下，在血漿中之峰值FVIII-SQ含量之前或之後於動物中偵測到抗FVIII抗體。然而，未在所有具有減少之FVIII-SQ表現之動物中偵測到抗體，表明其他潛在機制抑制表現，如細胞毒性T-淋巴細胞(CTL)介導之轉導細胞清除，或可能的其他非指定表現抑制因子。非人類靈長類動物中之短暫FVIII-SQ表現疑似為物種特異性的且不預期在臨床中出現。

在猴中單次靜脈內團式注射AAV5-FVIII-SQ導致在提出之臨床起始劑量 $6E12$ vg/kg及至多 $6E13$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ下，在血漿中之可量測FVIII-SQ蛋白含量；在小鼠中投予AAV5-FVIII-SQ導致相比於類似劑量範圍，在研究一致地觀測之血漿FVIII-SQ蛋白及活性水準。1/2期人類臨床試驗之所提出起始劑量 $6E12$ vg/kg AAV5-FVIII-SQ係基於亦在猴及小鼠中具有可偵測血漿FVIII-SQ蛋白及活性水準之10倍安全係數選擇，降低治療

不佳結果之可能性。

AAV5-FVIII-SQ於患有嚴重A型血友病之人類患者中之劑量遞增安全性、耐受性及功效研究

在本發明研究中，包含圖2A之Proto1 FVIII-SQ載體(SEQ ID NO: 1)之重組FVIII AAV病毒粒子將藉由單次靜脈內劑量傳遞至人類患者。研究經設計以在合成自載體轉導之肝臟組織之血漿中達成活性hFVIII之穩定、潛在終身表現。此臨床研究為經設計以評估載體劑量與殘餘FVIII活性之增大的關係，及此等含量是否足以改變臨床表現型的首次在人體中進行之研究。劑量與安全性之關係將於患有嚴重HA之患者中之hFVIII活性相關。

此研究之主要目標為(i)評估單次靜脈內投予編碼人類FVIII-SQ之重組AAV之安全性，及(ii)測定在輸注後16週達成5%或更高正常活性(>5 IU/dL)下之FVIII表現所需的編碼FVIII-SQ之重組AAV的劑量。將測定含有A型血友病之個體中之AAV介導之FVIII活性之動力學、持續時間及量值且與適當劑量相關。

此研究之次要目標為(i)描述全身性投予重組FVIII AAV病毒後，對FVIII轉殖基因及/或AAV衣殼蛋白之免疫反應，(ii)評估FVIII AAV投配對研究期間的FVIII置換療法頻率之影響，及(iii)評估投配對研究期間需要治療之出血事件數目的影響。

重組FVIII-SQ編碼載體Proto1(顯示於本文圖2A及SEQ ID NO: 1中)用於使用基於桿狀病毒/Sf9之表現系統產生重組AAV5-FVIII-SQ病毒。AAV5-FVIII-SQ方法由對細胞培養物分批、收穫、純化及調配組成，產生調配散裝原料藥(FBDS)。FBDS經由串聯0.2 μ m滅菌過濾器過濾且收集至無菌生物過程收集袋中，隨後填充。AAV5-FVIII-SQ接著藉由將1.1 ml無

菌FBDS填充至2 ml冷凍小瓶中無菌地製備且用無菌蓋封閉。填充小瓶接著經視覺檢查，隨後貼標籤、包裝且在 $\leq -65^{\circ}\text{C}$ 下冷凍。

臨床AAV5-FVIII-SQ液體調配物

由於上文所述且用於非臨床/臨床前研究之AAV5-FVIII-SQ液體調配物展現重組AAV與玻璃及塑膠表面之顯著吸附，在本文中進行操作以產生具有用於人類臨床研究之有利特性的新穎AAV5-FVIII-SQ調配物。純化AAV5-FVIII-SQ如下調配用於人類臨床研究。

純化重組AAV5-FVIII-SQ病毒在適用於向人類患者靜脈內投予之液體調配物中以各種濃度調配，所述液體調配物包含1.38 mg/ml單水合一元磷酸鈉、1.42 mg/ml二元磷酸鈉(乾燥)、8.18 mg/ml氯化鈉、20 mg/ml甘露糖醇及2.0 mg/ml泊洛沙姆188(Pluronic F-68)，pH 7.4。在一個實施例中，上述調配物中之重組AAV5-FVIII-SQ病毒之濃度為 $2\text{E}13$ vg/ml。所得液體調配物為無菌透明/無色至淡黃色溶液，其適用於靜脈內輸注且相比於上文所述之用於非臨床/臨床前研究之調配物，將結合至玻璃及塑膠之病毒吸附損失減小至可接受水準。證明此液體調配物在 $\leq -65^{\circ}\text{C}$ 下儲存期間穩定延長時段且用於下文所述之人類臨床研究。

人類臨床研究設計

此首次在人類中進行之關於嚴重A型血友病的劑量遞增研究中之參與者將根據劑量水準依序登記為至多三個群體中的一者：(i)以單次靜脈內劑量(iv)給予之每公斤體重 $6\text{E}12$ 載體基因組[vg]，(ii)每公斤 $2\text{E}13$ vg，iv，或(iii)每公斤 $6\text{E}13$ vg，iv，接著為16週輸注後隨訪時段，在此期間將進行安全性及功效評估。在16週之主要終點分析之後，將接著持續大致5年評估安全性及功效。

患者將每隔3週或大於3週在群體之間依序登記。若第3週之所得FVIII活性 <5 IU/dL，則劑量遞增可在單一患者已安全地投藥之後出現。三週預期為表現將接近最大之時間。此遞增範式意欲使暴露於亞治療劑量之患者數目最小化。

起始劑量係基於小鼠及猴之非臨床研究中觀測之FVIII之表現及安全性。自非人類靈長類動物中之無觀測到的有害作用水準(NOAEI)，起始劑量具有顯著安全容限(10倍)。

在注射之後大致三週，將基於安全性參數及FVIII活性之審核作出遞增至下一劑量水準之判斷。若FVIII活性 ≥ 5 IU/dL，則將登記劑量組之其他患者而不在患者之間等待3週。

患者1將藉由靜脈內灌注投配每公斤體重 $6E12$ 載體基因組[vg]。若活性水準未在21天時達到 ≥ 5 IU/dL，則較高劑量($2E13$ vg/公斤)將用於下一患者。

若活性水準未在患者2之後達到 ≥ 5 IU/dL，則最高劑量($6E13$ vg/公斤)將用於下一患者。

對於各劑量，若活性水準達到5 IU/dL且若未發現安全性問題，則至多四個患者將接受此劑量。若活性水準在任何時間達到10 IU/dL或更高，則將不進行進一步劑量遞增，而是其他患者將接著以此劑量水準投藥，每劑量總共6個患者。

將對試驗中之所有患者進行肝酶之頻繁監測。將測定基線(亦即在FVIII載體投予之前)丙胺酸轉胺酶(ALT)濃度且1.5倍或大於1.5倍之投予後ALT升高將觸發治療性皮質類固醇使用。患者亦可用皮質類固醇預防性地(亦即在FVIII載體投予之前)治療以保護免受肝毒性。

結果-患者一

患者一藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重 6×10^{12} 載體基因組[vg]如上文所述之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者一具有 ≤ 0.5 IU/dl之循環血液因子VIII含量。投配後7天，患者一之循環血液因子VIII含量已增加至5.4 IU/dl且在投配後14天進一步增加至19.2 IU/dl。然而，在投配後21天，患者一之循環因子VIII含量減少至 ≤ 0.5 IU/dl且此後始終保持於所述水準。

結果-患者二

由於患者一之因子VIII活性水準在投配後第21天不為至少5 IU/dl，患者二藉由單次靜脈內灌注增加至每公斤體重 2×10^{13} 載體基因組[vg]如上文所述之AAV5-FVIII-SQ的劑量。在投配時，患者二具有 ≤ 0.1 IU/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者二之循環血液因子VIII含量已增加至0.7 IU/dl，在投配後10週增加至2.1 IU/dl，在投配後12週增加至2.4 IU/dl，在投配後16週增加至1.9 IU/dl且在投配後28週增加至2.4 IU/dl，最後者表示相比於預投配含量的至少24倍增加。患者二中量測之ALT含量不在28週觀察期期間的任何點增加至超過基線1.5倍或更大，且因此未起始皮質類固醇治療。

結果-患者三

患者三藉由單次靜脈內灌注增加至每公斤體重 6×10^{13} 載體基因組[vg]如上文所述之AAV5-FVIII-SQ之劑量。在投配時，患者三具有 < 1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者三之循環血液因子VIII含量已增加至3.1 IU/dl，在投配後10週增加至20.8 IU/dl，在投配後12週增加至34.7 IU/dl，在投配後16週增加至56.6 IU/dl，且在投配後28週增加至89.3 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出

血時間減少所需的因子VIII之濃度。

由於觀測到患者三中之ALT含量在FVIII載體投予之後增加超過基線1.5倍，個體經繼續之觀測時段用濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇治療性治療。治療性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度減少至可接受含量。

結果-患者四

患者四如上文所述藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重 6×10^{13} 載體基因組[vg]之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者四具有 <1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者四之循環血液因子VIII含量已增加至 5.6 IU/dl，在投配後10週增加至 67.8 IU/dl，在投配後12週增加至 89 IU/dl，在投配後16週增加至 >170 IU/dl，且在投配後20週增加至 219.2 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出血時間減少所需的因子VIII之濃度。

患者四經繼續之觀測時段用濃度介於5毫克/天至40毫克/天範圍內的皮質類固醇預防性地治療。預防性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。

結果-患者五

患者五如上文所述藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重 6×10^{13} 載體基因組[vg]之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者五具有 <1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者五之循環血液因子VIII含量已增加至 2.2 IU/dl，在投配後10週增加至 24.4 IU/dl，在投配後12週增加至

59.4 IU/dl，在投配後16週增加至126.5 IU/dl，且在投配後19週增加至271.2 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出血時間減少所需的因子VIII之濃度。

患者五經繼續之觀測時段用濃度介於5毫克/天至40毫克/天範圍內的皮質類固醇預防性及治療性地治療。預防性及治療性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。

結果-患者六

患者六如上文所述藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重 6×10^{13} 載體基因組[vg]之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者六具有 <1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者六之循環血液因子VIII含量為 <1.0 IU/dl，在投配後10週為6.2 IU/dl，在投配後12週為19.6 IU/dl，在投配後16週為13 IU/dl，且在投配後19週為13 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出血時間減少所需的因子VIII之濃度。

患者六經繼續之觀測時段用濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇治療性地治療。治療性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。

結果-患者七

患者七如上文所述藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重 6×10^{13} 載體基因組[vg]之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者七具有 <1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者七之循環血液因子VIII含量已增加至10.4 IU/dl，在投配後10週增加至56.4 IU/dl，在投配後12週增加

至58 IU/dl，在投配後16週增加至93.1 IU/dl，且在投配後18週增加至135.8 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出血時間減少所需的因子VIII之濃度。

患者七經繼續之觀測時段用濃度介於5毫克/天至40毫克/天範圍內的皮質類固醇預防性地治療。預防性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。

結果-患者八

患者八如上文所述藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重6E13載體基因組[v_g]之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者八具有<1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配之後二十一天，患者八之循環血液因子VIII含量已增加至5.1 IU/dl，在投配後10週增加至35.2 IU/dl，在投配後12週增加至42.7 IU/dl，在投配後16週增加至49.7 IU/dl，且在投配後17週增加至68.8 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出血時間減少所需的因子VIII之濃度。

患者八經繼續之觀測時段用濃度介於10毫克/天至40毫克/天範圍內的皮質類固醇預防性地治療。預防性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。

結果-患者九

患者九如上文所述藉由單次靜脈內灌注投配每公斤體重6E13載體基因組[v_g]之AAV5-FVIII-SQ。在投配時，患者九具有<1.0 UL/dl之循環血液因子VIII含量。在投配後十二週，患者九之循環血液因子VIII含量增加

至78.7 IU/dl，遠高於人類中令人滿意的血凝固及患者在出血事件期間出血時間減少所需的因子VIII之濃度。

患者九經繼續之觀測時段用濃度介於10毫克/天至40毫克/天範圍內的皮質類固醇治療性地治療。治療性皮質類固醇治療在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。

概述

此實例9中呈現之結果展示人類患者中之A型血友病之成功療法可使用本發明之組合物及方法實現。更特定言之，本文中展示以每公斤體重至少 2×10^{13} 載體基因組[vg]之AAV5-FVIII-SQ治療罹患A型血友病之人類導致經投配後至少26週 ≥ 2 IU/dl之穩定FVIII活性且以每公斤體重至少 6×10^{13} 載體基因組[vg]之AAV5-FVIII-SQ治療罹患A型血友病之人類導致所有治療患者中 >10 IU/dl之高、持續FVIII活性。此外，本文提供之資料表明用AAV5-FVIII-SQ治療耐受良好且不導致ALT含量或其他肝毒性標記物之臨床相關持續上升。患者之預防性及/或治療性皮質類固醇治療能夠在無因子VIII含量之伴隨減小或任何相關嚴重不良事件的情況下將肝毒性相關ALT濃度維持於可接受含量。最後，初始資料表明用皮質類固醇預防性或治療性治療之患者可成功地逐漸減少類固醇治療而無對於FVIII表現或ALT濃度含量之不良影響。

序列表

<110> 美商拜奧馬林製藥公司

<120> 腺相關病毒因子VIII載體、相關病毒粒子及包含其之治療調配物

<130> 30610/50068P

<160> 44

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4970

<212> DNA

<213> 腺相關病毒

<400> 1

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctagggg ttcctgtttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttaggtg	180
gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta	240
gcccctgttt gctcctccga taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc	300
cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca	360
gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc	420
acctgcttct tctgtgcct gctgaggttc tgcttctctg ccaccaggag atactacctg	480
ggggctgtgg agctgagctg ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat	540
gccaggttcc ccccagagt gcccagagc tcccccttca acacctctgt ggtgtacaag	600
aagaccctgt ttgtggagtt cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc	660
tggtatgggccc tgctgggccc caccatccag gctgaggtgt atgacactgt ggtgatcacc	720
ctgaagaaca tggccagcca ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag	780
gcctctgagg gggctgagta tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag	840
gtgttccttg ggggcagcca cacctatgtg tggcagggtc tgaaggagaa tggccccatg	900
gcctctgacc ccctgtgcct gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac	960
ctgaactctg gcctgattgg ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag	1020
aagaccaga ccctgcacaa gttcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc	1080

tggcactctg aaaccaagaa cagcctgatg caggacaggg atgctgcctc tgccagggcc	1140
tgGCCaaga tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc	1200
tgccacagga agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgaggtgcac	1260
agcatcttcc tggagggcca cacttccctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag	1320
atcagcccca tcacttccct gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagtccctg	1380
ctgtttctgcc acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaaggtggac	1440
agctgccctg aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat	1500
gatgacctga ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg atgatgaaa cagccccagc	1560
ttcatccaga tcaggtctgt ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct	1620
gctgaggagg aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac	1680
aagagccagt acctgaacaa tggccccag aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg	1740
ttcatggcct acactgatga aacctcaag accaggagg ccatccagca tgagtctggc	1800
atcctgggcc cctgctgta tggggagggtg ggggacaccc tgcctgatcat cttcaagaac	1860
caggccagca ggccctacaa catctacccc catggcatca ctgatgtgag gccctgtac	1920
agcaggaggc tgcccaaggg ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag	1980
atcttcaagt acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg	2040
tgccctgacca gatactacag cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg	2100
attggcccc tgctgatctg ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg	2160
tctgacaaga ggaatgtgat cctgtttctt gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg	2220
actgagaaca tccagagggt cctgccccac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag	2280
ttccaggcca gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg	2340
tctgtgtgcc tgcattgagg ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac	2400
ttcctgtctg tgtttctctc tggtacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc	2460
ctgacctgt tccccctctc tggggagact gtgttcatga gcattggagaa ccctggcctg	2520
tggattctgg gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg gcattgactgc cctgctgaaa	2580
gtctccagct gtgacaagaa cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct	2640
gcctacctgc tgagcaagaa caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca	2700
gtgctgaaga ggcaccagag ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag	2760

attgactatg atgacaccat ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac	2820
gaggacgaga accagagccc caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta cttcattgct	2880
gctgtggaga ggctgtggga ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg	2940
gcccagtcctg gctctgtgcc ccagttcaag aaggtgggtg tccaggagtt cactgatggc	3000
agcttcaccc agccccctgta cagagggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc	3060
tacatcaggg ctgaggtgga ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg	3120
ccctacagct tctacagcag cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag	3180
cccaggaaga actttgtgaa gcccataa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac	3240
cacatggccc ccaccaagga tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg	3300
gacctggaga aggatgtgca ctctggcctg attggcccc tgctgggtgtg ccacaccaac	3360
acctgaacc ctgcccattg caggcagggtg actgtgcagg agtttgccct gttcttcacc	3420
atctttgatg aaaccaagag ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc	3480
ccctgcaaca tccagatgga ggaccccacc ttcaaggaga actacaggtt ccatgccatc	3540
aatggctaca tcatggacac cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg	3600
tgggtacctg tgagcatggg cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat	3660
gtgttcactg tgaggaagaa ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg	3720
gtgtttgaga ctgtggagat gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg	3780
attggggagc acctgcatgc tggcatgagc acctgtttcc tgggtgtacag caacaagtgc	3840
cagaccccc tgggcatggc ctctggccac atcagggact tccagatcac tgcctctggc	3900
cagtatggcc agtgggcccc caagctggcc aggctgcact actctggcag catcaatgcc	3960
tggagcacca aggagccctt cagctggatc aaggtggacc tgctggcccc catgatcatc	4020
catggcatca agaccaggg ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc	4080
atcatcatgt acagcctgga tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc	4140
acctgatgg tgttctttgg caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac	4200
cccccatca ttgccagata catcaggctg caccacccc actacagcat caggagcacc	4260
ctgaggatgg agctgatggg ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccct gggcatggag	4320
agcaaggcca tctctgatgc ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc	4380

```

acctggagcc ccagcaaggc caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc 4440
caggtcaaca accccaagga gtggctgcag gtggacttcc agaagaccat gaaggtgact 4500
ggggtgacca ccaggggggt gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg 4560
atcagcagca gccaggatgg ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggtgaag 4620
gtgttccagg gcaaccagga cagcttcacc cctgtgggtga acagcctgga cccccccctg 4680
ctgaccagat acctgaggat tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg 4740
gaggtgctgg gctgtgaggc ccaggacctg tactgaaata aaagatcttt attttcatta 4800
gatctgtgtg ttggtttttt gtgtgaggaa cccctagtga tggagtggc cactccctct 4860
ctgcgcgctc gctcgcctac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgcg cccgggcttt 4920
gcccgggcgg cctcagttag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa 4970

```

<210> 2
 <211> 4950
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒

```

<400> 2
ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agaggagtg 120
gccaactcca tcactgtttg ctgcttgcaa tgtttgccca ttttaggggtg gacacaggac 180
gctgtggttt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt 240
gtctctccga taactgggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc 300
ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca 360
ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct 420
tcctgtgcct gctgagggtt tgcttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtgg 480
agctgagctg ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc 540
ccccagagt gccaagagc ttcccttca acacctctgt ggtgtacaag aagaccctgt 600
ttgtggagtt cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc tggatgggcc 660
tgctgggccc caccatccag gctgagggtg atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca 720
tggccagcca cctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg 780
gggctgagta tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttccttg 840

```

ggggcagcca cacctatgtg tggcaggtgc tgaaggagaa tggcccatg gcctctgacc	900
ccctgtgcct gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg	960
gcctgattgg ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga	1020
ccctgcacaa gttcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg	1080
aaaccaagaa cagcctgatg caggacaggg atgctgcctc tgccagggcc tggcccaaga	1140
tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga	1200
agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgaggtgcac agcatcttcc	1260
tggagggcca caccttcctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca	1320
tcaccttcct gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagttcctg ctgtttctgcc	1380
acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaaggtggac agctgccctg	1440
aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga	1500
ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcattcaga	1560
tcaggtctgt ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg	1620
aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac aagagccagt	1680
acctgaacaa tggccccagc aggtattggc ggaagtacaa gaaggtcagg ttcattgcct	1740
acactgatga aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggcc	1800
ccctgctgta tggggaggtg ggggacaccc tgcctgatcat cttcaagaac caggccagca	1860
ggccctacaa catctacccc catggcatca ctgatgtgag gcccctgtac agcaggaggc	1920
tgccaagggt ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt	1980
acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgacccagc tgcctgacca	2040
gatactacag cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggcccc	2100
tgtgatctg ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga	2160
ggaatgtgat cctgtttctt gtgtttgatg agaacaggag ctggctacctg actgagaaca	2220
tccagaggtt cctgcccac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag ttccaggcca	2280
gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc	2340
tgcattgaggt ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttctgtctg	2400
tgttcttctc tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc ctgacctgt	2460
tcccccttctc tggggagact gtgttcatga gcattggagaa ccttggcctg tggattctgg	2520

gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc cctgctgaaa gtctccagct	2580
gtgacaagaa cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct gcctacctgc	2640
tgagcaagaa caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga	2700
ggcaccagag ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg	2760
atgacaccat ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga	2820
accagagccc caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta ctctattgct gctgtggaga	2880
ggctgtggga ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg gccagctctg	2940
gctctgtgcc ccagttcaag aaggtgggtgt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc	3000
agccccctgta cagagggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg	3060
ctgaggtgga ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct	3120
tctacagcag cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccaggaaga	3180
actttgtgaa gcccaatgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc	3240
ccaccaagga tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga	3300
aggatgtgca ctctggcctg attggcccc tgctgggtgtg ccacaccaac accctgaacc	3360
ctgcccattgg caggcaggtg actgtgcagg agtttgccct gttcttcacc atctttgatg	3420
aaaccaagag ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccctgcaaca	3480
tccagatgga ggaccccacc ttcaaggaga actacagggt ccatgccatc aatggctaca	3540
tcatggacac cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtagctgc	3600
tgagcatggg cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttctactg	3660
tgaggaagaa ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga	3720
ctgtggagat gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc	3780
acctgcatgc tggcatgagc accctgttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc	3840
tgggcatggc ctctggccac atcagggaact tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc	3900
agtgggcccc caagctggcc aggctgcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca	3960
aggagccctt cagctggatc aaggtggacc tgctggcccc catgatcatc catggcatca	4020
agaccacagg ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt	4080
acagcctgga tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc accctgatgg	4140

tggtctttgg caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac cccccatca	4200
ttgccagata catcaggctg caccaccacc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg	4260
agctgatggg ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccct gggcatggag agcaaggcca	4320
tctctgatgc ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc	4380
ccagcaaggc caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc cagggtcaaca	4440
accccaagga gtggctgcag gtggacttcc agaagacat gaaggtgact ggggtgacca	4500
cccagggggg gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca	4560
gccaggatgg ccaccagtgg acctgttct tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg	4620
gcaaccagga cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccctg ctgaccagat	4680
acctgaggat tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg	4740
gctgtgaggc ccaggacctg tactgaaata aaagatcttt attttcatta gatctgtgtg	4800
ttggtttttt gtgtgagtga tggagtggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgtcac	4860
tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgcg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagtga	4920
cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa	4950

<210> 3
 <211> 4983
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒

<400> 3	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgt ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagt	120
gccaactcca tcaactgggc actcagatcc cagccagtgg acttagcccc tgtttgctcc	180
tccgataact ggggtgacct tggttaatat tcaccagcag cctccccgt tgcctctctg	240
gatccactgc ttaaatcagg acgaggacag ggccctgtct cctcagcttc aggcaccacc	300
actgacctgg gacagtgaat cgccaccatg cagattgagc tgagcacctg cttcttctctg	360
tgcctgctga gattctgctt tagtgccacc agaagatact acctgggtgc agtggaactg	420
tcatgggact atatgcaaag tgatctcggt gagctgcctg tggacgcaag gtaaatgcc	480
taaaatgggc aaacattgca agcagcaaac aacctggctc agaaaccaca gcgtcctgtg	540
tccattctaa ttttctctt cttcacgcag atttctctct agagtgccaa aatcttttcc	600

attcaacacc tcagtcgtgt acaaaaagac tctgtttgta gaattcacgg atcacctttt	660
caacatcgct aagcccaggc cccctggat gggcctgctg ggccccacca tccaggctga	720
ggtgtatgac actgtggtga tcacctgaa gaacatggcc agccaccctg tgagcctgca	780
tgctgtgggg gtgagctact ggaaggcctc tgagggggct gagtatgatg accagaccag	840
ccagagggag aaggaggatg acaagggtgt ccttgggggc agccacacct atgtgtggca	900
ggtgctgaag gagaatggcc ccatggcctc tgacccccctg tgcctgacct acagctacct	960
gagccatgtg gacctggtga aggacctgaa ctctggcctg attggggccc tgctggtgtg	1020
cagggagggc agcctggcca aggagaagac ccagaccctg cacaagttca tcctgctgtt	1080
tgctgtgttt gatgagggca agagctggca ctctgaaacc aagaacagcc tgatgcagga	1140
cagggatgct gcctctgcca gggcctggcc caagatgcac actgtgaatg gctatgtgaa	1200
caggagcctg cctggcctga ttggctgcca caggaagtct gtgtactggc atgtgattgg	1260
catgggcacc acccctgagg tgcacagcat ctccctggag ggccacacct tcctggtcag	1320
gaaccacagg caggccagcc tggagatcag ccccatcacc ttcctgactg cccagacct	1380
gctgatggac ctggggccagt tcctgctgtt ctgccacatc agcagccacc agcatgatgg	1440
catggaggcc tatgtgaagg tggacagctg ccttgaggag cccagctga ggatgaagaa	1500
caatgaggag gctgaggact atgatgatga cctgactgac tctgagatgg atgtggtgag	1560
gtttgatgat gacaacagcc ccagcttcat ccagatcagg tctgtggcca agaagcacc	1620
caagacctgg gtgcactaca ttgctgctga ggaggaggac tgggactatg ccccccctgt	1680
gctggccccct gatgacagga gctacaagag ccagtacctg aacaatggcc cccagaggat	1740
tggcaggaag tacaagaagg tcaggttcat ggcctacact gatgaaacct tcaagaccag	1800
ggaggccatc cagcatgagt ctggcatcct gggccccctg ctgtatgggg aggtggggga	1860
cacctgctg atcatcttca agaaccaggc cagcaggccc tacaacatct acccccatgg	1920
catcactgat gtgaggcccc tgtacagcag gaggctgccc aaggggggtga agcacctgaa	1980
ggacttcccc atcctgcctg gggagatctt caagtacaag tggactgtga ctgtggagga	2040
tggccccacc aagtctgacc ccagggtgct gaccagatac tacagcagct ttgtgaacat	2100
ggagagggac ctggcctctg gcctgattgg cccctgctg atctgctaca aggagtctgt	2160
ggaccagagg ggcaaccaga tcatgtctga caagaggaat gtgatcctgt tctctgtgtt	2220
tgatgagaac aggagctggt acctgactga gaacatccag aggttcctgc ccaaccctgc	2280

tggggtgcag ctggaggacc ctgagttcca ggccagcaac atcatgcaca gcatcaatgg	2340
ctatgtgttt gacagccitgc agctgtctgt gtgcctgcat gaggtggcct actggtacat	2400
cctgagcatt ggggcccaga ctgacttcct gtctgtgttc ttctctggct acaccttcaa	2460
gcacaagatg gtgtatgagg acaccctgac cctgttcccc ttctctgggg agactgtgtt	2520
catgagcatg gagaaccctg gcctgtggat tctgggctgc cacaactctg acttcaggaa	2580
caggggcatg actgccctgc tgaaagtctc cagctgtgac aagaacactg gggactacta	2640
tgaggacagc tatgaggaca tctctgccta cctgctgagc aagaacaatg ccattgagcc	2700
caggagcttc agccagaacc cccagtgct gaagaggcac cagagggaga tcaccaggac	2760
cacctgcag tctgaccagg aggagattga ctatgatgac accatctctg tggagatgaa	2820
gaaggaggac ttigacatct acgacgagga cgagaaccag agccccagga gcttccagaa	2880
gaagaccagg cactacttca ttgctgctgt ggagaggctg tgggactatg gcatgagcag	2940
cagcccccat gtgctgagga acagggccca gtctggctct gtgccccagt tcaagaaggt	3000
ggtgttccag gacttactg atggcagctt caccagccc ctgtacagag gggagctgaa	3060
tgagcacctg ggctgtctgg gccctacat cagggtgag gtggaggaca acatcatggt	3120
gaccttcagg aaccaggcca gcaggcccta cagcttctac agcagcctga tcagctatga	3180
ggaggaccag aggcaggggg ctgagcccag gaagaacttt gtgaagccca atgaaaccaa	3240
gacctacttc tggaaggtgc agcaccacat ggccccacc aaggatgagt ttgactgcaa	3300
ggcctgggcc tacttctctg atgtggacct ggagaaggat gtgcactctg gcctgattgg	3360
ccccctgctg gtgtgccaca ccaacacct gaacctgcc catggcaggc aggtgactgt	3420
gcaggagttt gccctgttct tcaccatctt tgatgaaacc aagagctggt acttcactga	3480
gaacatggag aggaactgca gggccccctg caacatccag atggaggacc ccaccttcaa	3540
ggagaactac aggttccatg ccatcaatgg ctacatcatg gacaccctgc ctggcctggt	3600
gatggcccag gaccagagga tcagggtgga cctgctgagc atgggcagca atgagaacat	3660
ccacagcatc cacttctctg gccatgtgtt cactgtgagg aagaaggagg agtacaagat	3720
ggccctgtac aacctgtacc ctgggggtgt tgagactgtg gagatgctgc ccagcaaggc	3780
tggcatctgg aggggtggagt gcctgattgg ggagcacctg catgctggca tgagcacctt	3840
gttcctggtg tacagcaaca agtgccagac cccctgggc atggcctctg gccacatcag	3900

ggacttccag atcactgcct ctggccagta tggccagtgg gcccacaagc tggccaggct	3960
gcactactct ggcagcatca atgcctggag caccaaggag cccttcagct ggatcaaggt	4020
ggacctgctg gcccacatga tcatccatgg catcaagacc cagggggcca ggcagaagtt	4080
cagcagcctg tacatcagcc agttcatcat catgtacagc ctggatggca agaagtggca	4140
gacctacagg ggcaacagca ctggccacct gatgggtgtt tttggcaatg tggacagctc	4200
tggcatcaag cacaacatct tcaaccccc catcattgcc agatacatca ggctgcaccc	4260
caccacttac agcatcagga gcacctgag gatggagctg atgggctgtg acctgaacag	4320
ctgcagcatg cccctgggca tggagagcaa ggccatctct gatgccaga tcatgccag	4380
cagctacttc accaacaatgt ttgccacctg gagccccagc aaggccaggc tgcacctgca	4440
gggcaggagc aatgcctgga gggcccagggt caacaacccc aaggagtggc tgcaggtgga	4500
cttccagaag accatgaagg tgactggggt gaccaccag ggggtgaaga gcctgctgac	4560
cagcatgtat gtgaaggagt tctgatcag cagcagccag gatggccacc agtggacct	4620
gttcttccag aatggcaagg tgaagggtgt ccagggcaac caggacagct tcacctgt	4680
ggtgaacagc ctggaccccc cctgctgac cagatactg aggatcacc ccagagctg	4740
ggtgcaccag attgccctga ggatggaggt gctgggctgt gaggcccagg acctgtacta	4800
ataaaagatc tttattttca ttagatctgt gtgttggttt tttgtgtgag tgatggagtt	4860
ggccactccc tctctgcgcg ctgcctcgt cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccc	4920
acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc	4980
caa	4983

<210> 4
 <211> 4984
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒

<400> 4	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgt ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcggggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tcatggggcg actcagatcc cagccagtgg acttagcccc tgtttgcctc	180
tccgataact ggggtgacct tggtaatat tcaccagcag cctccccctg tggccctctg	240
gateccactgc ttaaatacgg acgaggacag ggccctgtct cctcagcttc aggcaccacc	300

actgacctgg gacagtgaat cgccaccatg cagattgagc tgagcacctg cttcttccctg	360
tgcctgctga gattctgctt tagtgccacc agaagatact acctgggtgc agtggaactg	420
tcatgggact atatgcaaag tgatctcggt gagctgcctg tggacgcaag gtaaattgcc	480
taaaatgggc aaacattgca agcagcaaac accctaaaat gggcaaacat tgcaagcagc	540
aaacattcta atttttcctt tcttcacgca gatttcctcc tagagtgcc aatcttttc	600
cattcaacac ctacagtcgtg tacaaaaaga ctctgtttgt agaattcacg gatcaccttt	660
tcaacatcgc taagcccagg ccccccctgga tgggcctgct gggccccacc atccaggctg	720
aggtgtatga cactgtggtg atcacctga agaacatggc cagccacct gtgagcctgc	780
atgctgtggg ggtgagctac tggaaggcct ctgagggggc tgagtatgat gaccagacca	840
gccagaggga gaaggaggat gacaagggtg tccctggggg cagccacacc tatgtgtggc	900
aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct gtgcctgacc tacagctacc	960
tgagccatgt ggacctggtg aaggacctga actctggcct gattggggcc ctgctggtgt	1020
gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagacct gcacaagttc atcctgctgt	1080
ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac caagaacagc ctgatgcagg	1140
acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca cactgtgaat ggctatgtga	1200
acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc tgtgtactgg catgtgattg	1260
gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttccctgga gggccacacc ttcctggtca	1320
ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gcccacac cttcctgact gccagaccc	1380
tgctgatgga cctgggccag ttcctgctgt tctgccacat cagcagccac cagcatgatg	1440
gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga gcccagctg aggatgaaga	1500
acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga ctctgagatg gatgtggtga	1560
ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag gtctgtggcc aagaagcacc	1620
ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga ctgggactat gccccctgg	1680
tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct gaacaatggc ccccagagga	1740
ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac tgatgaaacc ttcaagacca	1800
gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct gctgtatggg gaggtggggg	1860
acaccctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc ctacaacatc taccctcatg	1920
gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc caagggggtg aagcacctga	1980

aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa gtggactgtg actgtggagg	2040
atggccccac caagtctgac cccaggtgcc tgaccagata ctacagcagc tttgtgaaca	2100
tggagaggga cctggcctct ggccctgattg gccccctgct gatctgctac aaggagtctg	2160
tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa tgtgatcctg ttctctgtgt	2220
ttgatgagaa caggagctgg tactgactg agaacatcca gaggttcctg cccaaccctg	2280
ctggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa catcatgcac agcatcaatg	2340
gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca tgaggaggcc tactgggtaca	2400
tcctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt ctctctggc tacaccttca	2460
agcacaagat ggtgtatgag gacacctga ccctgttccc ctctctggg gagactgtgt	2520
tcatgagcat ggagaaccct ggccctgtgga ttctgggctg ccacaactct gacttcagga	2580
acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga caagaacact ggggactact	2640
atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag caagaacaat gccattgagc	2700
ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca ccagaggagg atcaccagga	2760
ccacctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga caccatctct gtggagatga	2820
agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca gagccccagg agcttcaga	2880
agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct gtgggactat ggcatgagca	2940
gcagccccca tgtgctgagg aacagggccc agtctggctc tgtgccccag ttcaagaagg	3000
tgggtgttcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc cctgtacaga ggggagctga	3060
atgagcacct gggcctgctg ggccccac tcaagggtga ggtggaggac aacatcatgg	3120
tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta cagcagcctg atcagctatg	3180
aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt tgtgaagccc aatgaaacca	3240
agacctactt ctggaagggtg cagcaccaca tggccccac caaggatgag ttgactgca	3300
aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga tgtgcactct ggccctgattg	3360
gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaacctgc ccatggcagg caggtgactg	3420
tgcaggagtt tgccctgttc ttaccatct ttgatgaaac caagagctgg tacttcaactg	3480
agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca gatggaggac cccaccttca	3540
aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat ggacacctg cctggcctgg	3600

tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt acctgctgag catgggcagc aatgagaaca	3660
tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag gaagaaggag gagtacaaga	3720
tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt ggagatgctg cccagcaagg	3780
ctggcatctg gaggggtggag tgcctgattg gggagcacct gcatgctggc atgagcacc	3840
tgttctctggt gtacagcaac aagtgccaga ccccccctggg catggcctct ggccacatca	3900
gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg ggcccccaag ctggccaggc	3960
tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga gcccttcagc tggatcaagg	4020
tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac ccagggggcc aggcagaagt	4080
tcagcagcct gtacatcagc cagtccatca tcatgtacag cctggatggc aagaagtggc	4140
agacctacag gggcaacagc actggcacc	4200
ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc cagatacatc aggctgcacc	4260
ccaccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct gatgggctgt gacctgaaca	4320
gctgcagcat gccccctgggc atggagagca aggccatctc tgatggccag atcactgcca	4380
gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag caaggccagg ctgcacctgc	4440
agggcaggag caatgcctgg agggccccagg tcaacaaccc caaggagtgg ctgcaggtgg	4500
acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccacca gggggtgaag agcctgctga	4560
ccagcatgta tgtgaaggag ttctgatca gcagcagcca ggatggccac cagtggacc	4620
tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtgt tccagggcaa ccaggacagc ttcacccctg	4680
tggtgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct gaggattcac ccccagagct	4740
gggtgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg tgaggcccag gacctgtact	4800
aataaaagat ctttattttc attagatctg tgtgttggtt ttttgtgtga gtgatggagt	4860
tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcaactgaggc cgggcgacca aaggtcggc	4920
gacggccggg ctttggccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgaga gagggagtgg	4980
ccaa	4984

<210> 5
 <211> 4805
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒
 <400> 5

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgctggggcga cctttgggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg	120
gccaaactcca tcaactagggg ttectgtttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttaggggtg	180
gacacaggac gctgtgggtt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta	240
gccccgtttt gctcctccga taactgggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc	300
cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca	360
gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc	420
acctgcttct tectgtgcct gctgagggtt tgcttctctg ccaccaggag atactacctg	480
ggggctgtgg agctgagctg ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat	540
gccaggttcc cccccagagt gccaagagc ttccccitca acacctctgt ggtgtacaag	600
aagacctgtt ttgtggagt tcactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc	660
tggtatgggccc tgctgggccc caccatccag gctgagggtg atgacactgt ggtgatcacc	720
ctgaagaaca tggccagcca ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag	780
gcctctgagg gggctgagta tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag	840
gtgttccctg ggggcagcca cacctatgtg tggcagggtgc tgaaggagaa tggcccatg	900
gcctctgacc ccctgtgcct gacctacagc tacttgagcc atgtggacct ggtgaaggac	960
ctgaactctg gcctgattgg ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag	1020
aagaccaga cctgcacaa gttcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc	1080
tggcactctg aaaccaagaa cagcctgatg caggacaggg atgctgcctc tgccagggcc	1140
tggcccaaga tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc	1200
tgccacagga agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgaggtgcac	1260
agcatcttcc tggagggccca caccttctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag	1320
atcagcccca tcaccttcc tgaactgcccag accctgctga tggacctggg ccagttcctg	1380
ctgttctgcc acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaaggtggac	1440
agctgccctg aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat	1500
gatgacctga ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc	1560
ttcatccaga tcaggctctgt ggccaagaag caccacaaga cctgggtgca ctacattgct	1620
gctgaggagg aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg ccctgatga caggagctac	1680

aagagccagt acctgaacaa tggccccag aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg	1740
ttcatggcct aactgatga aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc	1800
atcctgggcc ccctgctgta tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat ctccaagaac	1860
caggccagca ggccctacaa catctacccc catggcatca ctgatgtgag gccctgttac	1920
agcaggaggc tggccaaggg ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag	1980
atcttcaagt acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgacccagg	2040
tgccctgacca gatactacag cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg	2100
attggccccc tgctgatctg ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg	2160
tctgacaaga ggaatgtgat cctgttctct gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg	2220
actgagaaca tccagagggt cctgccaac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag	2280
ttccaggcca gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg	2340
tctgtgtgcc tgcattgaggt ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac	2400
ttcctgtctg tgttcttctc tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc	2460
ctgacctgt tccccctctc tggggagact gtgttcatga gcatggagaa ccctggcctg	2520
tggattctgg gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc cctgctgaaa	2580
gtctccagct gtgacaagaa cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct	2640
gcctacctgc tgagcaagaa caatgccatt gagcccagga gcttccagaa gaagaccagg	2700
cactacttca ttgctgctgt ggagaggctg tgggactatg gcatgagcag cagccccat	2760
gtgctgagga acagggccca gtctggctct gtgccccagt tcaagaaggt ggtgttccag	2820
gagttcactg atggcagctt caccagccc ctgtacagag gggagctgaa tgagcacctg	2880
ggcctgctgg gccctacat cagggtgag gtggaggaca acatcatggt gaccttcagg	2940
aaccaggcca gcaggcccta cagcttctac agcagcctga tcagctatga ggaggaccag	3000
aggcaggggg ctgagcccag gaagaacttt gtgaagccca atgaaacaa gacctactc	3060
tggaagggtc agcaccacat ggccccacc aaggatgagt ttgactgcaa ggcctgggcc	3120
tacttctctg atgtggacct ggagaaggat gtgcactctg gcctgattgg cccctgctg	3180
gtgtgccaca ccaacacct gaacctgcc catggcaggc aggtgactgt gcaggagttt	3240
gccctgttct tcaccatctt tgatgaaacc aagagctggt acttcactga gaacatggag	3300

aggaactgca gggccccctg caacatccag atggaggacc ccacctcaa ggagaactac	3360
aggttccatg ccatcaatgg ctacatcatg gacaccctgc ctggcctggt gatggcccag	3420
gaccagagga tcaggttgta cctgctgagc atgggcagca atgagaacat ccacagcatc	3480
cacttctctg gccatgtgtt cactgtgagg aagaaggagg agtacaagat ggccctgtac	3540
aacctgtacc ctgggggtgtt tgagactgtg gagatgctgc ccagcaaggc tggcatctgg	3600
agggtggagt gcctgattgg ggagcacctg catgctggca tgagcacctt gttcctggtg	3660
tacagcaaca agtgccagac cccccggggc atggcctctg gccacatcag ggacttccag	3720
atcactgcct ctggccagta tggccagtgg gcccccaagc tggccaggct gcactactct	3780
ggcagcatca atgcctggag caccaaggag cccctcagct ggatcaaggc ggacctgctg	3840
gcccccatga tcatccatgg catcaagacc cagggggcca ggagaagtt cagcagcctg	3900
tacatcagcc agttcatcat catgtacagc ctggatggca agaagtggca gacctacagg	3960
ggcaacagca ctggcacctt gatggtgttc ttgggcaatg tggacagctc tggcatcaag	4020
cacaacatct tcaaccccc catcattgcc agatacatca ggctgcacc caccactac	4080
agcatcagga gcacctgag gatggagctg atgggctgtg acctgaacag ctgcagcatg	4140
ccctggggca tggagagcaa ggccatctct gatgccaga tcaactgccag cagctacttc	4200
accaacatgt ttgccacctg gagccccagc aaggccaggc tgcacctgca gggcaggagc	4260
aatgcctgga ggccccaggc caacaacccc aaggagtggc tgcaggtgga cttccagaag	4320
accatgaagg tgactggggg gaccaccag ggggtgaaga gcctgctgac cagcatgtat	4380
gtgaaggagt tcctgatcag cagcagccag gatggccacc agtggacctt gttcttccag	4440
aatggcaagg tgaagggtgt ccagggaac caggacagct tcacctgtt ggtgaacagc	4500
ctggaccccc ccctgctgac cagatacctg aggattcacc ccagagctg ggtgcaccag	4560
attgccctga ggatggaggc gctgggctgt gaggcccagg acctgtactg aaataaaaga	4620
tctttatctt cattagatct gtgtgttggt ttttgtgtg aggaaccctt agtgatggag	4680
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg cggggcgacc aaaggtcgcc	4740
cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	4800
gcca	4805

<210> 6
<211> 4934

<212> DNA
<213> 腺相關病毒

<400> 6

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctactagggg ttcctgtttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttagggg	180
gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta	240
gccccgtgtt gctcctccga taactggggg gaccttgggt aatattcacc agcagcctcc	300
cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca	360
gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc	420
acctgcttct tctgtgcct gctgagattc tgctttagt ccaccagaag atactacctg	480
ggtgcagtgg aactgtcatg ggactatatg caaagtgatc tcggtgagct gcctgtggac	540
gcaaggtaaa ggcatgtcct gtagggctcg atcggggcca ggattgtggg gatgtaagtc	600
tgcttgaggg aaggtgcaga catcgggtta ggaatgggtgt gatgctattc tgactttt	660
ctttcttcac gcagatttcc tcttagagt ccaaaatctt ttccattcaa cacctcagtc	720
gtgtacaaaa agactctgtt tgtagaattc acggatcacc ttttcaacat cgctaagccc	780
aggccccct ggatgggcct gctgggcccc accatccagg ctgaggtgta tgacactgtg	840
gtgatcacc tgaagaacat ggccagccac cctgtgagcc tgcatgctgt gggggtgagc	900
tactggaagg cctctgaggg ggctgagtat gatgaccaga ccagccagag ggagaaggag	960
gatgacaagg tgttccctgg gggcagccac acctatgtgt ggcagggtgt gaaggagaat	1020
ggccccatgg cctctgacct cctgtgcctg acctacagct acctgagcca tgtggacctg	1080
gtgaaggacc tgaactctgg cctgattggg gccctgctgg tgtgcaggga gggcagcctg	1140
gccaaggaga agaccagac cctgcacaag ttcactctgc tgtttgctgt gtttgatgag	1200
ggcaagagct ggcactctga aaccaagaac agcctgatgc aggacaggga tgctgcctct	1260
gccagggcct ggcccaagat gcacactgtg aatggctatg tgaacaggag cctgcctggc	1320
ctgattggct gccacaggaa gtctgtgtac tggcatgtga ttggcatggg caccaccct	1380
gaggtgcaca gcatcttct ggagggccac accttctgg tcaggaacca caggcaggcc	1440
agcctggaga tcagcccat caccttctg actgcccaga ccctgctgat ggacctgggc	1500
cagttcctgc tgttctgcca catcagcagc caccagcatg atggcatgga ggcctatgtg	1560

aaggtggaca gctgccctga ggagccccag ctgaggatga agaacaatga ggaggctgag	1620
gactatgatg atgacctgac tgactctgag atggatgtgg tgaggtttga tgatgacaac	1680
agccccagct tcatccagat caggtctgtg gccaagaagc accccaagac ctgggtgcac	1740
tacattgctg ctgaggagga ggactgggac tatgcccccc tggctgctggc ccctgatgac	1800
aggagctaca agagccagta cctgaacaat ggcccccaga ggattggcag gaagtacaag	1860
aaggtcaggt tcatggccta cactgatgaa accttcaaga ccaggagggc catccagcat	1920
gagtctggca tccctggggccc cctgctgtat ggggagggtgg gggacaccct gctgatcatc	1980
ttcaagaacc aggccagcag gccctacaac atctaccccc atggcatcac tgatgtgagg	2040
ccccctgtaca gcaggaggct gccaaggggg gtgaagcacc tgaaggactt ccccatcctg	2100
cctggggaga tcttcaagta caagtggact gtgactgtgg aggatggccc caccaagtct	2160
gaccccaggt gcctgaccag atactacagc agctttgtga acatggagag ggacctggcc	2220
tctggcctga ttggccccct gctgatctgc tacaaggagt ctgtggacca gaggggcaac	2280
cagatcatgt ctgacaagag gaatgtgac ctgttctctg tgtttgatga gaacaggagc	2340
tggtaacctga ctgagaacat ccagagggtc ctgcccaccc ctgctggggg gcagctggag	2400
gacctgagt tccaggccag caacatcatg cacagcatca atggctatgt gtttgacagc	2460
ctgcagctgt ctgtgtgcct gcatgagggt gcctactggg acatcctgag cattggggcc	2520
cagactgact tccgtgtctgt gttcttctct ggctacacct tcaagcaca gatggtgtat	2580
gaggacaccc tgacctgtt ccccttctct ggggagactg tgttcatgag catggagaac	2640
cctggcctgt ggattctggg ctgccacaac tctgacttca ggaacagggg catgactgcc	2700
ctgctgaaag tctccagctg tgacaagaac actggggact actatgagga cagctatgag	2760
gacatctctg cctacctgt gagcaagaac aatgccattg agcccaggag cttccagaag	2820
aagaccaggc actacttcat tgctgctgtg gagaggctgt gggactatgg catgagcagc	2880
agcccccatg tgctgaggaa caggggcccag tctggctctg tgccccagtt caagaagggtg	2940
gtgttccagg agttcactga tggcagcttc acccagcccc tgtacagagg ggagctgaat	3000
gagcacctgg gcctgctggg cccctacatc agggctgagg tggaggacaa catcatgggtg	3060
accttcagga accaggccag caggccctac agcttctaca gcagcctgat cagctatgag	3120
gaggaccaga ggcagggggc tgagcccagg aagaactttg tgaagcccaa tgaaccaag	3180

acctacttct ggaaggtgca gcaccacatg gccccacca aggatgagtt tgactgcaag 3240
gcctgggcct acttctctga tgtggacctg gagaaggatg tgcactctgg cctgattggc 3300
cccttgctgg tgtgccacac caacacctg aacctgccc atggcaggca ggtgactgtg 3360
caggagtttg ccctgttctt caccatcttt gatgaaacca agagctggta cttcactgag 3420
aacatggaga ggaactgcag ggccccctgc aacatccaga tggaggaccc caccttcaag 3480
gagaactaca ggttccatgc catcaatggc tacatcatgg acacctgcc tggcctggtg 3540
atggcccagg accagaggat cagggtggtac ctgctgagca tgggcagcaa tgagaacatc 3600
cacagcatcc acttctctgg ccatgtgttc actgtgagga agaaggagga gtacaagatg 3660
gccctgtaca acctgtaccc tgggggtgttt gagactgtgg agatgctgcc cagcaaggct 3720
ggcatctgga ggggtggagtg cctgattggg gagcacctgc atgctggcat gagcacctg 3780
ttcttggtgt acagcaacaa gtgccagacc ccctgggca tggcctctgg ccacatcagg 3840
gacttccaga tcactgcctc tggccagtat ggccagtggg cccccaagct ggccaggctg 3900
cactactctg gcagcatcaa tgccctggagc accaaggagc ccttcagctg gatcaaggtg 3960
gacctgctgg ccccatgat catccatggc atcaagacc agggggccag gcagaagttc 4020
agcagcctgt acatcagcca gttcatcadc atgtacagcc tggatggcaa gaagtggcag 4080
acctacagg gcaacagcac tggcacctg atggtgttct ttggcaatgt ggacagctct 4140
ggcatcaagc acaacatctt caaccccccc atcattgcca gatacatcag gctgcacccc 4200
accactaca gcatcaggag caccctgagg atggagctga tgggctgtga cctgaacagc 4260
tgcagcatgc ccctgggcat ggagagcaag gccatctctg atgccagat cactgccagc 4320
agctacttca ccaacatgtt tgccacctgg agccccagca aggccaggct gcacctgcag 4380
ggcaggagca atgcctggag gccccaggtc aacaacccca aggagtggct gcaggtggac 4440
ttccagaaga ccatgaaggt gactgggggtg accaccagcagg gggatgaagag cctgctgacc 4500
agcatgtatg tgaaggagtt cctgatcagc agcagccagg atggccacca gtggacctg 4560
ttcttccaga atggcaaggt gaaggtgttc cagggaacc aggacagctt caccctgtg 4620
gtgaacagcc tggaccccc cctgctgacc agatacctga ggattcacc ccagagctgg 4680
gtgcaccaga ttgccctgag gatggaggtg ctgggctgtg agggccagga cctgtactga 4740
aataaaagat ctttattttc attagatctg tgtgttggtt ttttgtgtga ggaacccta 4800
gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgtctgc tcactgaggc cgggcgacca 4860

aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga 4920
gagggagtgg ccaa 4934

<210> 7
<211> 4934
<212> DNA
<213> 腺相關病毒

<400> 7
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcggggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
gccaactcca tctactagggg ttccctgtttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttaggggtg 180
gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta 240
gccccgtttt gctcctccga taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc 300
cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca 360
gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc 420
acctgcttct tcctgtgcct gctgagattc tgctttagtg ccaccagaag atactacctg 480
ggtgcagtgg aactgtcatg ggactatatg caaagtgate tcggtgagct gcctgtggac 540
gcaaggtaaa ggctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggggg gatgtaagtc 600
tgcttgaggg aaggtgcaga catcgggtta ggatggttgt gatgctattc tgactttttc 660
ctttcttcac gcagatttcc tcctagagtg ccaaaatctt ttccattcaa cacctcagtc 720
gtgtacaaaa agactctgtt tgtagaattc acggatcacc ttttcaacat cgctaagccc 780
aggccccctt ggatgggcct gctgggcccc accatccagg ctgaggtgta tgacactgtg 840
gtgatcacc c tgaagaacat ggccagccac cctgtgagcc tgcattgctgt gggggtgagc 900
tactggaagg cctctgaggg ggctgagtat gatgaccaga ccagccagag ggagaaggag 960
gatgacaagg tgttccttgg gggcagccac acctatgtgt ggcaggtgct gaaggagaat 1020
ggccccatgg cctctgacct cctgtgcctg acctacagct acctgagcca tgtggacctg 1080
gtgaaggacc tgaactctgg cctgattggg gccctgctgg tgtgcaggga gggcagcctg 1140
gccaaggaga agaccagac cctgcacaag ttcactctgc tgtttgctgt gtttgatgag 1200
ggcaagagct ggcactctga aaccaagaac agcctgatgc aggacaggga tgctgcctct 1260
gccagggcct ggccaagat gcacactgtg aatggctatg tgaacaggag cctgcctggc 1320

ctgattggct gccacaggaa gtctgtgtac tggcatgtga ttggcatggg caccaccct 1380
gaggtgcaca gcatcttctt ggagggccac accttcttgg tcaggaacca caggcaggcc 1440
agcctggaga tcagccccat caccttcttg actgcccaga ccttgcctgat ggacctgggc 1500
cagttcttgc tgttctgcca catcagcagc caccagcatg atggcatgga ggcctatgtg 1560
aaggtggaca gctgccctga ggagccccag ctgaggatga agaacaatga ggaggctgag 1620
gactatgatg atgacctgac tgactctgag atggatgtgg tgaggtttga tgatgacaac 1680
agccccagct tcattccagat caggtctgtg gccaaagaagc accccaagac ctgggtgcac 1740
tacattgctg ctgaggagga ggactgggac tatgcccccc tggctgtggc cctgatgac 1800
aggagctaca agagccagta cctgaacaat ggccccaga ggattggcag gaagtacaag 1860
aaggtcaggt tcatggccta cactgatgaa accttcaaga ccaggaggc catccagcat 1920
gagtctggca tcttggggcc cctgctgtat ggggagggtg gggacacct gctgatcatc 1980
ttcaagaacc aggccagcag gccctacaac atctaccccc atggcatcac tgatgtgagg 2040
cccctgtaca gcaggaggct gcccaagggg gtgaagcacc tgaaggactt ccccatcctg 2100
cctggggaga tcttcaagta caagtggact gtgactgtgg aggatggccc caccaagtct 2160
gaccccaggt gcctgaccag atactacagc agctttgtga acatggagag ggacctggcc 2220
tctggcctga ttggccccct gctgatctgc tacaaggagt ctgtggacca gaggggcaac 2280
cagatcatgt ctgacaagag gaatgtgac ctgttctctg tgtttgatga gaacaggagc 2340
tggtacctga ctgagaacat ccagaggttc ctgcccacc ctgctggggt gcagctggag 2400
gacctgagt tccaggccag caacatcatg cacagcatca atggctatgt gtttgacagc 2460
ctgcagctgt ctgtgtgcct gcatgagggt gcctactggg acatcctgag cattggggcc 2520
cagactgact tctgtctgt gttcttctct ggctacacct tcaagcaca gatggtgtat 2580
gaggacacc tgacctgtt ccccttctct ggggagactg tgttcatgag catggagaac 2640
cctggcctgt ggattctggg ctgccacaac tctgacttca ggaacagggg catgactgcc 2700
ctgctgaaag tctccagctg tgacaagaac actggggact actatgagga cagctatgag 2760
gacatctctg cctacctgct gagcaagaac aatgccattg agcccaggag ctccagaag 2820
aagaccaggc actacttcat tgctgctgtg gagaggctgt gggactatgg catgagcagc 2880
agccccatg tgctgaggaa cagggccag tctggctctg tgccccagtt caagaaggtg 2940

gtgttccagg agttcactga tggcagcttc acccagcccc tgtacagagg ggagctgaat	3000
gagcacctgg gcctgctggg cccctacatc agggctgagg tggaggacaa catcatggtg	3060
accttcagga accaggccag caggccctac agcttctaca gcagcctgat cagctatgag	3120
gaggaccaga ggcagggggc tgagcccagg aagaactttg tgaagcccaa tgaaaccaag	3180
acctacttct ggaagggtgca gcaccacatg gccccacca aggatgagtt tgactgcaag	3240
gcctgggcct acttctctga tgtggacctg gagaaggatg tgcactctgg cctgattggc	3300
cccctgctgg tgtgccacac caacacctg aacctgccc atggcaggca ggtgactgtg	3360
caggagtttg cctgttctt caccatctt gatgaaacca agagctggta ctactgag	3420
aacatggaga ggaactgcag gggccctgc aacatccaga tggaggacc caccttcaag	3480
gagaactaca ggttccatgc catcaatggc tacatcatgg acacctgcc tggcctggtg	3540
atggcccagg accagaggat caggtggtac ctgctgagca tgggcagcaa tgagaacatc	3600
cacagcatcc acttctctgg ccatgtgttc actgtgagga agaaggagga gtacaagatg	3660
gccctgtaca acctgtacct tggggtgtt gagactgtgg agatgctgcc cagcaaggct	3720
ggcatctgga ggggtggagt cctgattggg gagcacctgc atgctggcat gagcacctg	3780
ttcctggtgt acagcaaaa gtgccagacc cccctgggca tggcctctgg ccacatcagg	3840
gacttccaga tcatgcctc tggccagtat ggccagtggg cccccaagct ggccaggctg	3900
cactactctg gcagcatcaa tgcctggagc accaaggagc ccttcagctg gatcaagggtg	3960
gacctgctgg ccccatgat catccatggc atcaagacc agggggccag gcagaagttc	4020
agcagcctgt acatcagcca gtcatcatc atgtacagcc tggatggcaa gaagtggcag	4080
acctacaggg gcaacagcac tggcacctg atggtgttct ttggcaatgt ggacagctct	4140
ggcatcaagc acaacatctt caaccccc atcattgcc gatacatcag gctgcacccc	4200
accactaca gcatcaggag caccctgagg atggagctga tgggctgtga cctgaacagc	4260
tgcagcatgc ccctgggcat ggagagcaag gccatctctg atgccagat cactgccagc	4320
agctacttca ccaacatgtt tgccacctgg agccccagca aggccaggct gcacctgcag	4380
ggcaggagca atgcctggag gccccaggc aacaacccca aggagtggct gcaggtgga	4440
ttccagaaga ccatgaagggt gactgggggtg accaccaggg gggatgaagag cctgctgacc	4500
agcatgtatg tgaaggagtt cctgatcagc agcagccagg atggccacca gtggacctg	4560
ttcttccaga atggcaagggt gaagggtgtt cagggaacc aggacagctt caccctgtg	4620

gtgaacagcc tggaccccc cctgctgacc agataacctga ggattcaccc ccagagctgg	4680
gtgcaccaga ttgccctgag gatggagggtg ctgggctgtg aggccagga cctgtactga	4740
aataaaagat ctttattttc attagatctg tgtgttggtt ttttgtgtga ggaacccta	4800
gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tctactgaggc cgggcgacca	4860
aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgaga	4920
gagggagtgg ccaa	4934

<210> 8
 <211> 4934
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒

<400> 8	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgc ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttgggtc cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctactagggg ttctgtttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttaggggtg	180
gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta	240
gcccctgttt gctcctccga taactgggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc	300
cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca	360
gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc	420
acctgcttct tcctgtgcct gctgagattc tgctttagt ccaccagaag atactacctg	480
ggtgcagtgg aactgtcatg ggactatatg caaagtgat tcggtgagct gcctgtggac	540
gcaaggtaaa ggcatgtcct gtagggctctg atcggggcca ggattgtggg gatgtaagtc	600
tgcttgagg aagccctaaa atgggcaaac attgcaagca gcaaacattc tgacttttc	660
ctttcttcac gcagatttcc tcctagagt ccaaaatctt ttccattcaa cacctcagtc	720
gtgtacaaaa agactctgtt tgtagaattc acggatcacc ttttcaacat cgctaagccc	780
agggccccct ggatgggcct gctgggcccc accatccagg ctgagggtga tgacactgtg	840
gtgatcacc tgaagaacat ggccagccac cctgtgagcc tgcatgctgt gggggtgagc	900
tactggaagg cctctgaggg ggctgagtat gatgaccaga ccagccagag ggagaaggag	960
gatgacaagg tgttccttg gggcagccac acctatgtgt ggcagggtgt gaaggagaat	1020
ggcccatgg cctctgaccc cctgtgcctg acctacagct acctgagcca tgtggacctg	1080

gtgaaggacc tgaactctgg cctgattggg gccctgctgg tgtgcaggga gggcagcctg	1140
gccaaggaga agaccagac cctgcacaag ttcacctgc tgtttgctgt gtttgatgag	1200
ggcaagagct ggcactctga aaccaagaac agcctgatgc aggacaggga tgctgcctct	1260
gccagggcct ggccaagat gcacactgtg aatggctatg tgaacaggag cctgcctggc	1320
ctgattggct gccacaggaa gtctgtgtac tggcatgtga ttggcatggg caccaccct	1380
gaggtgcaca gcacttctt ggagggccac accttctgg tcaggaacca caggcaggcc	1440
agcctggaga tcagcccat cacttctctg actgccaga ccctgctgat ggacctgggc	1500
cagttctctgc tgttctgcc catcagcagc caccagcatg atggcatgga ggcctatgtg	1560
aaggtggaca gctgccctga ggagccccag ctgaggatga agaacaatga ggaggctgag	1620
gactatgatg atgacctgac tgactctgag atggatgtgg tgaggtttga tgatgacaac	1680
agccccagct tcatccagat caggtctgtg gccagaagc accccaagac ctgggtgcac	1740
tacattgctg ctgaggagga ggactgggac tatgcccc tggtgctggc ccctgatgac	1800
aggagctaca agagccagta cctgaacaat ggccccaga ggattggcag gaagtacaag	1860
aaggtcaggt tcatggccta cactgatgaa acctcaaga ccaggaggc catccagcat	1920
gagtctggca tcttggggc cctgctgtat ggggaggtgg gggacacct gctgatcatc	1980
ttcaagaacc aggccagcag gccctacaac atctacccc atggcatcac tgatgtgagg	2040
cccctgtaca gcaggaggct gccaagggg gtgaagcacc tgaaggactt cccatcctg	2100
cctggggaga tcttcaagta caagtggact gtgactgtgg aggatggccc caccaagtct	2160
gacccaggt gcctgaccag atactacagc agctttgtga acatggagag ggacctggcc	2220
tctggcctga ttggccccct gctgatctgc tacaaggagt ctgtggacca gaggggcaac	2280
cagatcatgt ctgacaagag gaatgtgatc ctgttctctg tgtttgatga gaacaggagc	2340
tgttacctga ctgagaacat ccagaggttc ctgccaacc ctgctggggt gcagctggag	2400
gacctgagt tccaggccag caacatcatg cacagcatca atggctatgt gtttgacagc	2460
ctgcagctgt ctgtgtgcct gcatgaggtg gcctactggt acatcctgag cattggggcc	2520
cagactgact tctgtctgt gttcttctct ggctacacct tcaagcaca gatggtgtat	2580
gaggacacc tgacctgtt ccccttctct ggggagactg tgttcatgag catggagaac	2640
cctggcctgt ggattctggg ctgccacaac tctgacttca ggaacagggg catgactgcc	2700

ctgctgaaag tctccagctg tgacaagaac actggggact actatgagga cagctatgag	2760
gacatctctg cctacctgct gagcaagaac aatgccattg agcccaggag cttccagaag	2820
aagaccaggc actacttcat tgctgctgtg gagaggctgt gggactatgg catgagcagc	2880
agcccccatg tgctgaggaa cagggcccag tctggctctg tgccccagtt caagaagggtg	2940
gtgttccagg agttcactga tggcagcttc acccagcccc tgtacagagg ggagctgaat	3000
gagcacctgg gcctgctggg cccctacatc agggctgagg tggaggacaa catcatggtg	3060
accttcagga accaggccag caggccctac agcttctaca gcagcctgat cagctatgag	3120
gaggaccaga ggcagggggc tgagcccagg aagaactttg tgaagcccaa tgaaaccaag	3180
acctacttct ggaagggtgca gcaccacatg gccccacca aggatgagtt tgactgcaag	3240
gcctgggcct acttctctga tgtggacctg gagaaggatg tgcaactctg cctgattggc	3300
cccctgctgg tgtgccacac caacacctg aacctgccc atggcaggca ggtgactgtg	3360
caggagtttg cctgttctt caccatcttt gatgaaacca agagctggta cttcactgag	3420
aacatggaga ggaactgcag ggccccctgc aacatccaga tggaggacc cacttcaag	3480
gagaactaca ggttccatgc catcaatggc tacatcatgg acacctgcc tggcctggtg	3540
atggcccagg accagaggat cagggtgttac ctgctgagca tgggcagcaa tgagaacatc	3600
cacagcatcc acttctctgg ccatgtgttc actgtgagga agaaggagga gtacaagatg	3660
gccctgtaca acctgtacct tgggggtgtt gagactgtgg agatgctgcc cagcaaggct	3720
ggcatctgga ggggtggagt cctgattggg gagcacctgc atgctggcat gagcacctg	3780
ttcttgggtg acagcaacaa gtgccagacc cccctgggca tggcctctgg ccacatcagg	3840
gacttcaga tcaactgctc tggccagtat ggccagtggg cccccaagct ggccaggctg	3900
cactactctg gcagcatcaa tgctggagc accaaggagc cttcagctg gatcaagggtg	3960
gacctgctgg ccccatgat catccatggc atcaagacc agggggccag gcagaagttc	4020
agcagcctgt acatcagcca gtccatcatc atgtacagcc tggatggcaa gaagtggcag	4080
acctacagg gcaacagcac tggcacctg atggtgttct ttggcaatgt ggacagctct	4140
ggcatcaagc acaacatctt caaccccccc atcattgcca gatacatcag gctgcacccc	4200
accactaca gcatcaggag caccctgagg atggagctga tgggctgtga cctgaacagc	4260
tgcagcatgc ccctgggcat ggagagcaag gccatctctg atgccagat cactgccagc	4320
agctacttca ccaacatgtt tgccacctgg agccccagca aggccaggct gcacctgcag	4380

```

ggcaggagca atgcctggag gccccagggtc aacaacccca aggagtggct gcaggtggac 4440
ttccagaaga ccatgaaggt gactgggggtg accaccagg ggggtgaagag cctgctgacc 4500
agcatgtatg tgaaggagtt cctgatcagc agcagccagg atggccacca gtggaccctg 4560
ttcttccaga atggcaaggt gaagggtgtc cagggcaacc aggacagctt caccctgtg 4620
gtgaacagcc tggaccccc cctgctgacc agatacctga ggattcacc ccagagctgg 4680
gtgcaccaga ttgccctgag gatggagggtg ctgggctgtg agggccagga cctgtactga 4740
aataaaagat ctttattttt attagatctg tgtgttggtt ttttgtgtga ggaacccta 4800
gtgatggagt tggccactcc ctctctgcg gctcgtcgc tcactgaggc cgggcgacca 4860
aaggctgccc gacgcccggg ctctgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgaga 4920
gagggagtgg ccaa 4934

```

```

<210> 9
<211> 5511
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

```

```

<400> 9
ttggccactc cctctctgcg cgtcgtcgc ctcactgagg cggcccgggc aaagccggg 60
cgtcgggcca cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt 120
gccaactcca tcactagggg ttcttgcggc cgcacgctg ttttcgacc ctctcacact 180
acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccacc aaattccaag gggtcgagt 240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgcccagc tccaaggtca 300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttagg 360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct 420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc 480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg 540
gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactgggg 600
gaccttgggt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa 660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag 720
tgaatcgtaa gtactagcag ctacaatcca gctaccattc tgcttttatt ttatggttgg 780
gataaggctg gattattctg agtccaagct aggccttttt gctaatactg ttcatacct 840

```

ttatcttctt cccacagctc ctgggcaacg tgctggtctg tgtgctggcc catcactttg	900
gcaaagaatt gcgatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct tcctgtgcct	960
gctgaggttc tgcttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtgg agctgagctg	1020
ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc cccccagagt	1080
gcccagagc tcccccttca acacctctgt ggtgtacaag aagaccctgt ttgtggagtt	1140
cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc tggatgggccc tgctgggccc	1200
caccatccag gctgagggtg atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca tggccagcca	1260
ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg gggctgagta	1320
tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttcctg ggggcagcca	1380
cacctatgtg tggcagggtg tgaaggagaa tggccccatg gcctctgacc ccctgtgcct	1440
gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg gcctgattgg	1500
ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga ccctgcacaa	1560
gttcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg aaaccaagaa	1620
cagcctgatg caggacaggg atgtgcctc tgccagggcc tggcccaaga tgcacactgt	1680
gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga agtctgtgta	1740
ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgagggtgcac agcatcttcc tggaggggcca	1800
caccttctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca tcaccttct	1860
gactgcccag acctgctga tggacctggg ccagttcctg ctgttctgcc acatcagcag	1920
ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaagggtggac agctgccctg aggagcccca	1980
gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga ctgactctga	2040
gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcatccaga tcaggctctgt	2100
ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg aggactggga	2160
ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac aagagccagt acctgaacaa	2220
tggccccag aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg ttcatggcct aactgatga	2280
aaccttcaag accaggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggcc ccctgctgta	2340
tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat cttaagaac caggccagca ggccctacaa	2400
catctacccc catggcatca ctgatgtgag gccctgtac agcaggaggc tgcccaaggg	2460

ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt acaagtggac	2520
tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg tgcctgacca gatactacag	2580
cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggccccc tgctgatctg	2640
ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga ggaatgtgat	2700
cctgtttctt gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg actgagaaca tccagaggtt	2760
cctgcccac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag ttccaggcca gcaacatcat	2820
gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc tgcattaggt	2880
ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttctgtctg tgtttttctc	2940
tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc ctgacctgt tccccctctc	3000
tggggagact gtgttcatga gcatggagaa ccctggcctg tggattctgg gctgccacaa	3060
ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc cctgctgaaa gtctccagct gtgacaagaa	3120
cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct gcctacctgc tgagcaagaa	3180
caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga ggcaccagag	3240
ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg atgacacat	3300
ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga accagagccc	3360
caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta cttcattgct gctgtggaga ggctgtggga	3420
ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg gccagctctg gctctgtgcc	3480
ccagttcaag aaggtggtgt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc agcccctgta	3540
cagaggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg ctgaggtgga	3600
ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct tctacagcag	3660
cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccaggaaga actttgtgaa	3720
gccaatgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc ccaccaagga	3780
tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga aggatgtgca	3840
ctctggcctg attggccccc tgctggtgtg ccacaccaac accctgaacc ctgcccattg	3900
caggcaggtg actgtgcagg agtttgcctt gtctttcacc atctttgatg aaaccaagag	3960
ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccttgaaca tccagatgga	4020
ggaccccacc ttcaaggaga actacaggtt ccatgccatc aatggctaca tcatggacac	4080
cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtaacctg tgagcatggg	4140

```

cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttctactg tgaggaagaa      4200
ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga ctgtggagat      4260
gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc acctgcatgc      4320
tggcatgagc accctgttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc tgggcatggc      4380
ctctggccac atcagggact tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc agtgggcccc      4440
caagctggcc aggetgcaact actctggcag catcaatgcc tggagcacca aggagccctt      4500
cagctggatc aagggtggacc tgctggcccc catgatcatc catggcatca agaccaggg      4560
ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt acagcctgga      4620
tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc accctgatgg tgttctttgg      4680
caatgtggac agctctggca tcaagcacia catcttcaac ccccccata ttgccagata      4740
catcaggctg caccaccacc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg agctgatggg      4800
ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccc tggcatggag agcaaggcca tctctgatgc      4860
ccagatcaact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc ccagcaaggc      4920
caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggtaaca accccaagga      4980
gtggctgcag gtggacttcc agaagaccat gaaggtgact ggggtgacca cccagggggt      5040
gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca gccaggatgg      5100
ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg gcaaccagga      5160
cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccccctg ctgaccagat acctgaggat      5220
tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg gctgtgaggc      5280
ccaggacctg tactgacctc gaggaataaa ggaaatttat tticattgca atagtgtgtt      5340
ggttttttgt gtcacgtggc ggccgcagga acccctagtg atggagttag ccactccctc      5400
tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccagc gcccgggctt      5460
tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca a              5511

```

<210> 10
 <211> 5688
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 10
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

cgtcgggcca cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca ttagtagggg ttctgcggc cgcacgctg ttttcgacc ctctcacact	180
acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccacc aaattccaag gggtcgagt	240
gatgttgag gtggcatggg ccagagagg tctctgacct ctgcccagc tccaaggta	300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttctgtt tgctgcttg aatgtttgcc cattttagg	360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgt	420
ggaggatggg aactgagggg ttggaaggg gcagggtgag ccagaaact cctgtgtgc	480
tctgagcctg cagacgcga acgtcgactg gacacaggac gctgtggtt ctgagccagg	540
gggcgactca gatcccagc agtggactta gcccctgtt gctcctccga taactgggt	600
gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcitaa	660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag	720
tgaatcgtaa gtactagcag ctacaatcca gctaccattc tgcttttatt ttatggttg	780
gataaggctg gattattctg agtccaagct aggccctttt gctaatcatg ttataacct	840
ttatcttct cccacagctc ctgggcaacg tgctggtctg tgtgctggcc catcacttg	900
gcaaagaatt gcatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct tctgtgcct	960
gctgaggttc tcttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtg agctgagctg	1020
ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtgat gccaggttcc ccccagagt	1080
gccaagagc ttcccttca acacctctgt ggtgtacaag aagacctgt ttgtggagt	1140
cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagc caggcccccc tggatgggccc tctgggccc	1200
caccatccag gctgaggtgt atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca tggccagcca	1260
ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg gggctgagta	1320
tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttccctg ggggcagcca	1380
cacctatgtg tggcaggtgc tgaaggagaa tggcccatg gcctctgacc cctgtgcct	1440
gacctacagc tactgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg gcctgattg	1500
ggcctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga cctgcacaa	1560
gttcatctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg aaaccaagaa	1620
cagcctgatg caggacagg atgtgcctc tgccagggcc tggcccaaga tgcacactgt	1680

gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga agtctgtgta	1740
ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgagggtgcac agcatcttcc tggagggcca	1800
caccttccctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca tcaccttcc	1860
gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagtccctg ctgttctgcc acatcagcag	1920
ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaagggtggac agctgccctg aggagcccca	1980
gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga ctgactctga	2040
gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcattccaga tcaggtctgt	2100
ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg aggactggga	2160
ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac aagagccagt acctgaacaa	2220
tggccccag aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg ttcattggcct acactgatga	2280
aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggcc ccctgctgta	2340
tggggaggtg ggggacaccc tgctgatcat ctcaagaac caggccagca ggccctacaa	2400
catctacccc catggcatca ctgatgtgag gccctgtac agcaggaggc tgccaaggg	2460
ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt acaagtggac	2520
tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg tgccctgacca gatactacag	2580
cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggcccc tgctgatctg	2640
ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga ggaatgtgat	2700
cctgttctct gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg actgagaaca tccagaggtt	2760
cctgccccac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag tccaggcca gcaacatcat	2820
gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc tgcattgaggt	2880
ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttccctgtctg tgttcttctc	2940
tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc ctgacctgt tccccctctc	3000
tggggagact gtgttcatga gcatggagaa ccctggcctg tggattctgg gctgccacaa	3060
ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc cctgctgaaa gtctccagct gtgacaagaa	3120
cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct gcctacctgc tgagcaagaa	3180
caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga ggcaccagag	3240
ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg atgacacat	3300
ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga accagagccc	3360

caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta cttcatgtgt gctgtggaga ggctgtggga	3420
ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgtg gaggaacagg gccagttctg gctctgtgcc	3480
ccagttcaag aaggtggtgt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc agccccgtga	3540
cagaggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg ctgaggtgga	3600
ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct tctacagcag	3660
cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccaggaaga actttgtgaa	3720
gccaatgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc ccaccaagga	3780
tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga aggatgtgca	3840
ctctggcctg attggcccc tgctggtgtg ccacaccaac accctgaacc ctgcccattg	3900
caggcaggtg actgtgcagg agtttgcct gttcttcacc atctttgatg aaaccaagag	3960
ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccctgcaaca tccagatgga	4020
ggacccccacc ttcaaggaga actacagggt ccatgccatc aatggctaca tcatggacac	4080
cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtaacctg tgagcatggg	4140
cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttactg tgaggaagaa	4200
ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtacctggg gtgtttgaga ctgtggagat	4260
gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc acctgcatgc	4320
tggcatgagc acctgtttc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc tgggcatggc	4380
ctctggccac atcagggact tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc agtgggcccc	4440
caagctggcc aggtgtcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca aggagccctt	4500
cagctggatc aaggtggacc tgctggcccc catgatcatc catggcatca agaccaggg	4560
ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt acagcctgga	4620
tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc acctgatgg tgttctttgg	4680
caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac cccccatca ttgccagata	4740
catcaggctg cccccaccc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg agctgatggg	4800
ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccc gggcatggag agcaaggcca tctctgatgc	4860
ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc ccagcaaggc	4920
caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggtaaca accccaagga	4980

```

gtggctgcag gtggacttcc agaagaccat gaaggtgact ggggtgacca cccagggggt      5040
gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca gccaggatgg      5100
ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg gcaaccagga      5160
cagcttcacc cctgtgggtga acagcctgga cccccccctg ctgaccagat acctgaggat      5220
tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg gctgtgaggc      5280
ccaggacctg tactgacctc gaggtgtgcc ttctagttag cagccatctg ttgtttgccc      5340
ctccccctg ccttccttga ccttgggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa      5400
tgaggaaatt gcacgcatt gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtggggtggg      5460
gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcggtggg      5520
ctctatgggc acgtggcggc cgcaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct      5580
gcgcgctcgc tcgtcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccagcgcc cgggctttgc      5640
ccgggcggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaa                    5688

```

<210> 11
 <211> 5613
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 11
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg      60
cgctggggcga cctttggteg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg      120
gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgacct ctctcacact      180
acctaaacca cgccaggaca acctctgtct ctctccaccg aaattccaag gggtcgagtg      240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca      300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgctgtt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg      360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct      420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc      480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg      540
gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactggggt      600
gaccttgggt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa      660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gtttcaggca ccaccactga cctgggacag      720

```

tgaatcgtaa gtactagcag ctacaatcca gctaccattc tgcttttatt ttatggttgg	780
gataaggctg gattattctg agtccaagct aggccctttt gctaatacatg ttacatacctc	840
ttatcttccct cccacagctc ctgggcaacg tgctggtctg tgtgctggcc catcactttg	900
gcaaagaatt gcgatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct tcctgtgcct	960
gctgaggttc tgcttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtgg agctgagctg	1020
ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc cccccagagt	1080
gccaagagc ttccccctca acacctctgt ggtgtacaag aagacctgt ttgtggagtt	1140
cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc tggatgggccc tgctgggccc	1200
caccatccag gctgagggtg atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca tggccagcca	1260
ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg gggctgagta	1320
tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttccctg ggggcagcca	1380
cacctatgtg tggcagggtg tgaaggagaa tggcccatg gcctctgacc ccctgtgcct	1440
gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg gcctgattgg	1500
ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga ccctgcacaa	1560
gttcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg aaaccaagaa	1620
cagcctgatg caggacaggg atgctgcctc tgccagggcc tggcccaaga tgcacactgt	1680
gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga agtctgtgta	1740
ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgagggtgcac agcatcttcc tggagggcca	1800
caccttccctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca tcaccttcc	1860
gactgcccag acctgctga tggacctggg ccagttcctg ctgttctgcc acatcagcag	1920
ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaagggtggac agctgccctg aggagcccca	1980
gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga ctgactctga	2040
gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcatccaga tcaggctctg	2100
ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg aggactggga	2160
ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac aagagccagt acctgaacaa	2220
tggccccagc aggtattggca ggaagtacaa gaaggctcagg ttcatggcct acactgatga	2280
aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggccc cctgtctgta	2340
tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat cttaagaac caggccagca ggccctacaa	2400

catctacccc catggcatca ctgatgtgag gcccctgtac agcaggaggc tgcccaaggg	2460
ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt acaagtggac	2520
tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg tgccctgacca gatactacag	2580
cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggccccc tgctgatctg	2640
ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga ggaatgtgat	2700
cctgtttctt gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg actgagaaca tccagaggtt	2760
cctgcccac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag ttccaggcca gcaacatcat	2820
gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc tgcatgaggt	2880
ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttctgtctg tgtttctctc	2940
tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc ctgacctgt tccccctctc	3000
tggggagact gtgttcatga gcatggagaa ccctggcctg tggattctgg gctgccacaa	3060
ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc cctgctgaaa gtctccagct gtgacaagaa	3120
cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctt gcctacctgc tgagcaagaa	3180
caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga ggcaccagag	3240
ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg atgacacat	3300
ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga accagagccc	3360
caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta cttcattgct gctgtggaga ggctgtggga	3420
ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg gccagctctg gctctgtgcc	3480
ccagttcaag aagggtggtgt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc agcccctgta	3540
cagaggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg ctgaggtgga	3600
ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct tctacagcag	3660
cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccagggaaga actttgtgaa	3720
gcccattgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc ccaccaagga	3780
tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga aggatgtgca	3840
ctctggcctg attggccccc tgctggtgtg ccacaccaac accctgaacc ctgcccattg	3900
caggcaggtg actgtgcagg agtttgcctt gttcttcacc atctttgatg aaaccaagag	3960
ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccctgcaaca tccagatgga	4020

ggacccccacc ttcaaggaga actacagggtt ccatgccatc aatggctaca tcatggacac	4080
cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtagctgc tgagcatggg	4140
cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttactg tgaggaagaa	4200
ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga ctgtggagat	4260
gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc acctgcatgc	4320
tggcatgagc accctgttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc tgggcatggc	4380
ctctggccac atcagggact tccagatcac tgccctggc cagtatggcc agtgggcccc	4440
caagctggcc aggctgcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca aggagccctt	4500
cagctggatc aaggctggacc tgcctggccc catgatcatc catggcatca agaccaggg	4560
ggccaggcag aagttcagca gccgtgacat cagccagttc atcatcatgt acagcctgga	4620
tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc accctgatgg tgttctttgg	4680
caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac ccccccata ttgccagata	4740
catcaggctg cccccaccc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg agctgatggg	4800
ctgtgacctg aacagctgca gcatgccctt gggcatggag agcaaggcca tctctgatgc	4860
ccagatcact gccagcagct attcaccaa catgtttgcc acctggagcc ccagcaaggc	4920
caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggtcaaca accccaagga	4980
gtggctgcag gtggacttcc agaagacat gaaggctgact ggggtgacca cccaggggt	5040
gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca gccaggatgg	5100
ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggatgaag gtgttccagg gcaaccagga	5160
cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccctg ctgaccagat acctgaggat	5220
tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg gctgtgaggc	5280
ccaggacctg tactgacctc gaggcactgt cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc	5340
gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg	5400
ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta tgggcacgtg	5460
gcgccgcag gaaccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctgcctcgt	5520
cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc ttgcccggg cggcctcagt	5580
gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caa	5613

<210> 12
 <211> 5362
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 12
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaactcca tctactagggg ttcctgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg tttgctgttt 180
 gctgcttgca atgtttgccc attttaggga catgtttgct gtttgctgct tgcaatgttt 240
 gcccatTTTA gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgccat tttagggaca 300
 tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgact 360
 ggacacagga cgctgtgggt tctgagccag ggggcgactc agatcccagc cagtggactt 420
 agccccgtgt tgctcctccg ataactgggg tgacctggt taatattcac cagcagcctc 480
 ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctctc 540
 agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgta agtactagca gctacaatcc 600
 agctaccatt ctgcttttat tttatgggtg ggataaggct ggattattct gagtccaagc 660
 taggcccttt tgctaatacat gttcatacct cttatcttcc tcccacagct cctgggcaac 720
 gtgctgggtc gtgtgctggc ccataccttt ggcaaagaat tgcgatgcc accatgcaga 780
 ttgagctgag cacctgcttc ttcctgtgcc tgctgagggt ctgcttctct gccaccagga 840
 gatactacct gggggctgtg gagctgagct gggactacat gcagtctgac ctgggggagc 900
 tgctgtgga tgccagggtc cccccagag tgcccaagag ctccccctc aacacctctg 960
 tgggtgtaca gaagaccctg tttgtggagt tctactgacca cctgttcaac attgccaagc 1020
 ccaggccccc ctggatgggc ctgctgggcc ccaccatcca ggctgagggt tatgacactg 1080
 tggtgatcac cctgaagaac atggccagcc accctgtgag cctgcatgct gtgggggtga 1140
 gctactggaa ggcctctgag ggggctgagt atgatgacca gaccagccag agggagaagg 1200
 aggatgacaa ggtgttccct gggggcagcc acacctatgt gtggcagggt ctgaaggaga 1260
 atggcccat ggcctctgac cccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc catgtggacc 1320
 tgggtgaagga cctgaactct ggcctgattg gggccctgct ggtgtgcagg gagggcagcc 1380
 tggccaagga gaagaccag accctgcaca agttcactct gctgtttgct gtgtttgatg 1440
 agggcaagag ctggcactct gaaaccaaga acagcctgat gcaggacagg gatgctgcct 1500

ctgccagggc ctggcccaag atgcacactg tgaatggcta tgtgaacagg agcctgcctg 1560
gcctgattgg ctgccacagg aagtctgtgt actggcatgt gattggcatg ggcaccaccc 1620
ctgaggtgca cagcatcttc ctggagggcc acaccttcc tggcaggaac cacaggcagg 1680
ccagcctgga gatcagcccc atcaccttcc tgactgcccc gaccctgctg atggacctgg 1740
gccagtccct gctgttctgc cacatcagca gccaccagca tgatggcatg gaggcctatg 1800
tgaaggtgga cagctgccct gaggagcccc agctgaggat gaagaacaat gaggaggctg 1860
aggactatga tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtgaggttt gatgatgaca 1920
acagccccag ctcatccag atcaggctctg tggccaagaa gcacccaag acctgggtgc 1980
actacattgc tgctgaggag gaggactggg actatgcccc cctgggtgctg gccctgatg 2040
acaggagcta caagagccag tacctgaaca atggccccca gaggattggc aggaagtaca 2100
agaaggtcag gtcatggcc tacactgatg aaaccttcaa gaccaggag gccatccagc 2160
atgagtctgg catcctgggc cccctgctgt atggggaggt gggggacacc ctgctgatca 2220
tcttcaagaa ccaggccagc aggccctaca acatctaccc ccatggcatc actgatgtga 2280
ggccccctgta cagcaggagg ctgccaagg gggatgaagca cctgaaggac tccccatcc 2340
tgctgggga gatcttcaag tacaagtgga ctgtgactgt ggaggatggc cccaccaagt 2400
ctgaccccag gtgcctgacc agatactaca gcagctttgt gaacatggag agggacctgg 2460
cctctggcct gattggcccc ctgctgatct gctacaagga gtctgtggac cagaggggca 2520
accagatcat gtctgacaag aggaatgtga tctgttctc tgtgtttgat gagaacagga 2580
gtggtacct gactgagaac atccagaggt tctgccc aa cctgctggg gtgcagctgg 2640
aggacctga gttccaggcc agcaacatca tgcacagcat caatggctat gtgtttgaca 2700
gcctgcagct gtctgtgtgc ctgcatgagg tggcctactg gtacatcctg agcattgggg 2760
cccagactga ctctctgtct gtgttcttct ctggctacac ctccaagcac aagatggtgt 2820
atgaggacac cctgacctg tcccccttct ctggggagac tgtgttcatg agcatggaga 2880
acctggcct gtggattctg ggctgccaca actctgactt caggaacagg ggcattgactg 2940
ccctgctgaa agtctccagc tgtgacaaga aactgggga ctactatgag gacagctatg 3000
aggacatctc tgcctacctg ctgagcaaga acaatgccat tgagcccagg agcttcagcc 3060
agaaccccc agtgctgaag aggcaccaga gggagatcac caggaccacc ctgcagtctg 3120

accaggagga gattgactat gatgacacca tctctgtgga gatgaagaag gaggactttg	3180
acatctacga cgaggacgag aaccagagcc ccaggagctt ccagaagaag accaggcact	3240
acttcattgc tgctgtggag aggctgtggg actatggcat gagcagcagc ccccatgtgc	3300
tgaggaacag ggcccagtct ggctctgtgc ccagttcaa gaaggtggtg ttccaggagt	3360
tcactgatgg cagcttcacc cagccccctgt acagagggga gctgaatgag cacctgggcc	3420
tgctggggccc ctacatcagg gctgagggtg aggacaacat catggtgacc ttcaggaacc	3480
aggccagcag gccctacagc ttctacagca gcctgatcag ctatgaggag gaccagaggc	3540
agggggctga gcccaggaag aactttgtga agcccaatga aaccaagacc tacttctgga	3600
aggtgcagca ccacatggcc cccaccaagg atgagtttga ctgcaaggcc tgggcctact	3660
tctctgatgt ggacctggag aaggatgtgc actctggcct gattggcccc ctgctggtgt	3720
gccacaccaa caccctgaac cctgccccatg gcaggcaggt gactgtgcag gagtttgccc	3780
tgttcttcac catctttgat gaaaccaaga gctggtactt cactgagaac atggagagga	3840
actgcagggc cccctgcaac atccagatgg aggacccac ctcaaggag aactacaggt	3900
tccatgccat caatggctac atcatggaca cccctgcctgg cctggtgatg gcccaggacc	3960
agaggatcag gtggtacctg ctgagcatgg gcagcaatga gaacatccac agcatccact	4020
tctctggcca tgtgttact gtgaggaaga aggaggagta caagatggcc ctgtacaacc	4080
tgtaccctgg ggtgtttgag actgtggaga tgctgcccag caaggctggc atctggaggg	4140
tggagtgcct gattggggag cacctgcatg ctggcatgag caccctgttc ctggtgtaca	4200
gcaacaagtg ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcagggaac ttccagatca	4260
ctgcctctgg ccagtatggc cagtggggccc ccaagctggc caggctgcac tactctggca	4320
gcatcaatgc ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caaggtggac ctgctggccc	4380
ccatgatcat ccatggcatc aagaccaggg gggccaggca gaagttcagc agcctgtaca	4440
tcagccagtt catcatcatg tacagcctgg atggcaagaa gtggcagacc tacaggggca	4500
acagcactgg caccctgatg gtgttctttg gcaatgtgga cagctctggc atcaagcaca	4560
acatcttcaa ccccccatc attgccagat acatcaggct gcacccacc cactacagca	4620
tcaggagcac cctgaggatg gagctgatgg gctgtgacct gaacagctgc agcatgcccc	4680
tgggcatgga gagcaaggcc atctctgatg ccagatcac tgccagcagc tacttcacca	4740
acatgtttgc cacctggagc ccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg	4800

cctggaggcc ccaggtcaac aacccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca	4860
tgaaggtgac tggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga	4920
aggagtccct gatcagcagc agccaggatg gccaccagtg gaccctgttc ttccagaatg	4980
gcaaggtgaa ggtgttccag ggcaaccagg acagcttcac ccctgtgggtg aacagcctgg	5040
acccccccct gctgaccaga tacctgagga ttcaccccca gagctgggtg caccagattg	5100
ccctgaggat ggaggtgctg ggctgtgagg cccaggacct gtactgacct cgaggaataa	5160
aggaaattta ttttcattgc aatagtgtgt tggttttttg tgtcacgtgg cggccgcagg	5220
aacccttagt gatggagtig gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg	5280
ggcgacaaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc ggccctcagt agcgagcgag	5340
cgcgcagaga gggagtggcc aa	5362

<210> 13
 <211> 5464
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 13	
ttggccactc cctctctgcg cgtctgctcg ctactgagg cggcccgggc aaagcccg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg tttgctgttt	180
gctgcttgca atgtttgccc attttaggga catgtttgct gtttgcgtgt tgcaatgttt	240
gcccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgact	360
ggacacagga cgtgttggtt tctgagccag ggggcgactc agatcccagc cagtggactt	420
agccccgtgt tgctctctcg ataactgggg tgaccttgggt taatattcac cagcagcctc	480
ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctctc	540
agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgta agtactagca gctacaatcc	600
agctaccatt ctgcttttat tttatggttg ggataaggct ggattattct gagtccaagc	660
taggcccitt tgctaactat gttcatacct cttatcttcc tcccacagct cctgggcaac	720
gtgctggtct gtgtgctggc ccataccttt ggcaaagaat tgcgatcgcc accatgcaga	780
ttgagctgag cacctgcttc ttctgtgccc tgctgagggt ctgcttctct gccaccagga	840

gatactacct gggggctgtg gagctgagct gggactacat gcagtctgac ctgggggagc 900
tgccctgtgga tgccaggttc cccccagag tgcccaagag ctcccccttc aacacctctg 960
tggtgtacaa gaagaccctg tttgtggagt tcaactgacca cctgtttcaac attgccaagc 1020
ccaggccccc ctggatgggc ctgctgggcc ccacatcca ggctgagggtg tatgacactg 1080
tggtgatcac cctgaagaac atggccagcc accctgtgag cctgcatgct gtgggggtga 1140
gctactggaa ggctctgag ggggctgagt atgatgacca gaccagccag agggagaagg 1200
aggatgacaa ggtgttccct gggggcagcc acacctatgt gtggcagggtg ctgaaggaga 1260
atggcccat ggctctgac cccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc catgtggacc 1320
tggtgaagga cctgaactct ggctgattg gggccctgct ggtgtgcagg gagggcagcc 1380
tggccaagga gaagaccag accctgcaca agttcatcct gctgtttgct gtgtttgatg 1440
agggcaagag ctggcactct gaaaccaaga acagcctgat gcaggacagg gatgtgcct 1500
ctgccagggc ctggcccaag atgcacactg tgaatggcta tgtaacagg agcctgcctg 1560
gcctgattgg ctgccacagg aagtctgtgt actggcatgt gattggcatg ggcaccacc 1620
ctgaggtgca cagcatcttc ctggagggcc acaccttcc gtccaggaac cacaggcagg 1680
ccagcctgga gatcagcccc atcaccttcc tgactgcca gaccctgctg atggacctgg 1740
gccagttcct gctgtttctgc cacatcagca gccaccagca tgatggcatg gaggcctatg 1800
tgaaggtgga cagctgccct gaggagcccc agctgaggat gaagaacaat gaggaggctg 1860
aggactatga tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtgagggtt gatgatgaca 1920
acagccccag ctccatccag atcaggctctg tggccaagaa gcacccaag acctgggtgc 1980
actacattgc tgctgaggag gaggactggg actatgcccc cctggtgctg gccctgatg 2040
acaggagcta caagagccag tacctgaaca atggccccca gaggattggc aggaagtaca 2100
agaaggtcag gttcatggcc tacactgatg aaaccttcaa gaccaggag gccatccagc 2160
atgagtctgg catcctgggc cccctgctgt atggggaggt gggggacacc ctgctgatca 2220
tcttcaagaa ccaggccagc aggcctaca acatctaccc ccatggcatc actgatgtga 2280
ggcccctgta cagcaggagg ctgcccaggg ggggtgaagca cctgaaggac ttccccatcc 2340
tgccctgggga gatcttcaag tacaagtgga ctgtgactgt ggaggatggc cccaccaagt 2400
ctgaccccag gtgcctgacc agatactaca gcagctttgt gaacatggag agggacctgg 2460

cctctggcct gattggcccc ctgctgatct gctacaagga gtctgtggac cagaggggca	2520
accagatcat gtctgacaag aggaatgtga tcctgtttctc tgtgtttgat gagaacagga	2580
gtctggtacct gactgagaac atccagaggt tcctgccc aa ccctgctggg gtgcagctgg	2640
aggacctga gtccaggcc agcaacatca tgcacagcat caatggctat gtgtttgaca	2700
gcctgcagct gtctgtgtgc ctgcatgagg tggcctactg gtacatcctg agcattgggg	2760
cccagactga ctccctgtct gtgtttctct ctggctacac cttaagcac aagatggtgt	2820
atgaggacac cctgacctg tcccccttct ctggggagac tgtgttcatg agcatggaga	2880
accctggcct gtggattctg ggctgccaca actctgactt caggaacagg ggcatgactg	2940
ccctgctgaa agtctccagc tgtgacaaga aactgggga ctactatgag gacagctatg	3000
aggacatctc tgcctacctg ctgagcaaga acaatgcat tgagcccagg agcttcagcc	3060
agaaccccc agtgctgaag aggcaccaga gggagatcac caggaccacc ctgcagtctg	3120
accaggagga gattgactat gatgacacca tctctgtgga gatgaagaag gaggactttg	3180
acatctacga cgaggacgag aaccagagcc ccaggagctt ccagaagaag accaggcact	3240
acttcattgc tgcctgtggag aggtctgtgg actatggcat gagcagcagc ccccatgtgc	3300
tgaggaacag ggcccagtct ggctctgtgc ccagttcaa gaagggtgtg ttccaggagt	3360
tcactgatgg cagcttcacc cagccccctgt acagagggga gctgaatgag cacctggggc	3420
tgcctggccc ctacatcagg gctgaggtgg aggacaacat catggtgacc ttccaggaacc	3480
aggccagcag gccctacagc ttctacagca gcctgatcag ctatgaggag gaccagaggc	3540
agggggctga gccaggaag aactttgtga agcccaatga aaccaagacc tacttctgga	3600
aggtgcagca ccacatggcc cccaccaagg atgagtttga ctgcaaggcc tgggcctact	3660
tctctgatgt ggacctggag aaggatgtgc actctggcct gattggcccc ctgctggtgt	3720
gccacaccaa cacctgaac cctgcccctg gcaggcaggt gactgtgcag gagtttgccc	3780
tgttcttcac catctttgat gaaaccaaga gctggtactt cactgagaac atggagagga	3840
actgcagggc cccctgcaac atccagatgg aggacccac cttaaggag aactacaggt	3900
tccatgccat caatggctac atcatggaca cctgcctgg cctggtgatg gccaggacc	3960
agaggatcag gtggtacctg ctgagcatgg gcagcaatga gaacatccac agcatccact	4020
tctctggcca tgtgttctact gtgaggaaga aggaggagta caagatggcc ctgtacaacc	4080
tgtacctgg ggtgtttgag actgtggaga tgctgcccag caaggctggc atctggaggg	4140

tggagtgcct gattggggag cacctgcatg ctggcatgag caccctgttc ctggtgtaca	4200
gcaacaagtg ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcaggagac ttccagatca	4260
ctgcctcttg ccagtaatggc cagtggggccc ccaagctggc caggctgcac tactctggca	4320
gcatcaatgc ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caaggtggac ctgctggccc	4380
ccatgatcat ccatggcatc aagacccagg gggccaggca gaagttcagc agcctgtaca	4440
tcagccagtt catcatcatg tacagcctgg atggcaagaa gtggcagacc tacaggggca	4500
acagcaatgg caccctgatg gtgttctttg gcaatgtgga cagctctggc atcaagcaca	4560
acatcttcaa ccccccatc attgccagat acatcaggct gcacccacc cactacagca	4620
tcaggagcac cctgaggatg gagctgatgg gctgtgacct gaacagctgc agcatgcccc	4680
tgggcatgga gagcaaggcc atctctgatg ccagatcac tgccagcagc tacttcacca	4740
acatgtttgc cacctggagc ccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg	4800
cctggaggcc ccagggtcaac aaccccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca	4860
tgaaggtgac tggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga	4920
aggagtctct gatcagcagc agccaggatg gccaccagtg gaccctgttc ttccagaatg	4980
gcaaggtgaa ggtgtttccag ggcaaccagg acagcttcac ccctgtggtg aacagcctgg	5040
acccccccct gctgaccaga tacctgagga ttcccccca gagctgggtg caccagattg	5100
ccctgaggat ggaggtgctg ggctgtgagg ccaggacct gtactgacct cgaggcactg	5160
tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat cgcatgtgtc gagtaggtgt cattctattc	5220
tgggggggtg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg	5280
ctggggatgc ggtgggctct atgggcacgt ggcgccgca ggaacccta gtgatggagt	5340
tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc tcaactgagg cgggcgacca aaggtcgccc	5400
gacgcccggg ctttgcccg gcgccctcag tgagcgagcg agcgcgaga gagggagtgg	5460
ccaa	5464

<210> 14
 <211> 6354
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 14	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgc ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60

cgctggggcga ccittggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaaatcca tcaactagggg ttccctgcggc cgcacgcgtg tttaaactgc gacaggttaa	180
tttttaaaaa gcagtcaaaa gtccaagtgg cccttggcag catttactct ctctgtttgc	240
tctggttaat aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc	300
tggacttata ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgaggttaa tttttaaaaa	360
gcagtcaaaa gtccaagtgg cccttggcag catttactct ctctgtttgc tctggttaat	420
aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc tggacttata	480
ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgtcgactg gacacaggac gctgtggttt	540
ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga	600
taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc	660
actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga	720
cctgggacag tgaatcgtaa gtactagcag ctacaatcca gctaccattc tgcttttatt	780
ttatggttgg gataaggctg gattattctg agtccaagct aggccctttt gctaatactg	840
ttcatacctc ttatcttct cccacagctc ctgggcaacg tgctggtctg tgtgctggcc	900
catcactttg gcaaagaatt gcgatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct	960
tcctgtgcct gctgagggtc tgcttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtgg	1020
agctgagctg ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc	1080
ccccagagt gccaagagc ttccccctca acacctctgt ggtgtacaag aagaccctgt	1140
ttgtggagtt cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc tggatgggcc	1200
tgttggggcc caccatccag gctgagggtg atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca	1260
tggccagcca ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg	1320
gggctgagta tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttccttg	1380
ggggcagcca cacctatgtg tggcaggtgc tgaaggagaa tggcccatg gcctctgacc	1440
ccctgtgcct gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg	1500
gcctgattgg ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga	1560
ccctgcacaa gtcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg	1620
aaaccaagaa cagcctgatg caggacaggg atgctgcctc tgccagggcc tggcccaaga	1680

tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga	1740
agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgaggtgcac agcatcttcc	1800
tggagggcca caccctcctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca	1860
tcaccttccct gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagttcctg ctgttctgcc	1920
acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaaggtggac agctgccctg	1980
aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga	2040
ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcatccaga	2100
tcaggtctgt ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg	2160
aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac aagagccagt	2220
acctgaacaa tggccccag aggatggca ggaagtacaa gaaggtcagg ttcatggcct	2280
acactgatga aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggcc	2340
ccctgctgta tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat cttcaagaac caggccagca	2400
ggccctacaa catctacccc catggcatca ctgatgtgag gcccctgtac agcaggaggc	2460
tgccaaggg ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt	2520
acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg tgcctgacca	2580
gatactacag cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggcccc	2640
tgctgatctg ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga	2700
ggaatgtgat cctgttctct gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg actgagaaca	2760
tccagaggtt cctgccccaac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag ttccaggcca	2820
gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc	2880
tgcatgaggt ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttctgtctg	2940
tgttcttctc tggctacacc ttcaagcaca agatgggtgta tgaggacacc ctgacctgt	3000
tcccccttctc tggggagact gtgttcatga gcattggagaa ccctggcctg tggattctgg	3060
gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg gcattgactgc cctgctgaaa gtctccagct	3120
gtgacaagaa cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct gcctacctgc	3180
tgagcaagaa caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga	3240
ggcaccagag ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg	3300
atgacaccat ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga	3360

accagagccc caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta cttcattgct gctgtggaga	3420
ggctgtggga ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg gcccagtctg	3480
gctctgtgcc ccagttcaag aagggtgggt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc	3540
agccccigtga cagaggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg	3600
ctgagggtgga ggacaacatc atgggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct	3660
tctacagcag cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccaggaaga	3720
actttgtgaa gcccataa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc	3780
ccaccaagga tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga	3840
aggatgtgca ctctggcctg attggcccc tgctgggtgtg ccacaccaac accctgaacc	3900
ctgccccatgg caggcagggt actgtgcagg agtttgccct gttcttcacc atctttgatg	3960
aaaccaagag ctggtaactt actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccctgcaaca	4020
tccagatgga ggacccccacc ttcaaggaga actacagggt ccatgccatc aatggctaca	4080
tcattggacac cctgcctggc ctgggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtaacctgc	4140
tgagcatggg cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttactg	4200
tgaggaagaa ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga	4260
ctgtggagat gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc	4320
acctgcatgc tggcatgagc accctgttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc	4380
tgggcatggc ctctggccac atcagggact tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc	4440
agtgggcccc caagctggcc aggtgcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca	4500
aggagccctt cagctggatc aagggtggacc tgctggcccc catgatcacc catggcatca	4560
agaccaggg ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt	4620
acagcctgga tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc accctgatgg	4680
tgttctttgg caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac cccccatca	4740
ttgccagata catcaggctg caccacccc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg	4800
agctgatggg ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccc gggcatggag agcaaggcca	4860
tctctgatgc ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc	4920
ccagcaaggc caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggteaaca	4980

```

accccaagga gtggctgcag gtggacttcc agaagaccat gaaggtgact ggggtgacca      5040
cccaggggggt gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca      5100
gccaggatgg ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg      5160
gcaaccagga cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccctg ctgaccagat      5220
acctgaggat tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg      5280
gctgtgaggg ccaggacctg tactgacctc gaggtgtgcc ttctagttgc cagccatctg      5340
ttgtttgccc ctccccctg ccttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt      5400
cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatg gtctgagtag gtgtcattct attctggggg      5460
gtgggggtggg gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg      5520
atgcgggtggg ctctatgggc acgtgccctc tcacactacc taaaccacgc caggacaacc      5580
tctgtctctc tccaccgaaa ttccaagggg tcgagtggat gttggagggtg gcatgggccc      5640
agagaggtct ctgacctctg ccccagctcc aaggtcagca ggcaggggagg gctgtgtgtt      5700
tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca tgagtaggct gaagtttgtt      5760
cagtgtggac ttcagaggca gcacacaaac agctgctgga ggatgggaac tgaggggttg      5820
gaaggggggca gggtagagccc agaaactcct gtgtgcctct gagcctgcag ccctctcaca      5880
ctacctaaac cagccagga caacctctgc tcctctccac cgaaattcca aggggtcgag      5940
tggatgtttg aggtggcatg ggcccagaga ggtctctgac ctctgcccc gctccaaggt      6000
cagcaggcag ggagggtgt gtgtttgtg tttgtctgtt gcaatgtttg cccattttag      6060
ggacatgagt aggctgaagt ttgttcagtg tggacttcag aggcagcaca caaacagctg      6120
ctggaggatg ggaactgagg gggttgaagg gggcagggtg agcccagaaa ctctgtgtg      6180
cctctgagcc tgcagcacgt ggcggccgca ggaaccctta gtgatggagt tggccactcc      6240
ctctctgcgc gctcgctcgc tcaactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg      6300
ctttgcccg ggcgcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg ccaa      6354

```

<210> 15
 <211> 6308
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 15
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg      60

```

cgctggggcga cctttgggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
gccaaactcca tcaactagggg ttccctgcggc cgcacgcgtg ttaattttta aaaagcagtc	180
aaaagtccaa gtggcccttg gcagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc	240
aggagcacia acattccttg aggcaggaga agaaatcaac atcctggact tatcctctgg	300
gcctgttaat ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtggc ccttggcagc atttactctc	360
tctgtttgct ctgggttaata atctcaggag caciaacatt cctggaggca ggagaagaaa	420
tcaacatcct ggacttatcc tctgggccta ggctgaggc tgggtcaaat tgaacctcct	480
cctgtcttga gcagcctggg gggcagacta agcagagggc tgtgcagacc cacataaaga	540
gcctactgtg tgccaggcac ttcacccgag gcacttcaca agcatgcttg ggaatgaaac	600
ttccaactct ttgggatgca ggtgaaacag ttccctgggtc agagagggtga agcggcctgc	660
ctgaggcagc acagctcttc ttacagatg tgcttcccca cctctaccct gtctcacggc	720
cccccatgcc agcctgacgg ttgtgtctgc ctacgtcatg ctccattttt ccatcgggac	780
catcaagagg gtgttttgtt ctaaggctga ctgggttaact ttggatgagc ggtctctccg	840
ctctgagcct gtttcctcat ctgtcaaatg ggctctaacc cactctgac tcccaggcg	900
gcagtaagtc ttacagcatc ggcatttttg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac	960
cagtggaaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtggtactct	1020
cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc	1080
tgagccagggt acaatgactc ctttcggtaa gtgcagtgga agctgtacac tgcccaggca	1140
aagcgtccgg gcagcgtagg cgggcgactc agatcccagc cagtggactt agccccgttt	1200
tgctcctccg ataactgggg tgaccttgggt taatattcac cagcagcctc ccccgttgcc	1260
cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctctc agcttcaggc	1320
accaccactg acctgggaca gtgaatcgta agtactagca gctacaatcc agctaccatt	1380
ctgcttttat tttatgggtg ggataaggct ggattattct gagtccaagc taggcccttt	1440
tgctaatacat gttcatacct cttatcttcc tcccacagct cctgggcaac gtgctgggtc	1500
gtgtgctggc ccatcacttt ggcaaagaat tgcgatgcc accatgcaga ttgagctgag	1560
cacctgttc ttccgtgtgc tgctgagggt ctgcttctct gccaccagga gatactacct	1620
gggggctgtg gagctgagct gggactacat gcagtctgac ctggggggagc tgccgtgtga	1680
tgccagggtc cccccagag tgcccaagag ctcccccttc aacacctctg tgggtgtacaa	1740

gaagaccctg tttgtggagt tcactgacca cctgttcaac attgccaagc ccaggccccc 1800
ctggatgggc ctgctgggcc ccaccatcca ggctgagggtg tatgacactg tggatgacac 1860
cctgaagaac atggccagcc accctgtgag cctgcatgct gtgggggtga gctactggaa 1920
ggcctctgag ggggctgagt atgatgacca gaccagccag agggagaagg aggatgacaa 1980
ggtgttccct gggggcagcc acacctatgt gtggcagggtg ctgaaggaga atggcccat 2040
ggcctctgac cccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc catgtggacc tggatgaagga 2100
cctgaactct ggcctgattg gggccctgct ggtgtgcagg gagggcagcc tggccaagga 2160
gaagaccag accctgcaca agttcatcct gctgtttgct gtgtttgatg agggcaagag 2220
ctggcactct gaaaccaaga acagcctgat gcaggacagg gatgctgcct ctgccagggc 2280
ctggcccaag atgcacactg tgaatggcta tgtgaacagg agcctgcctg gcctgattgg 2340
ctgccacagg aagtctgtgt actggcatgt gattggcatg ggcaccacc ctgaggtgca 2400
cagcatcttc ctggagggcc acaccttcc ggtcaggaac cacaggcagg ccagcctgga 2460
gatcagcccc atcaccttcc tgactgcca gacctgctg atggacctgg gccagttcct 2520
gctgttctgc cacatcagca gccaccagca tgatggcatg gaggcctatg tgaaggtgga 2580
cagctgcct gagagcccc agctgaggat gaagaacaat gagggaggctg aggactatga 2640
tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtgaggttt gatgatgaca acagccccag 2700
cttcatccag atcaggtctg tggccaagaa gcacccaag acctgggtgc actacattgc 2760
tgctgaggag gaggactggg actatgcccc cctggtgctg gccctgatg acaggagcta 2820
caagagccag tacctgaaca atggcccca gaggatggc aggaagtaca agaaggtcag 2880
gttcatggcc tacactgatg aaaccttcaa gaccaggag gccatccagc atgagtctgg 2940
catcctgggc cccctgctgt atggggaggt gggggacacc ctgctgatca tcttcaagaa 3000
ccaggccagc aggccttaca acatctacc ccattggcatc actgatgtga ggccctgta 3060
cagcaggagg ctgccaagg gggatgaagca cctgaaggac ttcccatcc tgctgggga 3120
gatcttcaag tacaagtga ctgtgactgt ggaggatggc cccaccaagt ctgaccag 3180
gtgcctgacc agatactaca gcagcttct gaacatggag agggacctgg cctctggcct 3240
gattggcccc ctgctgatct gctacaagga gtctgtggac cagaggggca accagatcat 3300
gtctgacaag aggaatgtga tctgttctc tgtgtttgat gagaacagga gctggtacct 3360

gactgagaac atccagaggt tcctgccccaa ccctgctggg gtgcagctgg aggaccctga	3420
gttccaggcc agcaacatca tgcacagcat caatggctat gtgtttgaca gcctgcagct	3480
gtctgtgtgc ctgcatgagg tggcctactg gtacatcctg agcattggggg cccagactga	3540
cttcctgtct gtgtttcttct ctggctacac ctccaagcac aagatgggtgt atgaggacac	3600
cctgaccctg tcccccttct ctggggagac tgtgttcatg agcatggaga accctggcct	3660
gtggattctg ggctgccaca actctgactt caggaacagg ggcatgactg ccctgctgaa	3720
agtctccagc tgtgacaaga aactggggga ctactatgag gacagctatg aggacatctc	3780
tgcctacctg ctgagcaaga acaatgccat tgagcccagg agcttcagcc agaaccccc	3840
agtgtgaag aggaccaga gggagatcac caggaccacc ctgcagtctg accaggagga	3900
gattgactat gatgacacca tctctgtgga gatgaagaag gaggactttg acatctacga	3960
cgaggacgag aaccagagcc ccaggagctt ccagaagaag accaggcact acttcattgc	4020
tgctgtggag aggctgtggg actatggcat gagcagcagc ccccatgtgc tgaggaacag	4080
ggcccagtct ggctctgtgc ccagttcaa gaaggtgggtg ttccaggagt tcactgatgg	4140
cagcttcacc cagccccgt acagagggga gctgaatgag cacctgggccc tgctggggccc	4200
ctacatcagg gctgaggtgg aggacaacat catggtgacc ttcaggaacc aggccagcag	4260
gccctacagc ttctacagca gcctgatcag ctatgaggag gaccagaggc agggggctga	4320
gcccaggaag aactttgtga agcccaatga aaccaagacc tacttctgga aggtgcagca	4380
ccacatggcc cccaccaagg atgagtttga ctgcaaggcc tgggcctact tctctgatgt	4440
ggacctggag aaggatgtgc actctggcct gattggcccc ctgctgggtgt gccacaccaa	4500
cacctgaac cctgcccctg gcaggcaggt gactgtgcag gagtttgccc tgttcttcac	4560
catctttgat gaaaccaaga gctgggtactt cactgagaac atggagagga actgcagggc	4620
ccctgcaac atccagatgg aggacccccc ctccaaggag aactacaggt tccatgccat	4680
caatggctac atcatggaca ccctgcctgg cctgggtgatg gcccaggacc agaggatcag	4740
gtggtacctg ctgagcatgg gcagcaatga gaacatccac agcatccact tctctggcca	4800
tgtgttctact gtgaggaaga aggaggagta caagatggcc ctgtacaacc tgtaccctgg	4860
ggtgtttgag actgtggaga tgctgcccag caaggctggc atctggaggg tggagtgctt	4920
gattggggag cacctgcatg ctggcatgag caccctgttc ctggtgtaca gcaacaagt	4980
ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcaggagc ttccagatca ctgcctctgg	5040

```

ccagtatggc cagtgggccc ccaagctggc caggctgcac tactctggca gcatcaatgc      5100
ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caaggtggac ctgctggccc ccatgatcat      5160
ccatggcacc aagaccagg gggccaggca gaagttcagc agcctgtaca tcagccagtt      5220
catcatcatg tacagcctgg atggcaagaa gtggcagacc tacaggggca acagcactgg      5280
caccctgatg gtgttctttg gcaatgtgga cagctctggc atcaagcaca acatcttcaa      5340
ccccccacc attgccagat acatcaggct gcacccacc cactacagca tcaggagcac      5400
cctgagggatg gagctgatgg gctgtgacct gaacagctgc agcatgcccc tgggcatgga      5460
gagcaaggcc atctctgatg ccagatcac tgccagcagc tacttcacca acatgtttgc      5520
cacctggagc ccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg cctggaggcc      5580
ccaggtcaac aacccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca tgaaggtgac      5640
tgggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga aggagttcct      5700
gatcagcagc agccaggatg gccaccagt gaccctgttc ttccagaatg gcaaggtgaa      5760
ggtgttccag ggcaaccagg acagcttcac ccctgtggtg aacagcctgg accccccct      5820
gctgaccaga tacctgagga ttacccccca gagctgggtg caccagattg ccctgaggat      5880
ggaggtgctg ggctgtgagg ccaggacct gtactgacct cgagctgtgc cttctagttg      5940
ccagccatct gttgtttgcc cctccccctg gccttccttg accctggaag gtgccactcc      6000
cactgtcctt tcctaataaa atgaggaaat tgcacgcat tgtctgagta ggtgtcattc      6060
tattctgggg ggtgggggtg ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag      6120
gcatgctggg gatgcggtgg gcctctatgga ccggtgcggc cgcaggaacc cctagtgatg      6180
gagttggcca ctccctctct ggcgcctcgc tcgctcactg aggccgggcg accaaaggtc      6240
gcccagcgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgcgcg agcgagcgcg cagagaggga      6300
gtggccaa                                         6308

```

<210> 16
 <211> 5635
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 16
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg      60
cgtcgggcga cctttggctg ccgggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg      120

```

gccaactcca tcactagggg ttcctgcggc cgcacgcgtg ttaattttta aaaagcagtc	180
aaaagtccaa gtggcccttg gcagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc	240
aggagcacia acattccttg aggcaggaga agaaatcaac atcctggact tatcctcttg	300
gcctgttaat ttttaaaaag cagtcaaaaag tccaagtggc ccttggcagc atttactctc	360
tctgttttgc ctggtaata atctcaggag caciaacatt cctggaggca ggagaagaaa	420
tcaacatcct ggacttatcc tctgggccta gtcgactgga cacaggacgc tgtgttttct	480
gagccagggg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc cctgttttgc tcttccgata	540
actgggggtga ccttgggtta taticcagg cagcctcccc cgttggccct ctggatccac	600
tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctctcagc ttcaggcacc accactgacc	660
tgggacagtg aatcgtaagt actagcagct acaatccagc taccattctg cttttatitt	720
atgggtggga taaggctgga ttattctgag tccaagctag gcccttttgc taatcatgtt	780
cataaccttt atcttccctc cacagctcct gggcaacgtg ctggtctgtg tgctggccca	840
tcactttggc aaagaattgc gatcgccacc atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc	900
ctgtgccctg tgaggttctg cttctctgcc accaggagat actacctggg ggctgtggag	960
ctgagctggg actacatgca gtctgacctg ggggagctgc ctgtggatgc caggttcccc	1020
cccagagtgc ccaagagctt ccccttcaac acctctgttg tgtacaagaa gacctgttt	1080
gtggagtcca ctgaccacct gttcaacatt gccaaagcca ggccccctg gatgggcctg	1140
ctgggccccca ccatccaggc tgagggtgat gacactgttg tgatcacct gaagaacatg	1200
gccagccacc ctgtgagcct gcatgctgtg ggggtgagct actggaaggc ctctgagggg	1260
gctgagtatg atgaccagac cagccagagg gagaaggagg atgacaaggt gttccctggg	1320
ggcagccaca cctatgtgtg gcagggtgtg aaggagaatg gccccatggc ctctgacccc	1380
ctgtgcctga cctacagcta cctgagccat gtggaccttg tgaaggacct gaactctggc	1440
ctgattgggg cctgtctggt gtgcaggag ggcagccttg ccaaggagaa gaccagacc	1500
ctgcacaagt tcactctgct gtttgcctgt tttgatgagg gcaagagctg gcactctgaa	1560
accaagaaca gcctgatgca ggacagggat gctgcctctg ccagggcctg gccaagatg	1620
cacactgtga atggctatgt gaacaggagc ctgcctggcc tgattggctg ccacaggaag	1680
tctgtgtact ggcatgtgat tggcatgggc accaccctg aggtgcacag catcttccctg	1740

gagggccaca ccttcctggt caggaaccac aggcaggcca gcctggagat cagcccccac	1800
accttcctga ctgcccagac cctgctgatg gacctgggccc agttcctgct gttctgccac	1860
atcagcagcc accagcatga tggcatggag gcctatgtga aggtggacag ctgccctgag	1920
gagccccagc tgaggatgaa gaacaatgag gaggctgagg actatgatga tgacctgact	1980
gactctgaga tggatgtggt gaggtttgat gatgacaaca gccccagctt catccagatc	2040
aggtctgttg ccaagaagca cccaagacc tgggtgcact acattgctgc tgaggaggag	2100
gactgggact atgccccctt ggtgctggcc cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac	2160
ctgaacaatg gccccagag gatggcagg aagtacaaga aggtcagggt catggcctac	2220
actgatgaaa cttcaagac cagggaggcc atccagcatg agtctggcat cctgggcccc	2280
ctgctgtatg gggagggtgg ggacaccctg ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg	2340
ccctacaaca tctaccccc tggcatcact gatgtgaggc ccctgtacag caggaggctg	2400
ccaaggggg tgaagcacct gaaggacttc cccatcctgc ctggggagat cttcaagtac	2460
aagtggactg tgactgtgga ggatggcccc accaagtctg accccagggt cctgaccaga	2520
tactacagca gctttgtgaa catggagagg gacctggcct ctggcctgat tggccccctg	2580
ctgatctgct acaaggagtc tgtggaccag aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg	2640
aatgtgatcc tgttctctgt gtttgatgag aacaggagct ggtacctgac tgagaacatc	2700
cagaggttcc tgcccaaccc tgctggggtg cagctggagg accctgagtt ccaggccagc	2760
aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtg ttgacagcc tgcagctgtc tgtgtgcctg	2820
catgaggtgg cctactggta catcctgagc attggggccc agactgactt cctgtctgtg	2880
ttcttctctg gctacacctt caagcacaag atgggtgatg aggacacctt gacctgttc	2940
cccttctctg gggagactgt gttcatgagc atggagaacc ctggcctgtg gattctgggc	3000
tgccacaact ctgacttcag gaacaggggc atgactgccc tgctgaaagt ctccagctgt	3060
gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac agctatgagg acatctctgc ctacctgtg	3120
agcaagaaca atgccattga gcccaggagc ttcagccaga accccccagt gctgaagagg	3180
caccagaggg agatcaccag gaccaccctg cagtctgacc aggaggagat tgactatgat	3240
gacaccatct ctgtggagat gaagaaggag gactttgaca tctacgacga ggacgagaac	3300
cagagcccca ggagcttcca gaagaagacc aggcactact tcattgctgc tgtggagagg	3360
ctgtgggact atggcatgag cagcagcccc catgtgctga ggaacagggc ccagtctggc	3420

tctgtgcccc agticaagaa ggtggtgttc caggagtcca ctgatggcag cttcaccag	3480
cccctgtaca gaggggagct gaatgagcac ctgggcctgc tggggcccta catcagggt	3540
gagggtggagg acaacatcat ggtgaccttc aggaaccagg ccagcaggcc ctacagcttc	3600
tacagcagcc tgatcagcta tgaggaggac cagaggcagg gggctgagcc caggaagaac	3660
tttgtgaagc ccaatgaaac caagacctac ttctggaagg tgcagcacca catggcccc	3720
accaaggatg agtttgactg caaggcctgg gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag	3780
gatgtgcaact ctggcctgat tggccccctg ctggtgtgcc acaccaacac cctgaaccct	3840
gcccattggca ggcagggtgac tgtgcaggag ttgcccctgt tcttcacat ctttgatgaa	3900
accaagagct ggtacttcac tgagaacatg gagagggaact gcaggggccc ctgcaacatc	3960
cagatggagg accccacctt caaggagaac tacaggttcc atgccatcaa tggctacatc	4020
atggacaccc tgcctggcct ggtgatggcc caggaccaga ggatcagggtg gtacctgctg	4080
agcatgggca gcaatgagaa catccacagc atccacttct ctggccatgt gttcactgtg	4140
aggaagaagg aggagtacaa gatggccctg tacaacctgt accctggggt gtttgagact	4200
gtggagatgc tgcccagcaa ggctggcatc tggagggtgg agtgccctgat tggggagcac	4260
ctgcatgctg gcatgagcac cctgttctctg gtgtacagca acaagtcca gacccccctg	4320
ggcatggcct ctggccacat cagggaactc cagatcactg cctctggcca gtatggccag	4380
tggggcccca agctggccag gctgcactac tctggcagca tcaatgcctg gagcaccaag	4440
gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg ctggcccca tgatcatcca tggcatcaag	4500
accagggggg ccaggcagaa gttcagcagc ctgtacatca gccagtcat catcatgtac	4560
agcctggatg gcaagaagtg gcagacctac aggggcaaca gcactggcac cctgatgggtg	4620
ttctttggca atgtggacag ctctggcatc aagcacaaca tcttcaacc ccccatcatt	4680
gccagataca tcaggctgca cccacccac tacagcatca ggagcaccct gaggatggag	4740
ctgatgggtg gtgacctgaa cagctgcagc atgcccctgg gcatggagag caaggccatc	4800
tctgatgcc agatcactgc cagcagctac ttcaccaaca tgtttgccac ctggagcccc	4860
agcaaggcca ggctgcacct gcagggcagg agcaatgcct ggaggcccca ggtcaacaac	4920
cccaaggagt ggctgcaggt ggacttccag aagacatga aggtgactgg ggtgaccacc	4980
cagggggtga agagcctgct gaccagcatg tatgtgaagg agttcctgat cagcagcagc	5040

caggatggcc accagtggac cctgtttctt cagaatggca aggtgaaggt gttccagggc 5100
aaccaggaca gcttcacccc tgtggtgaac agcctggacc ccccccgtgt gaccagatac 5160
ctgaggattc acccccagag ctgggtgcac cagattgccc tgaggatgga ggtgctgggc 5220
tgtgaggccc aggacctgta ctgacctga gctgtgcctt ctagttgcca gccatctgtt 5280
gtttgcccct ccccgtgcc ttccctgacc ctggaagggt ccaactccac tgtcctttcc 5340
taataaaatg aggaaattgc atcgcatgtt ctgagtaggt gtcattctat tctggggggt 5400
ggggtggggc aggacagcaa gggggaggat tgggaagaca atagcaggca tgctggggat 5460
gcggtgggct ctatggaccg gtgcggccgc aggaaccct agtgatggag ttggccactc 5520
cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgggcgacc aaaggctgcc cgacgcccg 5580
gctttgcccg ggcgccctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg gccaa 5635

<210> 17
<211> 6962
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 17
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggtcg ccggccctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg 120
gccaactcca tcaactagggg ttccctgcggc cgcacgcgta ggctcagagg cacacaggag 180
tttctgggct caccctgccc ccttccaacc cctcagttcc catectccag cagctgtttg 240
tgtgctgcct ctgaagtcca cactgaacaa acttcagcct actcatgtcc ctaaaatggg 300
caaacattgc aagcagcaaa cagcaaacac acagccctcc ctgcctgtg accttgagc 360
tggggcagag gtcagagacc tctctgggcc catgccacct ccaacatcca ctcgaccct 420
tggaatttcg gtggagagga gcagaggttg tcctggcgtg gtttaggtag tgtgagaggg 480
gtcgacaggc tcagaggcac acaggagttt ctgggctcac cctgccccct tccaaccct 540
cagttcccat cctccagcag ctgttttgtt gctgcctctg aagtccacac tgaacaaact 600
tcagcctact catgtcccta aaatgggcaa acattgcaag cagcaaacag caaacacaca 660
gccctccctg cctgctgacc ttggagctgg ggcagaggtc agagacctct ctgggccccat 720
gccacctcca acatccactc gaccccttgg aatttcggtg gagaggagca gaggttgtcc 780
tggcgtgggt taggtagtgt gagaggggtc gacgttaatt tttaaaaagc agtcaaaagt 840

ccaagtggcc cttggcagca tttactctct ctgtttgtct tggttaataa tctcaggagc	900
acaaacattc ctggaggcag gagaagaaat caacatcctg gacttatect ctgggcctgt	960
taatittttaa aaagcagtc aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt	1020
tgtctctgggt aataatctca ggagcacaaa cattccttga ggcaggagaa gaaatcaaca	1080
tccttggactt atcctcttggg cctaggcctg aggttgggtc aaattgaacc tcctcctgtc	1140
ctgagcagcc tggggggcag actaagcaga gggctgtgtc gaccacata aagagcctac	1200
tgtgtgtccag gcacttcacc cgaggcactt cacaagcatg cttgggaatg aaacttccaa	1260
ctcttttggga tgcaggtgaa acagttcctg gttcagagag gtgaagcggc ctgcctgagg	1320
cagcacagct cttctttaca gatgtgtctt cccacctcta cctgtcttca cggcccccca	1380
tgccagcctg acggttgtgt ctgcctcagt catgtccat ttttccatcg ggaccatcaa	1440
gaggggtgtt gtgtctaagg ctgactgggt aactttggat gagcgggtct tccgtcttga	1500
gccgttttcc tcactgttca aatgggtctt aaccactctt gatctcccag ggcggcagta	1560
agtcttcagc atcaggcatt ttgggtgtac tcagtaaag gtatgtcttg ctaccagtgg	1620
aacagccact aaggattctg cagtgtgagc agagggccag ctaagtggta ctctcccaga	1680
gactgtctga ctacgcccac cccctccacc ttggacacag gacgtgtgtg tttctgagcc	1740
aggtacaatg actcctttcg gtaagtgcag tggaaagtgt acactgccc aagcaaagcgt	1800
ccgggcagcg taggcgggag actcagatcc cagccagtgg acttagcccc tgtttgtctc	1860
tccgataact ggggtgtacct tggttaatat tcaccagcag cctccccctg tggccctctg	1920
gatccactgc ttaaatacgg acgaggacag ggccctgtct cctcagcttc aggcaccacc	1980
actgacctgg gacagtgaat cgtaagtact agcagctaca atccagctac cattctgttt	2040
ttatitttatg gttgggataa ggctggatta ttctgagtcc aagctaggcc cttttgctaa	2100
tcattgtcat acctcttacc ttctctccac agctcctggg caacgtgtgt gtctgtgtgc	2160
tggcccatca ctttggcaaa gaattgcgat cgccaccatg cagattgagc tgagcacctg	2220
cttcttctctg tgcctgttga ggttctgttt ctctgccacc aggagatact acctgggggc	2280
tgtggagctg agctgggact acatgcagtc tgacctgggg gagctgcctg tggatgccag	2340
gtccccccc agagtgccca agagcttccc ctccaacacc tctgttgtgt acaagaagac	2400
cctgtttgtg gagttcactg accacctgtt caacattgcc aagcccaggc cccctggat	2460
gggcctgtctg ggccccacca tccaggctga ggtgtatgac actgttgtga tcacctgaa	2520

gaacatggcc agccaccctg tgagcctgca tgctgtgggg gtgagctact ggaaggcctc	2580
tgagggggct gagtatgatg accagaccag ccagaggag aaggaggatg acaaggtgtt	2640
ccctgggggc agccacacct atgtgtggca ggtgctgaag gagaatggcc ccatggcctc	2700
tgacccctg tgcctgacct acagctacct gagccatgtg gacctggtga aggacctgaa	2760
ctctggcctg attggggccc tgctggtgtg cagggagggc agcctggcca aggagaagac	2820
ccagaccctg cacaagtcca tcctgctgtt tgctgtgttt gatgagggca agagctggca	2880
ctctgaaacc aagaacagcc tgatgcagga cagggatgct gcctctgcca gggcctggcc	2940
caagatgcac actgtgaatg gctatgtgaa caggagcctg cctggcctga ttggctgcca	3000
caggaagtct gtgtactggc atgtgatgg catgggcacc acccctgagg tgcacagcat	3060
cttctggag ggccacacct tcctggtcag gaaccacagg caggccagcc tggagatcag	3120
ccccatcacc ttctgactg ccagaccct gctgatggac ctgggccagt tcctgctgtt	3180
ctgccacatc agcagccacc agcatgatgg catggaggcc tatgtgaagg tggacagctg	3240
ccctgaggag cccagctga ggatgaagaa caatgaggag gctgaggact atgatgatga	3300
cctgactgac tctgagatgg atgtggtgag gtttgatgat gacaacagcc ccagcttcat	3360
ccagatcagg tctgtggcca agaagcacc caagacctgg gtgcactaca ttgctgctga	3420
ggaggaggac tgggactatg ccccccctgt gctggcccct gatgacagga gctacaagag	3480
ccagtacctg aacaatggcc ccagaggat tggcaggaag tacaagaagg tcaggttcat	3540
ggcctacact gatgaaacct tcaagaccag ggaggccatc cagcatgagt ctggcatcct	3600
gggccccctg ctgtatgggg aggtggggga caccctgctg atcatcttca agaaccaggc	3660
cagcaggccc tacaacatct acccccatgg catcactgat gtgaggcccc tgtacagcag	3720
gaggctgccc aagggggtga agcacctgaa ggacttcccc atcctgcctg gggagatctt	3780
caagtacaag tggactgtga ctgtggagga tggccccacc aagtctgacc ccaggtgcct	3840
gaccagatac tacagcagct ttgtgaacat ggagagggac ctggcctctg gcctgattgg	3900
ccccctgctg atctgctaca aggagtctgt ggaccagagg ggcaaccaga tcatgtctga	3960
caagaggaat gtgatcctgt tctctgtgtt tgatgagaac aggagctggt acctgactga	4020
gaacatccag aggttctctgc ccaaccctgc tggggtgcag ctggaggacc ctgagttcca	4080
ggccagcaac atcatgcaca gcatcaatgg ctatgtgttt gacagcctgc agctgtctgt	4140

gtgccatgcat gaggtggcct actggtacat cctgagcatt ggggccaga ctgacttccct	4200
gtctgtgttc ttctctggct acaccttcaa gcacaagatg gtgtatgagg acacctgac	4260
cctgttcccc ttctctgggg agactgtgtt catgagcatg gagaaccctg gcctgtggat	4320
tctgggctgc cacaactctg acttcaggaa caggggcatg actgccctgc tgaaagtctc	4380
cagctgtgac aagaacactg gggactacta tgaggacagc tatgaggaca tctctgccta	4440
cctgctgagc aagaacaatg ccattgagcc caggagcttc agccagaacc cccagtgct	4500
gaagaggcac cagagggaga tcaccaggac caccctgcag tctgaccagg aggagattga	4560
ctatgatgac accatctctg tggagatgaa gaaggaggac ttgacatct acgacgagga	4620
cgagaaccag agccccagga gcttccagaa gaagaccagg cactacttca ttgctgtctgt	4680
ggagaggctg tgggactatg gcatgagcag cagccccat gtgctgagga acagggccca	4740
gtctggctct gtgccccagt tcaagaaggt ggtgttccag gatttactg atggcagctt	4800
caccagccc ctgtacagag gggagctgaa tgagcacctg ggctgtctgg gccctacat	4860
cagggtgag gtggaggaca acatcatggt gaccttcagg aaccaggcca gcaggcccta	4920
cagcttctac agcagcctga tcagctatga ggaggaccag aggcaggggg ctgagcccag	4980
gaagaacttt gtgaagccca atgaaaccaa gacctacttc tggaagggtgc agcaccacat	5040
ggccccacc aaggatgagt ttgactgcaa ggcctggggc tacttctctg atgtggacct	5100
ggagaaggat gtgcactctg gcctgattgg cccctgtctg gtgtgccaca ccaacacct	5160
gaacctgcc catggcaggc aggtgactgt gcaggagttt gccctgttct tcaccatctt	5220
tgatgaaacc aagagctggt acttcactga gaacatggag aggaactgca gggccccctg	5280
caacatccag atggaggacc ccaccttcaa ggagaactac aggttccatg ccatcaatgg	5340
ctacatcatg gacacctgc ctggcctggt gatggcccag gaccagagga tcaggtggtg	5400
cctgctgagc atgggcagca atgagaacat ccacagcatc cacttctctg gccatgtgtt	5460
cactgtgagg aagaaggagg agtacaagat ggccctgtac aacctgtacc ctgggggtgtt	5520
tgagactgtg gagatgtgc ccagcaaggc tggcatctgg aggggtggagt gcctgattgg	5580
ggagcacctg catgctggca tgagcacct gtacctgtg tacagcaaca agtgccagac	5640
ccccctgggc atggcctctg gccacatcag ggacttccag atcactgcct ctggccagta	5700
tggccagtgg gcccceaagc tggccaggct gcaactactct ggcagcatca atgcctggag	5760
caccaaggag ccttcagct ggatcaaggt ggacctgctg gccccatga tcatccatgg	5820

catcaagacc cagggggcca ggcagaagtt cagcagcctg tacatcagcc agttcatcat	5880
catgtacagc ctggatggca agaagtggca gacctacagg ggcaacagca ctggcaccct	5940
gatggtgttc ttggcaatg tggacagctc tggcatcaag cacaacatct tcaaccccc	6000
catcattgcc agatacatca ggctgcaccc caccactac agcatcagga gcaccctgag	6060
gatggagctg atgggctgtg acctgaacag ctgcagcatg cccctgggca tggagagcaa	6120
ggccatctct gatgcccaga tcaactgccag cagctacttc accaacaatgt ttgccacctg	6180
gagccccagc aaggccaggc tgcacctgca gggcaggagc aatgcctgga ggccccaggt	6240
caacaacccc aaggagtggc tgcaggtgga ctccagaag accatgaagg tgactggggt	6300
gaccaccagc ggggtgaaga gcctgtctgac cagcatgtat gtgaaggagt tcctgatcag	6360
cagcagccag gatggccacc agtggaccct gttcttccag aatggcaagg tgaagggtgt	6420
ccagggaac caggacagct tcacccctgt ggtgaacagc ctggaccccc cctgtctgac	6480
cagatactg aggattcacc ccagagctg ggtgcaccag attgccctga ggatggaggt	6540
gctgggctgt gaggcccagg acctgtactg acctcgagct gtgccttcta gttgccagcc	6600
atctgttgtt tgcctctccc ccgtgccttc cttagaccctg gaaggtgcca ctcccactgt	6660
cctttcctaa taaaatgagg aaattgcac gcattgtctg agtaggtgtc attctattct	6720
ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc	6780
tggggatgcg gtgggctcta tggaccggtg cggccgcagg aaccctagt gatggagttg	6840
gccactccct ctctgcgcgc tcgtcgtctc actgaggccg ggcgaccaa ggtcgcccga	6900
cgcccggtct ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgagaga gggagtggcc	6960
aa	6962

<210> 18
 <211> 6289
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 18	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtctc ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tcaactagggg ttcttgcggc cgcacgcgta ggctcagagg cacacaggag	180
tttctgggct caccctgccc ccttccaacc cctcagttcc catcctccag cagctgtttg	240

tggtgtgcct ctgaagcca cactgaacaa acttcagcct actcatgtcc ctaaaatggg	300
caaacattgc aagcagcaaa cagcaaacac acagccctcc ctgcctgctg accttggagc	360
tggggcagag gtcagagacc tctctgggcc catgccacct ccaacatcca ctgcacccct	420
tggaatttcg gtggagagga gcagaggttg tcctggcgtg gtttaggttag tgtgagagg	480
gtcgacaggc tcagaggcac acaggagttt ctgggctcac cctgccccct tccaaccct	540
cagttcccat cctccagcag ctgttttgtg gctgcctctg aagtccacac tgaacaaact	600
tcagcctact catgtcccta aaatgggcaa acattgcaag cagcaaacag caaacacaca	660
gccctccctg cctgctgacc ttggagctgg ggcagaggtc agagacctct ctgggccccat	720
gccacctcca acatccactc gaccccttgg aatttcggtg gagaggagca gaggttgtcc	780
tggcgtgggt taggtagtgt gagaggggtc gacgttaatt tttaaaagc agtcaaaagt	840
ccaagtggcc ctggcagca ttactctct ctgtttgctc tggttataa tctcaggagc	900
acaaacattc ctggaggcag gagaagaaat caacatcctg gacttatcct ctgggcctgt	960
taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt	1020
tgctctgggt aataatctca ggagcacaaa cattcctgga ggcaggagaa gaaatcaaca	1080
tcctggactt atcctctggg cctagtcgac tggacacagg acgctgtggt ttctgagcca	1140
gggggcgact cagatcccag ccagtggact tagccctgt ttgctcctcc gataactggg	1200
gtgaccttgg ttaatatcca ccagcagcct ccccggttgc cctcttggt ccactgttta	1260
aatacggacg aggacagggc cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac	1320
agtgaatcgt aagtactagc agctacaatc cagctaccat tctgctttta ttttatgggt	1380
gggataaggc tggattattc tgagtccaag ctaggccctt ttgctaata tggtcatacc	1440
tcttatcttc ctcccacagc tcctgggcaa cgtgctggtc tgtgtgctgg cccatcactt	1500
tggcaaagaa ttgcgatcgc caccatgcag attgagctga gcacctgctt ctctctgtgc	1560
ctgctgaggt tctgcttctc tgccaccagg agatactacc tgggggctgt ggagctgagc	1620
tgggactaca tgcagtctga cctgggggag ctgcctgttg atgccagggt cccccccaga	1680
gtgccaaga gcttccccct caacacctct gtggtgtaca agaagacct gtttgtggag	1740
ttcactgacc acctgttcaa cattgccaag cccaggcccc cctggatggg cctgctgggc	1800
cccaccatcc aggctgaggt gtatgacact gtggtgatca cctgaagaa catggccagc	1860

caccctgtga gcctgcatgc tgtgggggtg agctactgga aggcctctga gggggctgag 1920
tatgatgacc agaccagcca gagggagaag gaggatgaca aggtgttccc tgggggcagc 1980
cacacctatg tgtggcaggt gctgaaggag aatggcccca tggcctctga cccctgtgc 2040
ctgacctaca gctacctgag ccatgtggac ctggtgaagg acctgaactc tggcctgatt 2100
ggggccctgc tgggtgagc ggagggcagc ctggccaagg agaagaccca gaccctgcac 2160
aagttcatcc tgcgtttgc tgtgtttgat gagggaaga gctggcactc tgaaccaag 2220
aacagcctga tgcaggacag ggatgctgcc tctgccaggg cctggcccaa gatgcacact 2280
gtgaatggct atgtgaacag gagcctgcct ggccctgatt gctgccacag gaagtctgtg 2340
tactggcatg tgattggcat gggcaccacc cctgaggtgc acagcatctt cctggagggc 2400
cacaccttc tggtcaggaa ccacaggcag gccagcctgg agatcagccc catcaccttc 2460
ctgactgccc agaccctgct gatggacctg ggccagtcc tgcgtttctg ccacatcagc 2520
agccaccagc atgatggcat ggaggcctat gtgaagggtg acagctgccc tgaggagccc 2580
cagctgagga tgaagaacaa tgaggaggct gaggactatg atgatgacct gactgactct 2640
gagatggatg tgggtgaggtt tgatgatgac aacagcccca gttcatcca gatcaggtct 2700
gtggccaaga agcaccacaa gacctgggtg cactacattg ctgctgagga ggaggactgg 2760
gactatgccc ccttggtgct ggccctgat gacaggagct acaagagcca gtacctgaac 2820
aatggccccc agaggattgg caggaagtac aagaaggta gttcatggc ctacactgat 2880
gaaaccttca agaccaggga ggccatccag catgagtctg gcatcctggg cccctgctg 2940
tatggggagg tgggggacac cctgctgac atcttcaaga accaggccag caggccctac 3000
aacatctacc ccatggcat cactgatgtg aggccctgt acagcaggag gctgccaag 3060
ggggtgaagc acctgaagga ctccccatc ctgcctgggg agatcttcaa gtacaagtgg 3120
actgtgactg tggaggatgg cccaccaag tctgaccca ggtgcctgac cagatactac 3180
agcagctttg tgaacatgga gagggacctg gcctctggcc tgattggccc cctgctgac 3240
tgctacaagg agtctgtgga ccagaggggc aaccagatca tgtctgaca gaggaatgtg 3300
atcctgttct ctgtgtttga tgagaacagg agctgggtacc tgactgagaa catccagagg 3360
ttcctgccc accctgctgg ggtgcagctg gaggaccctg agttccaggc cagcaacatc 3420
atgcacagca tcaatggcta tgtgtttgac agcctgcagc tgtctgtgtg cctgcatgag 3480
gtggcctact ggtacatcct gagcattggg gccagactg acttctgtc tgtgtttctc 3540

tctggctaca ccttcaagca caagatggtg tatgaggaca ccctgaccct gttccccc	3600
tctggggaga ctgtgttcat gagcatggag aaccctggcc tgtggattct gggctgccac	3660
aactctgact tcaggaacag gggcatgact gccctgctga aagtctccag ctgtgacaag	3720
aacactgggg actactatga ggacagctat gaggacatct ctgcctacct gctgagcaag	3780
aacaatgcca ttgagcccag gagcttcagc cagaaccccc cagtgtgaa gaggcaccag	3840
aggggagatca ccaggaccac cctgcagtct gaccaggagg agattgacta tgatgacacc	3900
atctctgttg agatgaagaa ggaggacttt gacatctacg acgaggacga gaaccagagc	3960
cccaggagct tccagaagaa gaccaggcac tacttcattg ctgctgtgga gaggctgttg	4020
gactatggca tgagcagcag ccccatgtg ctgaggaaca gggcccagtc tggctctgtg	4080
ccccagttca agaagggtgt gttccaggag ttactgatg gcagcttcac ccagcccctg	4140
tacagagggg agctgaatga gcacctgggc ctgctgggcc cctacatcag ggctgaggtg	4200
gaggacaaca tcatggtgac cttcaggaac caggccagca ggccctacag ctctacagc	4260
agcctgatca gctatgagga ggaccagagg cagggggctg agcccaggaa gaactttgtg	4320
aagcccaatg aaaccaagac ctacttctgg aaggtgcagc accacatggc ccccaccaag	4380
gatgagtttg actgcaaggc ctgggcctac ttctctgatg tggacctgga gaaggatgtg	4440
cactctggcc tgattggccc cctgctggtg tgccacacca acacctgaa ccctgccc	4500
ggcaggcagg tgactgtgca ggagtttgcc ctgttcttca ccatctttga tgaaaccaag	4560
agctggtact tctactgaga catggagagg aactgcaggg cccctgcaa catccagatg	4620
gaggaccca ccttcaagga gaactacagg ttccatgcca tcaatggcta catcatggac	4680
accctgcctg gcctggtgat ggcccaggac cagaggatca ggtggtacct gctgagcatg	4740
ggcagcaatg agaacatcca cagcatccac ttctctggcc atgtgttcac tgtgaggaag	4800
aaggaggagt acaagatggc cctgtacaac ctgtaccctg ggggtgtttga gactgtggag	4860
atgctgcca gcaaggctgg catctggagg gtggagtgcc tgattgggga gcacctgcat	4920
gctggcatga gcacctgtt cctggtgtac agcaacaagt gccagacccc cctgggcatg	4980
gcctctggcc acatcaggga cttccagatc actgcctctg gccagtatgg ccagtgggcc	5040
ccaagctgg ccaggctgca ctactctggc agcatcaatg cctggagcac caaggagccc	5100
ttcagctgga tcaagggtga cctgctggcc cccatgatca tccatggcat caagaccag	5160

ggggccaggc agaagttcag cagcctgtac atcagccagt tcatcatcat gtacagcctg 5220
gatggcaaga agtggcagac ctacaggggc aacagcactg gcaccctgat ggtgttcttt 5280
ggcaatgttg acagctcttg catcaagcac aacatcttca acccccccat cattgccaga 5340
tacatcaggc tgcacccac ccactacagc atcaggagca ccctgaggat ggagctgatg 5400
ggctgtgacc tgaacagctg cagcatgccc ctgggcatgg agagcaaggc catctctgat 5460
gcccagatca ctgccagcag ctacttcacc aacatgtttg ccacctggag ccccagcaag 5520
gccaggctgc acctgcaggg caggagcaat gcctggaggc cccagggtcaa caacccaag 5580
gagtggctgc aggtggactt ccagaagacc atgaaggtga ctggggtgac caccaggggg 5640
gtgaagagcc tgcagaccag catgtatgtg aaggagtcc tgatcagcag cagccaggat 5700
ggccaccagt ggacctgtt ctccagaat ggcaaggtga aggtgttcca gggcaaccag 5760
gacagcttca cccctgttgt gaacagcctg gaccccccc tgctgaccag atacctgagg 5820
attaccccc agagctgggt gcaccagatt gccctgagga tggaggtgct gggctgtgag 5880
gcccaggacc tgtactgacc tcgagctgtg cttctagtgt gccagccatc tgttgtttgc 5940
ccctccccg tgccttccct gacctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa 6000
aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtgggtg 6060
gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg 6120
ggctctatgg accggtgcgg ccgcaggaac ccctagtgtg ggagtggcc actccctctc 6180
tgcgcgctcg ctgcctcact gaggcgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg 6240
cccgggcggc ctcaagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa 6289

<210> 19
<211> 5430
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 19
ttggccactc cctctctgcg cgtcgtctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
gccaactcca tcaactagggg ttcttgcggc cgacgcgtg ttttcgacgt ggacttagcc 180
cctgtttgct cctccgataa ctggggtgac ctgggttaat attcaccagc agcctccccg 240
tggacttagc ccctgtttgc tctccgata actggggtga ccttggttaa tattcaccag 300

cagcctcccc acgcgaaacg tcgactggac acaggacgct gtggtttctg agccaggggg	360
cgactcagat cccagccagt ggacttagcc cctgtttgct cctccgataa ctggggtgac	420
cttgggttaat attcaccagc agcctcccc gtggccctc tggatccact gcttaaatac	480
ggacgaggac agggccctgt ctccctcagct tcaggcacca ccactgacct gggacagtga	540
atcgtaagta ctagcagcta caatccagct accattctgc ttttatttta tggttgggat	600
aaggctggat tattctgagt ccaagctagg cccttttgc aatcatgttc atacctctta	660
tcttcctccc acagctcctg ggcaacgtgc tggctgtgt gctggcccat cactttggca	720
aagaattgcg atcgccacca tgcagattga gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct	780
gaggttctgc ttctctgcca ccaggagata ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga	840
ctacatgcag tctgacctgg gggagctgcc tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc	900
caagagcttc cccttcaaca cctctgtggt gtacaagaag accctgtttg tggagtac	960
tgaccacctg ttcaacattg ccaagcccag gccccctgg atgggcctgc tgggccccac	1020
catccaggct gagggtgatg aactgtggt gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc	1080
tgtgagcctg catgctgtgg gggtagcta ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga	1140
tgaccagacc agccagaggg agaaggagga tgacaagggtg ttccctgggg gcagccacac	1200
ctatgtgtgg cagggtctga aggagaatgg ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac	1260
ctacagctac ctgagccatg tggacctggt gaaggacctg aactctggcc tgattggggc	1320
cctgctgggtg tgcagggagg gcagcctggc caaggagaag acccagaccc tgcacaagtt	1380
catcctgctg tttgctgtgt ttgatgagg caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag	1440
cctgatgcag gacagggatg ctgcctctgc cagggcctgg cccaagatgc aactgtgaa	1500
tggctatgtg aacaggagcc tgcctggcct gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg	1560
gcatgtgatt ggcatgggca ccaccctga ggtgcacagc atcttctgagg agggccacac	1620
cttcctggtc aggaaccaca ggcaggccag cctggagatc agccccatca ccttcctgac	1680
tgcccagacc ctgctgatgg acctgggcca gtccctgctg ttctgccaca tcagcagcca	1740
ccagcatgat ggcatggagg cctatgtgaa ggtggacagc tgccctgagg agccccagct	1800
gaggatgaag aacaatgagg aggctgagga ctatgatgat gacctgactg actctgagat	1860
ggatgtggtg aggtttgatg atgacaacag cccagcttc atccagatca ggtctgtggc	1920
caagaagcac cccaagacct ggggtgacta cattgctgct gaggaggagg actgggacta	1980

tgccccctg gtgctggccc ctgatgacag gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg	2040
ccccagagg attggcagga agtacaagaa ggtcaggttc atggcctaca ctgatgaaac	2100
cttcaagacc agggaggcca tccagcatga gtctggcatic ctgggcccc tgctgtatgg	2160
ggagggtgggg gacaccctgc tgatcatctt caagaaccag gccagcaggc cctacaacat	2220
ctacccccat ggcatcactg atgtgaggcc cctgtacagc aggaggctgc ccaagggggt	2280
gaagcacctg aaggacttcc ccatcctgcc tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt	2340
gactgtggag gatggcccca ccaagtctga ccccagggtgc ctgaccagat actacagcag	2400
ctttgtgaac atggagaggg acctggcctc tggcctgatt ggccccctgc tgatctgcta	2460
caaggagtct gtggaccaga ggggcaacca gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct	2520
gttctctgtg ttgatgaga acaggagctg gtacctgact gagaacatcc agaggttcct	2580
gccccaccct gctgggggtgc agctggagga cctgagttc caggccagca acatcatgca	2640
cagcatcaat ggctatgtgt ttgacagcct gcagctgtct gtgtgcctgc atgaggtggc	2700
ctactgggtac atcctgagca ttggggccca gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg	2760
ctacaccttc aagcacaaga tgggtgatga ggacaccctg accctgttcc ccttctctgg	2820
ggagactgtg ttcatgagca tggagaacct tggcctgtgg attctgggct gccacaactc	2880
tgacttcagg aacaggggca tgactgccct gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac	2940
tggggactac tatgaggaca gctatgagga catctctgcc tacctgctga gcaagaacaa	3000
tgccattgag cccaggagct tcagccagaa cccccagtgc ctgaagaggc accagaggga	3060
gatcaccagg accaccctgc agtctgacca ggaggagatt gactatgatg acaccatctc	3120
tgtggagatg aagaaggagg actttgacat ctacgacgag gacgagaacc agagccccag	3180
gagcttccag aagaagacca ggcaactact cattgctgct gtggagaggc tgtgggacta	3240
tggcatgagc agcagcccc atgtgctgag gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc	3300
gttcaagaag gtggtgttcc aggagttcac tgatggcagc ttacccagc cctgttacag	3360
aggggagctg aatgagcacc tgggcctgct gggccccctac atcagggtg aggtggagga	3420
caacatcatg gtgaccttca ggaaccaggc cagcaggccc tacagcttct acagcagcct	3480
gatcagctat gaggaggacc agaggcaggg ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc	3540
caatgaaacc aagacctact tctggaaggt gcagcaccac atggccccc ccaaggatga	3600

gtttgactgc aaggcctggg cctacttctc tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc	3660
tggcctgatt ggccccctgc tgggttgcca caccaacacc ctgaaccctg cccatggcag	3720
gcaggtgact gtgcaggagt ttgccctgtt cttcaccatc tttgatgaaa ccaagagctg	3780
gtactticact gagaacatgg agaggaactg cagggccccc tgcaacatcc agatggagga	3840
ccccaccttc aaggagaact acaggttcca tgccatcaat ggctacatca tggacaccct	3900
gcctggcctg gtgatggccc aggaccagag gatcagggtg tacctgctga gcatgggcag	3960
caatgagaac atccacagca tccacttctc tggccatgtg ttcactgtga ggaagaagga	4020
ggagtacaag atggccctgt acaacctgta ccctgggggtg tttgagactg tggagatgct	4080
gcccagcaag gctggcatct ggagggtgga gtgcctgatt ggggagcacc tgcatgctgg	4140
catgagcacc ctgttccctg tgtacagcaa caagtgccag acccccctgg gcatggcctc	4200
tggccacatc agggacttcc agatcactgc ctctggccag tatggccagt gggccccaa	4260
gctggccagg ctgcactact ctggcagcat caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag	4320
ctggatcaag gtggacctgc tggcccccat gatcatccat ggcatcaaga cccagggggc	4380
caggcagaag ttcagcagcc tgtacatcag ccagttcatc atcatgtaca gcctggatgg	4440
caagaagtgg cagacctaca ggggcaacag cactggcacc ctgatgggtg tctttggcaa	4500
tgtggacagc tctggcatca agcacaacat ctccaacccc cccatcattg ccagatacat	4560
caggctgcac cccaccact acagcatcag gagcacctg aggatggagc tgatgggctg	4620
tgacctgaac agctgcagca tggccctggg catggagagc aaggccatct ctgatgccc	4680
gatcactgcc agcagctact tcaccaacat gtttgccacc tggagcccca gcaaggccag	4740
gctgcacctg cagggcagga gcaatgcctg gagggcccag gtcaacaacc ccaaggagtg	4800
gctgcagggtg gacttccaga agaccatgaa ggtgactggg gtgaccacc agggggtgaa	4860
gagcctgctg accagcatgt atgtgaagga gttcctgac agcagcagcc aggatggcca	4920
ccagtggacc ctgttcttcc agaatggcaa ggtgaagggtg ttccagggca accaggacag	4980
cttcaccct gtggtgaaca gcctggaccc cccctgctg accagatacc tgaggattca	5040
ccccagagc tgggtgcacc agattgccct gaggatggag gtgctgggct gtgaggccca	5100
ggacctgtac tgacctcgag gcactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca	5160
ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg gggcaggaca gcaaggggga	5220
ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg gcacgtggcg	5280

gccgcaggaa cccctagtga tggagtggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgtcac	5340
tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgcg cccgggcttt gcccgggcgg cctcagttag	5400
cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa	5430

<210> 20
 <211> 5779
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 20 ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggccctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg	120
gccaactcca tctactagggg ttcttcgggc cgcacgcgtg ttttcgacgt ggacttagcc	180
cctgtttgct cctccgataa ctgggggtgac cttgggttaat attcaccagc agcctccccg	240
tggacttagc cctgttttgc tcctccgata actgggggtga ccttgggttaa tattcaccag	300
cagcctcccc acgcgaaacg tcgactggac acaggacgct gtggtttctg agccaggggg	360
cgactcagat ccagccagt ggacttagcc cctgtttgct cctccgataa ctgggggtgac	420
cttgggttaat attcaccagc agcctcccc gttgccctc tggatccact gcttaaatac	480
ggacgaggac agggccctgt ctctcagct tcaggcacca ccactgacct gggacagtga	540
atcgtaagta ctagcagcta caatccagct accattctgc ttttatttta tggttgggat	600
aaggctggat tattctgagt ccaagctagg cctttttgct aatcatgttc ataccttta	660
tcttctccc acagctcctg ggcaacgtgc tggctgtgtg gctggcccat cactttggca	720
aagaattgcg atcgccacca tgcagattga gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct	780
gaggttctgc ttctctgcca ccaggagata ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga	840
ctacatgcag tctgacctgg gggagctgcc tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc	900
caagagcttc cccttcaaca cctctgttgt gtacaagaag accctgtttg tggagtccac	960
tgaccacctg ttcaacattg ccaagcccag gccccctgg atgggcctgc tgggccccac	1020
catccaggct gaggtgtatg aactgttgt gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc	1080
tgtgagcctg catgctgtgg gggtagcta ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga	1140
tgaccagacc agccagaggg agaaggagga tgacaagggtg ttccctgggg gcagccacac	1200
ctatgtgtgg caggtgctga aggagaatgg ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac	1260

ctacagctac ctgagccatg tggacctggt gaaggacctg aactctggcc tgattggggc	1320
cctgctgggtg tgcagggagg gcagcctggc caaggagaag acccagaccc tgcacaagtt	1380
catcctgctg tttgctgtgt ttgatgaggg caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag	1440
cctgatgcag gacagggatg ctgcctctgc cagggcctgg cccaagatgc aactgtgaa	1500
tggctatgtg aacaggagcc tgcctggcct gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg	1560
gcatgtgatt ggcatgggca ccacccctga ggtgcacagc atcttctgg agggccacac	1620
cttctctggc aggaaccaca ggcaggccag cctggagatc agcccatca ccttctgac	1680
tgcccagacc ctgctgatgg acctgggcca gtctctgctg ttctgccaca tcagcagcca	1740
ccagcatgat ggcatggagg cctatgtgaa ggtggacagc tgccctgagg agccccagct	1800
gaggatgaag aacaatgagg aggctgagga ctatgatgat gacctgactg actctgagat	1860
ggatgtgggtg aggtttgatg atgacaacag cccagcttc atccagatca ggtctgtggc	1920
caagaagcac cccaagacct ggggtgacta cattgctgct gaggaggagg actgggacta	1980
tgccccctg gtgctggccc ctgatgacag gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg	2040
ccccagagg attggcagga agtacaagaa ggtcaggttc atggcctaca ctgatgaaac	2100
cttcaagacc agggaggcca tccagcatga gtctggcatc ctgggcccc tgctgtatgg	2160
ggagggtgggg gacaccctgc tgatcatctt caagaaccag gccagcaggc cctacaacat	2220
ctacccccat ggcatcactg atgtgaggcc cctgtacagc aggaggctgc ccaagggggt	2280
gaagcacctg aaggacttcc ccatcctgcc tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt	2340
gactgtggag gatggcccca ccaagtctga cccaggtgc ctgaccagat actacagcag	2400
ctttgtgaac atggagaggg acctggcctc tggcctgatt ggccccctgc tgatctgcta	2460
caaggagtct gtggaccaga ggggcaacca gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct	2520
gttctctgtg ttgatgaga acaggagctg gtacctgact gagaacatcc agaggttcct	2580
gccaaccct gctggggtgc agctggagga ccctgagttc caggccagca acatcatgca	2640
cagcatcaat ggctatgtgt ttgacagcct gcagctgtct gtgtgcctgc atgagggtggc	2700
ctactggtac atcctgagca ttggggccca gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg	2760
ctacaccttc aagcacaaga tgggtgtatga ggacaccctg accctgttcc ccttctctgg	2820
ggagactgtg ttcatgagca tggagaacct tggcctgtgg attctgggct gccacaactc	2880

tgacttcagg aacaggggca tgactgccct gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac	2940
tggggactac tatgaggaca gctatgagga catctctgcc tacctgctga gcaagaacaa	3000
tgccattgag cccaggagct tcagccagaa ccccccagtg ctgaagaggc accagaggga	3060
gatcaccagg accacccctgc agtctgacca ggaggagatt gactatgatg acaccatctc	3120
tgtggagatg aagaaggagg actttgacat ctacgacgag gacgagaacc agagccccag	3180
gagcttccag aagaagacca ggcaactact cattgctgct gtggagaggc tgtgggacta	3240
tggcatgagc agcagcccc atgtgctgag gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc	3300
gttcaagaag gtgggtgtcc aggagttcac tgatggcagc ttcaccagc ccctgtacag	3360
aggggagctg aatgagcacc tgggcctgct gggcccctac atcagggtg aggtggagga	3420
caacatcatg gtgaccttca ggaaccaggc cagcaggccc tacagcttct acagcagcct	3480
gatcagctat gaggaggacc agaggcagg ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc	3540
caatgaaacc aagacctact tctggaaggt gcagcaccac atggccccca ccaaggatga	3600
gtttgactgc aaggcctggg cctacttctc tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc	3660
tggcctgatt ggccccctgc tgggtgtgcca caccaacacc ctgaacctg cccatggcag	3720
gcagggtgact gtgcaggagt ttgccctgtt cttcaccatc ttgatgaaa ccaagagctg	3780
gtacttcact gagaacatgg agaggaaactg caggggcccc tgcaacatcc agatggagga	3840
ccccaccttc aaggagaact acagggtcca tgccatcaat ggctacatca tggacacct	3900
gcctggcctg gtgatggccc aggaccagag gatcagggtg tacctgctga gcatgggcag	3960
caatgagaac atccacagca tccacttctc tggccatgtg ttcactgtga ggaagaagga	4020
ggagtacaag atggccctgt acaacctgta ccttggggtg ttgagactg tggagatgct	4080
gccagcaag gctggcatct ggagggtgga gtgcctgatt ggggagcacc tgcattgctg	4140
catgagcacc ctgttccctgg tgtacagcaa caagtgccag acccccctgg gcatggcctc	4200
tggccacatc agggacttcc agatcaactgc ctctggccag tatggccagt gggcccccaa	4260
gctggccagg ctgcactact ctggcagcat caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag	4320
ctggatcaag gtggacctgc tggcccccat gatcatccat ggcatcaaga cccagggggc	4380
caggcagaag ttcagcagcc tgtacatcag ccagttcacc atcatgtaca gcctggatgg	4440
caagaagtgg cagacctaca ggggcaacag cactggcacc ctgatggtgt tctttggcaa	4500
tgtggacagc tctggcatca agcacaacat ctccaacccc cccatcattg ccagatacat	4560

```

caggctgcac cccacccact acagcatcag gaggcacctg aggatggagc tgatgggctg      4620
tgacctgaac agctgcagca tgcacctggg catggagagc aaggccatct ctgatgccc      4680
gatcactgcc agcagctact tcaccaacat gtttgccacc tggagcccca gcaaggccag      4740
gctgcacctg cagggcagga gcaatgcctg gaggccccag gtcaacaacc ccaaggagtg      4800
gctgcagggtg gacttccaga agaccatgaa ggtgactggg gtgaccaccc aggggggtgaa      4860
gagcctgctg accagcatgt atgtgaagga gttcctgatc agcagcagcc aggatggcca      4920
ccagtggacc ctgttcttcc agaatggcaa ggtgaagggtg ttccagggca accaggacag      4980
cttcacccct gtggtgaaca gcctggaccc cccctgctg accagatacc tgaggattca      5040
ccccagagc tgggtgcacc agattgccct gaggatggag gtgctgggct gtgaggccca      5100
ggacctgtac tgacctcgag gcactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca      5160
ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg gggcaggaca gcaaggggga      5220
ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg gcactcgaca      5280
ggttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct      5340
gtttgctctg gtttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca      5400
acatcctgga ctatcctct gggcctctcc ccacccccag gagaggctca ggttaatttt      5460
taaaaagcag tcaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct gtttgctctg      5520
gttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca acatcctgga      5580
cttatacctct gggcctctcc ccacccccag gagaggctgt cgagtggcgg ccgcaggaac      5640
ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc      5700
gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc      5760
gcagagaggg agtggccaa      5779

```

<210> 21
 <211> 5962
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 21
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg      60
cgtcgggcga ctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg      120
gccaactcca tctagggg ttcctgcggc cgcacgcgtg ttttcgaccc ctctcacact      180

```

acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggtcgagtg 240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca 300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg 360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct 420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc 480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgttggtt ctgagccagg 540
gggcgactca gatccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactggggt 600
gaccttgggt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa 660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag 720
tgaatcgtaa gtactagcag ctacaatcca gctaccattc tgcttttatt ttatggttgg 780
gataaggctg gattattctg agtccaagct aggccctttt gctaatactg ttcatacctc 840
ttatcttctt cccacagctc ctgggcaacg tgctggtctg tgtgctggcc catcactttg 900
gcaaagaatt gcgatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct tcctgtgcct 960
gctgaggttc tgctttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtgg agctgagctg 1020
ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc cccccagagt 1080
gccaagagc ttccccctca acacctctgt ggtgtacaag aagaccctgt ttgtggagtt 1140
cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc tggatgggcc tgctgggccc 1200
caccatccag gctgaggtgt atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca tggccagcca 1260
ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg gggctgagta 1320
tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttcctg ggggcagcca 1380
cacctatgtg tggcaggtgc tgaaggagaa tggccccatg gcctctgacc ccctgtgcct 1440
gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg gcctgattgg 1500
ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga ccctgcacaa 1560
gttcacctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg aaaccaagaa 1620
cagcctgatg caggacaggg atgtgcctc tgccagggcc tggcccaaga tgcacactgt 1680
gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga agtctgtgta 1740
ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgagggtgcac agcatcttcc tggagggcca 1800

caccttcctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca tcaccttcct	1860
gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagttcctg ctgttctgcc acatcagcag	1920
ccaccagcat gatggcatgg aggccatgt gaaggtggac agctgccctg aggagcccca	1980
gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga ctgactctga	2040
gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcattccaga tcaggtctgt	2100
ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg aggactggga	2160
ctatgcccc ctggctgctg cccctgatga caggagctac aagagccagt acctgaacaa	2220
tggccccag aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg ttcattggcct aactgatga	2280
aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggcc cctgctgta	2340
tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat ctcaagaac caggccagca ggccctacaa	2400
catctacccc catggcatca ctgatgtgag gccctgtac agcaggaggc tgcccaaggg	2460
ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt acaagtggac	2520
tgigactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg tgccctgacca gatactacag	2580
cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggcccc tgctgatctg	2640
ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga ggaatgtgat	2700
cctgttctct gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg actgagaaca tccagaggtt	2760
cctgccccaac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag ttcaggcca gcaacatcat	2820
gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc tgcattgaggt	2880
ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttctgtctg tgtttctctc	2940
tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc ctgacctgt tccccctctc	3000
tggggagact gtgttcatga gcatggagaa ccttggcctg tggattctgg gctgccacaa	3060
ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc cctgctgaaa gtctccagct gtgacaagaa	3120
cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct gcctacctgc tgagcaagaa	3180
caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga ggcaccagag	3240
ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg atgacacat	3300
ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga accagagccc	3360
caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta ctacattgct gctgtggaga ggctgtggga	3420
ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg gccagctctg gctctgtgcc	3480

ccagttcaag aaggtggtgt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc agccccgtga	3540
cagaggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg ctgaggtgga	3600
ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct tctacagcag	3660
cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccaggaaga actttgtgaa	3720
gccccaatgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc ccaccaagga	3780
tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga aggatgtgca	3840
ctctggcctg attggccccc tgctggtgtg ccacaccaac accctgaacc ctgccccatgg	3900
caggcaggtg actgtgcagg agtttgcctt gtcttcacc atctttgatg aaaccaagag	3960
ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccctgcaaca tccagatgga	4020
ggacccccacc ttcaaggaga actacaggtt ccatgccatc aatggctaca tcatggacac	4080
cctgccttggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtagctgc tgagcatggg	4140
cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttctactg tgaggaagaa	4200
ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga ctgtggagat	4260
gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc acctgcatgc	4320
tggcatgagc acctgtttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc tgggcatggc	4380
ctctggccac atcagggact tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc agtgggcccc	4440
caagctggcc aggctgcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca aggagccctt	4500
cagctggatc aaggttgacc tgctggcccc catgatcatc catggcatca agaccaggg	4560
ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt acagcctgga	4620
tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc acctgatgg tgttctttgg	4680
caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac cccccatca ttgccagata	4740
catcaggctg cccccaccc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg agctgatggg	4800
ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccc gggcatggag agcaaggcca tctctgatgc	4860
ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc ccagcaaggc	4920
caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggtaaca accccaagga	4980
gtggctgcag gtggacttcc agaagaccat gaaggtgact ggggtgacca cccagggggt	5040
gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca gccaggatgg	5100

ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg gcaaccagga	5160
cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccccctg ctgaccagat acctgaggat	5220
tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg gctgtgaggc	5280
ccaggacctg tactgacctc gaggcactgt cctttcctaa taaaatgagg aaattgcatc	5340
gcattgtctg agtaggtgtc attctattct ggggggtggg gtggggcagg acagcaaggg	5400
ggaggattgg gaagacaata gcaggcatgc tggggatgcg gtgggctcta tgggcactcg	5460
acaggttaat ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtggc ccttggcagc atttactctc	5520
tctgtttgct ctggttaata atctcaggag cacaaacatt cctggaggca ggagaagaaa	5580
tcaacatcct ggacttatcc tctgggcctc tccccacccc caggagaggc tcaggttaat	5640
ttttaaaaag cagtcaaaag tccaagtggc ccttggcagc atttactctc tctgtttgct	5700
ctggttaata atctcaggag cacaaacatt cctggaggca ggagaagaaa tcaacatcct	5760
ggacttatcc tctgggcctc tccccacccc caggagaggc tctcgagtgg cggccgcagg	5820
aaccctagt gatggagttg gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg	5880
ggcgaccaaa ggtcgcccgga cgcccgggct ttgcccgggc ggccctcagt agcgagcgag	5940
cgcgagaga gggagtggcc aa	5962

<210> 22
 <211> 5919
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 22	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctagggg ttcttgcggc cgcacgcgta ggctcagagg cacacaggag	180
tttctgggct caccctgccc ccttccaacc cctcagttcc cactctccag cagctgtttg	240
tgtgctgcct ctgaagtcca cactgaacaa acttcagcct actcatgtcc ctaaaatggg	300
caaacattgc aagcagcaaa cagcaaacac acagccctcc ctgcctgctg accttgagc	360
tggggcagag gtcagagacc tctctgggcc catgccacct ccaacatcca ctgacccct	420
tggaatttcg gtggagagga gcagaggttg tcttggcgtg gtttaggtag tgtgagaggg	480
gtcgacgatc ttgctaccag tggaacagcc actaaggatt ctgcagttag agcagagggc	540

cagctaagtg gtactctccc agagactgtc tgactcacgc caccctcc accctggaca	600
caggacgctg tggtttctga gccaggatca atgactcctt tggtaagtg cagtgaagc	660
gtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag	720
tggacttagc cctgtttgc tctccgata actgggggtga ccttgggttaa tattcaccag	780
cagcctcccc cgttgccct ctggatccac tgcttaata cggacgagga caggccctg	840
tctcctcagc ttccaggcacc accactgacc tgggacagtg aatcgtaagt atgcctttca	900
ctgcgagagg ttctggagag gcttctgagc tccccatggc ccaggcaggc agcaggtctg	960
gggcaggagg ggggttgttg agtgggtatc cgctgtctga ggtgcagggc agatcatcat	1020
gtgccttgac tgggggcctg gccccccat ctctgtcttg caggacaatt gccgtcttct	1080
gtctcgtggg gcctcctcct gctggcaggc ctgtgtctgc tggctcctgt ctccctggct	1140
gaggaccggc caccatgcag attgagctga gcacctgctt ctctctgtgc ctgctgaggt	1200
tctgcttctc tgccaccagg agatactacc tgggggctgt ggagctgagc tgggactaca	1260
tgcagtctga cctgggggag ctgcctgttg atgccagggt cccccaga gtgccaaga	1320
gcttccccct caacacctct gtggtgtaca agaagacct gtttgtggag ttactgacc	1380
acctgttcaa cattgccaaag cccaggcccc cctggatggg cctgctgggc cccaccatcc	1440
aggctgaggt gtatgacact gtggtgatca cctgaagaa catggccagc caccctgtga	1500
gcctgcatgc tgtgggggtg agctactgga aggcctctga gggggctgag tatgatgacc	1560
agaccagcca gagggagaag gaggatgaca aggtgttccc tgggggcagc cacacctatg	1620
tgtggcaggt gctgaaggag aatggcccca tggcctctga cccctgtgc ctgacctaca	1680
gctacctgag ccatgtggac ctggtgaagg acctgaactc tggcctgatt ggggccctgc	1740
tgggtgtcag ggagggcagc ctggccaagg agaagacca gacctgcac aagttcatcc	1800
tgctgtttgc tgtgtttgat gagggcaaga gctggcactc tgaaccaag aacagcctga	1860
tgcaggacag ggatgtctgc tctgccaggg cctggcccaa gatgcacact gtgaatggct	1920
atgtgaacag gagcctgcct ggcctgattg gctgccacag gaagtctgt tactggcatg	1980
tgattggcat gggcaccacc cctgaggtgc acagcatctt cctggagggc cacaccttcc	2040
tggtcaggaa ccacaggcag gccagcctgg agatcagccc catcaccttc ctgactgccc	2100
agaccctgct gatggacctg ggccagttcc tgcgtttctg ccacatcagc agccaccagc	2160
atgatggcat ggaggcctat gtgaagggtg acagctgccc tgaggagccc cagctgagga	2220

tgaagaacaa tgaggaggct gaggactatg atgatgacct gactgactct gagatggatg	2280
tggtgaggtt tgatgatgac aacagcccca gcttcatcca gatcaggtct gtggccaaga	2340
agcaccaccaa gacctgggtg cactacattg ctgctgagga ggaggactgg gactatgccc	2400
ccctgggtgct ggccccctgat gacaggagct acaagagcca gtacctgaac aatggccccc	2460
agaggattgg caggaagtac aagaaggta ggttcatggc ctacactgat gaaaccttca	2520
agaccagggga ggccatccag catgagictg gcatcctggg cccctgctg tatggggagg	2580
tgggggacac cctgctgac atcttcaaga accaggccag caggccctac aacatctacc	2640
cccatggcat cactgatgtg aggccccctgt acagcaggag gctgcccag ggggtgaagc	2700
acctgaagga ctccccatc ctgcctgggg agatcttcaa gtacaagtgg actgtgactg	2760
tggaggatgg cccaccaag tctgaccca ggtgcctgac cagatactac agcagctttg	2820
tgaacatgga gagggacctg gcctctggcc tgattggccc cctgctgac tgctacaagg	2880
agtctgtgga ccagaggggc aaccagatca tgtctgacaa gaggaatgtg atcctgttct	2940
ctgtgtttga tgagaacagg agctgggtacc tgactgagaa catccagagg ttctgcccc	3000
accctgctgg ggtgcagctg gaggacctg agttccaggc cagcaacatc atgcacagca	3060
tcaatggcta tgtgtttgac agcctgcagc tgtctgtgtg cctgcatgag gtggcctact	3120
ggtacatcct gagcattggg gccagactg acttccctgtc tgtgtttctt tctggctaca	3180
ccttcaagca caagatggtg tatgaggaca cctgacctt gttcccctt tctggggaga	3240
ctgtgttcat gagcatggag aacctggcc tgtggattct gggctgccac aactctgact	3300
tcaggaacag gggcatgact gccctgctga aagtctccag ctgtgacaag aacactgggg	3360
actactatga ggacagctat gaggacatct ctgcctacct gctgagcaag aacaatgcca	3420
ttgagcccag gagcttcagc cagaaccccc cagtgtgaa gaggcaccag agggagatca	3480
ccaggaccac cctgcagtct gaccaggagg agattgacta tgatgacacc atctctgtgg	3540
agatgaagaa ggaggacttt gacatctacg acgaggacga gaaccagagc cccaggagct	3600
tccagaagaa gaccaggcac tacttcattg ctgctgtgga gaggctgtgg gactatggca	3660
tgagcagcag ccccatgtg ctgaggaaca gggcccagtc tggtctgtg cccagttca	3720
agaaggtggt gttccaggag ttactgatg gcagcttcac ccagccccctg tacagagggg	3780
agctgaatga gcacctgggc ctgctgggcc cctacatcag ggctgaggtg gaggacaaca	3840

tcatggtgac cttcaggaac caggccagca ggccctacag cttctacagc agcctgatca 3900
gctatgagga ggaccagagg cagggggctg agcccaggaa gaactttgtg aagcccaatg 3960
aaaccaagac ctacttctgg aaggtgcagc accacatggc cccacccaag gatgagtttg 4020
actgcaaggc ctgggcctac ttctctgatg tggacctgga gaaggatgtg cactctggcc 4080
tgattggccc cctgctggtg tgccacacca acacctgaa ccctgcccacat ggcaggcagg 4140
tgactgtgca ggagtttgcc ctgttcttca ccatctttga tgaaccaag agctggtact 4200
tactgagaa catggagagg aactgcaggg cccctgcaa catccagatg gaggaccca 4260
ccttcaagga gaactacagg ttccatgcca tcaatggcta catcatggac accctgcctg 4320
gccctggtgat ggcccaggac cagaggatca ggtggtacct gctgagcatg ggcagcaatg 4380
agaacatcca cagcatccac ttctctggcc atgtgttcac tgtgaggaag aaggaggagt 4440
acaagatggc cctgtacaac ctgtaccctg ggggtgttga gactgtggag atgctgcca 4500
gcaaggctgg catctggagg gtggagtgcc tgattgggga gcacctgcat gctggcatga 4560
gcacctgtt cctggtgtac agcaacaagt gccagacccc cctgggcatg gcctctggcc 4620
acatcaggga cttccagatc actgcctctg gccagtatgg ccagtgggccc cccaagctgg 4680
ccaggctgca ctactctggc agcatcaatg cctggagcac caaggagccc ttcagctgga 4740
tcaaggtgga cctgctggcc cccatgatca tccatggcat caagaccag ggggccaggc 4800
agaagttcag cagcctgtac atcagccagt tcatcatcat gtacagcctg gatggcaaga 4860
agtggcagac ctacaggggc aacagcactg gcacctgat ggtgttcttt ggcaatgtgg 4920
acagctctgg catcaagcac aacatcttca acccccccat cattgccaga tacatcaggc 4980
tgacccccac cactacagc atcaggagca cctgaggat ggagctgatg ggctgtgacc 5040
tgaacagctg cagcatgccc ctgggcatgg agagcaaggc catctctgat gccagatca 5100
ctgccagcag ctacttcacc aacatgtttg ccacctggag ccccagcaag gccaggctgc 5160
acctgcaggg caggagcaat gcctggaggc ccaggtcaa caacccaag gagtggctgc 5220
aggtggactt ccagaagacc atgaagggtga ctggggtgac caccagggg gtgaagagcc 5280
tgctgaccag catgtatgtg aaggagtcc tgatcagcag cagccaggat ggccaccagt 5340
ggacctgtt cttccagaat ggcaagggtga aggtgttcca gggcaaccag gacagcttca 5400
cccctgtggt gaacagcctg gacccccccc tctgaccag atacctgagg attaccccc 5460
agagctgggt gcaccagatt gccctgagga tggaggtgct gggctgtgag gcccaggacc 5520

tgtactgagc tgcagctgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg	5580
tgccttccctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa	5640
ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg ggggtggggtg gggcaggaca	5700
gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg	5760
accggtgcgg ccgcaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg	5820
ctcgcctact gaggccgggc gaccaaaggt cgcgcgacgc ccgggctttg cccgggcggc	5880
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa	5919

<210> 23
 <211> 5306
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 23	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg	120
gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttaaactg cgaccctaaa	180
atgggcaaac attgcaagca gcaaacagca aactgacctt ggagctgggg cagaggtcag	240
agacctctct gggcactcga ccccttggaa ttctgggtgga gaggagcaga ggtacacagc	300
cctccctgcc tgcccatgc caccctcaac atctgtcctg gcgtgggtta ggtagtgtga	360
gaggggaatg actcctttcg gtaagtgcag tggaagctgt aactgcccc ggcaaagcgt	420
ccgggcagcg taggcgggcg actcagatcc cagccagtgg acttagcccc tgtttgtccc	480
tccgataact ggggtgacct tggttaatat tcaccagcag cctccccctg tgccctctg	540
gatccactgc ttaaatacgg acgaggacag ggccctgtct cctcagcttc aggcaccacc	600
actgacctgg gacagtgaat cgcgatcgca ctgcttaaat acggacgagg acagggccct	660
gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt gaatcgcgat cgccaccatg	720
cagattgagc tgagcacctg cttcttctctg tgcttctga ggttctgctt ctctgccacc	780
aggagatact acctgggggc tgtggagctg agctgggact acatgcagtc tgacctgggg	840
gagctgcctg tggatgccag gttccccccc agagtgccca agagcttccc ctccaacacc	900
tctgtggtgt acaagaagac cctgtttgtg gagttcactg accacctgtt caacattgcc	960
aagcccaggc ccccttggat gggcctgctg ggccccacca tccaggctga ggtgtatgac	1020

actgtggtga tcacccigaa gaacatggcc agccaccctg tgagcctgca tgctgtgggg	1080
gtgagctact ggaaggcctc tgagggggct gagtatgatg accagaccag ccagaggag	1140
aaggaggatg acaagggtgtt ccctgggggc agccacacct atgtgtggca ggtgtgaag	1200
gagaatggcc ccatggcctc tgacccctg tgccctgacct acagctacct gagccatgtg	1260
gacctggtga aggacctgaa ctctggcctg attggggccc tgctggtgtg caggaggaggc	1320
agcctggcca aggagaagac ccagaccctg cacaagtcca tctgtgtgtt tgctgtgttt	1380
gatgagggca agagctggca ctctgaaacc aagaacagcc tgatgcagga cagggatgt	1440
gcctctgcca gggcctggcc caagatgcac actgtgaatg gctatgtgaa caggagcctg	1500
cctggcctga ttggctgcca caggaagtct gtgtactggc atgtgattgg catgggcacc	1560
accctgagg tgcacagcat ctctctggag ggccacacct tctgggtcag gaaccacagg	1620
caggccagcc tggagatcag ccccatcacc ttctgactg cccagaccct gctgatggac	1680
ctgggccagt tctgtgtgtt ctgccacatc agcagccacc agcatgatgg catggaggcc	1740
tatgtgaagg tggacagctg ccctgaggag cccagctga ggatgaagaa caatgaggag	1800
gctgaggact atgatgatga cctgactgac tctgagatgg atgtggtgag gtttgatgat	1860
gacaacagcc ccagcttcat ccagatcagg tctgtggcca agaagcacc caagacctgg	1920
gtgcactaca ttgctgtctga ggaggaggac tgggactatg ccccccctgt gctggcccc	1980
gatgacagga gctacaagag ccagtacctg aacaatggcc cccagaggat tggcaggaag	2040
tacaagaagg tcaggttcat ggcctacact gatgaaacct tcaagaccag ggaggccatc	2100
cagcatgagt ctggcatcct gggccccctg ctgtatgggg aggtggggga caccctgtg	2160
atcatcttca agaaccaggc cagcaggccc tacaacatct acccccatgg catcactgat	2220
gtgaggcccc tgtacagcag gaggctgccc aaggggtga agcacctgaa ggacttcccc	2280
atcctgcctg gggagatctt caagtacaag tggactgtga ctgtggagga tggccccacc	2340
aagtctgacc ccaggctgct gaccagatac tacagcagct ttgtgaacat ggagaggag	2400
ctggcctctg gcctgattgg cccctgtctg atctgtctaca aggagtctgt ggaccagagg	2460
ggcaaccaga tcatgtctga caagaggaat gtgatcctgt tctctgtgtt tgatgagaac	2520
aggagctggt acctgactga gaacatccag aggttctgc ccaaccctgc tggggtgcag	2580
ctggaggacc ctgagttcca ggccagcaac atcatgcaca gcatcaatgg ctatgtgttt	2640

gacagcctgc agctgtctgt gtgcctgcat gaggtggcct actggtacat cctgagcatt	2700
ggggcccaga ctgacttcct gtctgtgttc ttctctggct acaccttcaa gcacaagatg	2760
gtgtatgagg acaccctgac cctgttcccc ttctctgggg agactgtgtt catgagcatg	2820
gagaaccctg gcctgtggat tctgggctgc cacaactctg acttcaggaa caggggcatg	2880
actgccctgc tgaaagtctc cagctgtgac aagaacactg gggactacta tgaggacagc	2940
tatgaggaca ttctctgcta cctgctgagc aagaacaatg ccattgagcc caggagcttc	3000
agccagaacc cccagtgct gaagaggcac cagagggaga tcaccaggac caccctgcag	3060
tctgaccagg aggagattga ctatgatgac accatctctg tggagatgaa gaaggaggac	3120
tttgacatct acgacgagga cgagaaccag agccccagga gcttccagaa gaagaccagg	3180
cactacttca ttgctgtctgt ggagaggctg tgggactatg gcatgagcag cagcccccat	3240
gtgctgagga acagggccca gtctggctct gtgcccagct tcaagaaggt ggtgttccag	3300
gagttcactg atggcagctt caccagccc ctgtacagag gggagctgaa tgagcacctg	3360
ggcctgtctgg gcccctacat cagggtgag gtggaggaca acatcatggt gaccttcagg	3420
aaccaggcca gcaggcccta cagcttctac agcagcctga tcagctatga ggaggaccag	3480
aggcaggggg ctgagcccag gaagaacttt gtgaagcca atgaaaccaa gacctacttc	3540
tggaaggtgc agcaccacat ggccccacc aaggatgagt ttgactgcaa ggcctgggcc	3600
tacttctctg atgtggacct ggagaaggat gtgcactctg gcctgattgg cccctgctg	3660
gtgtgccaca ccaacaccct gaaccctgcc catggcaggc aggtgactgt gcaggagttt	3720
gccctgttct tcaccatctt tgatgaaacc aagagctggt acttcactga gaacatggag	3780
aggaaactgca gggccccctg caacatccag atggaggacc ccaccttcaa ggagaactac	3840
aggttccatg ccatcaatgg ctacatcatg gacaccctgc ctggcctggt gatggcccag	3900
gaccagagga tcaggtggta cctgctgagc atgggcagca atgagaacat ccacagcatc	3960
cacttctctg gccatgtgtt cactgtgagg aagaaggagg agtacaagat ggccctgtac	4020
aacctgtacc ctggggtgtt tgagactgtg gagatgtctc ccagcaaggc tggcatctgg	4080
agggtggagt gcctgattgg ggagcacctg catgctggca tgagcacctt gticctgggtg	4140
tacagcaaca agtgccagac cccctgggc atggcctctg gccacatcag ggacttccag	4200
atcactgcct ctggccagta tggccagtgg gcccacaagc tggccaggct gcactactct	4260
ggcagcatca atgcctggag caccaaggag cccctcagct ggatcaaggt ggacctgctg	4320

```

gccccatga tcatccatgg catcaagacc cagggggcca ggcagaagtt cagcagcctg      4380
tacatcagcc agttcatcat catgtacagc ctggatggca agaagtggca gacctacagg      4440
ggcaacagca ctggcaccct gatggtgttc tttggcaatg tggacagctc tggcatcaag      4500
cacaacatct tcaaccccc catcattgcc agatacatca ggctgcaccc caccactac      4560
agcatcagga gcaccctgag gatggagctg atgggctgtg acctgaacag ctgcagcatg      4620
cccctgggca tggagagcaa ggccatctct gatgcccaga tcaactgccag cagctacttc      4680
accaacatgt ttgccacctg gagccccagc aaggccaggc tgcacctgca gggcaggagc      4740
aatgcctgga ggccccaggt caacaacccc aaggagtggc tgcaggtgga cttccagaag      4800
accatgaagg tgactggggt gaccaccagc ggggtgaaga gcctgctgac cagcatgtat      4860
gtgaaggagt tctgatcag cagcagccag gatggccacc agtggaccct gttcttccag      4920
aatggcaagg tgaagggtgt ccagggcaac caggacagct tcaccctgt ggtgaacagc      4980
ctggaccccc cctgctgac cagatacctg aggattcacc ccagagctg ggtgcaccag      5040
attgccctga ggatggaggt gctgggctgt gaggcccagg acctgtactg acctcgagga      5100
ataaaggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggttt tttgtgtcac gtggcggccg      5160
caggaacccc tagtgatgga gttggccact cctctctgc gcgtcgtc gctcactgag      5220
gccgggcgac caaaggctgc ccgacgccc ggctttgcc gggcggcctc agtgagcgag      5280
cgagcgcgca gagagggagt ggccaa      5306

```

<210> 24
 <211> 5461
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 24
ttggccactc cctctctgcg cgtcgtcgtc ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg      60
cgtcgggcga cttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg      120
gccaactcca tcaactagggg ttcttgcggc cgcacgctg ttttcgactt tatttgccac      180
aaaaacccta tcagatgggc gtctttatca tttccattgt acagatgggg aaacaggctt      240
cggggtcggg gcatagccac ttactgacga ctccccaccc agcaagtggg ttgtaaccgg      300
gacctctca cactacctaa accacgccag gacaacctct gtcctctcc accgaaattc      360
caaggggtcg agtgatgtt ggaggtggca tgggccaga gaggtctctg acctctgcc      420

```

cagctccaag gtcagcaggc agggagggct gtgtgtttgc tgtttgctgc ttgcaatgtt	480
tgcccatttt agggacatga gtaggctgaa gtttgttcag tgtggacttc agaggcagca	540
cacaaacagc tgctggagga tgggaactga ggggttggaa gggggcaggg tgagcccaga	600
aactcctgtg tgccctcag cctgcagacg cgaaacgtcg actggacaca ggacgctgtg	660
gtttctgagc cagggggcga ctcagatccc agccagtgga cttagcccct gtttgctcct	720
ccgataactg gggtagacctt ggttaatat caccagcagc ctccccgtt gcccctctgg	780
atccactgct taaatacga cgaggacagg gccctgtctc ctacgcttca ggcaccacca	840
ctgacctggg acagtgaatc gcgatcgcca ccatgcagat tgagctgagc acctgcttct	900
tccgtgacct gctgaggttc tgtttctctg ccaccaggag atactacctg ggggctgtgg	960
agctgagctg ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc	1020
ccccagagt gccaagagc ttcccttca acacctctgt ggtgtacaag aagacctgt	1080
ttgtggagtt cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc tggatggggc	1140
tgctggggcc caccatccag gctgaggtgt atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca	1200
tggccagcca ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg	1260
gggctgagta tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag gtgttccctg	1320
ggggcagcca cacctatgtg tggcaggtgc tgaaggagaa tggcccatg gcctctgacc	1380
ccctgtgcct gacctacagc tacctgagcc atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg	1440
gcctgattgg ggccctgctg gtgtgcaggg agggcagcct ggccaaggag aagaccaga	1500
ccctgcacaa gtcatcctg ctgtttgctg tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg	1560
aaaccaagaa cagcctgatg caggacaggg atgctgcctc tgccagggcc tggcccaaga	1620
tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga	1680
agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgaggtgcac agcatcttcc	1740
tggagggcca caccttcctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag atcagcccca	1800
tcaccttcct gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagttcctg ctgttctgcc	1860
acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaagggtggac agctgccctg	1920
aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat gatgacctga	1980
ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc ttcatccaga	2040

tcaggtctgt ggccaagaag caccccaaga cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg	2100
aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac aagagccagt	2160
acctgaacaa tggccccag aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg ttcattggcct	2220
acactgatga aaccttcaag accagggagg ccatccagca tgagtctggc atcctgggcc	2280
ccctgctgta tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat ctccaagaac caggccagca	2340
ggccctacaa catctacccc catggcatca ctgatgtgag gcccctgtac agcaggaggc	2400
tgcccaaggg ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag atcttcaagt	2460
acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgaccccagg tgcctgacca	2520
gatactacag cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg attggccccc	2580
tgctgatctg ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg tctgacaaga	2640
ggaatgtgat cctgtttctt gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg actgagaaca	2700
tccagaggtt cctgccccaac cctgctgggg tgcagctgga ggacctgag ttccaggcca	2760
gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc	2820
tgcatgaggt ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac ttctgtctg	2880
tgttcttctc tggctacacc ttcaagcaca agatgggtga tgaggacacc ctgacctgt	2940
tcccccttctc tggggagact gtgttcatga gcattggagaa ccctggcctg tggattctgg	3000
gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg gcattgactgc cctgctgaaa gtctccagct	3060
gtgacaagaa cactggggac tactatgagg acagctatga ggacatctct gcctacctgc	3120
tgagcaagaa caatgccatt gagcccagga gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga	3180
ggcaccagag ggagatcacc aggaccaccc tgcagtctga ccaggaggag attgactatg	3240
atgacaccat ctctgtggag atgaagaagg aggactttga catctacgac gaggacgaga	3300
accagagccc caggagcttc cagaagaaga ccaggcacta ctcatgtgct gctgtggaga	3360
ggctgtggga ctatggcatg agcagcagcc cccatgtgct gaggaacagg gcccagtctg	3420
gctctgtgcc ccagttcaag aagggtggtgt tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc	3480
agcccctgta cagaggggag ctgaatgagc acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg	3540
ctgaggtgga ggacaacatc atggtgacct tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct	3600
tctacagcag cctgatcagc tatgaggagg accagaggca gggggctgag cccaggaaga	3660
actttgtgaa gcccaatgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc	3720

ccaccaagga tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga 3780
aggatgtgca ctctggcctg attggccccc tgctggtgtg ccacaccaac accctgaacc 3840
ctgcccattgg caggcagggtg actgtgcagg agtttgccct gttcttcacc atctttgatg 3900
aaaccaagag ctggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcagggcc ccttgcaaca 3960
tccagatgga ggaccccacc ttcaaggaga actacagggt ccatgccatc aatggctaca 4020
tcatggacac cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tggtagctgc 4080
tgagcatggg cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttactg 4140
tgaggaagaa ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga 4200
ctgtggagat gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc 4260
acctgcatgc tggcatgagc accctgttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc 4320
tgggcatggc ctctggccac atcagggtact tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc 4380
agtgggcccc caagctggcc aggctgcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca 4440
aggagccctt cagctggatc aagggtggacc tgctggcccc catgatcacc catggcatca 4500
agaccaggg gccaggcag aagttcagca gccgtgacat cagccagttc atcatcatgt 4560
acagcctgga tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc accctgatgg 4620
tgttctttgg caatgtggac agctctggca tcaagcaca catcttcaac cccccatca 4680
ttgccagata catcaggctg caccaccacc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg 4740
agctgatggg ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccct gggcatggag agcaaggcca 4800
tctctgatgc ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc 4860
ccagcaaggc caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggtaaca 4920
acccaagga gtggctgcag gtggacttcc agaagacat gaagggtgact ggggtgacca 4980
cccaggggggt gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagtccctg atcagcagca 5040
gccaggatgg ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggatgaag gtgttcagg 5100
gcaaccagga cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccccctg ctgaccagat 5160
acctgaggat tcacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg 5220
gctgtgaggc ccaggacctg tactgacctc gaggaataaa ggaaatttat ttctattgca 5280
atagtgtgtt ggttttttgt gtcacgtggc ggccgcagga acccctagt atggagtgg 5340

ccactccctc tctgcgcgt cgctcgctca ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccagc 5400
gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga gcgagcgagc gcgagagag ggagtggcca 5460
a 5461

<210> 25
<211> 5327
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 25
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
gccaactcca tctactagggg ttcttgccgc cgcacgcgtg ttttcgacct ctctcacact 180
acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggctcgagtg 240
gatgttgag gtggcatggg ccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca 300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg 360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct 420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag ccagaaact cctgtgtgcc 480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg 540
gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactggggt 600
gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa 660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag 720
tgaatcgca tgcaccat gcagattgag ctgagcact gcttcttct gtgcctgctg 780
aggttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct gagctgggac 840
tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccc cagagtgcc 900
aagagcttcc cctcaacac ctctgtggtg tacaagaaga ccctgtttgt ggagttcact 960
gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg ccccccctgga tgggctgct gggccccacc 1020
atccaggctg aggtgtatga cactgtggtg atcaccctga agaactggc cagccacct 1080
gtgagcctgc atgctgtggg ggtgagctac tggaaggcct ctgagggggc tgagtatgat 1140
gaccagacca gccagaggga gaaggaggat gacaaggtgt tccctggggg cagccacacc 1200
tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct gtgcctgacc 1260

tacagctacc tgagccatgt ggacctggtg aaggacctga actctggcct gattggggcc	1320
ctgctggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct gcacaagtgc	1380
atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac caagaacagc	1440
ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca cactgtgaat	1500
ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc tgtgtactgg	1560
catgtgattg gcatggggcac caccctgag gtgcacagca tcttcttgga gggccacacc	1620
ttcctgggtca ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gcccacacac ctctctgact	1680
gcccagaccc tgctgatgga cctggggccag ttctgctgt tctgccacat cagcagccac	1740
cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga gcccagctg	1800
aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga ctctgagatg	1860
gatgtggtga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag gtctgtggcc	1920
aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga ctgggactat	1980
gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct gaacaatggc	2040
ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac tgatgaaacc	2100
ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct gctgtatggg	2160
gagggtggggg acaccctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc ctacaacatc	2220
tacccccatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc caagggggtg	2280
aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa gtggactgtg	2340
actgtggagg atggccccac caagtctgac cccagggtgcc tgaccagata ctacagcagc	2400
tttgtgaaca tggagagggg cctggcctct ggcttgattg gccccctgct gatctgtac	2460
aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa tgtgatcctg	2520
ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca gaggttctg	2580
cccaaccctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa catcatgcac	2640
agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca tgagggtggc	2700
tactggtaca tctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt ctctctggc	2760
tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacacctga cctgttccc ctctctggg	2820
gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggctgttgga ttctgggctg ccacaactct	2880
gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga caagaacact	2940

ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag caagaacaat	3000
gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca ccagagggag	3060
atcaccagga ccacctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga caccatctct	3120
gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca gagccccagg	3180
agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct gtgggactat	3240
ggcatgagca gcagccccca tgtgctgagg aacagggccc agtctggctc tgtgccccag	3300
ttcaagaagg tgggtgtcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc cctgtacaga	3360
ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggccccata tcagggtga ggtggaggac	3420
aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta cagcagcctg	3480
atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt tgtgaagccc	3540
aatgaaacca agacctactt ctggaagggt cagcaccaca tggccccac caaggatgag	3600
tttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga tgtgcactct	3660
ggcctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacacce tgaacctgc ccatggcagg	3720
caggtgactg tgcaggagtt tgccctgttc ttcaccatct ttgatgaaac caagagctgg	3780
tacttcactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca gatggaggac	3840
cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat ggacacctg	3900
cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt acctgctgag catgggcagc	3960
aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag gaagaaggag	4020
gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt ggagatgctg	4080
cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgcctgattg gggagcacct gcatgctggc	4140
atgagcacc tgttcctggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg catggcctct	4200
ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg ggcccccaag	4260
ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga gcccttcagc	4320
tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac ccaggggggc	4380
aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag cctggatggc	4440
aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcacc tgatgggtgt ctttggcaat	4500
gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc cagatacatc	4560

aggctgcacc ccacccacta cagcatcagg agcaccctga ggatggagct gatgggctgt	4620
gacctgaaca gctgcagcat gcccctgggc atggagagca aggccatctc tgatgcccag	4680
atcactgcca gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag caaggccagg	4740
ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg agggcccagg tcaacaaccc caaggagtgg	4800
ctgcagggtgg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccacca gggggtgaag	4860
agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttcctgatca gcagcagcca ggatggccac	4920
cagtggaccc tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtgt tccagggcaa ccaggacagc	4980
ttcacccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct gaggattcac	5040
ccccagagct ggggtgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg tgaggcccag	5100
gacctgtact gacctcgagg aataaaggaa atttattttc attgcaatag tgtgttggtt	5160
ttttgtgtca cgtggcggcc gcaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg	5220
cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggctg cccgacgccc gggctttgcc	5280
cgggcggcct cagtgcgcga gcgagcgcg agagaggagc tggccaa	5327

<210> 26
 <211> 5309
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 26	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctactagggg ttcctgcggc cgcacgcgtc tgcaggctca gaggcacaca	180
ggagtttctg ggctcacctt gcccccttcc aacccctcag ttcctatcct ccagcagctg	240
tttgtgtgct gcctctgaag tccacactga acaaacttca gcctactcat gtccctaaaa	300
tgggcaaaca ttgcaagcag caaacagcaa acacacagcc ctccctgcct gctgacctg	360
gagctggggc agaggtcaga gacctctctg ggcccatgcc acctccaaca tccactcgac	420
cccttggaat ttcggtggag aggagcagag gttgtcctgg cgtggtttag gtagtgtgag	480
aggggtcgac tggacacagg acgctgtggt ttctgagcca gggggcgact cagatcccag	540
ccagtggact tagccccgtg ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaatatcca	600
ccagcagcct cccccgttgc cctctggat ccaactgctta aatacggacg aggacagggc	660

cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac agtgaatcgc gatcgccacc	720
atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc	780
accaggagat actacctggg ggctgtggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg	840
ggggagctgc ctgtggatgc caggttcccc cccagagtgc ccaagagctt ccccttcaac	900
acctctgtgg tgtacaagaa gacctgttt gtggagttca ctgaccacct gttcaacatt	960
gccaagccca ggccccctg gatgggcctg ctgggccccca ccatccaggc tgagggtgtat	1020
gacactgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ctgtgagcct gcatgctgtg	1080
ggggtgagct actggaaggc ctctgagggg gctgagtatg atgaccagac cagccagagg	1140
gagaaggagg atgacaaggt gttccctggg ggcagccaca cctatgtgtg gcagggtgtg	1200
aaggagaatg gccccatggc ctctgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccat	1260
gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgattgggg cctgtctggt gtgcaggag	1320
ggcagcctgg ccaaggagaa gaccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gtttgcctgtg	1380
tttgatgagg gcaagagctg gcactctgaa accaagaaca gcctgatgca ggacagggat	1440
gctgcctctg ccagggcctg gcccagatg cacactgtga atggctatgt gaacaggagc	1500
ctgcctggcc tgattggctg ccacaggaag tctgtgtact ggcatgtgat tggcatgggc	1560
accacccctg aggtgcacag catcttcctg gagggccaca ccttcctggt caggaaccac	1620
aggcaggcca gcctggagat cagccccatc accttcctga ctgcccagac cctgctgatg	1680
gacctgggcc agttcctgct gttctgccac atcagcagcc accagcatga tggcatggag	1740
gcctatgtga aggtggacag ctgccctgag gagccccagc tgaggatgaa gaacaatgag	1800
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggt gaggtttgat	1860
gatgacaaca gccccagctt catccagatc aggtctgtgg ccaagaagca cccaagacc	1920
tgggtgcact acattgctgc tgaggaggag gactgggact atgccccctt ggtgctggcc	1980
cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaatg gccccagag gattggcagg	2040
aagtacaaga aggtcagggt catggcctac actgatgaaa cttcaagac caggagggcc	2100
atccagcatg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtatg gggaggtggg ggacacctg	2160
ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg ccctacaaca tctaccccca tggcatcact	2220
gatgtgaggc ccctgtacag caggaggctg cccaaggggg tgaagcacct gaaggacttc	2280
cccatcctgc ctggggagat cttcaagtac aagtggactg tgactgtgga ggatggcccc	2340

accaagtctg accccagggtg cctgaccaga tactacagca gctttgtgaa catggagagg	2400
gacctggcct ctggcctgat tggccccctg ctgatctgct acaaggagtc tgtggaccag	2460
aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgatcc tgttctctgt gtttgatgag	2520
aacaggagct ggtacctgac tgagaacatc cagaggttcc tgcccaaccc tgctggggtg	2580
cagctggagg accctgagtt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtg	2640
tttgacagcc tgcagctgtc tgtgtgcctg catgaggtgg cctactggta catcctgagc	2700
attggggccc agactgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacctt caagcacaag	2760
atgggtgtatg aggacaccct gacctgttc cccttctctg gggagactgt gttcatgagc	2820
atggagaacc ctggcctgtg gattctgggc tgccacaact ctgacttcag gaacaggggc	2880
atgactgccc tgctgaaagt ctccagctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2940
agctatgagg acatctctgc ctacctgtg agcaagaaca atgccattga gcccaggagc	3000
ttcagccaga accccccagt gctgaagagg caccagaggg agatcaccag gaccaccctg	3060
cagtctgacc aggaggagat tgactatgat gacaccatct ctgtggagat gaagaaggag	3120
gactttgaca tctacgacga ggacgagaac cagagcccca ggagcttcca gaagaagacc	3180
aggcactact tcattgctgc tgtggagagg ctgtgggact atggcatgag cagcagcccc	3240
catgtgctga ggaacagggc ccagtctggc tctgtgcccc agttcaagaa ggtggtgttc	3300
caggagtcca ctgatggcag cttcaccag ccctgttaca gaggggagct gaatgagcac	3360
ctgggcctgc tgggcccccta catcagggtg gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc	3420
aggaaccagg ccagcaggcc ctacagcttc tacagcagcc tgatcagcta tgaggaggac	3480
cagaggcagg gggctgagcc caggaagaac tttgtgaagc ccaatgaaac caagacctac	3540
ttctggaagg tgcagcacca catggcccc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg	3600
gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag gatgtgact ctggcctgat tggccccctg	3660
ctggtgtgcc acaccaacac cctgaaccct gcccatggca ggcaggtgac tgtgcaggag	3720
tttgcctgt tcttcacat ctttgatgaa accaagagct ggtacttcac tgagaacatg	3780
gagaggaact gcagggcccc ctgcaacatc cagatggagg accccacctt caaggagaac	3840
tacaggttcc atgccatcaa tggctacatc atggacaccc tgccctggcct ggtgatggcc	3900
caggaccaga ggatcaggtg gtacctgtg agcatgggca gcaatgagaa catccacagc	3960

atccacttct ctggccatgt gttcactgtg aggaagaagg aggagtacaa gatggccctg 4020
 tacaacctgt accctggggt gtttgagact gtggagatgc tgcccagcaa ggctggcatc 4080
 tggagggtgg agtgcctgat tggggagcac ctgcatgctg gcatgagcac cctgttcttg 4140
 gtgtacagca acaagtgcc aacccccctg ggcatggcct ctggccacat cagggaactt 4200
 cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggccccca agctggccag gctgcaactac 4260
 tctggcagca tcaatgcctg gagcaccaag gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg 4320
 ctggccccca tgatcatcca tggcatcaag acccaggggg ccaggcagaa gttcagcagc 4380
 ctgtacatca gccagtcat catcatgtac agcctggatg gcaagaagtg gcagacctac 4440
 aggggcaaca gcactggcac cctgatgggt tcttttggca atgtggacag ctctggcatc 4500
 aagcacaaca tcttcaacct ccccatcatt gccagataca tcaggctgca cccacccac 4560
 tacagcatca ggagcacctt gaggatggag ctgatgggct gtgacctgaa cagctgcagc 4620
 atgccccctg gcatggagag caaggccatc tctgatgcc agatcactgc cagcagctac 4680
 ttcaccaaca tgtttggcac ctggagcccc agcaaggcca ggctgcacct gcagggcagg 4740
 agcaatgcct ggaggcccc ggtcaacaac cccaaggagt ggctgcaggt ggacttccag 4800
 aagaccatga aggtgactgg ggtgaccacc cagggggtga agagcctgct gaccagcatg 4860
 tatgtgaagg agttcctgat cagcagcagc caggatggcc accagtggac cctgttcttc 4920
 cagaatggca aggtgaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc tgttgtgaac 4980
 agcctggacc cccccctgct gaccagatac ctgaggattc acccccagag ctgggtgcac 5040
 cagattgccc tgaggatgga ggtgctgggc tgtgaggccc aggacctgta ctgacctga 5100
 ggaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttg ttttttgtgt cacgtggcgg 5160
 ccgcaggaac cctagtgat ggagtggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact 5220
 gaggccgggc gaccaaaggt cgcgcgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc 5280
 gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa 5309

<210> 27
 <211> 5532
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 27
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

cgtcgggcca cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tcttagggg ttctgcggc cgcacgcgtg tttcgaccc ctctcacact	180
acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggtcgagt	240
gatgttggag gtggcatggg ccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca	300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttagg	360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct	420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag ccagaaact cctgtgtgcc	480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg	540
gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactggggt	600
gaccttgggt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa	660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag	720
tgaatcgtaa gtatgccttt cactgcgaga ggttctggag aggttctga gctccccatg	780
gcccaggcag gcagcaggtc tggggcagga ggggggttgt ggagtgcctt gactcggggc	840
ctggcccccc catctctgtc ttgcaggaca attgccgtct tctgtctcgt ggggcatect	900
cctgctggca ggctgtgtt gcctgggtccc tgcgatgcc accatgcaga ttgagctgag	960
cacctgcttc ttctgtgcc tgctgaggtt ctgcttctct gccaccagga gatactacct	1020
gggggctgtg gagctgagct gggactacat gcagtctgac ctgggggagc tgctgtgga	1080
tgccagggtc cccccagag tgcccaagag ctcccccttc aacacctctg tggtgtacaa	1140
gaagaccctg tttgtggagt tctactacca cctgttcaac attgccaagc ccaggcccc	1200
ctggatgggc ctgctgggcc ccaccatcca ggctgaggtg tatgacactg tggtgatcac	1260
cctgaagaac atggccagcc accctgtgag cctgcatgct gtgggggtga gctactggaa	1320
ggcctctgag ggggctgagt atgatgacca gaccagccag agggagaagg aggatgacaa	1380
ggtgttccct gggggcagcc acacctatgt gtggcagggtg ctgaaggaga atggccccat	1440
ggcctctgac cccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc catgtggacc tggtgaagga	1500
cctgaactct ggctgattg gggccctgct ggtgtgcagg gagggcagcc tggccaagga	1560
gaagaccag accctgcaca agttcatcct gctgtttgct gtgtttgatg agggcaagag	1620
ctggcactct gaaaccaaga acagcctgat gcaggacagg gatgctgcct ctgccagggc	1680
ctggcccaag atgcacactg tgaatggcta tgtgaacagg agcctgcctg gcctgattgg	1740

ctgccacagg aagtctgtgt actggcatgt gattggcatg ggcaccaccc ctgaggtgca	1800
cagcatcttc ctggagggcc acaccttcc tggcaggaac cacaggcagg ccagcctgga	1860
gatcagcccc atcaccttcc tgactgcccc gacctgctg atggacctgg gccagttcct	1920
gctgttctgc cacatcagca gccaccagca tgatggcatg gaggcctatg tgaaggtgga	1980
cagctgccct gaggagcccc agctgaggat gaagaacaat gaggaggctg aggactatga	2040
tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtgaggttt gatgatgaca acagccccag	2100
cttcatccag atcaggtctg tggccaagaa gcacccaag acctgggtgc actacattgc	2160
tgctgaggag gaggactggg actatgcccc cctgggtgctg gcccctgatg acaggagcta	2220
caagagccag tacctgaaca atggccccca gaggattggc aggaagtaca agaaggtcag	2280
gttcatggcc tacactgatg aaaccttcaa gaccagggag gccatccagc atgagtctgg	2340
catcctgggc cccctgctgt atggggaggt gggggacacc ctgctgatca tcttcaagaa	2400
ccaggccagc aggccctaca acatctaccc ccatggcatc actgatgtga ggccccgtga	2460
cagcaggagg ctgccccagg gggatgaagca cctgaaggac ttccccatcc tgcctgggga	2520
gatcttcaag tacaagtgga ctgtgactgt ggaggatggc cccaccaagt ctgaccccag	2580
gtgcctgacc agatactaca gcagctttgt gaacatggag agggacctgg cctctggcct	2640
gattggcccc ctgctgatct gctacaagga gtctgtggac cagaggggca accagatcat	2700
gtctgacaag aggaatgtga tctgtttctc tgtgtttgat gagaacagga gctgggtacct	2760
gactgagaac atccagaggt tctgccccaa cctgctggg gtgcagctgg aggacctga	2820
gttccaggcc agcaacatca tgcacagcat caatggctat gtgtttgaca gcctgcagct	2880
gtctgtgtgc ctgcatgagg tggcctactg gtacatcctg agcattgggg cccagactga	2940
cttctgtct gtgtttcttct ctggctacac cttaagcac aagatggtgt atgaggacac	3000
cctgacctg tttcccttct ctggggagac tgtgttcctg agcatggaga accctggcct	3060
gtggattctg ggctgccaca actctgactt caggaacagg ggcatgactg cctgctgaa	3120
agtctccagc tgtgacaaga aactggggga ctactatgag gacagctatg aggacatctc	3180
tgcctacctg ctgagcaaga acaatgccat tgagcccagg agcttcagcc agaaccccc	3240
agtgtgaag aggcaccaga gggagatcac caggaccacc ctgcagtctg accaggagga	3300
gattgactat gatgacacca tctctgtgga gatgaagaag gaggactttg acatctacga	3360

cgaggacgag aaccagagcc ccaggagctt ccagaagaag accaggcact acttcattgc	3420
tgctgtggag aggcgtgagg actatggcat gagcagcagc ccccatgtgc tgaggaacag	3480
ggcccagict ggctctgtgc ccagttcaa gaaggtgggtg ttccaggagt tcatgatgg	3540
cagcttcacc cagccccctgt acagagggga gctgaatgag cacctgggcc tgctggggcc	3600
ctacatcagg gctgaggtgg aggacaacat catggtgacc ttcaggaacc aggccagcag	3660
gccctacagc ttctacagca gcctgatcag ctatgaggag gaccagaggc agggggctga	3720
gcccaggaag aactttgtga agcccaatga aaccaagacc tacttctgga aggtgcagca	3780
ccacatggcc cccaccaagg atgagtttga ctgcaaggcc tgggcctact tctctgatgt	3840
ggacctggag aaggatgtgc actctggcct gattggcccc ctgctggtgt gccacaccaa	3900
cacctgaac cctgccccatg gcaggcaggt gactgtgcag gagtttgccc tgttcttcac	3960
catctttgat gaaaccaaga gctggtactt cactgagaac atggagagga actgcagggc	4020
cccctgcaac atccagatgg aggacccac ctccaaggag aactacaggt tccatgccat	4080
caatggctac atcatggaca ccctgcctgg cctggtgatg gcccaggacc agaggatcag	4140
gtggtacctg ctgagcatgg gcagcaatga gaacatccac agcatccact tctctggcca	4200
tgtgttcact gtgaggaaga aggaggagta caagatggcc ctgtacaacc tgtaccctgg	4260
ggtgtttgag actgtggaga tgctgcccag caaggctggc atctggaggg tggagtgcct	4320
gattggggag cacctgcatg ctggcatgag cacctgttc ctggtgtaca gcaacaagtg	4380
ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcaggac ttccagatca ctgcctctgg	4440
ccagtatggc cagtggggcc ccaagctggc caggctgcac tactctggca gcatcaatgc	4500
ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caaggtggac ctgctggccc ccatgatcat	4560
ccatggcatc aagaccaggg gggccaggca gaagttcagc agcctgtaca tcagccagtt	4620
catcatcatg tacagcctgg atggcaagaa gtggcagacc tacaggggca acagcactgg	4680
cacctgatg gtgttctttg gcaatgtgga cagctctggc atcaagcaca acatcttcaa	4740
ccccccatc attgccagat acatcaggct gcacccacc cactacagca tcaggagcac	4800
cctgaggatg gagctgatgg gctgtgacct gaacagctgc agcatgcccc tgggcatgga	4860
gagcaaggcc atctctgatg ccagatcac tgccagcagc tacttcacca acatgtttgc	4920
cacctggagc cccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg cctggaggcc	4980
ccaggtcaac aaccccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca tgaaggtgac	5040

tggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga aggagtccct	5100
gatcagcagc agccaggatg gccaccagtg gaccctgttc ttccagaatg gcaaggtgaa	5160
ggtgttccag ggcaaccagg acagcttcac ccctgtgggtg aacagcctgg accccccct	5220
gctgaccaga tacctgagga ttacccccca gagctgggtg caccagattg ccctgaggat	5280
ggaggtgctg ggctgtgagg cccaggacct gtactgacct cgaggaataa aggaaattta	5340
ttttcattgc aatagtgtgt tggttttttg tgtcacgtgg cggccgcagg aaccctagt	5400
gatggagtig gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaa	5460
ggtcgcccga cgccgggct ttgcccgggc ggccctcagt agcgagcgag cgcgagaga	5520
gggagtggcc aa	5532

<210> 28
 <211> 5877
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 28	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctactagggg ttctgcggc cgcacgcgtg ttttcgacc ctctcacact	180
acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggtcgagt	240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca	300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttagg	360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct	420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc	480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgacag gttaatTTTT aaaaagcagt caaaagtcca	540
agtggccctt ggcagcattt actctctctg ttgctctgg ttaataatct caggagcaca	600
aacattcctg gaggcaggag aagaaatcaa catcctggac ttatcctctg ggccctctcc	660
cacccccagg agaggctcag gttaatTTTT aaaaagcagt caaaagtcca agtggccctt	720
ggcagcattt actctctctg ttgctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctg	780
gaggcaggag aagaaatcaa catcctggac ttatcctctg ggccctctcc cacccccagg	840
agaggctgtc gactggacac aggacgctgt ggtttctgag ccagggggcg actcagatcc	900

cagccagtgg acttagcccc tgtttgctcc tccgataact ggggtgacct tggttaatat	960
tcaccagcag cctccccctg tgcctctctg gatccactgc ttaaatacgg acgaggacag	1020
ggccctgtct cctcagcttc aggcaccacc actgacctgg gacagtgaat cgtaagtatg	1080
cccttcactg cgagagggtt tggagaggct tctgagctcc ccatggccca ggcaggcagc	1140
aggctcgggg caggaggggg gttgtggagt gccctgactc ggggcctggc cccccatct	1200
ctgtcttgca ggacaattgc cgtcttctgt ctctggggc atcctcctgc tggcaggcct	1260
gtgctgcctg gtccctgcga tgcaccat gcagattgag ctgagcacct gcttcttct	1320
gtgcctgtg aggttctgt tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct	1380
gagctgggac tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgccca ggttcccccc	1440
cagagtggcc aagagcttcc ccttcaacac ctctgtggtg tacaagaaga ccctgtttgt	1500
ggagttcact gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg cccccctgga tgggcctgt	1560
gggccccacc atccaggctg aggtgtatga cactgtggtg atcacctga agaacatggc	1620
cagccaccct gtgagcctgc atgctgtggg ggtgagctac tgggaaggcct ctgagggggc	1680
tgagtatgat gaccagacca gccagaggga gaaggaggat gacaagggtg tccctggggg	1740
cagccacacc tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccccct	1800
gtgcctgacc tacagctacc tgagccatgt ggacctggtg aaggacctga actctggcct	1860
gattggggcc ctgctggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct	1920
gcacaagttc atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac	1980
caagaacagc ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca	2040
cactgtgaat ggctatgtga acaggagcct gccctggcctg attggctgcc acaggaagtc	2100
tgtgtactgg catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttcttga	2160
gggccacacc ttcttggtca ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gccccatcac	2220
cttctgact gccagaccc tgctgatgga cctgggccag ttctgctgt tctgccacat	2280
cagcagccac cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga	2340
gccccagctg aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga	2400
ctctgagatg gatgtggtga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag	2460
gtctgtggcc aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga	2520

ctgggactat gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct 2580
gaacaatggc cccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac 2640
tgatgaaacc ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct 2700
gctgtatggg gaggtggggg acaccctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc 2760
ctacaacatc taccctcatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc 2820
caaggggggtg aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa 2880
gtggactgtg actgtggagg atggccccac caagtctgac cccagggtgcc tgaccagata 2940
ctacagcagc tttgtgaaca tggagaggga cctggcctct ggcctgattg gccccctgct 3000
gatctgctac aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa 3060
tgtgatcctg ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca 3120
gaggttccctg cccaaccctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa 3180
catcatgcac agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca 3240
tgagggtggc tactggtaca tcctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt 3300
cttctctggc tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga ccctgttccc 3360
cttctctggg gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggcctgtgga ttctgggctg 3420
ccacaactct gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga 3480
caagaacact ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag 3540
caagaacaat gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca 3600
ccagagggag atcaccagga ccaccctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga 3660
caccatctct gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca 3720
gagccccagg agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct 3780
gtgggactat ggcatgagca gcagccccca tgtgctgagg aacaggggccc agtctggctc 3840
tgtgccccag ttcaagaagg tgggtgttcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc 3900
cctgtacaga ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggccccctaca tcagggtgca 3960
ggtggaggac aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta 4020
cagcagcctg atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt 4080
tgtgaagccc aatgaaacca agacctactt ctggaagggtg cagcaccaca tggccccac 4140
caaggatgag tttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga 4200

tgtgcactct ggccctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaaccctgc	4260
ccatggcagg caggtgactg tgcaggagtt tgccctgttc ttcacatct ttgatgaaac	4320
caagagctgg tacttcactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca	4380
gatggaggac cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat	4440
ggacacccctg cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcagggtgg acctgctgag	4500
catgggcagc aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag	4560
gaagaaggag gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt	4620
ggagatgctg cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgccctgattg gggagcacct	4680
gcatgctggc atgagcacc tgttctctgg gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg	4740
catggcctct ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg	4800
ggcccccaag ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga	4860
gcccttcagc tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac	4920
ccagggggcc aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag	4980
cctggatggc aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcaccc tgatgggtgtt	5040
ctttggcaat gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc	5100
cagatacatc aggtcgcacc ccaccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct	5160
gatgggctgt gacctgaaca gctgcagcat gccccctgggc atggagagca aggccatctc	5220
tgatgccag atcactgcca gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag	5280
caaggccagg ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg agggcccagg tcaacaaccc	5340
caaggagtgg ctgcaggagg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccacca	5400
gggggtgaag agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttcttgatca gcagcagcca	5460
ggatggccac cagtggaccc tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtgt tccagggcaa	5520
ccaggacagc ttcacccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct	5580
gaggattcac ccccagagct ggggtgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg	5640
tgaggcccag gacctgtact gacctcgagg aataaaggaa atttattttc attgcaatag	5700
tgtgttggtt ttttgtgtca cgtggcggcc gcaggaaccc ctagtgatgg agttggccac	5760
tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccggggcga ccaaaggctc cccgacgcc	5820

gggcctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag tggccaa 5877

<210> 29
<211> 6054
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 29
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120
gccaactcca tcaactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgacct ctctcacact 180
acctaaccga cgccaggaca accctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggctcgagtg 240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca 300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcctgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg 360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtggt gacttcagag gcagcacaca aacagctgct 420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag ccagaaaact cctgtgtgcc 480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgacag gtttaattttt aaaaagcagt caaaagtcca 540
agtggccctt ggcagcattt actctctctg ttgtctctgg ttaataatct caggagcaca 600
aacattcctg gaggcaggag aagaaatcaa catcctggac ttatcctctg ggcctctccc 660
cacccccagg agaggctcag gtttaattttt aaaaagcagt caaaagtcca agtggccctt 720
ggcagcattt actctctctg ttgtctctgg ttaataatct caggagcaca aacattcctg 780
gaggcaggag aagaaatcaa catcctggac ttatcctctg ggcctctccc cacccccagg 840
agaggctgtc gactggacac aggacgctgt ggtttctgag ccagggggcg actcagatcc 900
cagccagtgg acttagcccc tgtttgctcc tccgataact ggggtgacct tggttaatat 960
tcaccagcag cctccccgtg tgcctctctg gatccactgc ttaaatacgg acgaggacag 1020
ggcctgtct cctcagcttc aggcaccacc actgacctgg gacagtgaat cgtaagtatg 1080
cctttcactg cgagaggttc tggagaggct tctgagctcc ccatggccca ggcaggcagc 1140
aggtctgggg caggaggggg gttgtggagt gccttgactc ggggccttgg cccccatct 1200
ctgtcttgca ggacaattgc cgtcttctgt ctgctggggc atcctcctgc tggcaggcct 1260
gtgctgcctg gtccctgcga tcgccaccat gcagattgag ctgagcacct gcttcttct 1320
gtgcctgctg aggttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct 1380

gagctgggac tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccccc	1440
cagagtgccc aagagcttcc ccttcaacac ctctgtgggtg tacaagaaga ccttgtttgt	1500
ggagtttact gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg cccccctgga tgggcctgct	1560
gggccccacc atccaggctg aggtgtatga cactgtgggtg atcaccttga agaacatggc	1620
cagccacctt gtgagcctgc atgtgtggg ggtgagctac tggaaggcct ctgagggggc	1680
tgagtatgat gaccagacca gccagaggga gaaggaggat gacaagggtgt tccctggggg	1740
cagccacacc tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct	1800
gtgcctgacc tacagctacc tgagccatgt ggacctgggtg aaggacctga actctggcct	1860
gattggggcc ctgctgggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagacct	1920
gcacaagttc atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac	1980
caagaacagc ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca	2040
cactgtgaat ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc	2100
tgtgtactgg catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttccctgga	2160
gggccacacc ttcttggta ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gccccatcac	2220
cttccctgact gcccagacct tgctgatgga cctggggccag ttcttctgt tctgccacat	2280
cagcagccac cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga	2340
gccccagctg aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga	2400
ctctgagatg gatgtgggtga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag	2460
gtctgtggcc aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga	2520
ctgggactat gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct	2580
gaacaatggc ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac	2640
tgatgaaacc ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct	2700
gctgtatggg gaggtggggg acaccttgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc	2760
ctacaacatc tcccccatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc	2820
caagggggtg aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa	2880
gtggactgtg actgtggagg atggccccac caagtctgac cccagggtgc tgaccagata	2940
ctacagcagc tttgtgaaca tggagaggga cctggcctct ggccctgattg gccccctgct	3000
gatctgctac aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa	3060

tgtgatcctg ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca	3120
gaggttccctg cccaaccctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa	3180
catcatgcac agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca	3240
tgaggtggcc tacttggtaca tccctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt	3300
cttctctggc tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga ccctgttccc	3360
cttctctggg gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggccctgtgga ttctgggctg	3420
ccacaactct gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga	3480
caagaacact ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag	3540
caagaacaat gccattgagc ccaggagctt cagccagaac ccccagtgcc tgaagaggca	3600
ccagagggag atcaccagga ccacctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga	3660
caccatctct gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca	3720
gagccccagg agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct	3780
gtgggactat ggcatgagca gcagccccca tgtgtctgagg aacagggccc agtctggctc	3840
tgtgccccag ttcaagaagg tgggtgttcca ggagttcact gatggcagct tcaccagccc	3900
cctgtacaga ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggccctaca tcagggtgga	3960
ggtggaggac aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta	4020
cagcagcctg atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt	4080
tgtgaagccc aatgaaacca agacctactt ctggaagggt cagcaccaca tggccccac	4140
caaggatgag ttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga	4200
tgtgcaactct ggccctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacacce tgaacctgc	4260
ccatggcagg caggtgactg tgcaggagtt tgccctgttc ttcaccatct ttgatgaaac	4320
caagagctgg tacttcaactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca	4380
gatggaggac cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat	4440
ggacaccctg cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt acctgctgag	4500
catgggcagc aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag	4560
gaagaaggag gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt	4620
ggagatgctg cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgccctgattg gggagcacct	4680

```

gcatgctggc atgagcacc tgttcctggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg 4740
catggcctct ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagt 4800
ggcccccaag ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga 4860
gcccttcagc tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac 4920
ccaggggggccc aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagtccatca tcatgtacag 4980
cctggatggc aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcacc cctgatggtgtt 5040
ctttggcaat gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc 5100
cagatacatc aggtgcacc ccaccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct 5160
gatgggctgt gacctgaaca gctgcagcat gccctgggc atggagagca aggccatctc 5220
tgatgcccag atcactgcc a gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag 5280
caaggccagg ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg agggcccagg tcaacaaccc 5340
caaggagtgg ctgcagggtg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccaccca 5400
gggggtgaag agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttcttgatca gcagcagcca 5460
ggatggccac cagtggacc tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtgt tccaggggcaa 5520
ccaggacagc ttacccccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct 5580
gaggattcac cccagagct gggtgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg 5640
tgaggcccag gacctgtact gacctcgagg tgtgccttct agttgccagc catctgttgt 5700
ttgccccctc cccgtgcctt ccttgacct ggaagggtgcc actccactg tcctttccta 5760
ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtg 5820
ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctgggggatgc 5880
ggtgggctct atgggcacgt ggcgccgca ggaaccctta gtgatggagt tggccactcc 5940
ctctctgcgc gctcgtcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgcc gacggccggg 6000
ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg ccaa 6054

```

<210> 30
 <211> 6054
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 30
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgc ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60

```

cgtcgggcca cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgaccc ctctcacact	180
acctaaccaca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggtcgagtg	240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca	300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgctgtt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg	360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct	420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc	480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgaagc ctctcctggg ggtggggaga ggcccagagg	540
ataagtccag gatgttgatt tcttctcctg cctccaggaa tgtttgtgct cctgagatta	600
ttaaccagag caaacagaga gagtaaatgc tgccaagggc cacttggact tttgactgct	660
ttttaaaaaat taacctgagc ctctcctggg ggtggggaga ggcccagagg ataagtccag	720
gatgttgatt tcttctcctg cctccaggaa tgtttgtgct cctgagatta ttaaccagag	780
caaacagaga gagtaaatgc tgccaagggc cacttggact tttgactgct ttttaaaaaat	840
taacctggtc gactggacac aggacgctgt ggtttctgag ccagggggcg actcagatcc	900
cagccagtgg acttagcccc tgtttgctcc tccgataact ggggtgacct tggttaatat	960
tcaccagcag cctccccctg tgcctctctg gatccactgc ttaaatacgg acgaggacag	1020
ggccctgtct cctcagcttc aggcaccacc actgacctgg gacagtgaat cgtaagtatg	1080
cctttcactg cgagagggtt tggagaggct tctgagctcc ccatggccca ggcaggcagc	1140
aggtctgggg caggaggggg gttgtggagt gccttgactc ggggcctggc cccccatct	1200
ctgtcttgca ggacaattgc cgtcttctgt ctctggtggc atctcctgc tggcaggcct	1260
gtgctgcctg gtccctgcga tcgccaccat gcagattgag ctgagcacct gcttcttct	1320
tgccctgctg aggttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct	1380
gagctgggac tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccccc	1440
cagagtgcgc aagagcttcc ccttcaacac ctctgtggtg tacaagaaga ccctgtttgt	1500
ggagttcact gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg ccccttgga tgggcctgct	1560
gggccccacc atccaggctg aggtgtatga cactgtggtg atcacctga agaacatggc	1620
cagccaccct gtgagcctgc atgtgtggg ggtgagctac tggaaggcct ctgagggggc	1680
tgagtatgat gaccagacca gccagaggga gaaggaggat gacaagggtt tccctggggg	1740

cagccacacc tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccccct	1800
gtgccigacc tacagctacc tgagccatgt ggacctgggtg aaggacctga actctggcct	1860
gattggggcc ctgctgggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct	1920
gcacaagttc atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac	1980
caagaacagc ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca	2040
cactgtgaat ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggtgcc acaggaagtc	2100
tgtgtactgg catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttcctgga	2160
gggccacacc ttcttggta ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gccccatcac	2220
cttcctgact gcccagaccc tgctgatgga cctgggccag ttcttctgt tctgccacat	2280
cagcagccac cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga	2340
gccccagctg aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga	2400
ctctgagatg gatgtggtga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag	2460
gtctgtggcc aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga	2520
ctgggactat gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct	2580
gaacaatggc ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac	2640
tgatgaaacc ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct	2700
gctgtatggg gaggtggggg acaccctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc	2760
ctacaacatc tcccccatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc	2820
caagggggtg aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa	2880
gtggactgtg actgtggagg atggccccac caagtctgac cccagggtgc tgaccagata	2940
ctacagcagc tttgtgaaca tggagaggga cctggcctct ggctgattg gccccctgct	3000
gatctgctac aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa	3060
tgtgatcctg ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca	3120
gaggttcttg cccaaccctg ctggggtgca gctggaggac cctgagtcc aggccagcaa	3180
catcatgcac agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca	3240
tgaggtggcc tactggtaca tcctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt	3300
cttctctggc tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga ccctgttccc	3360

cttctctggg gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggccctgtgga ttctgggctg	3420
ccacaactct gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga	3480
caagaacact ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag	3540
caagaacaat gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca	3600
ccagagggag atcaccagga ccacctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga	3660
caccatctct gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca	3720
gagccccagg agcttcaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct	3780
gtgggactat ggcatgagca gcagccccca tgtgctgagg aacagggccc agtctggctc	3840
tgtgccccag ttcaagaagg tgggtgtcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc	3900
cctgtacaga ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggccccctaca tcagggtga	3960
ggtggaggac aacatcatgg tgacctcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta	4020
cagcagcctg atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt	4080
tgtgaagccc aatgaaacca agacctactt ctggaagggtg cagcaccaca tggccccac	4140
caaggatgag ttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga	4200
tgtgcactct ggccctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacacc tgaacctgc	4260
ccatggcagg caggtagctg tgcaggagtt tgccctgttc ttcaccatct ttgatgaaac	4320
caagagctgg tacttactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca	4380
gatggaggac cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat	4440
ggacacctg cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcagggtgt acctgctgag	4500
catgggcagc aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag	4560
gaagaaggag gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt	4620
ggagatgctg ccagcaagg ctggcatctg gaggtggag tgccctgattg gggagcacct	4680
gcatgctggc atgagcacc tgttcctggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg	4740
catggcctct ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg	4800
ggcccccaag ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga	4860
gcccttcagc tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac	4920
ccagggggcc aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag	4980
cctggatggc aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcacc tcatggtgtt	5040

ctttggcaat gttggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc	5100
cagatacatc aggctgcacc ccacccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct	5160
gatgggctgt gacctgaaca gctgcagcat gcccctgggc atggagagca aggccatctc	5220
tgaatgcccag atcactgccca gcagctactt caccaacatg ttgcccacct ggagccccag	5280
caaggccagg ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg agggcccagg tcaacaaccc	5340
caaggagtgg ctgcagggtg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccaccca	5400
gggggtgaag agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttcttgatca gcagcagcca	5460
ggatggccac cagtggaccc tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtgt tccagggcaa	5520
ccaggacagc ttaccccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct	5580
gaggattcac cccagagct gggatgcacca gattgccctg aggatggagg tgcctggctg	5640
tgaggcccag gacctgtact gacctcgagg tgtgccttct agttgccagc catctgttgt	5700
ttgcccctcc cccgtgcctt ccttgacctt ggaagggtgc actcccactg tcctttccta	5760
ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gactaggtgt cattctattc tgggggggtgg	5820
ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctgggggatgc	5880
ggtgggctct atgggcacgt ggcggccgca ggaacccta gtgatggagt tggccactcc	5940
ctctctgcgc gctcgtcgc tcaactgaggc cgggcgacca aaggtcgcc gacgcccggg	6000
ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg ccaa	6054

<210> 31
 <211> 5504
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 31	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgc ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgctgggcca cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
gccaactcca tcaactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgacct ctctcacact	180
acctaaccac cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggctcgagt	240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgcccagc tccaagggtca	300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg	360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct	420

ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcaggggtgag cccagaaact cctgtgtgcc	480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg	540
gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactggggt	600
gaccttgggt aatattcacc agcagccctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa	660
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag	720
tgaatcgcgga tcgccaccat gcagattgag ctgagcacct gcttcttctt gtgcctgctg	780
aggtttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct gagctgggac	840
tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccccc cagagtggcc	900
aagagcttcc ccttcaacac ctctgtgggtg tacaagaaga ccctgtttgt ggagttcact	960
gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg cccccctgga tgggcctgct gggccccacc	1020
atccaggctg aggtgtatga cactgtgggtg atcaccttga agaacatggc cagccacct	1080
gtgagcctgc atgctgtggg ggtgagctac tggaaaggcct ctgagggggc tgagtatgat	1140
gaccagacca gccagagggg gaaggaggat gacaagggtg tccctggggg cagccacacc	1200
tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct gtgcctgacc	1260
tacagctacc tgagccatgt ggacctgggtg aaggacctga actctggcct gattggggcc	1320
ctgctgggtg gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct gcacaagttc	1380
atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac caagaacagc	1440
ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca cactgtgaat	1500
ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc tgtgtactgg	1560
catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttcttga gggccacacc	1620
ttcctggtea ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gcccacac cttcctgact	1680
gccagaccc tgctgatgga cctgggccag ttctgtctgt tctgccacat cagcagccac	1740
cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga gcccagctg	1800
aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga ctctgagatg	1860
gatgtggatga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag gtctgtggcc	1920
aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga ctgggactat	1980
gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct gaacaatggc	2040

ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac tgatgaaacc	2100
ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct gctgtatggg	2160
gaggtggggg acaccctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc ctacaacatc	2220
tacccccatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc caaggggggtg	2280
aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa gtggactgtg	2340
actgtggagg atggccccac caagtctgac ccagggtgcc tgaccagata ctacagcagc	2400
tttgtgaaca tggagaggga cctggcctct ggccctgattg gccccctgct gatctgctac	2460
aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa tgtgatcctg	2520
ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca gaggttcctg	2580
cccaaccctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa catcatgcac	2640
agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca tgagggtggc	2700
tactggtaca tcctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt cttctctggc	2760
tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga cctgtttccc cttctctggg	2820
gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggccctgtgga ttctgggctg ccacaactct	2880
gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga caagaacact	2940
ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag caagaacaat	3000
gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca ccagagggag	3060
atcaccagga ccaccctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga caccatctct	3120
gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca gagccccagg	3180
agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct gtgggactat	3240
ggcatgagca gcagccccca tgtgctgagg aacagggccc agtctggctc tgtgccccag	3300
ttcaagaagg tgggtttcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc cctgtacaga	3360
ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggcccctaca tcagggctga ggtggaggac	3420
aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta cagcagcctg	3480
atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt tgtgaagccc	3540
aatgaaacca agacctactt ctggaagggtg cagcaccaca tggccccac caaggatgag	3600
tttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga tgtgcactct	3660
ggcctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaaccctgc ccatggcagg	3720

caggtgactg tgcaggagtt tgccctgttc ttcacatct ttgatgaaac caagagctgg 3780
tacttcactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca gatggaggac 3840
cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat ggacaccctg 3900
cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt acctgctgag catgggcagc 3960
aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tctactgtgag gaagaaggag 4020
gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt ggagatgctg 4080
cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgcctgattg gggagcacct gcatgctggc 4140
atgagcacc tgttcctggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg catggcctct 4200
ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagt ggcccccaag 4260
ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga gcccttcagc 4320
tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac ccagggggcc 4380
aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagtccaica tcatgtacag cctggatggc 4440
aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcacc tcatggtgtt ctttggcaat 4500
gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc cagatacatc 4560
aggctgcacc ccaccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct gatgggctgt 4620
gacctgaaca gctgcagcat gccccctggg atggagagca aggccatctc tgatgccag 4680
atcactgcca gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag caaggccagg 4740
ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg agggccccag tcaacaaccc caaggagtgg 4800
ctgcaggtgg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccacca gggggtgaag 4860
agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttctgatca gcagcagcca ggatggccac 4920
cagtggacc tgttcttcca gaatggcaag gtgaaggtgt tccagggcaa ccaggacagc 4980
ttcacccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct gaggattcac 5040
ccccagagct gggatgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg tgaggcccag 5100
gacctgtact gacctgagg tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc 5160
cccgtgcctt ccttgacctt ggaagggtgcc actccactg tccittccta ataaatgag 5220
gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tggggggtgg ggtggggcag 5280
gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct 5340

atgggcacgt ggcggccgca ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc	5400
gctcgcctgc tcaactgagge cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg	5460
gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg ccaa	5504

<210> 32
 <211> 5507
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 32	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctc ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg	120
gccaactcca tcaactagggg ttcttcgagg cgcacgcgtg ttttcgacct ctctcacact	180
acctaaccga cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggtcgagtg	240
gatgttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaagggtc	300
gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcctgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg	360
acatgagtag gctgaagttt gttcagtggt gacttcagag gcagcacaca aacagctgct	420
ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc	480
tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgacga tcttgctacc agtggaacag ccactaagga	540
ttctgcagtg agagcagagg gccagctaag tgggtactctc ccagagactg tctgactcac	600
gccacccctt ccaccttgga cacaggacgc tgttggtttct gagccaggta caatgactcc	660
tttcggtaag tgcagtggaa gctgtacact gccaggcaa agcgtccggg cagcgtaggc	720
gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga taactggggt	780
gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa	840
tacggacgag gacagggccc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga cctgggacag	900
tgaatcgca tgcaccat gcagattgag ctgagcacct gcttcttct gtgcctgtg	960
aggttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct gagctgggac	1020
tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccccc cagagtggcc	1080
aagagcttcc ccttcaacac ctctgtggtg tacaagaaga cctgtttgt ggagttcact	1140
gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg cccccctgga tgggcctgct gggccccacc	1200
atccaggctg aggtgtatga cactgtggtg atcaccctga agaacatggc cagccacct	1260

gtgagcctgc atgctgtggg ggtgagctac tggaaggcct ctgagggggc tgagtatgat 1320
gaccagacca gccagaggga gaaggaggat gacaagggtgt tccctggggg cagccacacc 1380
tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct gtgcctgacc 1440
tacagctacc tgagccatgt ggacctggtg aaggacctga actctggcct gattggggcc 1500
ctgctggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct gcacaagttc 1560
atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac caagaacagc 1620
ctgatgcagg acagggatgc tgcccttgcc agggcctggc ccaagatgca cactgtgaat 1680
ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc tgtgtactgg 1740
catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttctgga gggccacacc 1800
ttcctgggtca ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gcccacac cttcctgact 1860
gcccagaccc tgctgatgga cctgggccag ttctgtgtgt tctgccacat cagcagccac 1920
cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga gcccagctg 1980
aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga ctctgagatg 2040
gatgtggtga ggtttgaatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag gtctgtggcc 2100
aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgtgtgtg aggaggagga ctgggactat 2160
gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct gaacaatggc 2220
ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcagggttca tggcctacac tgatgaaacc 2280
ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct gctgtatggg 2340
gaggtggggg acacctgtgt gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc ctacaacatc 2400
taccctcatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc caagggggtg 2460
aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa gtggactgtg 2520
actgtggagg atggccccac caagtctgac cccagggtgcc tgaccagata ctacagcagc 2580
tttgtgaaca tggagaggga cctggcctct ggccgtgattg gccccctgt gatctgtac 2640
aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa tgtgatcctg 2700
ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tactgactg agaacatcca gaggttctg 2760
cccaacctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa catcatgcac 2820
agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca tgagggtggc 2880
tactggtaca tctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt cttctctggc 2940

tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga cctgtttccc cttctctggg	3000
gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggccctgtgga ttctgggctg ccacaactct	3060
gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga caagaacact	3120
ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag caagaacaat	3180
gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca ccagagggag	3240
atcaccagga ccacctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga caccatctct	3300
gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca gagccccagg	3360
agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct gtgggactat	3420
ggcatgagca gcagccccca tgtgctgagg aacagggccc agtctggctc tgtgccccag	3480
ttcaagaagg tgggtgtcca ggagttcact gatggcagct tcaccagccc cctgtacaga	3540
ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggcccctaca tcagggctga ggtggaggac	3600
aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta cagcagcctg	3660
atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt tgtgaagccc	3720
aatgaaacca agacctactt ctggaagggt cagcaccaca tggccccccac caaggatgag	3780
tttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga tgtgcactct	3840
ggcctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaaccctgc ccatggcagg	3900
caggtgactg tgcaggagtt tgccctgttc ttaccatct ttgatgaaac caagagctgg	3960
tacttcactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca gatggaggac	4020
cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat ggacaccctg	4080
cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcagggtgt acctgctgag catgggcagc	4140
aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag gaagaaggag	4200
gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt ggagatgctg	4260
cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgcctgattg gggagcacct gcatgctggc	4320
atgagcacc tgttcctgggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg catggcctct	4380
ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg ggcccccaag	4440
ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga gcccttcagc	4500
tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac ccagggggcc	4560

```

aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag cctggatggc 4620
aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcaccc tgatggtgtt ctttggcaat 4680
gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc cagatacatc 4740
aggctgcacc ccacccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct gatgggctgt 4800
gacctgaaca gctgcagcat gcccctgggc atggagagca aggccatctc tgatgccag 4860
atcactgcca gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag caaggccagg 4920
ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg agggccccag tcaacaaccc caaggagtgg 4980
ctgcaggtgg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccacca gggggtgaag 5040
agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttccctgatca gcagcagcca ggatggccac 5100
cagtggaccc tgtttttcca gaatggcaag gtgaagggtg tccagggcaa ccaggacagc 5160
ttcacccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct gaggattcac 5220
ccccagagct ggggtgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg tgaggcccag 5280
gacctgtact gacctcgagg aataaaggaa atttattttc attgcaatag tgtgttggtt 5340
ttttgtgtca cgtggcggcc gcaggaaccc ctagtgtg agttggccac tccctctctg 5400
cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggctg cccgacgcc gggctttgcc 5460
cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcg agagagggag tggccaa 5507

```

<210> 33
 <211> 5311
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

```

<400> 33
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
gccaactcca tctagggg ttccctgcggc cgcacgcgtg ttttcgacgc agagaggtct 180
ctgacctctg cccagctcc aaggtcagca ggcagggagg gctgtgtgtt tgctgtttgc 240
tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca tgagtaggct gaagtttgtt cagtgtggac 300
ttcagaggca gcacacaaac agccagagag gtctctgacc tctgccccag ctccaaggtc 360
agcaggcagg gagggctgtg tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg 420
gacatgagta ggctgaagtt tgttcagtgt ggacttcaga ggcagcacac aaacagcacg 480

```

cgaaacgtcg actggacaca ggacgctgtg gtttctgagc cagggggcga ctacagatccc 540
agccagtggga cttagccccc gtgtgtcctt ccgataactg ggggtgacctt ggttaataatt 600
caccagcagc ctcccccggt gccctcttgg atccactgct taaatacggg cgaggacagg 660
gccctgtctc ctacagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagtgaatc gcgatcgcca 720
ccatgcagat tgagctgagc acctgttctt tctgtgcct gctgaggttc tgcttctctg 780
ccaccaggag atactacctg ggggctgttg agctgagctg ggactacatg cagtctgacc 840
tgggggagct gcctgtggat gccaggttcc ccccagagt gcccaagagc ttcccccttca 900
acacctctgt ggtgtacaag aagacctgt ttgtggagtt cactgaccac ctgttcaaca 960
ttgccaagcc caggcccccc tggatgggccc tgctgggccc caccatccag gctgagggtg 1020
atgacactgt ggtgatcacc ctgaagaaca tggccagcca cctgtgagc ctgcatgctg 1080
tgggggtgag ctactggaag gcctctgagg gggctgagta tgatgaccag accagccaga 1140
gggagaagga ggatgacaag gtgttccctg ggggcagcca cacctatgtg tggcagggtg 1200
tgaaggagaa tggccccatg gcctctgacc cctgtgcct gacctacagc tacctgagcc 1260
atgtggacct ggtgaaggac ctgaactctg gcctgattgg ggccctgctg gtgtgcaggg 1320
agggcagcct ggccaaggag aagaccaga cctgcacaa gttcatcctg ctgtttgctg 1380
tgtttgatga gggcaagagc tggcactctg aaaccaagaa cagcctgatg caggacaggg 1440
atgtgcctc tgccagggcc tggcccaaga tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga 1500
gcctgcctgg cctgattggc tgccacagga agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg 1560
gcaccacccc tgaggtgcac agcatcttcc tggagggcca caccttctg gtcaggaacc 1620
acaggcaggc cagcctggag atcagcccca tcaccttct gactgcccag accctgctga 1680
tggacctggg ccagtctctg ctgttctgcc acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg 1740
aggcctatgt gaaggtggac agctgccctg aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg 1800
aggaggctga ggactatgat gatgacctga ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg 1860
atgatgacaa cagccccagc ttcatccaga tcaggctctg ggccaagaag caccacaaga 1920
cctgggtgca ctacattgct gctgaggagg aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg 1980
cccctgatga caggagctac aagagccagt acctgaacaa tggccccag aggattggca 2040
ggaagtacaa gaaggtcagg ttcatggcct aactgatga aaccttcaag accagggagg 2100
ccatccagca tgagtctggc atcctgggccc cctgtctgta tggggagggtg ggggacaccc 2160

tgctgatcat cttcaagaac caggccagca ggccctacaa catctacccc catggcatca	2220
ctgatgtgag gcccctgtac agcaggaggc tgcccaaggg ggtgaagcac ctgaaggact	2280
tccccatcct gccctggggag atcttcaagt acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc	2340
ccaccaagtc tgaccccagg tgcctgacca gatactacag cagctttgtg aacatggaga	2400
gggacctggc ctctggcctg attggccccc tgctgatctg ctacaaggag tctgtggacc	2460
agagggggcaa ccagatcatg tctgacaaga ggaatgtgat cctgtttctt gtgtttgatg	2520
agaacaggag ctggtacctg actgagaaca tccagagggt cctgcccac cctgctgggg	2580
tgcagctgga ggacctgag ttccaggcca gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg	2640
tgtttgacag cctgcagctg tctgtgtgcc tgcattgagt ggcctactgg tacatcctga	2700
gcattggggc ccagactgac ttctgtctg tgttcttctc tggctacacc ttcaagcaca	2760
agatggtgta tgaggacacc ctgacctgt tcccccttc tggggagact gtgttcatga	2820
gcatggagaa cctggcctg tggattctgg gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg	2880
gcatgactgc cctgctgaaa gtctccagct gtgacaagaa cactggggac tactatgagg	2940
acagctatga ggacatctct gcctacctgc tgagcaagaa caatgccatt gagcccagga	3000
gcttcagcca gaacccccca gtgctgaaga ggcaccagag ggagatcacc aggaccaccc	3060
tgcagtctga ccaggaggag attgactatg atgacacat ctctgtggag atgaagaagg	3120
aggactttga catctacgac gaggacgaga accagagccc caggagcttc cagaagaaga	3180
ccaggcacta cttcattgct gctgtggaga ggctgtggga ctatggcatg agcagcagcc	3240
cccatgtgct gaggaacagg gccagctctg gctctgtgcc ccagttcaag aaggtggtgt	3300
tccaggagtt cactgatggc agcttcaccc agccccgtg cagaggggag ctgaatgagc	3360
acctgggcct gctgggcccc tacatcaggg ctgaggtgga ggacaacatc atggtgacct	3420
tcaggaacca ggccagcagg ccctacagct tctacagcag cctgatcagc tatgaggagg	3480
accagaggca gggggctgag cccaggaaga actttgtgaa gcccaatgaa accaagacct	3540
acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc ccaccaagga tgagtttgac tgcaaggcct	3600
gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga aggatgtgca ctctggcctg attggccccc	3660
tgctggtgtg ccacaccaac accctgaacc ctgcccattg caggcagggt actgtgcagg	3720
agtttgcctt gttcttcacc atctttgatg aaaccaagag ctggtacttc actgagaaca	3780

tgagaggaa ctgcagggcc cctgcaaca tccagatgga ggacccacc ttcaaggaga	3840
actacaggtt ccatgccatc aatggctaca tcatggacac cctgcctggc ctggtgatgg	3900
cccaggacca gaggatcagg tggtaacctg tgagcatggg cagcaatgag aacatccaca	3960
gcattccactt ctctggccat gtgttactg tgaggaagaa ggaggagtac aagatggccc	4020
tgtacaacct gtacccitggg gtgtttgaga ctgtggagat gctgcccagc aaggctggca	4080
tctggagggt ggagtgcctg attggggagc acctgcatgc tggcatgagc accctgttcc	4140
tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc tgggcatggc ctctggccac atcagggact	4200
tccagatcac tgcctctggc cagtatggcc agtgggcccc caagctggcc aggctgcaact	4260
actctggcag catcaatgcc tggagcacca aggagccctt cagctggatc aaggtggacc	4320
tgtctggcccc catgatcatc catggcatca agaccaggg ggccaggcag aagttcagca	4380
gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt acagcctgga tggcaagaag tggcagacct	4440
acaggggcaa cagcactggc accctgatgg tgttctttgg caatgtggac agctctggca	4500
tcaagcacia catcttcaac cccccatca ttgccagata catcaggctg caccaccacc	4560
actacagcat caggagcacc ctgaggatgg agctgatggg ctgtgacctg aacagctgca	4620
gcattgcccc gggcattggag agcaaggcca tctctgatgc ccagatcact gccagcagct	4680
acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc ccagcaaggc caggctgcac ctgcagggca	4740
ggagcaatgc ctggaggccc caggtcaaca accccaagga gtggctgcag gtggacttcc	4800
agaagaccat gaaggtgact ggggtgacca ccagggggt gaagagcctg ctgaccagca	4860
tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca gccaggatgg ccaccagtgg accctgttct	4920
tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg gcaaccagga cagcttcacc cctgtggtga	4980
acagcctgga cccccctg ctgaccagat acctgaggat tcacccccag agctgggtgc	5040
accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg gctgtgaggc ccaggacctg tactgacctc	5100
gaggaataaa ggaaatttat ttctattgca atagtgtgtt ggttttttgt gtcacgtggc	5160
ggccgcagga acccctagtg atggagttag ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca	5220
ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccagc gcccgggctt tgcccgggcg gcctcagtga	5280
gcgagcgagc gcgcagagag ggagtggcca a	5311

<210> 34
<211> 5156

<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 34
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaactcca tcactagggg ttcttgccgc cgcacgcgtg ttttcgacca gagaggtctc 180
 tgacctctgc ccagctcca aggtcagcag gcagggaggg ctgtgtgttt gctgtttgct 240
 gcttgcaatg tttgccatt ttagggacat gagtaggctg aagtttgttc agtgtggact 300
 tcagaggcag cacacaaaca gcacgcgaaa cgtcgactgg acacaggacg ctgtggtttc 360
 tgagccaggg ggcgactcag atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctctccgat 420
 aactggggtg accttggtta atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca 480
 ctgcttaaat acggacgagg acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac 540
 ctgggacagt gaatcgcat cgccaccatg cagattgagc tgagcacctg cttcttcttg 600
 tgcctgctga ggttctgctt ctctgccacc aggagatact acctgggggc tgtggagctg 660
 agctgggact acatgcagtc tgacctgggg gagctgcctg tggatgccag gttccccccc 720
 agagtgccca agagcttccc cttcaacacc tctgtggtgt acaagaagac cctgtttgtg 780
 gagttcactg accacctgtt caacattgcc aagcccaggc cccctggat gggcctgctg 840
 ggccccacca tccaggctga ggtgtatgac actgtggtga tcacctgaa gaacatggcc 900
 agccaccctg tgagcctgca tgctgtgggg gtgagctact ggaaggcctc tgagggggct 960
 gagtatgatg accagaccag ccagagggag aaggaggatg acaaggtgtt ccctgggggc 1020
 agccacacct atgtgtggca ggtgctgaag gagaatggcc ccattggcctc tgacccctg 1080
 tgcctgacct acagctacct gagccatgtg gacctggtga aggacctgaa ctctggcctg 1140
 attggggccc tgctggtgtg cagggagggc agcctggcca aggagaagac ccagaccctg 1200
 cacaagttca tcctgctgtt tgctgtgttt gatgagggca agagctggca ctctgaaacc 1260
 aagaacagcc tgatgcagga cagggatgct gcctctgcca gggcctggcc caagatgcac 1320
 actgtgaatg gctatgtgaa caggagcctg cctggcctga ttggctgcca caggaagtct 1380
 gtgtactggc atgtgattgg catgggcacc acccctgagg tgcacagcat cttcctggag 1440
 ggccacacct tcctggctcag gaaccacagg caggccagcc tggagatcag ccccatcacc 1500
 ttctgactg ccagaccct gctgatggac ctgggccagt tcctgctgtt ctgccacatc 1560

agcagccacc agcatgatgg catggaggcc tatgtgaagg tggacagctg ccctgaggag 1620
ccccagctga ggatgaagaa caatgaggag gctgaggact atgatgatga cctgactgac 1680
tctgagatgg atgtggtgag gtttgatgat gacaacagcc ccagcttcat ccagatcagg 1740
tctgtggcca agaagcacc caagacctgg gtgcactaca ttgctgctga ggaggaggac 1800
tgggactatg ccccccctggt gctggccccct gatgacagga gctacaagag ccagtacctg 1860
aacaatggcc cccagaggat tggcaggaag tacaagaagg tcaggttcat ggcctacact 1920
gatgaaacct tcaagaccag ggaggccatc cagcatgagt ctggcatcct gggccccctg 1980
ctgtatgggg aggtggggga caccctgctg atcatcttca agaaccaggc cagcaggccc 2040
tacaacatct acccccatgg catcactgat gtgaggcccc tgtacagcag gaggctgccc 2100
aagggggtga agcacctgaa ggacttcccc atcctgcctg gggagatctt caagtacaag 2160
tggactgtga ctgtggagga tggccccacc aagtctgacc ccagggtgct gaccagatac 2220
tacagcagct ttgtgaacat ggagaggagc ctggcctctg gcctgattgg cccctgctg 2280
atctgctaca aggagtctgt ggaccagagg ggcaaccaga tcatgtctga caagaggaat 2340
gtgatcctgt tctctgtgtt tgatgagaac aggagctggt acctgactga gaacatccag 2400
aggttcctgc ccaacctgc tggggtgcag ctggaggacc ctgagttcca ggccagcaac 2460
atcatgcaca gcatcaatgg ctatgtgttt gacagcctgc agctgtctgt gtgcctgcat 2520
gagggtggcct actggtacat cctgagcatt ggggcccaga ctgacttctt gtctgtgttc 2580
ttctctggct acaccttcaa gcacaagatg gtgtatgagg acacctgac cctgttcccc 2640
ttctctgggg agactgtgtt catgagcatg gagaaccctg gcctgtggat tctgggctgc 2700
cacaactctg acttcaggaa caggggcatg actgccctgc tgaaagtctc cagctgtgac 2760
aagaacactg gggactacta tgaggacagc tatgaggaca tctctgccta cctgctgagc 2820
aagaacaatg ccattgagcc caggagcttc agccagaacc cccagtgct gaagaggcac 2880
cagagggaga tcaccaggac caccctgcag tctgaccagg aggagattga ctatgatgac 2940
accatctctg tggagatgaa gaaggaggac ttgacatct acgacgagga cgagaaccag 3000
agccccagga gcttccagaa gaagaccagg cactacttca ttgctgctgt ggagaggctg 3060
tgggactatg gcatgagcag cagcccccat gtgctgagga acagggccca gtctggctct 3120
gtgccccagt tcaagaaggt ggtgttccag gaggttcactg atggcagctt caccagccc 3180

ctgtacagag gggagctgaa tgagcacctg ggcctgctgg gccctacat cagggctgag	3240
gtggaggaca acatcatggt gaccttcagg aaccaggcca gcaggcccta cagcttctac	3300
agcagcctga tcagctatga ggaggaccag aggcaggggg ctgagcccag gaagaacttt	3360
gtgaagccca atgaaaccaa gacctacttc tggaagggtgc agcaccacat ggccccacc	3420
aaggatgagt ttgactgcaa ggcctgggcc tacttctctg atgtggacct ggagaaggat	3480
gtgcactctg gcctgattgg cccctgctg gtgtgccaca ccaacaccct gaacctgcc	3540
catggcaggc aggtgactgt gcaggagttt gccctgttct tcaccatctt tgatgaaacc	3600
aagagctggt acttcactga gaacatggag aggaactgca gggccccctg caacatccag	3660
atggaggacc ccaccttcaa ggagaactac aggttccatg ccatcaatgg ctacatcatg	3720
gacacctgc ctggcctggt gatggcccag gaccagagga tcaggtggtta cctgctgagc	3780
atgggcagca atgagaacat ccacagcatc cacttctctg gccatgtgtt cactgtgagg	3840
aagaaggagg agtacaagat ggccctgtac aacctgtacc ctgggggtgtt tgagactgtg	3900
gagatgctgc ccagcaaggc tggcatctgg aggggtggagt gcctgattgg ggagcacctg	3960
catgctggca tgagcacctt gtctctggtg tacagcaaca agtgccagac cccctgggc	4020
atggcctctg gccacatcag ggacttccag atcactgcct ctggccagta tggccagtgg	4080
ggccccaagc tggccaggct gcactactct ggcagcatca atgcctggag caccaaggag	4140
cccttcagct ggatcaagggt ggacctgctg gcccocatga tcatccatgg catcaagacc	4200
cagggggcca ggcagaagtt cagcagcctg tacatcagcc agttcatcat catgtacagc	4260
ctggatggca agaagtggca gacctacagg ggcaacagca ctggcacctt gatggtgttc	4320
tttggcaatg tggacagctc tggcatcaag cacaacatct tcaaccccc catcattgcc	4380
agatacatca ggctgcaccc caccacttac agcatcagga gcacctgag gatggagctg	4440
atgggctgtg acctgaacag ctgcagcatg cccctgggca tggagagcaa ggccatctct	4500
gatgcccaga tcaactccag cagctacttc accaacaatgt ttgccacctg gagccccagc	4560
aaggccaggc tgcacctgca gggcaggagc aatgcctgga ggccccaggt caacaacccc	4620
aaggagtggc tgcaggtgga ctccagaag accatgaagg tgactggggt gaccaccag	4680
ggggtgaaga gcctgctgac cagcatgtat gtgaaggagt tcctgatcag cagcagccag	4740
gatggccacc agtggacctt gtcttccag aatggcaagg tgaaggtgtt ccagggaac	4800
caggacagct tcacctgtt ggtgaacagc ctggaccccc cctgctgac cagatacctg	4860

aggattcacc cccagagctg ggtgcaccag attgccctga ggatggaggt gctgggctgt	4920
gaggcccagg acctgtactg acctcgagga ataaaggaaa tttattttica ttgcaatagt	4980
gtgttggttt tttgtgtcac gtggcggccg caggaacccc tagtgatgga gttggccact	5040
ccctctctgc gcgtctgctc gctcactgag gccgggcgac caaaggctgc ccgacgccc	5100
ggctttgccc gggcggcctc agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaa	5156

<210> 35
 <211> 5178
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 35	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg	120
gccaactcca tctactagggg ttctctcgcc cgcacgcgtg ttttcgactg ttgctgttt	180
gctgcttgca atgtttgccc attttaggga catgtttgct gtttgctgct tgcaatgttt	240
gcccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgact	360
ggacacagga cgctgttggt tctgagccag ggggcgactc agatcccagc cagtggactt	420
agccccctgtt tgctcctccg ataactgggg tgaccttggt taatattcac cagcagcctc	480
ccccgttgcc cctctggatc cactgcctaa atacggacga ggacagggcc ctgtctctc	540
agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgcg atcgccacca tgcagattga	600
gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct gaggttctgc ttctctgcca ccaggagata	660
ctacctgggg gctgttgagc tgagctggga ctacatgcag tctgacctgg gggagctgcc	720
tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc caagagcttc cccttcaaca cctctgtggt	780
gtacaagaag accctgtttg tggagttcac tgaccacctg ttcaacattg ccaagcccag	840
gcccccttg atgggcctgc tgggccccac catccaggct gaggtgtatg aactgtggt	900
gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc tgtgagcctg catgctgtgg gggtagacta	960
ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga tgaccagacc agccagaggg agaaggagga	1020
tgacaagggtg ttccctgggg gcagccacac ctatgtgtgg cagggtgctga aggagaatgg	1080
ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac ctacagctac ctgagccatg tggacctggt	1140

gaaggacctg aactctggcc tgattggggc cctgctggtg tgcaggagg gcagcctggc	1200
caaggagaag acccagaccc tgcacaagtt catcctgctg ttgctgtgt ttgatgagg	1260
caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag cctgatgcag gacagggatg ctgcctctgc	1320
cagggcctgg cccaagatgc acactgtgaa tggctatgtg aacaggagcc tgcctggcct	1380
gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg gcatgtgatt ggcatgggca ccaccctga	1440
ggtgcacagc atcttctgg agggccacac ctctctggtc aggaaccaca ggcaggccag	1500
cctggagatc agccccatca ccttctgac tgcccagacc ctgctgatgg acctgggcca	1560
gttctctgtg ttctgccaca tcagcagcca ccagcatgat ggcatggagg cctatgtgaa	1620
ggtggacagc tgccctgagg agccccagct gaggatgaag aacaatgagg aggctgagga	1680
ctatgatgat gacctgactg actctgagat ggatgtggtg aggtttgatg atgacaacag	1740
ccccagcttc atccagatca ggtctgtggc caagaagcac cccaagacct gggtgcacta	1800
cattgctgct gaggaggagg actgggacta tgccccctg gtgctggccc ctgatgacag	1860
gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg cccccagagg attggcagga agtacaagaa	1920
ggtcaggttc atggcctaca ctgatgaaac ctcaagacc agggaggcca tccagcatga	1980
gtctggcatc ctgggcccc tgctgtatgg ggagggtggg gacaccctgc tgatcatctt	2040
caagaaccag gccagcaggc cctacaacat ctacccccat ggcatcactg atgtgaggcc	2100
cctgtacagc aggaggctgc ccaagggggt gaagcacctg aaggacttcc ccatcctgcc	2160
tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt gactgtggag gatggcccca ccaagtctga	2220
ccccaggtgc ctgaccagat actacagcag ctittgtgaac atggagaggg acctggcctc	2280
tggcctgatt ggccccctgc tgatctgcta caaggagtct gtggaccaga ggggcaacca	2340
gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct gttctctgtg ttgatgaga acaggagctg	2400
gtacctgact gagaacatcc agaggttcct gccaaccct gctggggtgc agctggagga	2460
ccctgagttc cagggcagca acatcatgca cagcatcaat ggctatgtgt ttgacagcct	2520
gcagctgtct gtgtgcctgc atgagggtggc ctactggtag atcctgagca ttggggccca	2580
gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg ctacaccttc aagcacaaga tgggtgatga	2640
ggacaccctg acctgttcc ccttctctgg ggagactgtg ttcatgagca tggagaacct	2700
tggcctgtgg attctgggct gccacaactc tgacttcagg aacaggggca tgactgcct	2760

gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac tggggactac tatgaggaca gctatgagga	2820
catctctgcc tacctgtctga gcaagaacaa tgccattgag cccaggagct tcagccagaa	2880
ccccccagtg ctgaagaggc accagagggga gatcaccagg accaccctgc agtctgacca	2940
ggaggagatt gactatgatg acaccatctc tgtggagatg aagaaggagg actttgacat	3000
ctacgacgag gacgagaacc agagccccag gagcttccag aagaagacca ggcactactt	3060
cattgtctgt gtggagaggc tgtgggacta tggcatgagc agcagcccc atgtgctgag	3120
gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc gttcaagaag gtggtgttcc aggagtacac	3180
tgatggcagc ttaccccagc cctgttacag aggggagctg aatgagcacc tgggcctgct	3240
gggccccctac atcagggtg aggtggagga caacatcatg gtgaccttca ggaaccaggc	3300
cagcaggccc tacagcttct acagcagcct gatcagctat gaggaggacc agaggcaggg	3360
ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc caatgaaacc aagacctact tctggaaggt	3420
gcagcaccac atggccccca ccaaggatga gtttgactgc aaggcctggg cctacttctc	3480
tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc tggcctgatt ggccccctgc tgggtgtcca	3540
caccaacacc ctgaacctg cccatggcag gcaggtgact gtgcaggagt ttgccctgtt	3600
cttcaccatc tttgatgaaa ccaagagctg gtacttactt gagaacatgg agaggaactg	3660
caggggcccc tgcaacatcc agatggagga cccaccttc aaggagaact acaggttcca	3720
tgccatcaat ggctacatca tggacacct gcctggcctg gtgatggccc aggaccagag	3780
gatcaggtgg tacctgtctga gcatgggcag caatgagaac atccacagca tccacttctc	3840
tggccatgtg ttactgtga ggaagaagga ggagtacaag atggccctgt acaacctgta	3900
ccctgggggtg tttgagactg tggagatgct gccagcaag gctggcatct ggagggtgga	3960
gtgcctgatt ggggagcacc tgcatgctgg catgagcacc ctgttcctgg tglacagcaa	4020
caagtgccag accccccctgg gcatggcctc tggccacatc agggacttcc agatcactgc	4080
ctctggccag tatggccagt gggcccccaa gctggccagg ctgcactact ctggcagcat	4140
caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag ctggatcaag gtggacctgc tggccccat	4200
gatcatccat ggcatcaaga cccagggggc caggcagaag ttcagcagcc tgtacatcag	4260
ccagttcatc atcatgtaca gcctggatgg caagaagtgg cagacctaca ggggcaacag	4320
cactggcacc ctgatggtgt tctttggcaa tgtggacagc tctggcatca agcacaacat	4380
cttcaacccc cccatcattg ccagatacat caggctgcac cccaccact acagcatcag	4440

gagcaccctg aggatggagc tgatgggctg tgacctgaac agctgcagca tgcccctggg 4500
catggagagc aaggccatct ctgatgccc gatcactgcc agcagctact tcaccaacat 4560
gtttgccacc tggagcccca gcaaggccag gctgcacctg cagggcagga gcaatgcctg 4620
gaggccccag gtcaacaacc ccaaggagt gctgcagggt gacttccaga agacatgaa 4680
ggtgactggg gtgaccaccc aggggggtgaa gagcctgctg accagcatgt atgtgaagga 4740
gttcctgata agcagcagcc aggatggcca ccagtggacc ctgttcttcc agaattggcaa 4800
ggtgaagggtg ttccagggca accaggacag cttcacccct gtggtgaaca gcctggaccc 4860
ccccctgctg accagatacc tgaggattca cccccagagc tgggtgcacc agattgccct 4920
gaggatggag gtgctgggct gtgaggccca ggacctgtac tgacctcgag gaataaagga 4980
aatatttttt cattgcaata gtgtgttggg tttttgtgtc acgtggcggc cgcaggaacc 5040
cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgggcg 5100
accaaaggtc gcccgaacgc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgaagc agcgagcgcg 5160
cagagaggga gtggccaa 5178

<210> 36
<211> 5160
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 36
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcaacggtt gtccctaaaa tgggcaaaca 180
ttgcaagcag caaacagcaa acatgtccct aaaatgggca aacattgcaa gcagcaaaca 240
gcaaacatgt ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac atgtccctaa 300
aatgggcaaa cattgcaagc agcaaacagc aaacagtcga ctggacacag gacgctgtgg 360
tttctgagcc agggggcgac tcagatccca gccagtggac ttagccccctg tttgtctctc 420
cgataactgg ggtgaccttg gtttaatatc accagcagcc tccccgttg cccctctgga 480
tccactgctt aaatacggac gaggacaggg cctgtctctc tcagcttcag gcaccaccac 540
tgacctggga cagtgaatcg cgatcgccac catgcagatt gagctgagca cctgcttctt 600
cctgtgcctg ctgaggttct gcttctctgc caccaggaga tactacctgg gggctgtgga 660

gctgagctgg gactacatgc agtctgacct gggggagctg cctgtggatg ccaggttccc	720
ccccagagtg cccaagagct tccccitcaa cacctctgtg gtgtacaaga agaccctgtt	780
tgtggagttc actgaccacc tgttcaacat tgccaagccc agggccccct ggatgggcct	840
gctgggcccc accatccagg ctgagggtga tgacactgtg gtgatcacc tgaagaacat	900
ggccagccac ccigtgagcc tgcattgtgt gggggtgagc tactggaagg cctctgaggg	960
ggctgagtat gatgaccaga ccagccagag ggagaaggag gatgacaagg tgttccctgg	1020
gggcagccac acctatgtgt ggcaggtgct gaaggagaat ggccccatgg cctctgaccc	1080
ccgtgtgctg acctacagct acctgagcca tgtggacctg gtgaaggacc tgaactctgg	1140
ccgtattggg gccctgctgg tgtgcaggga gggcagcctg gccaaggaga agaccagac	1200
ccgtgcacaag ttcattcctgc tgtttgctgt gtttgatgag ggcaagagct ggcactctga	1260
aaccaagaac agcctgatgc aggacaggga tgctgcctct gccagggcct ggcccaagat	1320
gcacactgtg aatggctatg tgaacaggag cctgcctggc ctgattggct gccacaggaa	1380
gtctgtgtac tggcatgtga ttggcatggg caccaccct gaggtgcaca gcatttct	1440
ggagggccac accttctgg tcaggaacca caggcaggcc agcctggaga tcagccccat	1500
caccttctg actgcccaga ccctgctgat ggacctgggc cagtctctgc tgttctgcca	1560
catcagcagc caccagcatg atggcatgga ggcctatgtg aagggtggaca gctgccctga	1620
ggagccccag ctgaggatga agaacaatga ggaggctgag gactatgatg atgacctgac	1680
tgactctgag atggatgtgg tgaggtttga tgatgacaac agccccagct tcattccagat	1740
caggctctgtg gccaagaagc accccaagac ctgggtgcac tacattgctg ctgaggagga	1800
ggactgggac tatgcccccc tgggtgctggc ccctgatgac aggagctaca agagccagta	1860
cctgaacaat ggccccaga ggattggcag gaagtacaag aaggctcagg tcatggccta	1920
cactgatgaa accttcaaga ccaggagggc catccagcat gactctggca tcttgggccc	1980
cctgctgtat ggggaggtgg gggacaccct gctgatcatt ttcaagaacc aggccagcag	2040
gccctacaac atctaccccc atggcatcac tgatgtgagg cccctgtaca gcaggaggct	2100
gccaaggagg gtgaagcacc tgaaggactt cccatcctg cctggggaga tcttcaagta	2160
caagtggact gtgactgtgg aggatggccc caccaagtct gaccccaggt gcctgaccag	2220
atactacagc agctttgtga acatggagag ggacctggcc tctggcctga ttggccccct	2280

gctgatctgc tacaaggagt ctgtggacca gaggggcaac cagatcatgt ctgacaagag	2340
gaatgtgata ctgttctctg tgtttgatga gaacaggagc tggtaacctga ctgagaacat	2400
ccagagggtc ctgccaacc ctgctggggt gcagctggag gacctgagt tccaggccag	2460
caacatcatg cacagcatca atggctatgt gtttgacagc ctgcagctgt ctgtgtgcct	2520
gcatgagggtg gcctactggt acatcctgag cattggggcc cagactgact tcctgtctgt	2580
gttcttctct ggctacacct tcaagcacia gatggtgtat gaggacaccc tgacctgtt	2640
ccccctctct ggggagactg tgttcatgag catggagaac cctggcctgt ggattctggg	2700
ctgccacaac tctgacttca ggaacagggg catgactgcc ctgctgaaag tctccagctg	2760
tgacaagaac actggggact actatgagga cagctatgag gacatctctg cctacctgct	2820
gagcaagaac aatgccattg agcccaggag cttcagccag aacccccag tgctgaagag	2880
gcaccagagg gagatcacca ggaccacct gcagtctgac caggaggaga ttgactatga	2940
tgacaccatc tctgtggaga tgaagaagga ggactttgac atctacgacg aggacgagaa	3000
ccagagcccc aggagcttcc agaagaagac caggcactac ttcattgctg ctgtggagag	3060
gctgtgggac tatggcatga gcagcagccc ccatgtgctg aggaacaggg ccagctctgg	3120
ctctgtgccc cagttcaaga aggtggtgtt ccaggagttc actgatggca gcttcacca	3180
gccccgttac agaggggagc tgaatgagca cctgggcctg ctgggccccct acatcagggc	3240
tgaggtggag gacaacatca tggtagacct caggaaccag gccagcaggc cctacagctt	3300
ctacagcagc ctgatcagct atgaggagga ccagaggcag ggggctgagc ccaggaagaa	3360
ctttgtgaag cccaatgaaa ccaagacctt ctcttggaag gtgcagcacc acatggcccc	3420
caccaaggat gagtttgact gcaaggcctg ggcctacttc tctgatgtgg acctggagaa	3480
ggatgtgcac tctggcctga ttggccccct gctggtgtgc cacaccaaca ccctgaacct	3540
tgcccatggc aggcaggatga ctgtgcagga gtttgccctg ttcttcacca tctttgatga	3600
aaccaagagc tggtaacttca ctgagaacat ggagaggaac tgcagggccc cctgcaacat	3660
ccagatggag gacccacct tcaaggagaa ctacaggttc catgcatca atggctacat	3720
catggacacc ctgcctggcc tggatgatggc ccaggaccag aggatcaggt ggtacctgct	3780
gagcatgggc agcaatgaga acatccacag catccacttc tctggccatg tgttcaactgt	3840
gaggaagaag gaggagtaca agatggccct gtacaacctg taccctgggg tgtttgagac	3900
tgtggagatg ctgcccagca aggctggcat ctggagggtg gactgcctga ttggggagca	3960

cctgcatgct ggcatgagca ccctgttcct ggtgtacagc aacaagtgcc agacccccct 4020
gggcatggcc tctggccaca tcagggactt ccagatcact gcctctggcc agtatggcca 4080
gtgggcccc aagctggcca ggctgcaacta ctctggcagc atcaatgcct ggagcaccaa 4140
ggagcccctt agctggatca aggtggacct gctggcccc atgatcatcc atggcatcaa 4200
gacccagggg gccaggcaga agttcagcag cctgtacatc agccagtcca tcatcatgta 4260
cagcctggat ggcaagaagt ggagaccta caggggcaac agcactggca ccctgatggt 4320
gttctttggc aatgtggaca gctctggcat caagcacaac atcttcaacc ccccatcat 4380
tgccagatac atcaggctgc accccacca ctacagcatc aggagcacc tgaggatgga 4440
gctgatgggc tgtgacctga acagctgcag catgcccctg ggcatggaga gcaaggccat 4500
ctctgatgcc cagatcactg ccagcagcta cttaccaac atgtttgcca cctggagccc 4560
cagcaaggcc aggtgcacc tgcagggcag gagcaatgcc tggaggcccc aggtcaacaa 4620
ccccaaggag tggctgcagg tggacttcca gaagaccatg aaggtgactg gggtgaccac 4680
ccagggggtg aagagcctgc tgaccagcat gtatgtgaag gagttcctga tcagcagcag 4740
ccaggatggc caccagtgga ccctgttctt ccagaatggc aaggtgaagg tgttccaggg 4800
caaccaggac agcttcacc ctgtggtgaa cagcctggac cccccctgc tgaccagata 4860
cctgaggatt cccccaga gctgggtgca ccagattgcc ctgaggatgg aggtgctggg 4920
ctgtgaggcc caggacctgt actgacctg aggaataaag gaaatttatt ttcatgtcaa 4980
tagtgtgtg gttttttgtg tcacgtggcg gccgcaggaa cccctagtga tggagtggc 5040
cactccctct ctgcgcgtc gctcgtcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgcg 5100
cccgggcttt gcccgggcgg cctcagttag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa 5160

<210> 37
<211> 5383
<212> DNA
<213> 腺相關病毒2

<400> 37
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcgggcga cttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt 120
gccaactcca tctagggg ttcctgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg tttgctgtt 180
gctgcttgca atgtttgccc attttaggga catgtttgct gtttgcgtg tgcaatgtt 240

gccccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgact	360
ggacacagga cgctgtggtt tctgagccag ggggcgactc agatcccagc cagtggactt	420
agccccctgtt tgctcctccg ataactgggg tgaccttggt taatattcac cagcagcctc	480
ccccgttgcc cctctggatc cactgcctaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc	540
agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgta agtatgcctt tcaactgcgag	600
aggttctgga gaggccttctg agctcccat ggcccaggca ggcagcaggt ctggggcagg	660
agggggggtt tgagagtgcct tgactcgggg cctggccccc ccattctctgt ctgacaggac	720
aattgccgtc ttctgtctcg tggggcatcc tctgtctggc aggcctgtgc tgcctgggtcc	780
ctgcgatcgc caccatgcag attgagctga gcacctgctt ctccctgtgc ctgctgaggt	840
tctgcttctc tgccaccagg agatactacc tgggggctgt ggagctgagc tgggactaca	900
tgcagtctga cctgggggag ctgcctgtgg atgccaggtt cccccccaga gtgcccaga	960
gcttccccctt caacacctct gtggtgtaca agaagacctt gtttgtggag ttcactgacc	1020
acctgttcaa cattgccaaag ccaggccccc cctggatggg cctgctgggc cccaccatcc	1080
aggctgaggt gtatgacact gtggtgatca ccctgaagaa catggccagc caccctgtga	1140
gcctgcatgc tgtgggggtg agctactgga aggcctctga gggggctgag tatgatgacc	1200
agaccagcca gagggagaag gaggatgaca aggtgttccc tgggggcagc cacacctatg	1260
tgtggcaggt gctgaaggag aatggcccca tggcctctga ccccctgtgc ctgacctaca	1320
gctacctgag ccatgtggac ctggtgaagg acctgaactc tggcctgatt ggggccctgc	1380
tgggtgtcag ggagggcagc ctggccaagg agaagacca gaccctgcac aagttcatcc	1440
tgctgtttgc tgtgtttgat gagggcaaga gctggcactc tgaaaccaag aacagcctga	1500
tgcaggacag ggatgctgcc tctgccaggg cctggcccaa gatgcacact gtgaatggct	1560
atgtgaacag gagcctgcct ggccctgattg gctgccacag gaagtctgtg tactggcatg	1620
tgattggcat gggcaccacc cctgaggtgc acagcatctt cctggagggc cacaccttcc	1680
tggtcaggaa ccacaggcag gccagcctgg agatcagccc catcaccttc ctgactgcc	1740
agaccctgct gatggacctg ggccagtcc tgctgttctg ccacatcagc agccaccagc	1800
atgatggcat ggaggcctat gtgaagggtg acagctgccc tgaggagccc cagctgagga	1860

tgaagaacaa tgaggaggct gaggactatg atgatgacct gactgactct gagatggatg	1920
tggtgagggt tgatgatgac aacagcccca gcttcaccca gatcaggctt gtggccaaga	1980
agcaccacca gacctgggtg cactacattg ctgctgagga ggaggactgg gactatgccc	2040
ccctgggtgct ggccccgat gacaggagct acaagagcca gtacctgaac aatggcccc	2100
agaggattgg caggaagtac aagaaggta ggttcattgg ctacactgat gaaaccttca	2160
agaccaggga ggccatccag catgagtctg gcacctggg cccctgctg tatggggagg	2220
tgggggacac cctgctgac atcttcaaga accaggccag caggccctac aacatctacc	2280
cccatggcat cactgatgtg agggccctgt acagcaggag gctgccaag ggggtgaagc	2340
acctgaagga ctccccatc ctgcctggg agatcttcaa gtacaagtgg actgtgactg	2400
tggaggatgg cccaccaag tctgaccca ggtgcctgac cagatactac agcagctttg	2460
tgaacatgga gagggacctg gcctctggcc tgattggccc cctgctgac tgctacaagg	2520
agtctgtgga ccagaggggc aaccagatca tgtctgacaa gaggaatgtg atcctgttct	2580
ctgtgtttga tgagaacagg agctggtacc tgactgagaa catccagagg ttccctgcca	2640
accctgctgg ggtgcagctg gaggacctg agttccaggc cagcaacatc atgcacagca	2700
tcaatggcta tgtgtttgac agcctgcagc tgtctgtgtg cctgcatgag gtggcctact	2760
ggtacatcct gagcattggg gccagactg acttccctgtc tgtgttcttc tctggctaca	2820
ccttcaagca caagatggtg tatgaggaca cctgacctt gttccccctc tctggggaga	2880
ctgtgttcat gagcatggag aacctggcc tgtggattct gggctgccac aactctgact	2940
tcaggaacag gggcatgact gccctgctga aagtctccag ctgtgacaag aacactggg	3000
actactatga ggacagctat gaggacatct ctgcctacct gctgagcaag aacaatgcca	3060
ttgagcccag gagcttcagc cagaaccccc cagtgtgaa gaggcaccag agggagatca	3120
ccaggaccac cctgcagtct gaccaggagg agattgacta tgatgacacc atctctgtg	3180
agatgaagaa ggaggacttt gacatctacg acgaggacga gaaccagagc cccaggagct	3240
tccagaagaa gaccaggcac tacttcattg ctgctgtgga gaggctgtgg gactatggca	3300
tgagcagcag ccccatgtg ctgaggaaca gggcccagtc tggctctgtg cccagttca	3360
agaaggtggt gtccaggag ttactgatg gcagcttcac ccagccctg tacagagggg	3420
agctgaatga gcacctgggc ctgctgggcc cctacatcag ggctgagggt gaggacaaca	3480
tcatggtgac cttcaggaac caggccagca ggccctacag ctctacagc agcctgatca	3540

gctatgagga ggaccagagg cagggggctg agcccaggaa gaactttgtg aagcccaatg	3600
aaaccaagac ctacttcigg aaggtgcagc accacatggc cccaccaag gatgagtttg	3660
actgcaaggc ctgggcctac ttctctgatg tggacctgga gaaggatgtg cactctggcc	3720
tgattggccc cctgctgggtg tgccacacca acacctgaa ccctgcccac ggcaggcagg	3780
tgactgtgca ggagtttgcc ctgttcttca ccatctttga tgaaaccaag agctggtact	3840
tcactgagaa catggagagg aactgcaggg cccctgcaa catccagatg gaggaccca	3900
ccttcaagga gaactacagg ttccatgcca tcaatggcta catcatggac accctgcctg	3960
gcctgggtgat ggcccaggac cagaggatca ggtggtacct gctgagcatg ggcagcaatg	4020
agaacatcca cagcatccac ttctctggcc atgtgttcac tgtaggaag aaggaggagt	4080
acaagatggc cctgtacaac ctgtacctg ggggtgttga gactgtggag atgctgcca	4140
gcaaggctgg catctggagg gtggagtgcc tgattgggga gcacctgcat gctggcatga	4200
gcacctgttt cctgggtgtac agcaacaagt gccagacccc cctgggcatg gcctctggcc	4260
acatcaggga ctccagatc actgcctctg gccagtatgg ccagtgggccc cccaagctgg	4320
ccaggctgca ctactctggc agcatcaatg cctggagcac caaggagccc tttagctgga	4380
tcaaggtgga cctgctggcc cccatgatca tccatggcat caagaccag ggggccaggc	4440
agaagttcag cagcctgtac atcagccagt tcatcatcat gtacagcctg gatggcaaga	4500
agtggcagac ctacaggggc aacagcactg gcacctgat ggtgttcttt ggcaatgtgg	4560
acagctctgg catcaagcac aacatcttca accccccat cattgccaga tacatcaggc	4620
tgcacccac ccactacagc atcaggagca cctgaggat ggagctgatg ggctgtgacc	4680
tgaacagctg cagcatgccc ctgggcatgg agagcaaggc catctctgat gccagatca	4740
ctgccagcag ctacttcacc aacatgtttg ccacctggag ccccagcaag gccaggctgc	4800
acctgcaggg caggagcaat gcctggaggc ccagggtcaa caacccaag gagtggctgc	4860
aggtggactt ccagaagacc atgaaggatga ctggggtgac caccagggg gtgaagagcc	4920
tgctgaccag catgtatgtg aaggagtcc tgatcagcag cagccaggat ggccaccagt	4980
ggacctgtt ctccagaat ggcaaggatga aggtgttcca gggcaaccag gacagcttca	5040
cccctgtggt gaacagcctg gacccccccc tgctgaccag atacctgagg attaccccc	5100
agagctgggt gcaccagatt gccctgagga tggaggtgct gggctgtgag gccaggacc	5160

tgtactgacc tgcaggaata aaggaaatit atititcattg caatagtgtg ttggtttttt	5220
gtgtcacgtg gcgcccgag gaacccctag tgatggagt ggccactccc tctctgcgcg	5280
ctcgtctgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc ttgcccggg	5340
cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caa	5383

<210> 38
 <211> 5728
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 38	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg ttgtctgtt	180
gctgcttgca atgtttgcc attttaggga catgtttgct gtttgcgtg tgcaatgtt	240
gcccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgaca	360
ggttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct	420
gtttgctctg gtttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca	480
acatcctgga cttatctctt gggcctctcc ccacccccag gagaggctca ggttaatttt	540
taaaaagcag tcaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct gtttgctctg	600
gttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca acatcctgga	660
cttatctctt gggcctctcc ccacccccag gagaggctgt cgactggaca caggacgctg	720
tggtttctga gccagggggc gactcagatc ccagccagtg gacttagccc ctgtttgctc	780
ctccgataac tggggtgacc ttgggttaata ttaccagca gcctccccg ttgcccctct	840
ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca gggcctgtc tctcagctt caggcaccac	900
cactgacctg ggacagtga tctgaagtat gcctttcact gcgagagggt ctggagaggc	960
ttctgagctc cccatggccc aggcaggcag caggtctggg gcaggagggg ggttgtggag	1020
tgccctgact cggggcctgg cccccccatc tctgtcttgc aggacaattg ccgtcttctg	1080
tctcgtgggg catctctctg ctggcaggcc tgtgctgcct ggtccctgcg atcgccacca	1140
tgcagattga gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct gaggttctgc ttctctgcca	1200

ccaggagata ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga ctacatgcag tctgacctgg	1260
gggagctgcc tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc caagagcttc cccttcaaca	1320
cctctgtggt gtacaagaag accctgtttg tggagttcac tgaccacctg ttcaacattg	1380
ccaagcccag gccccctgg atgggcctgc tgggccccac catccaggct gaggtgtatg	1440
acactgtggt gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc tgtgagcctg catgctgtgg	1500
gggtgagcta ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga tgaccagacc agccagaggg	1560
agaaggagga tgacaagggt ttccctgggg gcagccacac ctatgtgtgg caggtgctga	1620
aggagaatgg ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac ctacagctac ctgagccatg	1680
tggacctggt gaaggacctg aactctggcc tgattggggc cctgctgggtg tgcagggagg	1740
gcagcctggc caaggagaag acccagaccc tgcacaagtt catcctgctg tttgctgtgt	1800
ttgatgaggg caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag cctgatgcag gacagggatg	1860
ctgcctctgc cagggcctgg cccaagatgc acactgtgaa tggctatgtg aacaggagcc	1920
tgcctggcct gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg gcatgtgatt ggcatgggca	1980
ccacccctga ggtgcacagc atcttccctg agggccacac ctctctggctc aggaaccaca	2040
ggcaggccag cctggagatc agcccatca ccttccctgac tgcccagacc ctgctgatgg	2100
acctgggcca gtctctgctg ttctgccaca tcagcagcca ccagcatgat ggcatggagg	2160
cctatgtgaa ggtggacagc tggcctgagg agccccagct gaggatgaag aacaatgagg	2220
aggctgagga ctatgatgat gacctgactg actctgagat ggatgtgggtg aggtttgatg	2280
atgacaacag cccagcttc atccagatca ggtctgtggc caagaagcac cccaagacct	2340
gggtgcacta cattgctgct gaggaggagg actgggacta tgccccctg gtgctggccc	2400
ctgatgacag gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg ccccagagg attggcagga	2460
agtacaagaa ggtcaggttc atggcctaca ctgatgaaac cttcaagacc agggaggcca	2520
tccagcatga gtctggcatc ctgggcccc tgctgtatgg ggaggtgggg gacacctgc	2580
tgatcatctt caagaaccag gccagcaggc cctacaacat ctacccccat ggcatcactg	2640
atgtgaggcc cctgtacagc aggaggctgc ccaaggggt gaagcacctg aaggacttcc	2700
ccatcctgcc tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt gactgtggag gatggcccca	2760
ccaagtctga cccaggtgc ctgaccagat actacagcag ctttgtgaac atggagaggg	2820
acctggcctc tggcctgatt ggccccctgc tgatctgcta caaggagtct gtggaccaga	2880

ggggcaacca gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct gttctctgtg tttgatgaga	2940
acaggagctg gtacctgact gagaacatcc agaggttcct gccaaccct gctgggggtgc	3000
agctggagga ccttgagttc caggccagca acatcatgca cagcatcaat ggctatgtgt	3060
ttgacagcct gcagctgtct gtgtgcctgc atgaggiggc ctactggtac atcctgagca	3120
ttggggccca gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg ctacaccttc aagcacaaga	3180
tgggtgtatga ggacaccctg accctgttcc ccttctctgg ggagactgtg ttcattgagca	3240
tggagaacct tggcctgtgg attctgggct gccacaactc tgacttcagg aacaggggca	3300
tgactgccct gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac tggggactac tatgaggaca	3360
gctatgagga catctctgcc tacctgctga gcaagaacaa tgccattgag cccaggagct	3420
tcagccagaa cccccagtg ctgaagaggc accagaggga gatcaccagg accaccctgc	3480
agtctgacca ggaggagatt gactatgatg acaccatctc tgtggagatg aagaaggagg	3540
actttgacat ctacgacgag gacgagaacc agagccccag gagcttccag aagaagacca	3600
ggcactactt cattgctgct gtggagaggc tgtgggacta tggcatgagc agcagcccc	3660
atgtgctgag gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc gttcaagaag gtggtgttcc	3720
aggagttcac tgatggcagc ttacccagc ccctgtacag aggggagctg aatgagcacc	3780
tgggcctgct gggcccctac atcagggtg aggtggagga caacatcatg gtgaccttca	3840
ggaaccaggc cagcaggccc tacagcttct acagcagcct gatcagctat gaggaggacc	3900
agaggcaggg ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc caatgaaacc aagacctact	3960
tctggaaggt gcagcaccac atggccccca ccaaggatga gtttgactgc aaggcctggg	4020
cctacttctc tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc tggcctgatt ggccccctgc	4080
tgggtgtcca caccaacacc ctgaaccctg cccatggcag gcaggtgact gtgcaggagt	4140
ttgccctgtt ctaccatc tttgatgaaa ccaagagctg gtacttact gagaacatgg	4200
agaggaactg cagggcccc tgcaacatcc agatggagga cccaccttc aaggagaact	4260
acaggttcca tgccatcaat ggctacatca tggacaccct gcctggcctg gtgatggccc	4320
aggaccagag gatcaggtag tacctgctga gcatgggcag caatgagaac atccacagca	4380
tccacttctc tggccatgtg ttactgtga ggaagaagga ggagtacaag atggccctgt	4440
acaacctgta ccctgggggtg tttgagactg tggagatgct gccagcaag gctggcatct	4500

ggaggggtgga gtgcctgatt ggggagcacc tgcatgctgg catgagcacc ctgttcctgg 4560
 tgtacagcaa caagtgccag acccccctgg gcatggcctc tggccacatc agggacttcc 4620
 agatcaactgc ctctggccag tatggccagt gggcccccaa gctggccagg ctgcactact 4680
 ctggcagcat caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag ctggatcaag gtggacctgc 4740
 tggcccccat gatcatccat ggcatcaaga cccagggggc caggcagaag ttcagcagcc 4800
 tgtacatcag ccagttcatc atcatgtaca gcctggatgg caagaagtgg cagacctaca 4860
 ggggcaacag cactggcacc ctgatggtgt tctttggcaa tgtggacagc tctggcatca 4920
 agcacaacat cttcaacccc cccatcattg ccagatacat caggctgcac cccaccact 4980
 acagcatcag gaggaccctg aggatggagc tgatgggctg tgacctgaac agctgcagca 5040
 tgcccctggg catggagagc aaggccatct ctgatgcca gatcactgcc agcagctact 5100
 tcaccaacat gtttggcacc tggagcccca gcaaggccag gctgcacctg cagggcagga 5160
 gcaatgcctg gaggccccag gtcaacaacc ccaaggagtg gctgcagggtg gacttcaga 5220
 agaccatgaa ggtgactggg gtgaccaccc agggggtgaa gagcctgctg accagcatgt 5280
 atgtgaagga gttcctgatc agcagcagcc aggatggcca ccagtggacc ctgtttcttc 5340
 agaatggcaa ggtgaagggtg ttccagggca accaggacag cttcaccctt gtggtgaaca 5400
 gcctggaccc ccccctgctg accagatacc tgaggattca ccccagagc tgggtgcacc 5460
 agattgccct gaggatggag gtgctgggct gtgaggccca ggacctgtac tgacctcgag 5520
 gaataaagga aatttatitt cattgcaata gtgtgttgggt tttttgtgtc acgtggcggc 5580
 cgcaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg 5640
 aggccgggcg accaaaggct gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg 5700
 agcgagcgcg cagagaggga gtggccaa 5728

<210> 39
 <211> 5905
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 39
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaaactcca tctagggggt ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg tttgctgttt 180

gctgcttgca atgtttgccc attttaggga catgtttgct gtttgctgct tgcaatgttt	240
gccccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
tgtttgctgt tttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgaca	360
ggttaatttt taaaaagcag tcaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct	420
gtttgctctg gtttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca	480
acatcctgga cttatcctct gggcctctcc ccacccccag gagaggctca ggttaatttt	540
taaaaagcag tcaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct gtttgctctg	600
gttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca acatcctgga	660
cttatcctct gggcctctcc ccacccccag gagaggctgt cgactggaca caggacgctg	720
tggtttctga gccagggggc gactcagatc ccagccagt gacttagccc ctgtttgctc	780
ctccgataac tggggtgacc ttggttaata ttcaccagca gcctccccg ttgcccctct	840
ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca gggcctgtc tcctcagctt caggcaccac	900
cactgacctg ggacagtga tctgaagtat gcctttcact gcgagagggt ctggagaggc	960
ttctgagctc cccatggccc aggcaggcag caggctctggg gcaggagggg ggttgtggag	1020
tgccttgact cggggcctgg ccccccatc tctgtcttgc aggacaattg ccgtcttctg	1080
tctcgtgggg catcctcctg ctggcaggcc tgtgctgcct ggtccctgcg atcgccacca	1140
tgcagattga gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct gaggttctgc ttctctgcca	1200
ccaggagata ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga ctacatgcag tctgacctgg	1260
gggagctgcc tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc caagagcttc ccttcaaca	1320
cctctgtggt gtacaagaag accctgtttg tggagttcac tgaccacctg ttcaacattg	1380
ccaagcccag gccccctgg atgggcctgc tgggccccac catccaggct gaggtgtatg	1440
acactgtggt gatcaccctg aagaacatgg ccagccaccc tgtgagcctg catgctgtgg	1500
gggtgagcta ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga tgaccagacc agccagaggg	1560
agaaggagga tgacaaggtg ttccctgggg gcagccacac ctatgtgtgg cagggtctga	1620
aggagaatgg ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac ctacagctac ctgagccatg	1680
tggacctggt gaaggacctg aactctggcc tgattggggc cctgctggtg tgcagggagg	1740
gcagcctggc caaggagaag acccagaccc tgcacaagtt catcctgctg tttgctgtgt	1800
ttgatgaggg caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag cctgatgcag gacagggatg	1860

ctgcctctgc cagggcctgg cccaagatgc acactgtgaa tggctatgtg aacaggagcc 1920
tgccctggcct gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg gcatgtgatt ggcatgggca 1980
ccacccctga ggtgcacagc atcttcctgg agggccacac ctctcctggtc aggaaccaca 2040
ggcaggccag cctggagatc agcccatca ccttcctgac tgcccagacc ctgctgatgg 2100
acctggggcca gtctcctgctg ttctgccaca tcagcagcca ccagcatgat ggcatggagg 2160
cctatgtgaa ggtggacagc tgccctgagg agccccagct gaggatgaag aacaatgagg 2220
aggctgagga ctatgatgat gacctgactg actctgagat ggatgtgggtg aggtttgatg 2280
atgacaacag ccccagcttc atccagatca ggtctgtggc caagaagcac cccaagacct 2340
gggtgcacta cattgctgct gaggaggagg actgggacta tgccccctg gtgctggccc 2400
ctgatgacag gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg ccccagagg attggcagga 2460
agtacaagaa ggtcaggttc atggcctaca ctgatgaaac ctcaagacc agggaggcca 2520
tccagcatga gtctggcatc ctgggcccc tgctgtatgg ggagggtgggg gacaccctgc 2580
tgatcatctt caagaaccag gccagcaggc cctacaacat ctacccccat ggcatcactg 2640
atgtgaggcc cctgtacagc aggaggctgc ccaagggggt gaagcacctg aaggacttcc 2700
ccatcctgcc tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt gactgtggag gatggcccca 2760
ccaagtctga ccccagggtgc ctgaccagat actacagcag ctttgtgaac atggagaggg 2820
acctggcctc tggcctgatt ggccccctgc tgatctgcta caaggagtct gtggaccaga 2880
ggggcaacca gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct gttctctgtg ttgatgaga 2940
acaggagctg gtacctgact gagaacatcc agaggttcct gcccaccct gctgggggtgc 3000
agctggagga cctgagttc caggccagca acatcatgca cagcatcaat ggctatgtgt 3060
ttgacagcct gcagctgtct gtgtgcctgc atgagggtggc ctactggtac atcctgagca 3120
ttggggccca gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg ctacacctc aagcacaaga 3180
tggtgtatga ggacaccctg accctgttcc cttctctctgg ggagactgtg ttcatgagca 3240
tggaagaacc tggcctgtgg attctgggct gccacaactc tgacttcagg aacaggggca 3300
tgactgccct gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac tggggactac tatgaggaca 3360
gctatgagga catctctgcc tacttctga gcaagaacaa tgccattgag cccaggagct 3420
tcagccagaa cccccagtgc ctgaagaggc accagaggga gatcaccagg accaccctgc 3480

agtctgacca ggaggagatt gactatgatg acaccatctc tgtggagatg aagaaggagg	3540
actttgacat ctacgacgag gacgagaacc agagccccag gagcttccag aagaagacca	3600
ggcactactt cattgctgct gtggagaggc tgtgggacta tggcatgagc agcagcccc	3660
atgtgctgag gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc a gttcaagaag gtggtgttcc	3720
aggagtacac tgatggcagc ttcacccagc ccctgtacag aggggagctg aatgagcacc	3780
tgggcctgct gggcccctac atcagggctg aggtggagga caacatcatg gtgaccttca	3840
ggaaccaggc cagcagggcc tacagcttct acagcagcct gatcagctat gaggaggacc	3900
agaggcaggg ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc caatgaaacc aagacctact	3960
tctggaaggt gcagcaccac atggccccca ccaaggatga gtttgactgc aaggcctggg	4020
cctacttctc tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc tggcctgatt ggccccctgc	4080
tgggtgtgcca caccaacacc ctgaaccctg cccatggcag gcaggtgact gtgcaggagt	4140
ttgccctggt ctacaccatc ttgatgaaa ccaagagctg gtacttact gagaacatgg	4200
agaggaactg cagggcccc tgcaacatcc agatggagga cccaccttc aaggagaact	4260
acaggttcca tgccatcaat ggctacatca tggacaccct gcctggcctg gtgatggccc	4320
aggaccagag gatcaggtgg tacctgctga gcatgggcag caatgagaac atccacagca	4380
tccacttctc tggccatgtg ttcactgtga ggaagaagga ggagtacaag atggccctgt	4440
acaacctgta ccctgggggtg tttagactg tggagatgct gccagcaag gctggcatct	4500
ggagggtgga gtgcctgatt ggggagcacc tgcatgctgg catgagcacc ctgttccctgg	4560
tgtacagcaa caagtgccag acccccctgg gcatggcctc tggccacatc agggacttcc	4620
agatcactgc ctctggccag tatggccagt gggccccca gctggccagg ctgcactact	4680
ctggcagcat caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag ctggatcaag gtggacctgc	4740
tggcccccat gatcatccat ggcatcaaga ccaggggggc caggcagaag ttcagcagcc	4800
tgtacatcag ccagttcatc atcatgtaca gcctggatgg caagaagtgg cagacctaca	4860
ggggcaacag cactggcacc ctgatggtgt tctttggcaa tgtggacagc tctggcatca	4920
agcacaacat cttaacccc cccatcattg ccagatacat caggctgcac cccacccact	4980
acagcatcag gagcaccctg aggatggagc tgatgggctg tgacctgaac agctgcagca	5040
tggccctggg catggagagc aaggccatct ctgatgcccc gatcactgcc agcagctact	5100
tcaccaacat gtttgccacc tggagcccc gcaaggccag gctgcacctg cagggcagga	5160

gcaatgcctg gaggccccag gtcaacaacc ccaaggagtg gctgcaggtg gacttccaga 5220
 agaccatgaa ggtgactggg gtgaccaccc aggggggtgaa gagcctgctg accagcatgt 5280
 atgtgaagga gtacctgac agcagcagcc aggatggcca ccagtggacc ctgttcttcc 5340
 agaatggcaa ggtgaagggtg ttccagggca accaggacag cttcacccct gtggtgaaca 5400
 gcctggaccc cccctgctg accagatacc tgaggattca ccccagagc tgggtgcacc 5460
 agattgccct gaggatggag gtgctgggt gtgaggccca ggacctgtac tgacctgag 5520
 gtgtgccctt tagttgccag ccatctgtt tttgcccct cccgtgcct tccttgacc 5580
 tggaagggtg cactcccaact gtcccttct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc 5640
 tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg ggggtggggca ggacagcaag ggggaggatt 5700
 gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc tatgggcacg tggcgccgc 5760
 aggaaccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg 5820
 ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcgccctca gtgagcgagc 5880
 gagcgcgag agaggagtg gccaa 5905

<210> 40
 <211> 5355
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 40
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agaggagtg 120
 gccaaactca tcaactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg ttgtctgttt 180
 gctgcttgca atgtttgcc attttaggga catgtttgct gtttgctgct tgcaatgttt 240
 gccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgccat tttagggaca 300
 tgtttgctgt ttgtgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgca aacgtcgact 360
 ggacacagga cgctgtggtt tctgagccag ggggcgactc agatcccagc cagtggactt 420
 agcccctgtt tgctcctccg ataactgggg tgaccttggg taatattcac cagcagctc 480
 cccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctctc 540
 agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgcg atcgccacca tgcagattga 600
 gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct gaggttctgc ttctctgcca ccaggagata 660

ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga ctacatgcag tctgacctgg gggagctgcc	720
tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc caagagcttc cccttcaaca cctctgtggt	780
gtacaagaag accctgtttg tggagttcac tgaccacctg ttcaacattg ccaagcccag	840
gccccctgg atgggcctgc tgggccccac catccaggct gaggtgtatg aactgtggt	900
gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc tgtgagcctg catgctgtgg gggtgagcta	960
ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga tgaccagacc agccagaggg agaaggagga	1020
tgacaagggtg ttccctgggg gcagccacac ctatgtgtgg caggtgctga aggagaatgg	1080
ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac ctacagctac ctgagccatg tggacctggt	1140
gaaggacctg aactctggcc tgattggggc cctgctggtg tgcagggagg gcagcctggc	1200
caaggagaag acccagaccc tgcacaagt catcctgctg ttgtctgtgt ttgatgaggg	1260
caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag cctgatgcag gacagggatg ctgcctctgc	1320
cagggcctgg cccaagatgc aactgtgaa tggctatgtg aacaggagcc tgcctggcct	1380
gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg gcatgtgatt ggcatgggca ccacctga	1440
ggtgcacagc atcttctgg agggccacac ctctctggtc aggaaccaca ggcaggccag	1500
cctggagatc agccccatca ccttctgac tgcccagacc ctgctgatgg acctgggcca	1560
gttctgtctg ttctgccaca tcagcagcca ccagcatgat ggcatggagg cctatgtgaa	1620
ggtggacagc tgccctgagg agccccagct gaggatgaag aacaatgagg aggctgagga	1680
ctatgatgat gacctgactg actctgagat ggatgtggtg aggtttgatg atgacaacag	1740
ccccagcttc atccagatca ggtctgtggc caagaagcac cccaagacct gggtgcacta	1800
cattgctgct gaggaggagg actgggacta tgccccctg gtgctggccc ctgatgacag	1860
gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg ccccagagg attggcagga agtacaagaa	1920
ggtcaggttc atggcctaca ctgatgaaac ctccaagacc agggaggcca tccagcatga	1980
gtctggcatc ctgggcccc tgctgtatgg ggaggtgggg gacacctgc tgatcatctt	2040
caagaaccag gccagcaggc cctacaacat ctacccccat ggcatcactg atgtgaggcc	2100
cctgtacagc aggaggctgc ccaagggggt gaagcacctg aaggacttcc ccctcctgcc	2160
tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt gactgtggag gatggcccca ccaagtctga	2220
ccccaggtgc ctgaccagat actacagcag ctttgtgaac atggagaggg acctggcctc	2280

tgccctgatt ggccccctgc tgaatctgcta caaggagtct gtggaccaga ggggcaacca	2340
gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct gttctctgtg tttgatgaga acaggagctg	2400
gtacctgact gagaacatcc agaggttcct gcccacccct gctgggggtgc agctggagga	2460
ccctgagttc caggccagca acatcatgca cagcatcaat ggctatgtgt ttgacagcct	2520
gcagctgtct gtgtgcctgc atgagggtgc ctactggtac atcctgagca ttggggccca	2580
gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg ctacaccttc aagcacaaga tgggtgtatga	2640
ggacaccctg accctgttcc ccttctctgg ggagactgtg ttcattgagca tggagaaccc	2700
tggcctgtgg attctgggct gccacaactc tgacttcagg aacaggggca tgactgccct	2760
gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac tggggactac tatgaggaca gctatgagga	2820
catctctgcc taccgtctga gcaagaacaa tgccattgag cccaggagct tcagccagaa	2880
ccccccagtg ctgaagaggc accagaggga gatcaccagg accaccctgc agtctgacca	2940
ggaggagatt gactatgatg acaccatctc tgtggagatg aagaaggagg actttgacat	3000
ctacgacgag gacgagaacc agagccccag gagcttccag aagaagacca ggcactactt	3060
cattgctgct gtggagaggc tgtgggacta tggcatgagc agcagcccc atgtgctgag	3120
gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc gttcaagaag gtggtgttcc aggagttcac	3180
tgatggcagc ttcacccagc cctgttacag aggggagctg aatgagcacc tgggcctgct	3240
gggcccctac atcagggtctg aggtggagga caacatcatg gtgaccttca ggaaccaggc	3300
cagcaggccc tacagcttct acagcagcct gatcagctat gaggaggacc agaggcaggg	3360
ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc caatgaaacc aagacctact tctggaaggt	3420
gcagcaccac atggccccca ccaaggatga gtttgactgc aaggcctggg cctacttctc	3480
tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc tggcctgatt ggccccctgc tgggtgtgcca	3540
caccaacacc ctgaaccctg cccatggcag gcaggtgact gtgcaggagt ttgccctgtt	3600
cttcaccatc tttgatgaaa ccaagagctg gtacttcaact gagaacatgg agaggaactg	3660
caggggcccc tgcaacatcc agatggagga cccacacctc aaggagaact acaggttcca	3720
tgccatcaat ggctacatca tggacaccct gcctggcctg gtgatggccc aggaccagag	3780
gatcaggtgg tacctgtctga gcatgggcag caatgagaac atccacagca tccacttctc	3840
tggccatgtg ttcactgtga ggaagaagga ggagtacaag atggccctgt acaacctgta	3900
ccctgggggtg tttgagactg tggagatgct gccagcaag gctggcatct ggagggtgga	3960

```

gtgcctgatt ggggagcacc tgcattgctgg catgagcacc ctgttcctgg tgtacagcaa 4020
caagtgccag acccccctgg gcatggcctc tggccacatc agggacttcc agatcactgc 4080
ctctggccag tatggccagt gggcccccaa gctggccagg ctgcactact ctggcagcat 4140
caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag ctggatcaag gtggacctgc tggcccccat 4200
gatcatccat ggcatcaaga cccagggggc caggcagaag ttcagcagcc tgtacatcag 4260
ccagttcatt atcatgtaca gcctggatgg caagaagtgg cagacctaca ggggcaacag 4320
cactggcacc ctgatggigt tctttggcaa tgtggacagc tctggcatca agcacaacat 4380
cttcaacccc cccatcattg ccagatacat caggctgcac cccaccact acagcatcag 4440
gagcaccttg aggatggagc tgatgggctg tgacctgaac agctgcagca tggccctggg 4500
catggagagc aaggccatct ctgatgcca gatcactgcc agcagctact tcaccaacat 4560
gtttgccacc tggagcccca gcaaggccag gctgcacctg cagggcagga gcaatgcctg 4620
gaggccccag gtcaacaacc ccaaggagtg gctgcaggtg gacttccaga agaccatgaa 4680
ggtgactggg gtgaccaccc agggggtgaa gagcctgctg accagcatgt atgtgaagga 4740
gttcctgatt agcagcagcc aggatggcca ccagtggacc ctgttcttcc agaattggcaa 4800
ggtgaagggtg ttccagggca accaggacag cttcacccct gtggtgaaca gcctggaccc 4860
ccccctgctg accagatacc tgaggattca ccccagagc tgggtgcacc agattgccct 4920
gaggatggag gtgctgggct gtgaggccca ggacctgtac tgacctgag gtgtgccttc 4980
tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgctgct tctttgaacc tggaagggtg 5040
cactcccact gtcttttct aataaaatga ggaaattgca tcgattgtc tgagtaggtg 5100
tcattctatt ctggggggtg ggggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa 5160
tagcaggcat gctggggatg cgggtgggctc tatgggcacg tggcggccgc aggaaccct 5220
agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgggcgacc 5280
aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgag 5340
agagggagtg gccaa 5355

```

<210> 41
 <211> 5618
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 41
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaaactcca tctactagggg ttccctgcggc cgcacgcgtg ttttcgacca gagaggtctc 180
 tgacctctgc ccagctcca aggtcagcag gcagggaggg ctgtgtgttt gctgtttgct 240
 gcttgcaatg tttgcccatt ttagggacat gagtaggctg aagtttgttc agtgtggact 300
 tcagaggcag cacacaaaca gccagagagg tctctgacct ctgccccagc tccaaggtca 360
 gcaggcaggg agggctgtgt gtttgcgtgt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg 420
 acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagccaga 480
 gaggtctctg acctctgccc cagctccaag gtcagcaggc agggagggct gtgtgtttgc 540
 tgtttgctgc ttgcaatgtt tgcccatttt agggacatga gtaggctgaa gtttgttcag 600
 tgttgacttc agaggcagca cacaaacagc cagagaggtc tctgacctct gccccagctc 660
 caaggtcagc aggcagggag ggctgtgtgt ttgctgtttg ctgcttgcaa tgtttgcccc 720
 ttttagggac atgagtaggc tgaagtttgt tcagtgtgga cttcagaggc agcacacaaa 780
 cagcacgcga aacgtcgact ggacacagga cgctgtggtt tctgagccag ggggcgactc 840
 agatcccagc cagtggactt agcccctgtt tgctcctccg ataactgggg tgaccttggt 900
 taatattcac cagcagcctc ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga 960
 ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgcg 1020
 atcgccacca tgcagattga gctgagcacc tgcttcttcc tgtgcctgct gaggttctgc 1080
 ttctctgcca ccaggagata ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga ctacatgcag 1140
 tctgacctgg gggagctgcc tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc caagagcttc 1200
 ccttcaaca cctctgttgt gtacaagaag accctgtttg tggagtacac tgaccacctg 1260
 ttcaacattg ccaagcccag gccccctgg atgggcctgc tgggccccac catccaggct 1320
 gagtgtatg aactgttgt gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc tgtgagcctg 1380
 catgctgtgg gggtgagcta ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga tgaccagacc 1440
 agccagaggg agaaggagga tgacaaggtg ttccctgggg gcagccacac ctatgtgtgg 1500
 caggtgctga aggagaatgg ccccatggcc tctgaccccc tgtcctgac ctacagctac 1560
 ctgagccatg tggacctggt gaaggacctg aactctggcc tgattggggc cctgctggtg 1620

tgcagggagg gcagcctggc caaggagaag acccagaccc tgcacaagt catcctgctg	1680
tttgcctgtgt ttgatgaggg caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag cctgatgcag	1740
gacagggatg ctgccctctgc cagggcctgg cccaagatgc aactgtgaa tggctatgtg	1800
aacaggagcc tgcctggcct gattggctgc cacaggaagt ctgtgtactg gcatgtgatt	1860
ggcatgggca ccaccctga ggtgcacagc atcttcctgg agggccacac cttcctggtc	1920
aggaaccaca ggagggccag cctggagatc agcccatca ctttcctgac tgcccagacc	1980
ctgctgatgg acctgggcca gtccctgctg ttctgccaca tcagcagcca ccagcatgat	2040
ggcatggagg cctatgtgaa ggtggacagc tgcctgagg agcccagct gaggatgaag	2100
aacaatgagg aggctgagga ctatgatgat gacctgactg actctgagat ggatgtggtg	2160
aggtttgatg atgacaacag cccagcttc atccagatca ggtctgtggc caagaagcac	2220
cccaagacct gggcgcacta cattgctgct gaggaggagg actgggacta tgccccctg	2280
gtgctggccc ctgatgacag gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg ccccagagg	2340
attggcagga agtacaagaa ggtcagggtc atggcctaca ctgatgaaac ctccaagacc	2400
agggaggcca tccagcatga gtctggcatc ctgggcccc tgctgtatgg ggaggtgggg	2460
gacaccctgc tgatcatctt caagaaccag gccagcaggc cctacaacat ctacccccat	2520
ggcatcactg atgtgaggcc cctgtacagc aggaggctgc ccaagggggt gaagcacctg	2580
aaggacttcc ccctcctgcc tggggagatc ttcaagtaca agtggactgt gactgtggag	2640
gatggcccca ccaagtctga ccccagggtc ctgaccagat actacagcag ctttgtgaac	2700
atggagaggg acctggcctc tggcctgatt ggccccctgc tgatctgcta caaggagtct	2760
gtggaccaga ggggcaacca gatcatgtct gacaagagga atgtgatcct gttctctgtg	2820
tttgatgaga acaggagctg gtacctgact gagaacatcc agaggttcct gcccaccct	2880
gctggggtgc agctggagga ccctgagttc caggccagca acatcatgca cagcatcaat	2940
ggctatgtgt ttgacagcct gcagctgtct gtgtgcctgc atgaggtggc ctactggtac	3000
atcctgagca ttggggccca gactgacttc ctgtctgtgt tcttctctgg ctacaccttc	3060
aagcacaaga tgggtgatga ggacaccctg accctgttcc ctttctctgg ggagactgtg	3120
ttcatgagca tggagaacct tggcctgtgg attctgggct gccacaactc tgacttcagg	3180
aacaggggca tgactgccct gctgaaagtc tccagctgtg acaagaacac tggggactac	3240
tatgaggaca gctatgagga catctctgcc tactgtctga gcaagaacaa tgccattgag	3300

cccaggagct tcagccagaa cccccagtg ctgaagaggc accagaggga gatcaccagg 3360
 accaccctgc agtctgacca ggaggagatt gactatgatg acaccatctc tgtggagatg 3420
 aagaaggagg actttgacat ctacgacgag gacgagaacc agagccccag gagcttccag 3480
 aagaagacca ggcactactt cattgctgct gtggagaggc tgtgggacta tggcatgagc 3540
 agcagcccc atgtgctgag gaacagggcc cagtctggct ctgtgcccc gttcaagaag 3600
 gtggtgttcc aggagttcac tgatggcagc ttcaccacgc cctgtacag aggggagctg 3660
 aatgagcacc tgggcctgct gggccccctac atcagggctg aggtggagga caacatcatg 3720
 gtgaccttca ggaaccaggc cagcaggccc tacagcttct acagcagcct gatcagctat 3780
 gaggaggacc agaggcaggg ggctgagccc aggaagaact ttgtgaagcc caatgaaacc 3840
 aagacctact tctggaaggt gcagcaccac atggccccca ccaaggatga gtttgactgc 3900
 aaggcctggg cctacttctc tgatgtggac ctggagaagg atgtgcactc tggcctgatt 3960
 ggccccctgc tgggtgtgcca caccaacacc ctgaaccctg cccatggcag gcaggtgact 4020
 gtgcaggagt ttgccctgtt ctaccacatc ttgatgaaa ccaagagctg gtacttcaact 4080
 gagaacatgg agaggaactg caggggcccc tgcaacatcc agatggagga cccaccttc 4140
 aaggagaact acaggttcca tgccatcaat ggctacatca tggacaccct gcctggcctg 4200
 gtgatggccc aggaccagag gatcagggtg tacctgctga gcatgggcag caatgagaac 4260
 atccacagca tccacttctc tggccatgtg ttcactgtga ggaagaagga ggagtacaag 4320
 atggccctgt acaacctgta ccctgggggtg tttgagactg tggagatgct gcccagcaag 4380
 gctggcatct ggagggtgga gtgcctgatt ggggagcacc tgcattgctg catgagcacc 4440
 ctgttcctgg tgtacagcaa caagtgccag acccccctgg gcatggcctc tggccacatc 4500
 agggacttcc agatcactgc ctctggccag tatggccagt gggcccccaa gctggccagg 4560
 ctgcactact ctggcagcat caatgcctgg agcaccaagg agcccttcag ctggatcaag 4620
 gtggacctgc tggcccccat gatcatccat ggcatcaaga cccagggggc caggcagaag 4680
 ttcagcagcc tgtacatcag ccagttcact atcatgtaca gcctggatgg caagaagtgg 4740
 cagacctaca ggggcaacag cactggcacc ctgatggtgt tctttggcaa tgtggacagc 4800
 tctggcatca agcacaacat ctccaacccc cccatcattg ccagatacat caggctgcac 4860
 cccaccact acagcatcag gagcacccctg aggatggagc tgatgggctg tgacctgaac 4920

agctgcagca tgccccctggg catggagagc aaggccatct ctgatgcca gatcactgcc	4980
agcagctact tcaccaacat gtttgccacc tggagcccca gcaaggccag gctgcacctg	5040
cagggcagga gcaatgcctg gaggccccag gtcaacaacc ccaaggagtg gctgcaggtg	5100
gacttccaga agaccatgaa ggtgactggg gtgaccaccc agggggtgaa gagcctgctg	5160
accagcatgt atgtgaagga gttcctgatc agcagcagcc aggatggcca ccagtggacc	5220
ctgtttcttcc agaatggcaa ggtgaaggig ttccagggca accaggacag cttcaccctt	5280
gtggtgaaca gcctggaccc cccctgctg accagatacc tgaggattca ccccagagc	5340
tgggtgcacc agattgccct gaggatggag gtgctgggct gtgaggccca ggacctgtac	5400
tgacctcgag gaataaagga aatttatatt cattgcaata gtgtgttggt tttttgtgtc	5460
acgtggcggc cgcaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc	5520
tcgctcactg aggccgggcg accaaaggct gcccgacgcc cgggccttgc ccgggcggcc	5580
tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaa	5618

<210> 42
 <211> 5993
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 42	
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
cgtcgggcca cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
gccaactcca tctactagggg ttcttgccgc cgcacgcgtg tttaaagctc gacagggtta	180
tttttaaaaa gcagtcaaaa gtccaagtgg cccttggcag catttactct ctctgtttgc	240
tctggttaat aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc	300
tggacttacc ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgaggttaa tttttaaaaa	360
gcagtcaaaa gtccaagtgg cccttggcag catttactct ctctgtttgc tctggttaat	420
aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc tggacttacc	480
ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgtcgactg gacacaggac gctgtggttt	540
ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga	600
taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc	660
actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctctca gcttcaggca ccaccactga	720

cttgggacag tgaatcgga tgcacccat gcagattgag ctgagcacct gctttcttct	780
gtgcctgctg aggttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct	840
gagctgggac tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccccc	900
cagagtgtccc aagagcttcc ccttcaacac ctctgtggtg tacaagaaga cctgttttgt	960
ggagtctact gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg cccccctgga tgggcctgct	1020
gggccccacc atccaggctg aggtgtatga cactgtggtg atcacctga agaacatggc	1080
cagccaccct gtgagcctgc atgtgtggg ggtgagctac tggaggcct ctgagggggc	1140
tgagtatgat gaccagacca gccagaggga gaaggaggat gacaagggtg tccctggggg	1200
cagccacacc tatgtgtggc aggtgtgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct	1260
gtgcctgacc tacagctacc tgagccatgt ggacctggtg aaggacctga actctggcct	1320
gattggggcc ctgctggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct	1380
gcacaagttc atcctgctgt ttgctgtgt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac	1440
caagaacagc ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca	1500
cactgtgaat ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc	1560
tgtgtactgg catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttcttgga	1620
gggccacacc ttcttggtca ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gccccatcac	1680
cttctgact gcccagacc tgctgatgga cctgggccag ttctgctgt tctgccacat	1740
cagcagccac cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga	1800
gccccagctg aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga	1860
ctctgagatg gatgtggtga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag	1920
gtctgtggcc aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga	1980
ctgggactat gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct	2040
gaacaatggc ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac	2100
tgatgaaacc ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct	2160
gctgtatggg gaggtggggg acacctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc	2220
ctacaacatc tcccccatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggagctgcc	2280
caagggggtg aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa	2340
gtggactgtg actgtggagg atggccccac caagtctgac cccaggtgcc tgaccagata	2400

ctacagcagc tttgtgaaca tggagaggga cctggcctct ggcctgattg gccccctgct	2460
gatctgctac aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa	2520
tgtgatcctg ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca	2580
gaggttcctg cccaaccctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa	2640
catcatgcac agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca	2700
tgaggaggcc tactgggtaca tcctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt	2760
cttctctggc tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga ccctgttccc	2820
cttctctggg gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggcctgtgga ttctgggctg	2880
ccacaactct gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga	2940
caagaacact ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag	3000
caagaacaat gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca	3060
ccagagggag atcaccagga ccacctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga	3120
caccatctct gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca	3180
gagccccagg agcttcaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct	3240
gtgggactat ggcatgagca gcagccccca tgtgctgagg aacaggggccc agtctggctc	3300
tgtgccccag ttcaagaagg tgggtgttcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc	3360
cctgtacaga ggggagctga atgagcacct gggcctgctg ggccccctaca tcagggtga	3420
ggtggaggac aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta	3480
cagcagcctg atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt	3540
tgtgaagccc aatgaaacca agacctactt ctggaagggtg cagcaccaca tggccccac	3600
caaggatgag tttagctgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga	3660
tgtgcactct ggcctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaaccctgc	3720
ccatggcagg cagggtactg tgcaggagtt tgccctgttc ttaccatct ttgatgaaac	3780
caagagctgg tactttactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca	3840
gatggaggac cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat	3900
ggacaccctg cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt acctgctgag	3960
catgggcagc aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tcaactgtgag	4020

gaagaaggag gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt	4080
ggagatgctg cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgcctgattg gggagcacct	4140
gcatgctggc atgagcacc tgttcctggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg	4200
catggcctct ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagt	4260
ggcccccaag ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga	4320
gcccttcagc tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac	4380
ccagggggcc aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag	4440
cctggatggc aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcaccc tgatggtgtt	4500
ctttggcaat gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc	4560
cagatacatc aggctgcacc ccacccacta cagcatcagg agcacctga ggatggagct	4620
gatgggctgt gacctgaaca gctgcagcat gccccctggc atggagagca aggccatctc	4680
tgatggccag atcactgcca gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag	4740
caaggccagg ctgcacctgc agggcaggag caatgccctg agggccccagg tcaacaaccc	4800
caaggagtgg ctgcaggctg acttccagaa gaccatgaag gtgactgggg tgaccacca	4860
gggggtgaag agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttctgatca gcagcagcca	4920
ggatggccac cagtggaccc tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtt tccagggcaa	4980
ccaggacagc ttcacccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct	5040
gaggattcac cccagagct gggatgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg	5100
tgaggcccag gacctgtact gacctcgagg aataaaggaa atttattttc attgcaatag	5160
tgtgttggtt ttttgtgtca cgtgccctct cacactacct aaaccacgcc aggacaacct	5220
ctgctcctct ccaccgaaat tccaaggggt cgagtggatg ttggagggtg catgggcccc	5280
gagaggtctc tgacctctgc cccagctcca aggtcagcag gcaggaggagg ctgtgtgttt	5340
gctgtttgct gcttgcaatg tttgcccatt ttagggacat gagtaggctg aagtttgttc	5400
agtgtggact tcagaggcag cacacaaaca gctgctggag gatgggaact gaggggttgg	5460
aagggggcag ggtgagcccc gaaactcctg tgtgcctctg agcctgcagc cctctcacac	5520
tacctaacc acgccaggac aacctctgct cctctccacc gaaattccaa ggggtcgagt	5580
ggatgttgga ggtggcatgg gccagagag gtctctgacc tctgccccag ctccaaggtc	5640
agcaggcagg gagggctgtg tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg	5700

gacatgagta ggctgaagtt tgttcagtgt ggacttcaga ggcagcacac aaacagctgc 5760
 tggaggatgg gaactgaggg gttaggaagg ggcagggtga gccagaaac tcctgtgtgc 5820
 ctctgagcct gcagcacgtg gcggccgcag gaaccctag tgatggagtt ggccactccc 5880
 tctctgcgcg ctgcctcgt cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc 5940
 ttgccccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caa 5993

<210> 43
 <211> 5337
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 43
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcg ctactgagg ccgccccgggc aaagccccggg 60
 cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg tttaaactgc gacagggttaa 180
 tttttaaaaa gcagtcaaaa gtccaagtgg cccttggcag catttactct ctctgtttgc 240
 tctggttaat aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc 300
 tggacttatt ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgaggttaa tttttaaaaa 360
 gcagtcaaaa gtccaagtgg cccttggcag catttactct ctctgtttgc tctggttaat 420
 aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc tggacttatt 480
 ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgtcgactg gacacaggac gctgtggttt 540
 ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga 600
 taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc 660
 actgcttaaa tacggacgag gacagggcc tgtctcctca gcttcaggca ccaccactga 720
 cctgggacag tgaatcgga tcgccacat gcagattgag ctgagcacct gcttcttctt 780
 gtgcctgctg aggttctgct tctctgccac caggagatac tacctggggg ctgtggagct 840
 gagctgggac tacatgcagt ctgacctggg ggagctgcct gtggatgcca ggttcccccc 900
 cagagtggcc aagagcttcc ccttcaacac ctctgtggtg tacaagaaga cctgtttgt 960
 ggagttcact gaccacctgt tcaacattgc caagcccagg cccccctgga tgggcctgct 1020
 gggccccacc atccaggctg aggtgtatga cactgtggtg atcaccctga agaacatggc 1080
 cagccacct gtgagcctgc atgctgtggg ggtgagctac tggaaggcct ctgagggggc 1140

tgagtatgat gaccagacca gccagagggg gaaggaggat gacaagggtgt tccctggggg	1200
cagccacacc tatgtgtggc aggtgctgaa ggagaatggc cccatggcct ctgacccct	1260
gtgcctgacc tacagctacc tgagccatgt ggacctgggtg aaggacctga actctggcct	1320
gattggggcc ctgctgggtgt gcagggaggg cagcctggcc aaggagaaga cccagaccct	1380
gcacaagttc atcctgctgt ttgctgtgtt tgatgagggc aagagctggc actctgaaac	1440
caagaacagc ctgatgcagg acagggatgc tgcctctgcc agggcctggc ccaagatgca	1500
cactgtgaat ggctatgtga acaggagcct gcctggcctg attggctgcc acaggaagtc	1560
tgtgtactgg catgtgattg gcatgggcac caccctgag gtgcacagca tcttcttga	1620
gggccacacc ttcttgggtca ggaaccacag gcaggccagc ctggagatca gccccatcac	1680
cttctgact gcccagacc tgctgatgga cctggggccag ttctgctgt tctgccacat	1740
cagcagccac cagcatgatg gcatggaggc ctatgtgaag gtggacagct gccctgagga	1800
gccccagctg aggatgaaga acaatgagga ggctgaggac tatgatgatg acctgactga	1860
ctctgagatg gatgtgggtga ggtttgatga tgacaacagc cccagcttca tccagatcag	1920
gtctgtggcc aagaagcacc ccaagacctg ggtgcactac attgctgctg aggaggagga	1980
ctgggactat gccccctgg tgctggcccc tgatgacagg agctacaaga gccagtacct	2040
gaacaatggc ccccagagga ttggcaggaa gtacaagaag gtcaggttca tggcctacac	2100
tgatgaaacc ttcaagacca gggaggccat ccagcatgag tctggcatcc tgggccccct	2160
gctgtatggg gaggtggggg acacctgct gatcatcttc aagaaccagg ccagcaggcc	2220
ctacaacatc tcccccatg gcatcactga tgtgaggccc ctgtacagca ggaggctgcc	2280
caagggggtg aagcacctga aggacttccc catcctgcct ggggagatct tcaagtacaa	2340
gtggactgtg actgtggagg atggccccac caagtctgac cccaggtgcc tgaccagata	2400
ctacagcagc ttigtgaaca tggagaggga cctggcctct ggctgattg gccccctgct	2460
gatctgctac aaggagtctg tggaccagag gggcaaccag atcatgtctg acaagaggaa	2520
tgtgatcctg ttctctgtgt ttgatgagaa caggagctgg tacctgactg agaacatcca	2580
gaggttctg cccaacctg ctgggggtgca gctggaggac cctgagttcc aggccagcaa	2640
catcatgcac agcatcaatg gctatgtgtt tgacagcctg cagctgtctg tgtgcctgca	2700
tgaggtggcc tactgggtaca tcctgagcat tggggcccag actgacttcc tgtctgtgtt	2760

cttctctggc tacaccttca agcacaagat ggtgtatgag gacaccctga ccctgttccc	2820
cttctctggg gagactgtgt tcatgagcat ggagaaccct ggcctgtgga ttctgggctg	2880
ccacaactct gacttcagga acaggggcat gactgccctg ctgaaagtct ccagctgtga	2940
caagaacact ggggactact atgaggacag ctatgaggac atctctgcct acctgctgag	3000
caagaacaat gccattgagc ccaggagctt cagccagaac cccccagtgc tgaagaggca	3060
ccagagggag atcaccagga ccaccctgca gtctgaccag gaggagattg actatgatga	3120
caccatctct gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tacgacgagg acgagaacca	3180
gagccccagg agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgctg tggagaggct	3240
gtgggactat ggcatgagca gcagccccca tgtctgagg aacagggccc agtctggctc	3300
tgtgccccag ttcaagaagg tgggtttcca ggagttcact gatggcagct tcaccagcc	3360
cctgtacaga ggggagctga atgagcacct gggcctgctg gggccctaca tcagggtga	3420
ggtggaggac aacatcatgg tgaccttcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta	3480
cagcagcctg atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccca ggaagaactt	3540
tgtgaagccc aatgaaacca agacctactt ctggaagggt cagcaccaca tggccccac	3600
caaggatgag tttagctgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga	3660
tgtgcactct ggcctgattg gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaacctgc	3720
ccatggcagg caggtgactg tgcaggagtt tgccctgttc ttaccatct ttgatgaaac	3780
caagagctgg tacttactg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca	3840
gatggaggac cccaccttca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat	3900
ggacaccctg cctggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt acctgctgag	3960
catgggcagc aatgagaaca tccacagcat ccacttctct ggccatgtgt tctactgtgag	4020
gaagaaggag gagtacaaga tggccctgta caacctgtac cctgggggtgt ttgagactgt	4080
ggagatgctg cccagcaagg ctggcatctg gaggggtggag tgcctgattg gggagcacct	4140
gcatgctggc atgagcacc tgttcttgggt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg	4200
catggcctct ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagt	4260
ggcccccaag ctggccaggc tgcactactc tggcagcatc aatgcctgga gcaccaagga	4320
gcccttcagc tggatcaagg tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac	4380
ccagggggcc aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag	4440

cctggatggc aagaagtggc agacctacag gggcaacagc actggcaccc tgatggtgtt 4500
 ctttggcaat gttgacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcattgc 4560
 cagatacatc aggctgcacc ccacccacta cagcatcagg agcacccctga ggatggagct 4620
 gatgggctgt gacctgaaca gctgcagcat gcccctgggc atggagagca aggccatctc 4680
 tgatgcccag atcactgcc a gcagctactt caccaacatg tttgccacct ggagccccag 4740
 caaggccagg ctgcacctgc agggcaggag caatgcctgg aggccccagg tcaacaaccc 4800
 caaggagtgg ctgcagggtg acttccagaa gacctgaag gtgactgggg tgaccacca 4860
 ggggggtgaag agcctgctga ccagcatgta tgtgaaggag ttcttgatca gcagcagcca 4920
 ggatggccac cagtggaccc tgttcttcca gaatggcaag gtgaagggtgt tccagggcaa 4980
 ccaggacagc ttacccccctg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccagatacct 5040
 gaggattcac cccagagct gggatgcacca gattgccctg aggatggagg tgctgggctg 5100
 tgaggcccag gacctgtact gacctcgagg aataaaggaa atttattttc attgcaatag 5160
 tgtgttggtt ttttgtgtca cgtggcggcc gcaggaaccc ctagtgatgg agttggccac 5220
 tccctctctg cgcgctcgt cgtcactga ggccgggcga ccaaaggctg cccgacgccc 5280
 gggctttgcc cgggcggcct cagtgaagca gcgagcgcgc agagagggag tggccaa 5337

<210> 44
 <211> 5542
 <212> DNA
 <213> 腺相關病毒2

<400> 44
 ttggccactc cctctctgct cgtcgtcgtc ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgtcgggcga cttttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120
 gccaaactcca tctactagggg ttcttcgggc cgcacgcgtg tttaaactgc gacagggtta 180
 tttttaaaaa gcagtcaaaa gtccaagtgg cccctggcag catttactct ctctgtttgc 240
 tctggttaat aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc 300
 tggacttata ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgagggtta tttttaaaaa 360
 gcagtcaaaa gtccaagtgg cccctggcag catttactct ctctgtttgc tctggttaat 420
 aatctcagga gcacaaacat tcctggaggc aggagaagaa atcaacatcc tggacttata 480
 ctctgggcct ctccccaccc ccaggagagg ctgtcgactg gacacaggac gctgtggttt 540

ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta gcccctgttt gctcctccga	600
taactggggt gaccttgggt aatatccacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc	660
actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgcctcctca gcttcaggca ccaccactga	720
cctgggacag tgaatcgtaa gtatgccttt cactgcgaga ggttctggag aggcttctga	780
gctcccatg gccagggcag gcagcaggtc tggggcagga ggggggttgt ggagtgcctt	840
gactcggggc ctggcccccc catctctgtc ttgcaggaca attgccgtct tctgtctctg	900
ggggcatcct cctgctggca ggctgtgct gcctgggtccc tgcgatcgcc accatgcaga	960
ttgagctgag cacctgcttc ttccgtgtgc tgcctgaggt ctgcttctct gccaccagga	1020
gatactacct gggggctgtg gagctgagct gggactacat gcagtctgac ctgggggagc	1080
tgcctgtgga tgccagggtc cccccagag tgcccaagag ctccccctc aacacctctg	1140
tgggtgtacaa gaagaccctg tttgtggagt tcactgacca cctgttcaac attgccaagc	1200
ccaggcccc ctggatgggc ctgctgggcc ccaccatcca ggctgaggtg tatgacactg	1260
tggtgatcac cctgaagaac atggccagcc accctgtgag cctgcatgct gtgggggtga	1320
gctactggaa ggctctgag ggggctgagt atgatgacca gaccagccag agggagaagg	1380
aggatgacaa ggtgttcctt gggggcagcc acacctatgt gtggcaggtg ctgaaggaga	1440
atggccccat ggctctgac cccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc catgtggacc	1500
tggngaagga cctgaactct ggctgattg gggccctgct ggtgtgcagg gagggcagcc	1560
tggccaagga gaagaccag accctgcaca agttcatcct gctgtttgct gtgtttgatg	1620
agggaagag ctggcactct gaaaccaaga acagcctgat gcaggacagg gatgctgcct	1680
ctgccagggc ctggccaag atgcacactg tgaatggcta tgtgaacagg agcctgcctg	1740
gcctgattgg ctgccacagg aagtctgtgt actggcatgt gattggcatg ggcaccaccc	1800
ctgaggtgca cagcatcttc ctggagggcc acaccttctt ggtcaggaac cacaggcagg	1860
ccagcctgga gatcagcccc atcaccttc tgactgceca gacctgctg atggacctgg	1920
gccagttcct gctgttctgc cacatcagca gccaccagca tgatggcatg gaggcctatg	1980
tgaaggtgga cagctgcctt gaggagcccc agctgaggat gaagaacaat gaggaggctg	2040
aggactatga tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtgaggttt gatgatgaca	2100
acagccccag ctccatccag atcaggtctg tggccaagaa gcacccaag acctgggtgc	2160

actacattgc tgctgaggag gaggactggg actatgcccc cctgggtgctg gcccctgatg	2220
acaggagcta caagagccag tacctgaaca atggccccca gaggattggc aggaagtaca	2280
agaaggtcag gttcattggc tacactgatg aaaccttcaa gaccagggag gccatccagc	2340
atgagtctgg catcctgggc cccctgctgt atggggaggt gggggacacc ctgctgatca	2400
tcttcaagaa ccaggccagc aggccctaca acatctacc ccatggcatc actgatgtga	2460
ggccccctgta cagcaggagg ctgcccagg ggggtgaagca cctgaaggac ttccccatcc	2520
tgccctgggga gatcttcaag tacaagtga ctgtgactgt ggaggatggc cccaccaagt	2580
ctgaccccag gtgcctgacc agatactaca gcagctttgt gaacatggag agggacctgg	2640
cctctggcct gatttgcccc ctgctgatct gctacaagga gtctgtggac cagaggggca	2700
accagatcat gtctgacaag aggaatgtga tcctgtttct tgtgtttgat gagaacagga	2760
gctgggtacct gactgagaac atccagaggt tcctgcccc cctgctggg gtgcagctgg	2820
aggacctga gtccaggcc agcaacatca tgcacagcat caatggctat gtgtttgaca	2880
gcctgcagct gtctgtgtgc ctgcatgagg tggcctactg gtacatcctg agcattgggg	2940
cccagactga ctccctgtct gtgtttctct ctggctacac ctcaagcac aagatgggtgt	3000
atgaggacac cctgacctg ttccccctct ctggggagac tgtgttcatg agcatggaga	3060
accctggcct gtggattctg ggctgccaca actctgactt caggaacagg ggcatgactg	3120
ccctgctgaa agtctccagc tgtgacaaga acactgggga ctactatgag gacagctatg	3180
aggacatctc tgcctacctg ctgagcaaga acaatgccat tgagcccagg agcttcagcc	3240
agaaccccc agtgctgaag aggcaccaga gggagatcac caggaccacc ctgcagtctg	3300
accaggagga gattgactat gatgacacca tctctgtgga gatgaagaag gaggactttg	3360
acatctacga cgaggacgag aaccagagcc ccaggagctt ccagaagaag accaggcact	3420
acttcattgc tgctgtggag aggcctgtggg actatggcat gagcagcagc ccccatgtgc	3480
tgaggaacag ggcccagtct ggctctgtgc ccagttcaa gaaggtggtg ttccaggagt	3540
tcactgatgg cagcttcacc cagccccctgt acagagggga gctgaatgag cacctgggcc	3600
tgctgggccc ctacatcagg gctgaggtgg aggacaacat catggtgacc ttcaggaacc	3660
aggccagcag gccctacagc ttctacagca gcctgatcag ctatgaggag gaccagaggc	3720
agggggctga gccaggaag aactttgtga agcccaatga aaccaagacc tacttctgga	3780
aggtgcagca ccacatggcc cccaccaagg atgagtttga ctgcaaggcc tgggcctact	3840

tctctgatgt ggacctggag aaggatgtgc actctggcct gattggcccc ctgctggtgt	3900
gccacaccaa caccctgaac cctgcccattg gcaggcaggt gactgtgcag gagtttggcc	3960
tgttcttcac catctttgat gaaaccaaga gctggtactt cactgagaac atggagagga	4020
actgcagggc cccctgcaac atccagatgg aggacccac cttcaaggag aactacaggt	4080
tccatgccat caatggctac atcatggaca ccctgcctgg cctggtgatg gcccaggacc	4140
agaggatcag gtggtacctg ctgagcatgg gcagcaatga gaacatccac agcatccact	4200
tctctggcca tgtgttcact gtgaggaaga aggaggagta caagatggcc ctgtacaacc	4260
tgtaccctgg ggtgtttgag actgtggaga tgctgcccag caaggctggc atctggaggg	4320
tggagtgcct gattggggag cacctgcatg ctggcatgag caccctgttc ctggtgtaca	4380
gcaacaagtg ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcagggaac ttccagatca	4440
ctgcctctgg ccagtatggc cagtggggcc ccaagctggc caggctgcac tactctggca	4500
gcatcaatgc ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caaggtggac ctgctggccc	4560
ccatgatcat ccatggcatc aagaccagg gggccaggca gaagttcagc agcctgtaca	4620
tcagccagtt catcatcatg tacagcctgg atggcaagaa gtggcagacc tacaggggca	4680
acagcactgg caccctgatg gtgttctttg gcaatgtgga cagctctggc atcaagcaca	4740
acatcttcaa ccccccatc attgccagat acatcaggct gcacccacc cactacagca	4800
tcaggagcac cctgaggatg gagctgatgg gctgtgacct gaacagctgc agcatgcccc	4860
tgggcatgga gagcaaggcc atctctgatg ccagatcac tgccagcagc tacttcacca	4920
acatgtttgc cacctggagc ccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg	4980
cctggaggcc ccaggtcaac aaccccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca	5040
tgaaggtgac tggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga	5100
aggagtccct gatcagcagc agccaggatg gccaccagtg gaccctgttc ttccagaatg	5160
gcaaggtgaa ggtgttccag ggcaaccagg acagcttcac ccctgtggtg aacagccctg	5220
acccccccct gctgaccaga tacttgagga ttacccccca gagctgggtg caccagattg	5280
ccctgaggat ggaggtgctg ggctgtgagg ccaggacct gtactgacct cgaggaataa	5340
aggaaattta ttttcattgc aatagtgtgt tggttttttg tgtcacgtgg cggccgcagg	5400
aaccctagt gatggagtig gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg	5460

ggcgaccaaa ggtcgcccgga cgcccgggct ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag 5520
cgcgagagaga gggagtggcc aa 5542

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種醫藥調配物，其包含重組AAV5-FVIII-SQ病毒、緩衝劑、等張劑、膨化劑及界面活性劑，其中該調配物包含

a) 濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為1 mg/ml至20 mg/ml之氯化鈉、濃度為5 mg/ml至40 mg/ml之甘露糖醇及濃度為0.1 mg/ml至4 mg/ml之泊洛沙姆188，或

b) 濃度為1.42 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為1.38 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為8.18 mg/ml之氯化鈉、濃度為20 mg/ml之甘露糖醇及濃度為2 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第2項】

如請求項1之醫藥調配物，其為液體。

【第3項】

如請求項1之醫藥調配物，其包含濃度為 $1E12$ vg/ml至 $2E14$ vg/ml之所述AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第4項】

如請求項3之醫藥調配物，其包含濃度為 $2E13$ vg/ml之所述AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第5項】

如請求項1之醫藥調配物，其適用於向罹患A型血友病之患者靜脈內投予。

【第6項】

一種如請求項1之醫藥調配物之用途，其用於製備用以治療罹患A型血友病之個體之藥物。

【第7項】

如請求項6之用途，其中所述藥物經調配用於靜脈內投予。

【第8項】

如請求項6之用途，其中所述醫藥調配物包含 $1E12$ vg/kg至 $1E14$ vg/kg重組AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第9項】

如請求項6之用途，其中所述醫藥調配物包含 $6E12$ vg/kg至 $6E13$ vg/kg重組AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第10項】

如請求項6之用途，其中投予所述醫藥調配物導致所述個體中至少5 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第11項】

如請求項6之用途，其中投予所述藥物導致在所述投予之後3週或大於3週，所述個體中至少5 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第12項】

如請求項6之用途，其中投予所述藥物導致所述個體中至少1 IU/dl之功能FVIII活性增加。

【第13項】

如請求項6之用途，其中所述醫藥調配物包含濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為1 mg/ml至20 mg/ml之氯化鈉、濃度為5 mg/ml至40 mg/ml之甘露糖

醇及濃度為0.1 mg/ml至4 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第14項】

如請求項6之用途，其中所述醫藥調配物包含濃度為1.42 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為1.38 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為8.18 mg/ml之氯化鈉、濃度為20 mg/ml之甘露糖醇及濃度為2 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第15項】

如請求項6之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起預防性地投予。

【第16項】

如請求項6之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起經至少3、4、5、6、7、8、9或10週或大於10週之連續時段預防性地投予。

【第17項】

如請求項6之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起治療性地投予。

【第18項】

如請求項6之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起經至少3、4、5、6、7、8、9或10週或大於10週之連續時段治療性地投予。

【第19項】

如請求項6之用途，其中在投予所述藥物之後，測定所述個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體。

【第20項】

如請求項19之用途，其中所述藥物與有效量的皮質類固醇一起在進行所述個體之血清中存在抗AAV衣殼抗體之測定之後投予。

【第21項】

一種如請求項1之醫藥調配物之用途，其用於製備用以減少罹患A型血友病之個體中之出血事件之出血時間的藥物，其中所述藥物在所述出血事件之前投予。

【第22項】

如請求項21之用途，其中所述藥物在所述出血事件之前至少3週向所述個體投予。

【第23項】

如請求項21之用途，其中所述藥物經調配用於靜脈內投予。

【第24項】

如請求項21之用途，其中所述醫藥調配物包含 $1E12$ vg/kg至 $1E14$ vg/kg重組AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第25項】

如請求項21之用途，其中所述藥物包含 $6E12$ vg/kg至 $6E13$ vg/kg重組AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第26項】

如請求項21之用途，其中投予所述藥物導致所述個體中至少5 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第27項】

如請求項21之用途，其中投予所述藥物導致在所述投予之後3週或大於3週，所述個體中至少5 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第28項】

如請求項21之用途，其中投予所述藥物導致所述個體中至少1 IU/dl之功能FVIII活性增加。

【第29項】

如請求項21之用途，其中所述醫藥調配物包含濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為1 mg/ml至20 mg/ml之氯化鈉、濃度為5 mg/ml至40 mg/ml之甘露糖醇及濃度為0.1 mg/ml至4 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第30項】

如請求項21之用途，其中所述醫藥調配物包含濃度為1.42 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為1.38 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為8.18 mg/ml之氯化鈉、濃度為20 mg/ml之甘露糖醇及濃度為2 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第31項】

如請求項21之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起預防性地投予。

【第32項】

如請求項21之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起經至少3、4、5、6、7、8、9或10週或大於10週之連續時段預防性地投予。

【第33項】

如請求項21之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起治療性地投予。

【第34項】

如請求項21之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起經至少3、4、5、6、7、8、9或10週或大於10週之連續時段治療性地投予。

【第35項】

一種如請求項1之醫藥調配物之用途，其用於製備用以增加有需要個體之因子VIII蛋白表現之藥物。

【第36項】

如請求項35之用途，其中所述藥物經調配用於靜脈內投予。

【第37項】

如請求項35之用途，其中所述醫藥調配物包含 $1E12$ vg/kg至 $1E14$ vg/kg重組AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第38項】

如請求項35之用途，其中所述藥物包含 $6E12$ vg/kg至 $6E13$ vg/kg供用於該個體之重組AAV5-FVIII-SQ病毒。

【第39項】

如請求項35之用途，其中投予所述藥物導致所述個體中至少5 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第40項】

如請求項35之用途，其中投予所述藥物導致在所述投予之後3週或大於3週，所述個體中至少5 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第41項】

如請求項35之用途，其中投予所述藥物導致所述個體中至少1 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第42項】

如請求項35之用途，其中投予所述藥物導致在所述投予之後3週或大於3週，所述個體中至少1 IU/dl功能因子VIII蛋白之表現。

【第43項】

如請求項35之用途，其中投予所述藥物導致所述個體中至少1 IU/dl之功能FVIII活性增加。

【第44項】

如請求項35之用途，其中所述醫藥調配物包含濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為0.1 mg/ml至3 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為1 mg/ml至20 mg/ml之氯化鈉、濃度為5 mg/ml至40 mg/ml之甘露糖醇及濃度為0.1 mg/ml至4 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第45項】

如請求項35之用途，其中所述醫藥調配物包含濃度為1.42 mg/ml之二元磷酸鈉、濃度為1.38 mg/ml之單水合一元磷酸鈉、濃度為8.18 mg/ml之氯化鈉、濃度為20 mg/ml之甘露糖醇及濃度為2 mg/ml之泊洛沙姆188。

【第46項】

如請求項35之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起投予。

【第47項】

如請求項46之用途，其中所述皮質類固醇治療係預防性地投予。

【第48項】

如請求項46之用途，其中所述皮質類固醇治療係治療性地投予。

【第49項】

如請求項35之用途，其中所述藥物與濃度介於5毫克/天至60毫克/天範圍內的皮質類固醇一起經至少3、4、5、6、7、8、9或10週或大於10週之連續時段投予。

【第50項】

如請求項35之用途，其中在投予所述藥物之後，測定所述個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體。

【第51項】

如請求項50之用途，其中所述藥物與有效量的皮質類固醇一起在進行所述個體之血清中存在抗AAV衣殼抗體之測定之後投予。

【第52項】

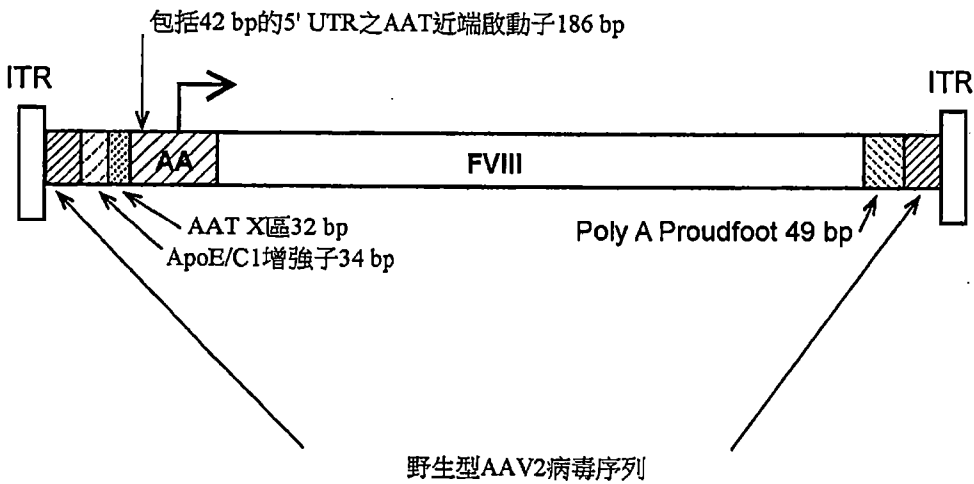
一種如請求項1之醫藥調配物之用途，其用於製備用以在已測定罹患A型血友病之個體之血清中不存在抗AAV衣殼抗體之後治療所述個體之藥物。

【第53項】

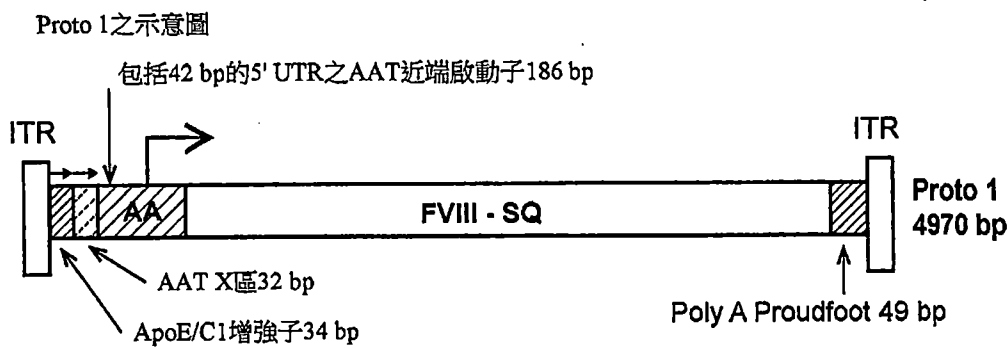
一種如請求項1之醫藥調配物之用途，其用於製備用以治療有需要之個體之A型血友病之藥物，其中在投予所述藥物之後測定所述個體之血清中不存在或存在抗AAV衣殼抗體。

【第54項】

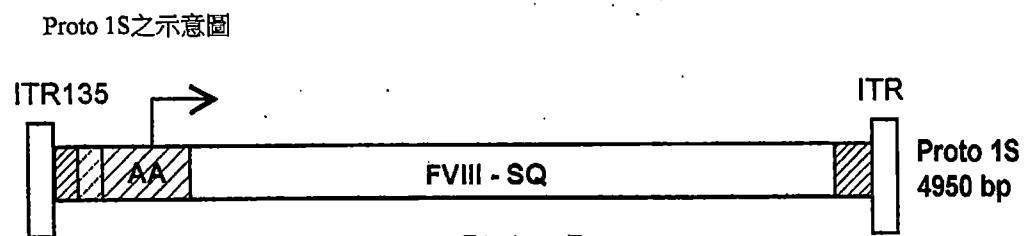
如請求項53之用途，其中所述藥物與有效量的皮質類固醇一起在進行所述個體之血清中存在抗AAV衣殼抗體之測定之後投予。



【圖1】

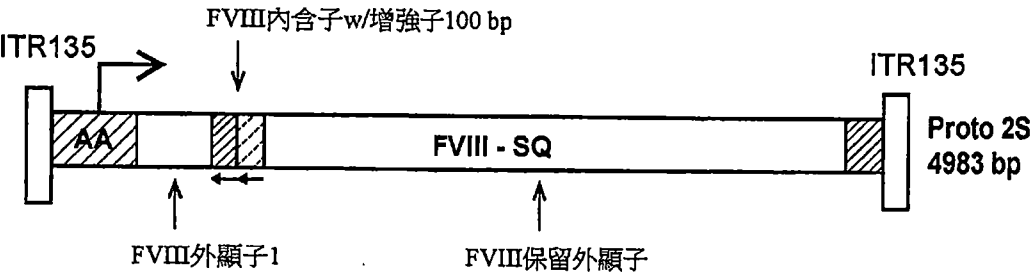


【圖2A】



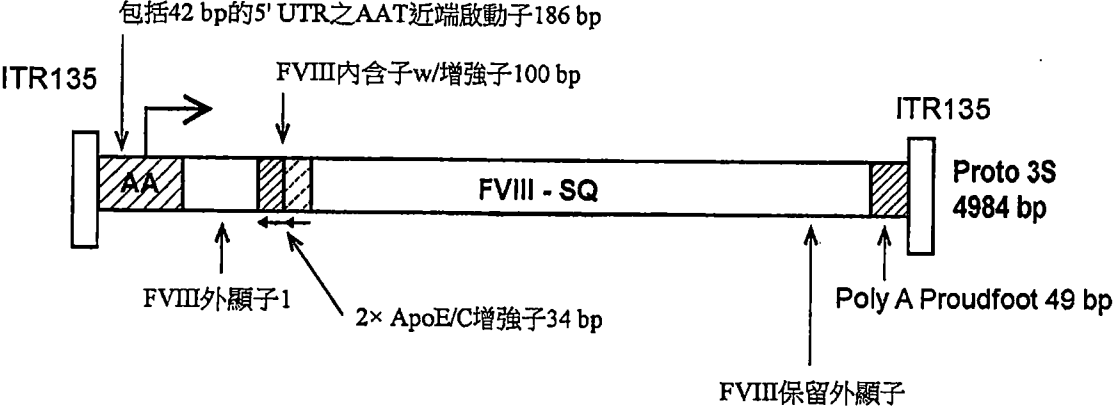
【圖2B】

Proto 2S之示意圖

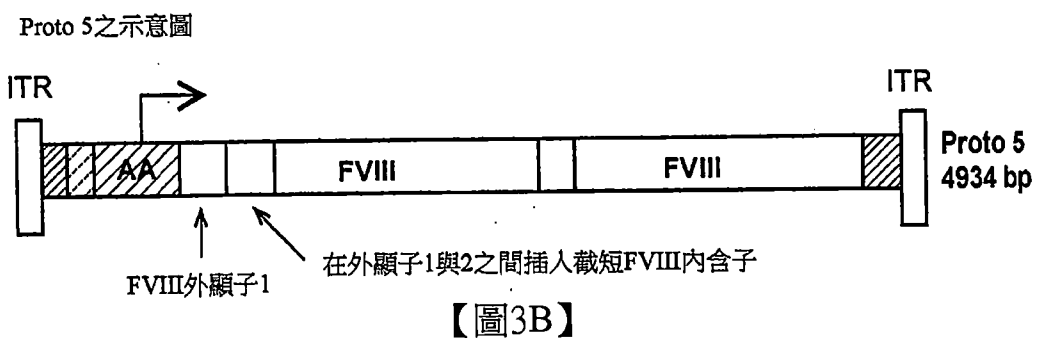
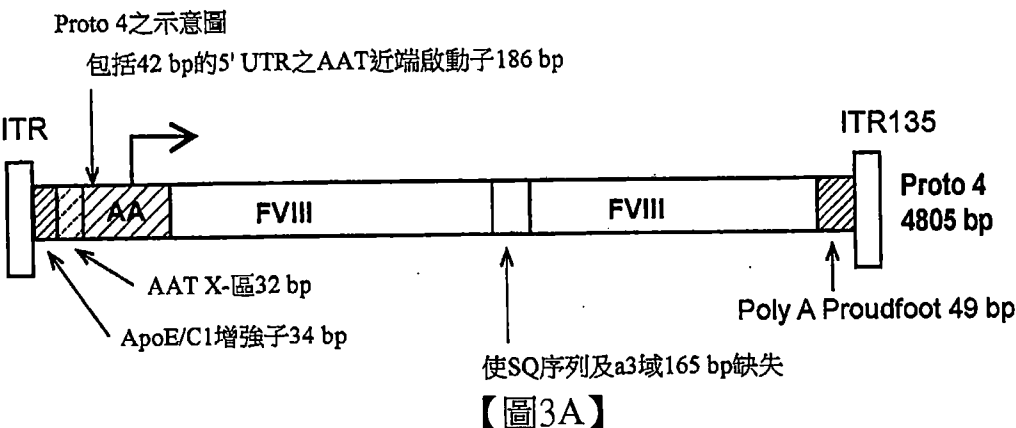


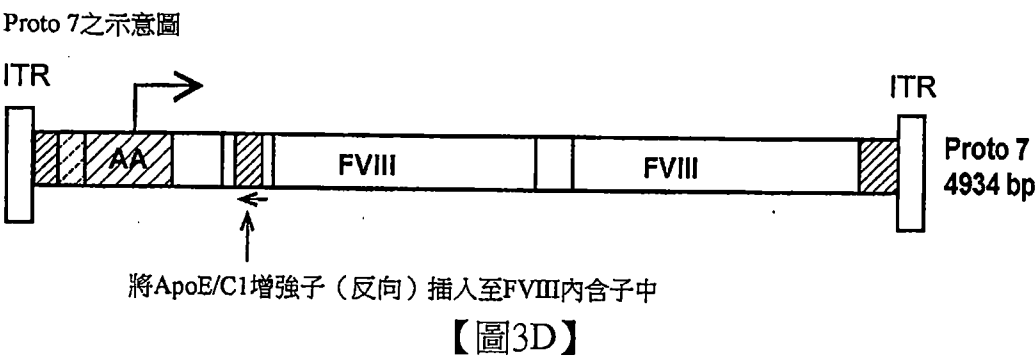
【圖2C】

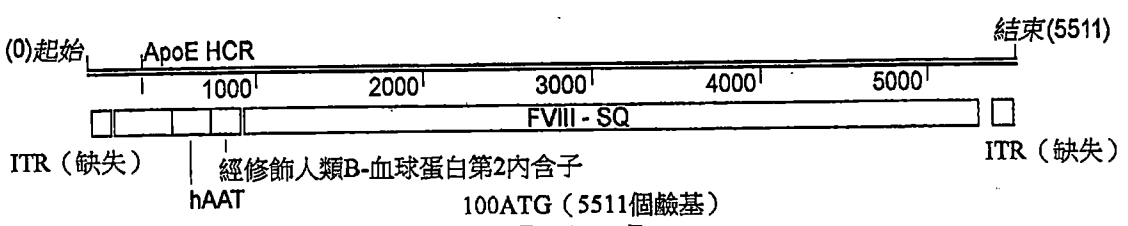
Proto 3S之示意圖



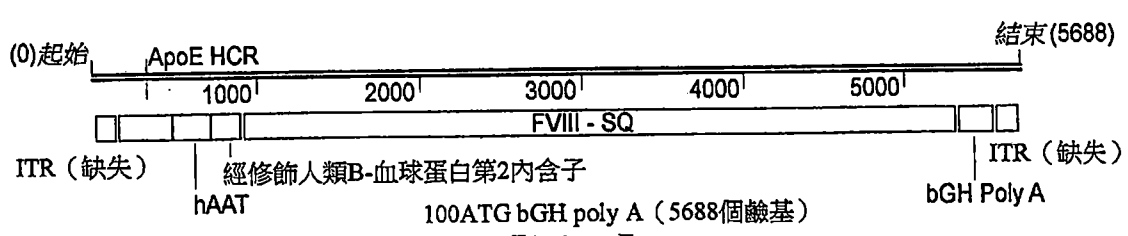
【圖2D】



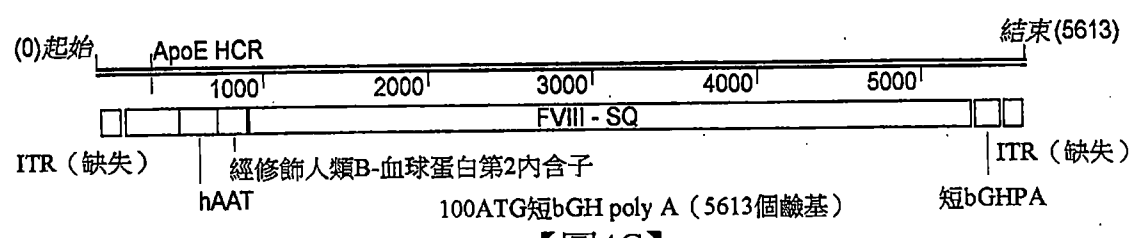




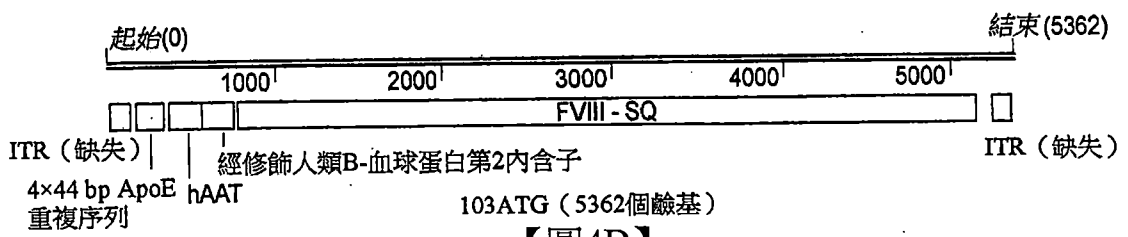
【圖4A】



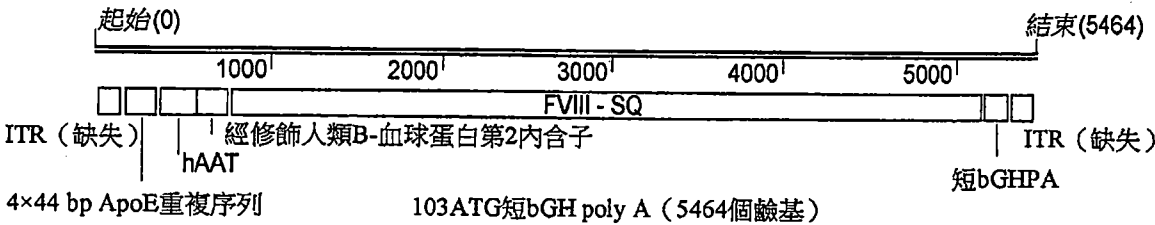
【圖4B】



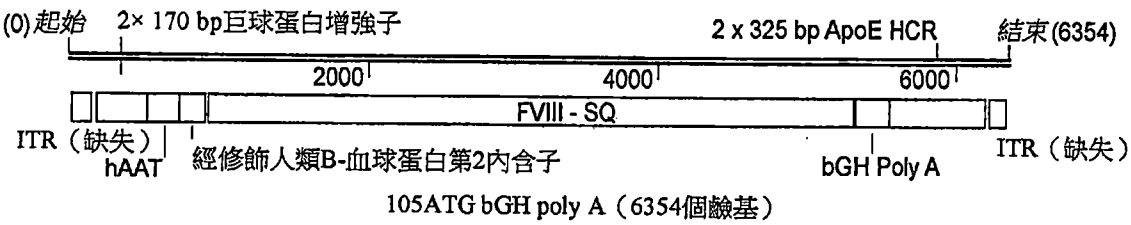
【圖4C】



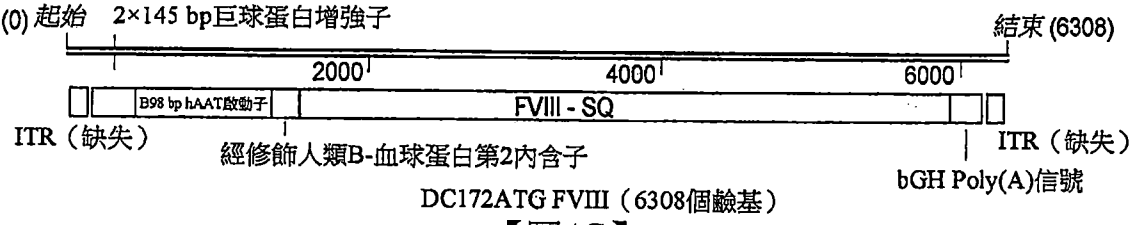
【圖4D】



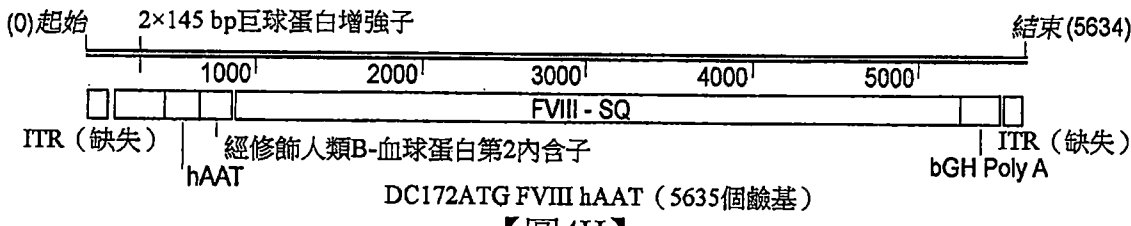
【圖4E】



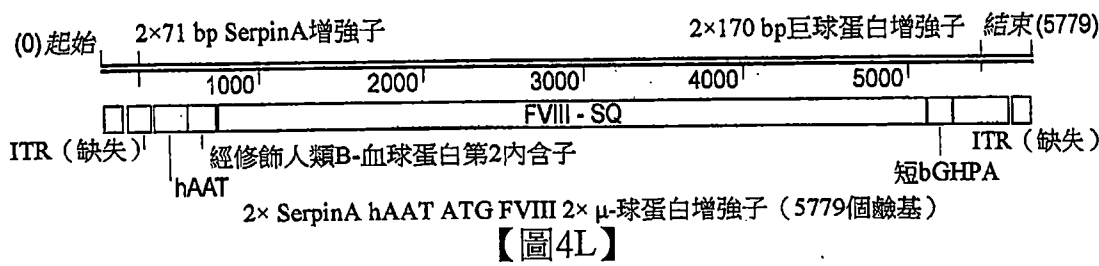
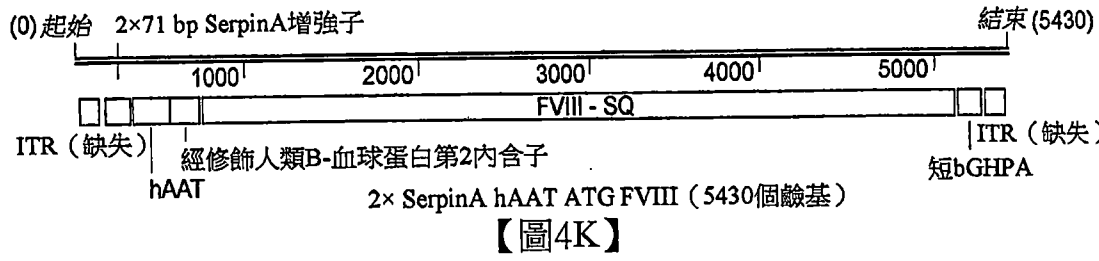
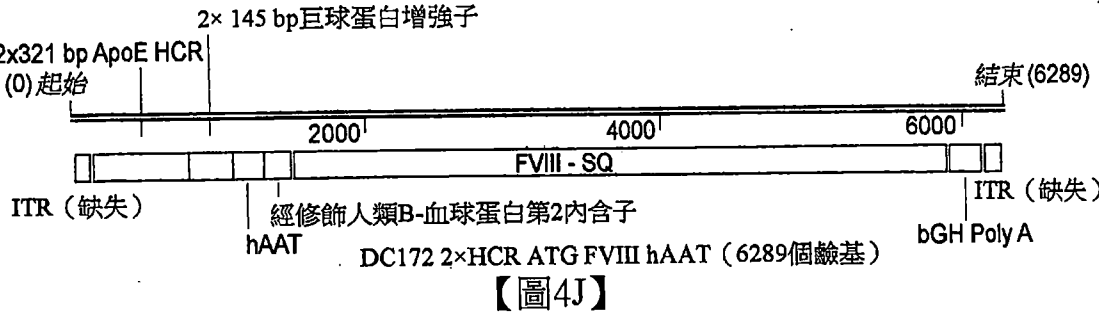
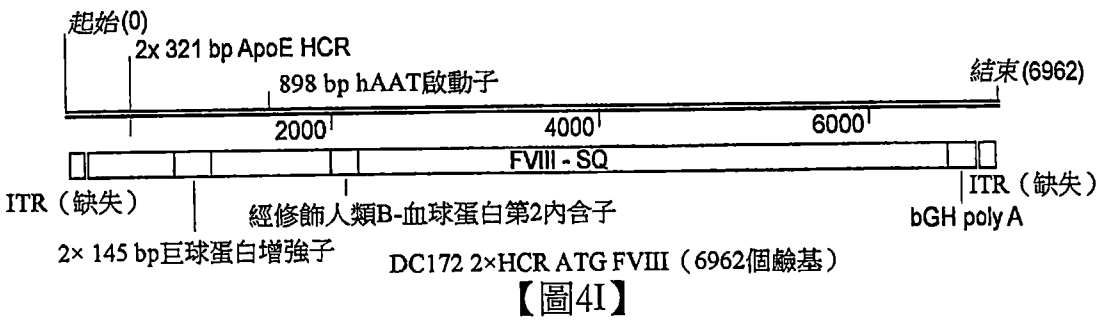
【圖4F】

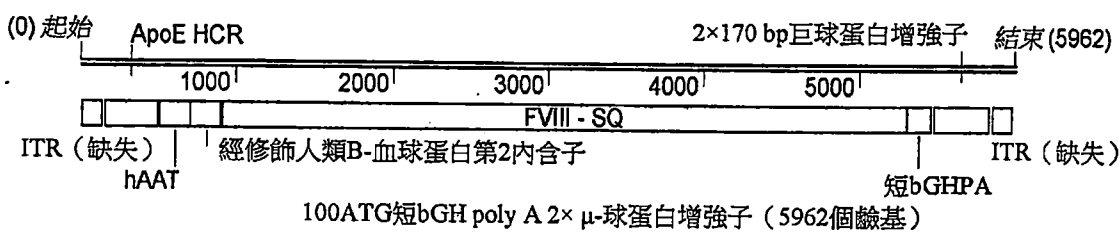


【圖4G】

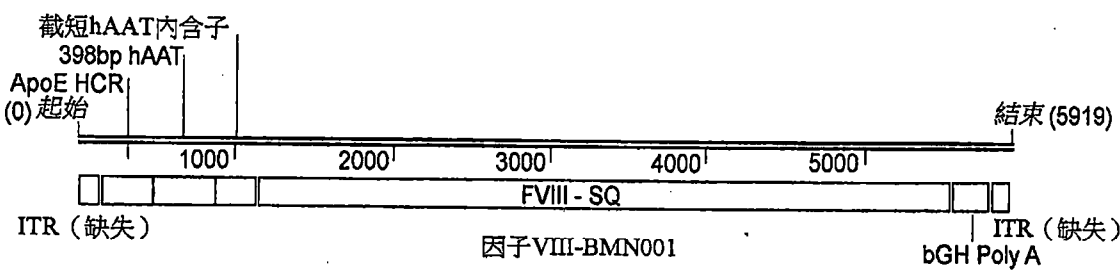


【圖4H】

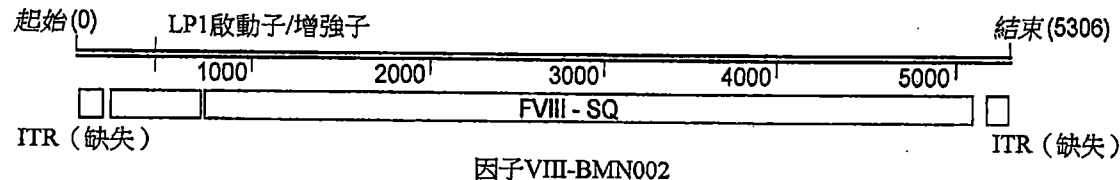




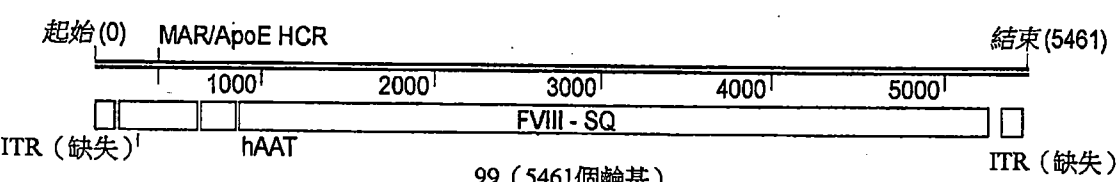
【圖4M】



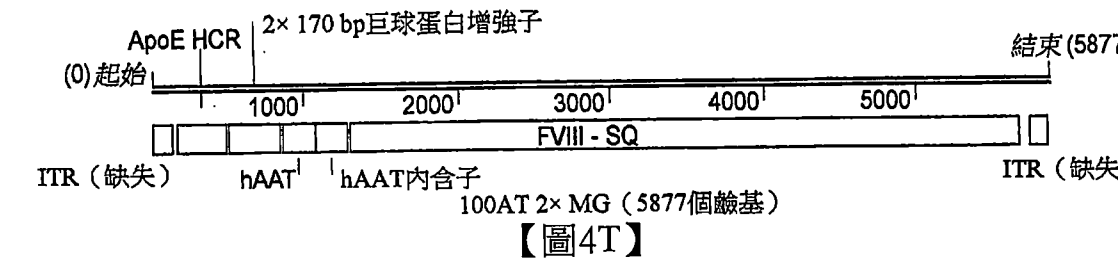
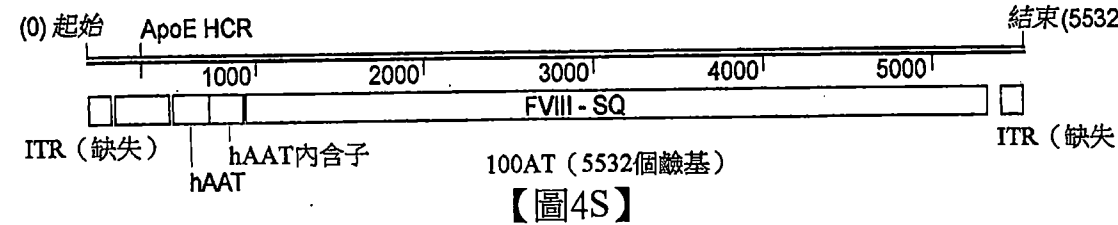
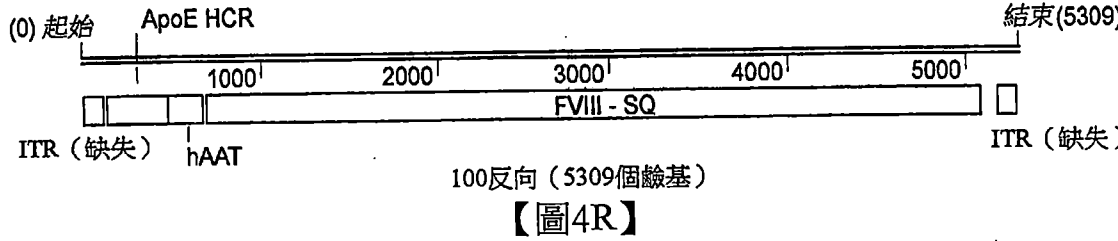
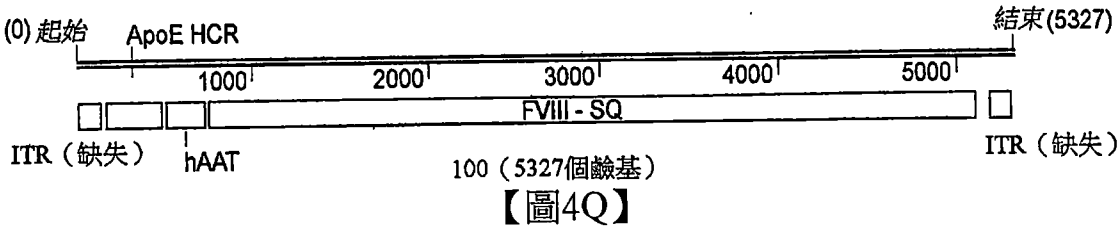
【圖4N】

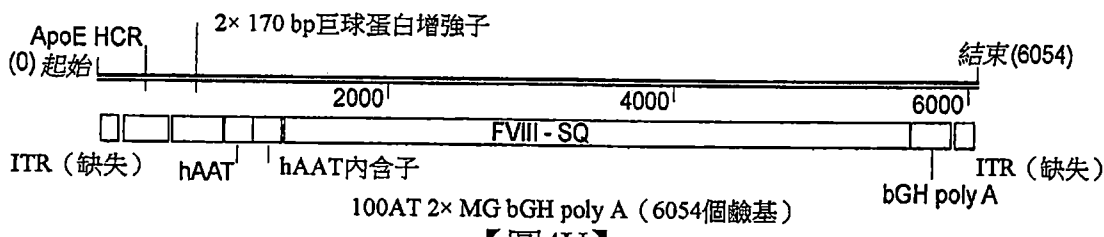


【圖4O】

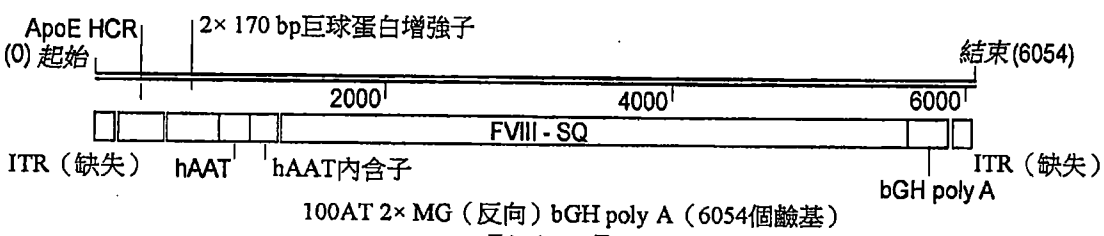


【圖4P】

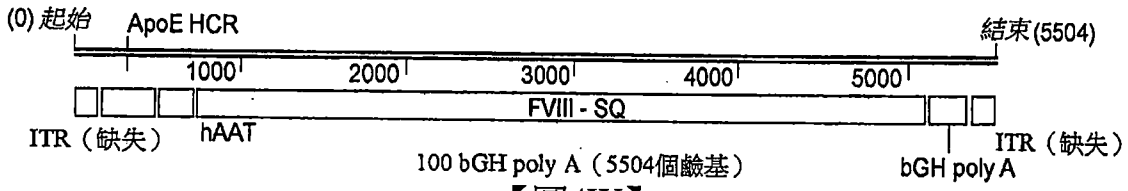




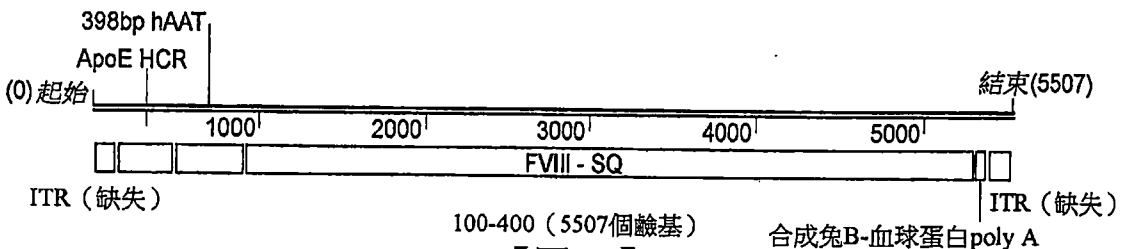
【圖4U】



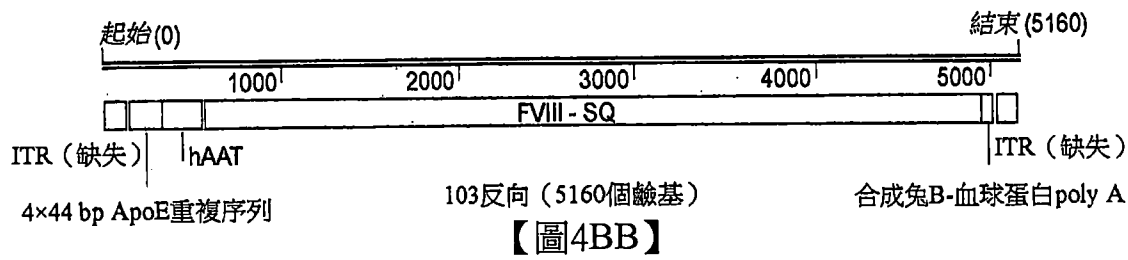
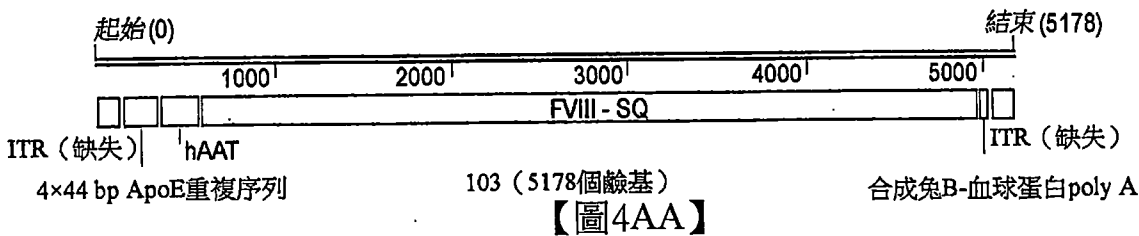
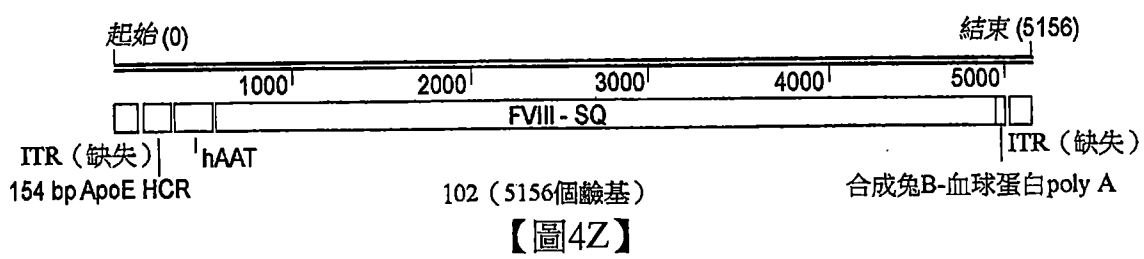
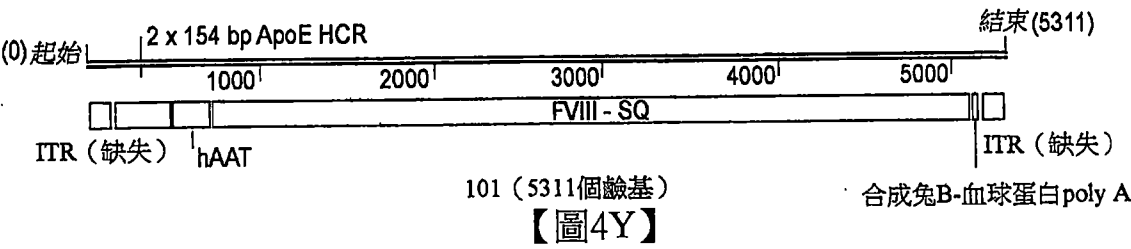
【圖4V】

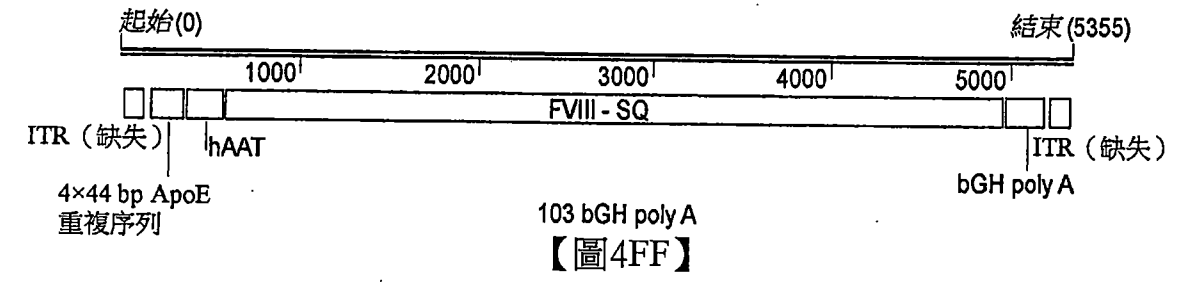
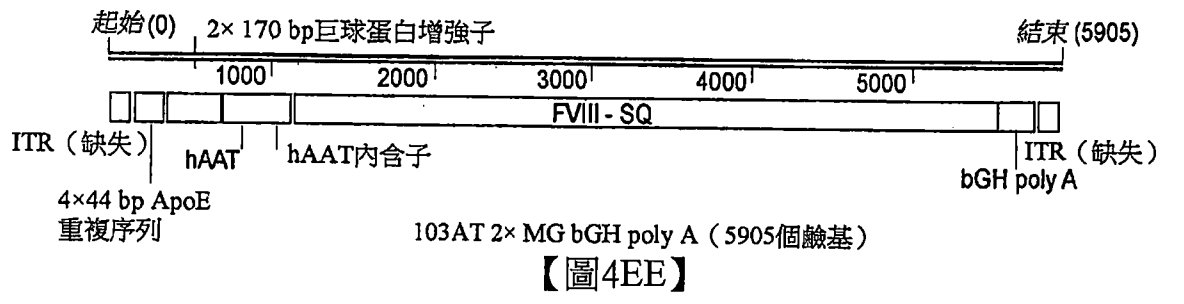
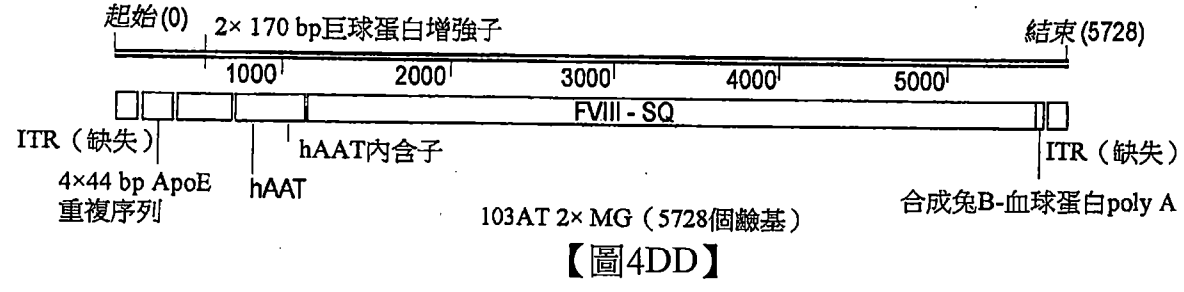
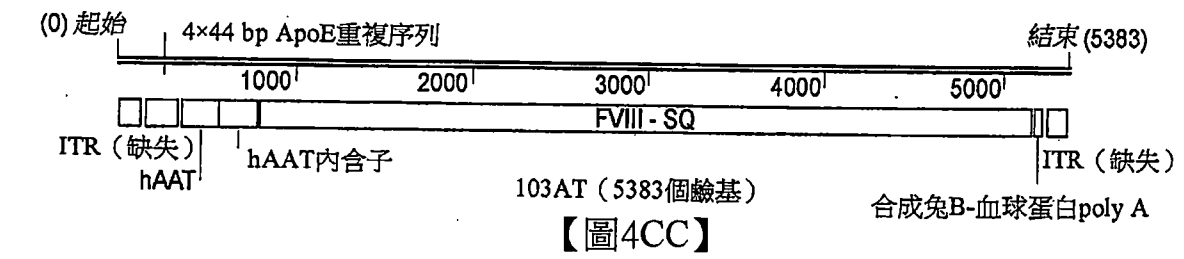


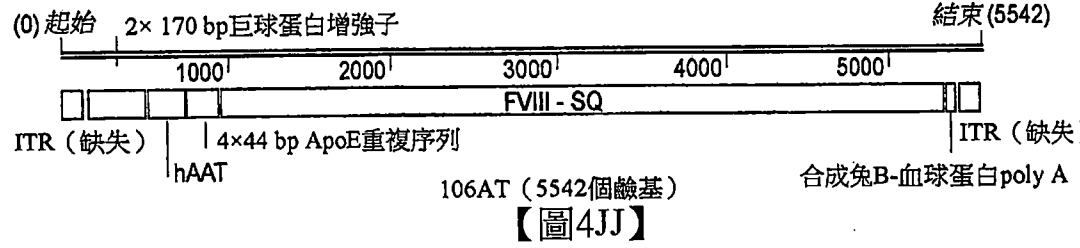
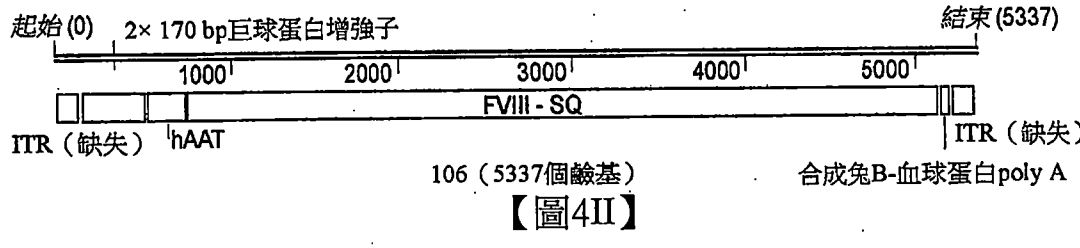
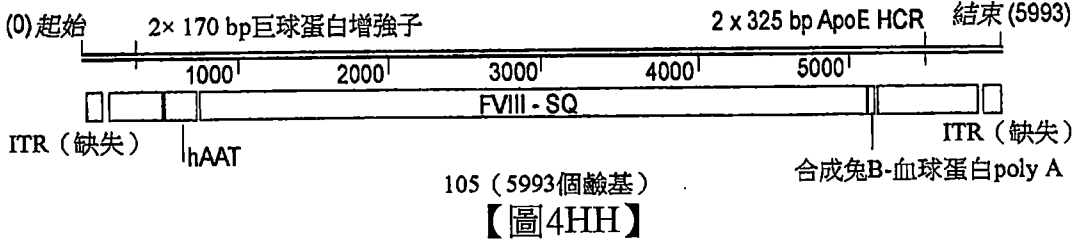
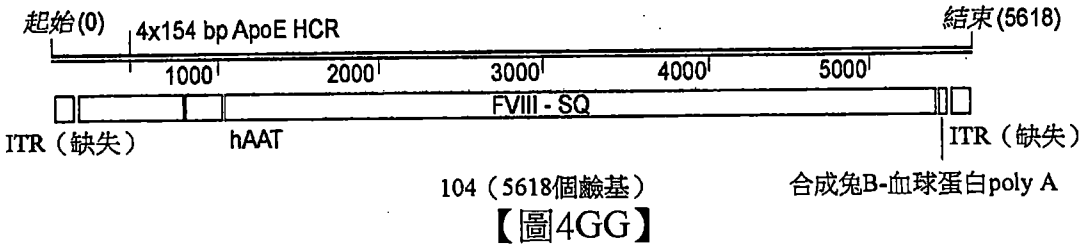
【圖4W】

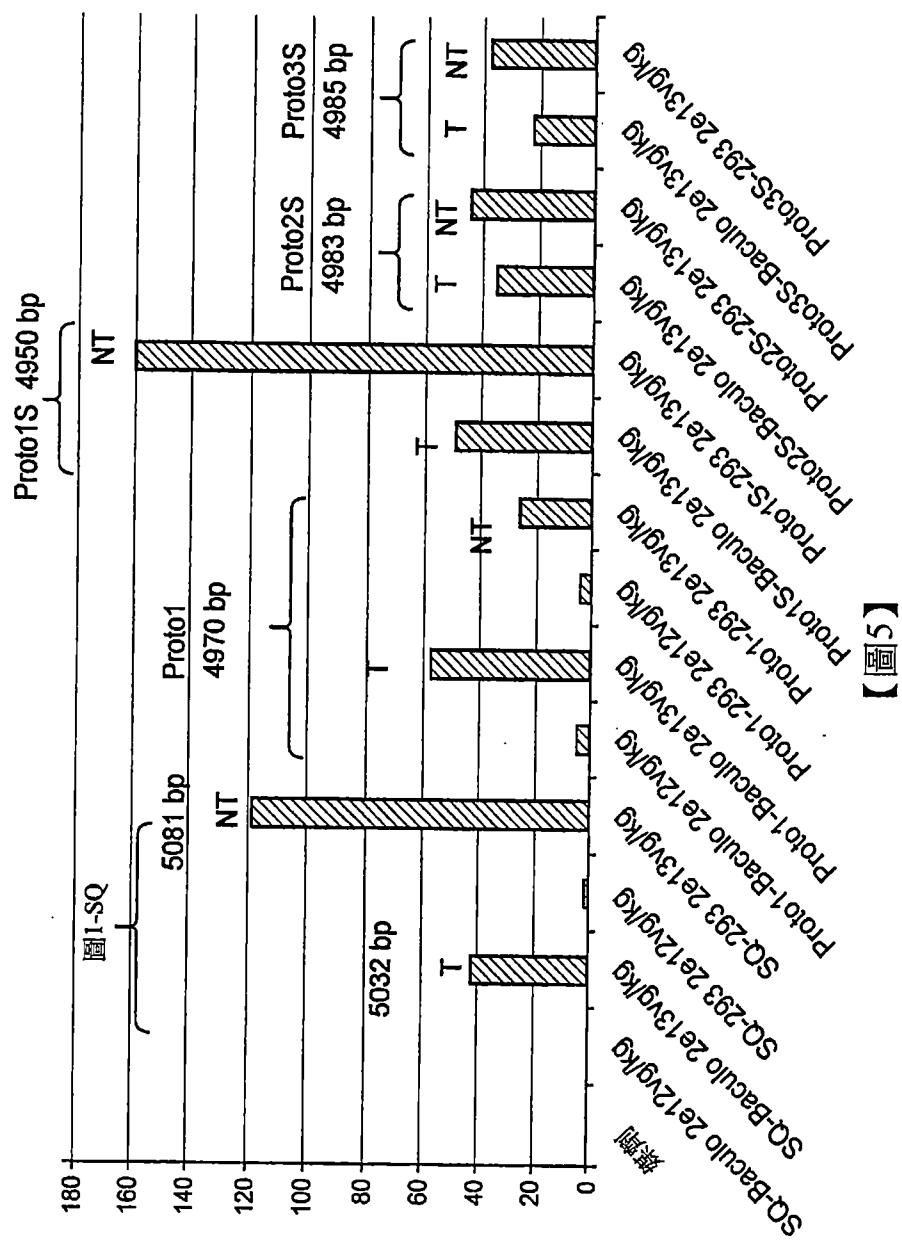


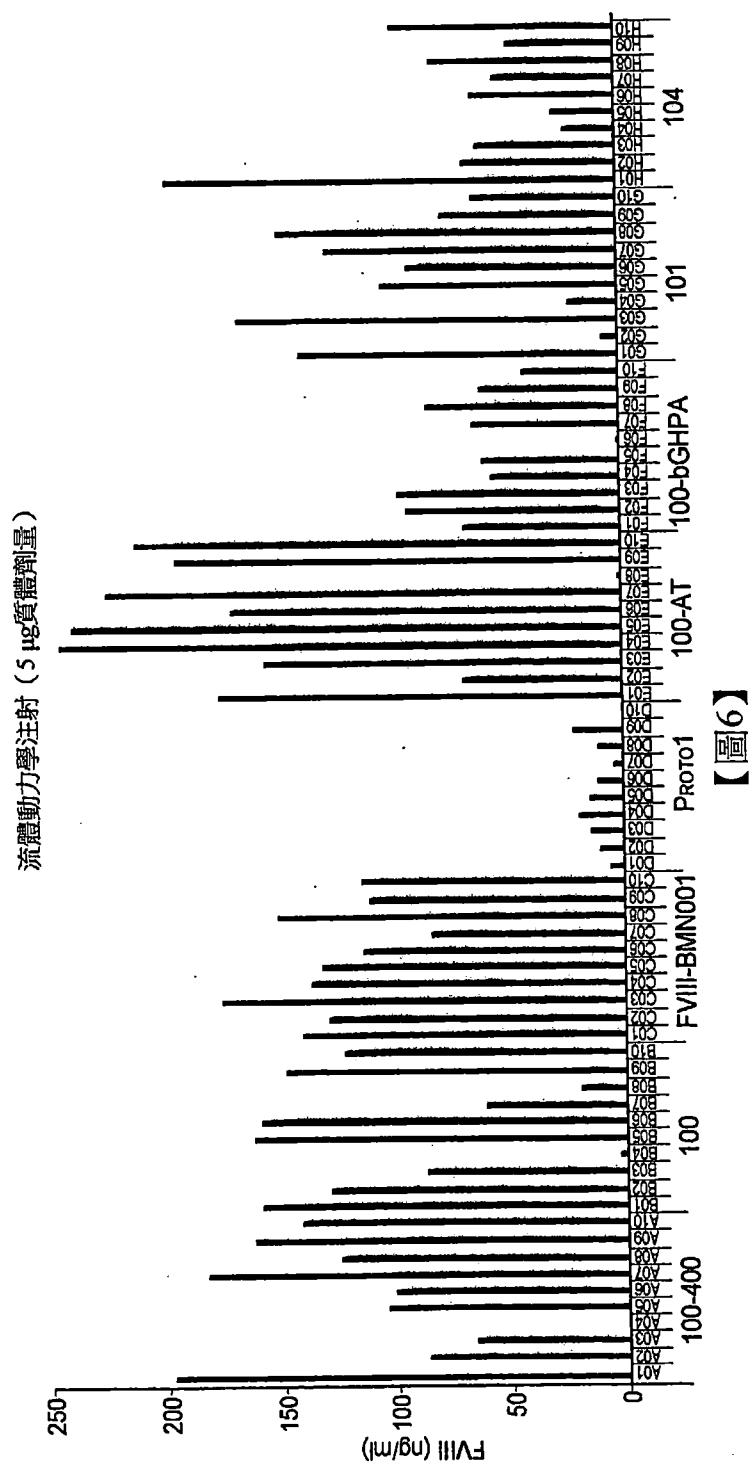
【圖4X】



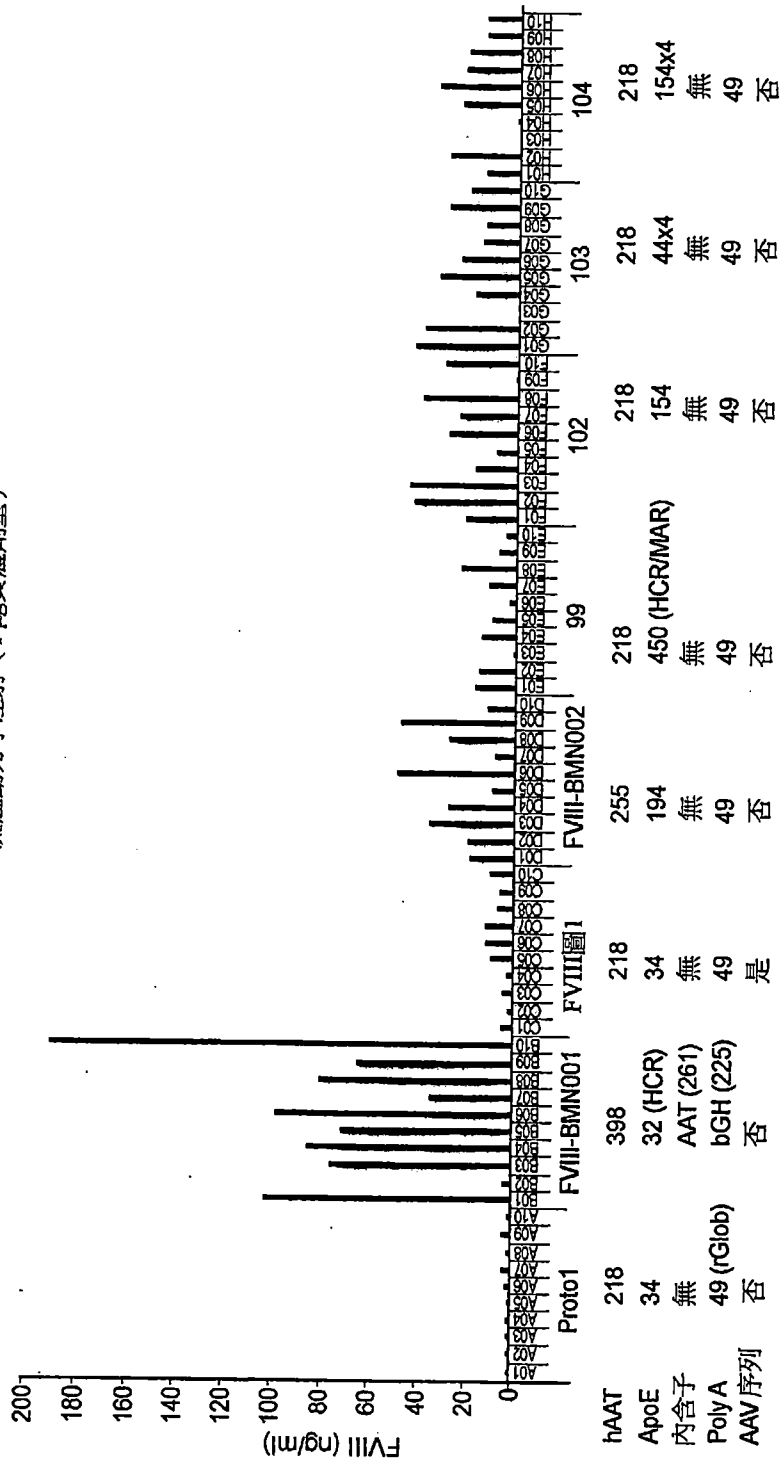






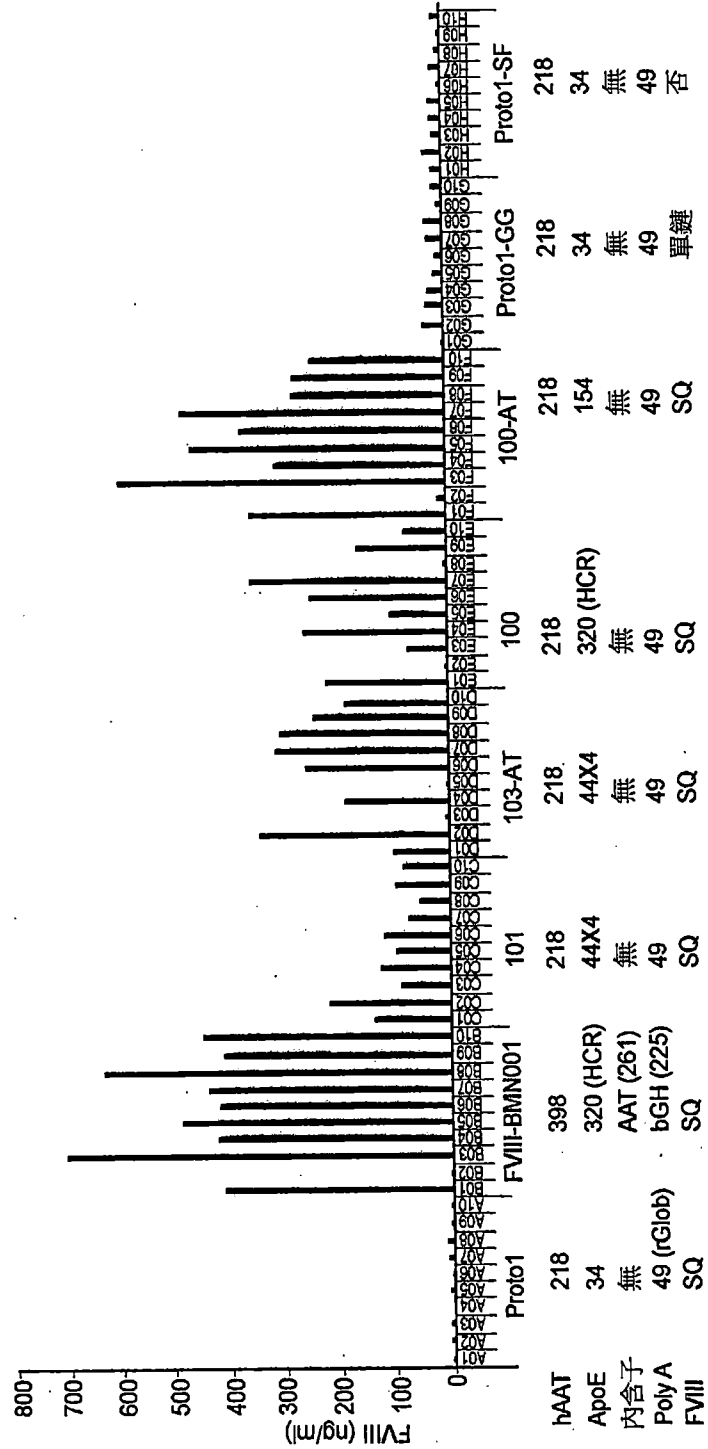


流體動力學注射 (1 μg質體劑量)



【圖7】

流體動力學注射 (1 µg 質體劑量)



【圖8】