



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 39/12 (2020.02); A61K 38/37 (2020.02); A61K 47/02 (2020.02); A61K 47/10 (2020.02); A61K 47/26 (2020.02); A61K 48/0008 (2020.02); A61K 48/0075 (2020.02); A61P 31/12 (2020.02); A61P 7/04 (2020.02); C07K 14/755 (2020.02); C12N 2710/16044 (2020.02); C12N 2750/14121 (2020.02); C12N 2750/14141 (2020.02); C12N 2750/14143 (2020.02); C12N 7/00 (2020.02); G01N 2333/015 (2020.02); G01N 33/6854 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018114888, 23.09.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.09.2016

Дата регистрации:
05.02.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.09.2015 US 62/232,242;
15.04.2016 US 62/323,182;
22.07.2016 US 62/365,544

(43) Дата публикации заявки: 24.10.2019 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 05.02.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.04.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2016/053269 (23.09.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/053677 (30.03.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БАНТИНГ Стюарт (US),
КОЛОСИ Питер Кэмерон (US),
ПАНГОР Эрно (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙОМАРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20150071883 A1, 12.03.2015. WO
2011005968 A1, 13.01.2011. RU 2531493 C2,
20.10.2014. Virginia C. Canale, Margaret W.
Hilgartner, Carl H. Smith, Philip Lanzowsky
"Effect of corticosteroids on factor VIII level",
1967, The Journal of Pediatrics, v. 71(6), p. 878-
880, DOI 10.1016/S0022-3476(67)80017-9.

(54) ВЕКТОРЫ ФАКТОРА FVIII НА ОСНОВЕ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ,
СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии. Описана группа изобретений, включающая фармацевтическую композицию для лечения гемофилии А, содержащую рекомбинантный вирус AAB5-FVIII-SQ в

концентрации от приблизительно 1Е12 вг/мл до приблизительно 2Е14 вг/мл, способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, способ уменьшения времени кровотечения при эпизоде кровотечения у субъекта, страдающего от

гемофилии А, способ повышения экспрессии белка фактора VIII у субъекта, способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий этапы определения отсутствия антител к капсиду ААВ5 в сыворотке указанного субъекта и введения вышеуказанной фармацевтической композиции, и способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А,

включающий этапы введения указанному субъекту фармацевтической композиции и, после введения указанной фармацевтической композиции, определения отсутствия или присутствия антител к капсиду ААВ5 в сыворотке указанного субъекта. Изобретение расширяет арсенал средств для лечения гемофилии А. 6 н. и 20 з.п. ф-лы, 49 ил., 1 табл., 8 пр.

R U 2 7 4 2 3 5 2 C 2

R U 2 7 4 2 3 5 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 39/12 (2020.02); *A61K 38/37* (2020.02); *A61K 47/02* (2020.02); *A61K 47/10* (2020.02); *A61K 47/26* (2020.02); *A61K 48/0008* (2020.02); *A61K 48/0075* (2020.02); *A61P 31/12* (2020.02); *A61P 7/04* (2020.02); *C07K 14/755* (2020.02); *C12N 2710/16044* (2020.02); *C12N 2750/14121* (2020.02); *C12N 2750/14141* (2020.02); *C12N 2750/14143* (2020.02); *C12N 7/00* (2020.02); *G01N 2333/015* (2020.02); *G01N 33/6854* (2020.02)

(21)(22) Application: **2018114888, 23.09.2016**(24) Effective date for property rights:
23.09.2016Registration date:
05.02.2021

Priority:

(30) Convention priority:
24.09.2015 US 62/232,242;
15.04.2016 US 62/323,182;
22.07.2016 US 62/365,544(43) Application published: **24.10.2019 Bull. № 30**(45) Date of publication: **05.02.2021 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **24.04.2018**(86) PCT application:
US 2016/053269 (23.09.2016)(87) PCT publication:
WO 2017/053677 (30.03.2017)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

BUNTING, Stuart (US),
COLOSI, Peter, Cameron (US),
PUNGOR, Erno (US)

(73) Proprietor(s):

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (US)(54) **VECTORS OF FVIII FACTOR BASED ON ADENO-ASSOCIATED VIRUSES, CORRESPONDING VIRUS PARTICLES AND THERAPEUTIC COMPOSITIONS CONTAINING THEM**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: described is a group of inventions comprising a pharmaceutical composition for treating haemophilia A, comprising a recombinant virus AAB5-FVIII-SQ in a concentration of about 1E12 vg/ml to about 2E14 vg/ml, method of treating a subject

suffering from hemophilia A, a method for reducing bleeding time in a haemorrhage episode in a subject suffering from haemophilia A, a method for increasing expression of factor VIII protein in a subject, method of treating a subject suffering from hemophilia A, comprising steps of determining the absence of

antibodies to the AACB capsid in the serum of said subject and administering the above pharmaceutical composition, and a method of treating a subject suffering from hemophilia A, comprising the steps of administering to said subject a pharmaceutical composition and, after administering said

pharmaceutical composition, determining the absence or presence of the antibodies to the AACB capsid in the serum of said subject.

EFFECT: invention extends the range of products for treating haemophilia A.

26 cl, 49 dwg, 1 tbl, 8 ex

R U 2 7 4 2 3 5 2 C 2

R U 2 7 4 2 3 5 2 C 2

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/232242, поданной 24 сентября 2015 г., предварительной заявки на патент США № 62/323182, поданной 15 апреля 2016 г., и предварительной заявки на патент США № 62/365544, поданной 22 июля 2016 г., содержание каждой из

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем изобретении предложены кодирующие Фактор FVIII (FVIII) векторы на основе аденоассоциированного вируса (ААВ), включая кодирующие FVIII ААВ-векторы с высокой экспрессионной активностью и кодирующие FVIII ААВ-векторы, с которых экспрессируют полноразмерный или укороченный функциональный белок FVIII. В настоящем изобретении также предложены способы получения описанных в данной заявке кодирующих FVIII ААВ-векторов, кодирующих FVIII рекомбинантных ААВ-вирусных частиц, содержащих или экспрессирующих такие векторы, соответствующие содержащие их фармацевтические композиции и их применения в

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Аденоассоциированный вирус (ААВ) представляет собой малый неспособный к репликации безоболочечный вирус животных, который инфицирует людей и некоторых других видов приматов. Благодаря некоторым свойствам ААВ-вируса, он является привлекательным средством доставки терапевтических белков путем генотерапии, включая, например, неспособность ААВ вызывать заболевания человека, индукцию слабого иммунного ответа и способность ААВ-векторов инфицировать как делящиеся, так и покоящиеся клетки без встраивания в геном клетки-хозяина. Генотерапевтические векторы с использованием ААВ успешно применяют в некоторых

клинических испытаниях, например, для доставки фактора IX (FIX) человека в печень для лечения гемофилии В (Nathwani и др., *New Engl. J. Med.* 365:2357-2365, 2011). [0004] Тем не менее, генотерапевтические ААВ-векторы все же имеют некоторые недостатки. В частности, емкость ААВ-векторов для клонирования ограничена как следствие емкости вируса для упаковки ДНК. Состоящий из одноцепочечной ДНК геном ААВ дикого типа составляет приблизительно 4,7 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.). На практике, геномы ААВ до приблизительно 5,0 т.п.н. оказываются полностью упакованными, т.е., в полноразмерном виде, в вирусные частицы ААВ. Учитывая требование, чтобы геном нуклеиновых кислот в ААВ-векторах содержал два инвертированных концевых повтора (ITR) ААВ длиной приблизительно 145 оснований, емкость упаковки ДНК ААВ-вектора такая, что в капсид можно заключить максимум приблизительно 4,4 т.п.н. кодирующей белок последовательности.

[0005] Вследствие такого ограничения размера большие терапевтические гены, т.е., гены длиной более чем приблизительно 4,4 т.п.н., как правило, не подходят для применения в ААВ-векторах. Одним из таких терапевтических генов является ген фактора VIII (FVIII), мРНК которого состоит приблизительно из 7,0 т.п.н. и кодирует полипептид из 2332 аминокислот, содержащий, от N-конца к С-концу, сигнальный пептид длиной 19 аминокислот и три больших домена (т.е., тяжелую цепь (или А-домен), центральный домен (или В-домен) и легкую цепь (или С-домен)). Одна стратегия, которую использовали, чтобы преодолеть ограничение по размеру FVIII для ААВ-вектора, состояла в применении двух ААВ-векторов, один из которых кодирует тяжелую цепь, или А-домен, и другой из которых кодирует легкую цепь, или С-домен (см., например, Coutu и др., патенты США с номерами 6221349, 6200560 и 7351577). Другая стратегия, позволяющая обойти данное ограничение по размеру, состояла в получении

ААВ-векторов, кодирующих FVIII, в котором центральная часть, или В-домен, белка была удалена и заменена на линкер длиной 14 аминокислот, известный как последовательность SQ (Ward и др., *Blood* 117:798-807, 2011, и McIntosh и др., *Blood* 121:3335-3344, 2013).

5 [0006] Хотя в литературе были описаны ААВ-векторы, содержащие геномы ААВ > 5,0 т.п.н., во многих из данных случаев 5'- или 3'-концы кодируемых генов оказывались укороченными (см. Hirsch и др., *Molec. Ther.* 18:6-8, 2010 и Ghosh и др., *Biotech. Genet. Engin. Rev.* 24:165-178, 2007). Тем не менее было показано, что в инфицированных ААВ клетках происходит гомологичная рекомбинация перекрывающихся фрагментов между
10 нуклеиновыми кислотами, содержащими укороченный 5'-конец и укороченный 3'-конец, таким образом, что образуется "целая" нуклеиновая кислота, кодирующая большой белок, позволяя воссоздать функциональный полноразмерный ген.

[0007] Существует потребность в новых ААВ-векторах, кодирующих функциональный белок фактора VIII, и содержащих их рекомбинантных ААВ-вирусных частицах,
15 полезных в генотерапевтических подходах для лечения гемофилии А. По этой причине, в настоящем изобретении предложены ААВ-векторы, которые кодируют функционально активный FVIII таким образом, что либо рекомбинантный ААВ-вирус вмещает в капсид полноразмерную нуклеиновую кислоту, кодирующую терапевтический белок, т.е., полностью упакованные кодирующие FVIII ААВ-векторы, тем самым позволяя избежать
20 приведенных выше проблем геномов с превышенным размером, или по меньшей мере позволяет получить функционально активный белок фактора VIII, который может быть укороченным или неукороченным. В настоящем изобретении также предложено получение кодирующих FVIII ААВ-векторов с высокой активностью экспрессии FVIII. Наконец, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции,
25 содержащие кодирующие Фактор VIII ААВ-векторы и/или рекомбинантные кодирующие Фактор VIII ААВ-частицы/вирусы, содержащие любой из описанных в данной заявке кодирующих FVIII ААВ-векторов, соответствующие фармацевтические композиции и соответствующие способы введения для лечения гемофилии А у страдающих от нее субъектов.

30 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Согласно настоящему изобретению предложены ААВ-векторы, кодирующие функционально активный FVIII (называемые в данной заявке "FVIII-ААВ-векторами"). Рекомбинантные ААВ-векторы согласно настоящему изобретению включают не встречающиеся в природе производные ААВ-вируса, в которые встроили
35 последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие функциональный белок FVIII. Длина геномов, кодирующих функционально активный FVIII, предпочтительно составляет не более 7,0 т.п.н., более предпочтительно не более 6,5 т.п.н., еще более предпочтительно не более 6,0 т.п.н., еще более предпочтительно не более 5,5 т.п.н., еще более предпочтительно не более 5,0 т.п.н., при этом функция промотора усилена.

40 [0009] В данной заявке "функционально активный FVIII" представляет собой белок FVIII, который обладает функциональностью белка FVIII дикого типа *in vitro*, когда экспрессируется в культивируемых клетках, или *in vivo*, когда экспрессируется в клетках или тканях организма. Это включает, например, функциональное участие в каскаде свертывания крови и/или снижение времени, которое требуется для свертывания крови,
45 у субъекта, страдающего от гемофилии А. FVIII дикого типа участвует в свертывании крови посредством каскада свертывания крови, действуя как кофактор для активированного FIX (FIXa), который в присутствии ионов кальция и фосфолипидов образует комплекс, который превращает Фактор X (FX) в активированный FX (FXa).

Соответственно, функционально активный FVIII может образовывать комплекс с FIXa, который может превращать FX в FXa. Один пример функционально активного белка FVIII представляет собой белок SQ FVIII, описанный в WO 2015/038625, который включен в данную заявку посредством ссылки.

5 [0010] В данной заявке "ААВ-вектор" относится к нуклеиновым кислотам, либо одноцепочечным, либо двухцепочечным, содержащим последовательность 5'-инвертированного концевой повтора (ITR) ААВ и 3'-ITR ААВ, фланкирующие кодирующую белок последовательность (предпочтительно последовательность, кодирующую функциональный Фактор VIII), функционально связанную с
10 регулируемыми транскрипцией элементами, которые гетерологичны для генома ААВ-вируса, т.е., с одним или более промоторами и/или энхансерами, и необязательно последовательность полиаденилирования и/или один или более интронов, вставленных между экзонами кодирующей белок последовательности. Одноцепочечный ААВ-вектор относится к нуклеиновым кислотам, которые присутствуют в геноме ААВ-вирусной
15 частицы, и может представлять собой либо смысловую цепь, либо антисмысловую цепь последовательностей нуклеиновых кислот, описанных в данной заявке. Размер таких одноцепочечных нуклеиновых кислот представлен в основаниях. Двухцепочечный ААВ-вектор относится к нуклеиновым кислотам, которые присутствуют в ДНК плазмид, например, pUC19, или в геноме двухцепочечного вируса, например, бакуловируса,
20 используемым для экспрессии или переноса нуклеиновых кислот ААВ-вектора. Размер таких двухцепочечных нуклеиновых кислот представлен в парах оснований (п.о.).

[0011] Термин "инвертированный концевой повтор (ITR)" в данной заявке относится к известным в данной области участкам, находящимся на 5'- и 3'-концах генома ААВ, которые функционируют в цис-положении как точки начала репликации ДНК и как
25 сигналы упаковки для генома вируса. ITR ААВ, вместе с участком, кодирующим гер ААВ, позволяют эффективное вырезание, высвобождение и встраивание последовательности нуклеотидов, вставленной между двумя фланкирующими ITR, в геном клетки-хозяина. Последовательности некоторых связанных с ААВ ITR описаны в Yan и др., *J. Virol.* 79(1):364-379 (2005), который полностью включен в данную заявку
30 посредством ссылки. Последовательности ITR, которые можно применять в данной заявке, могут представлять собой полноразмерные ITR ААВ дикого типа или их фрагменты, у которых сохранилась способность функционировать, или могут представлять собой варианты последовательности полноразмерных ITR ААВ дикого типа, которые способны функционировать в цис-положении как точки начала
35 репликации. ITR ААВ, полезные для применения в рекомбинантных кодирующих FVIII ААВ-векторах согласно настоящему изобретению, можно получить из любого известного серотипа ААВ, и в некоторых предпочтительных вариантах реализации можно получить из серотипа ААВ2 или ААВ5.

[0012] "Регулирующий транскрипцию элемент" относится к последовательности
40 нуклеотидов гена, участвующей в регуляции транскрипции гена, включая последовательности промотора, плюс элементы ответа, активатора и энхансера для связывания факторов транскрипции, чтобы способствовать связыванию РНК-полимеразы и вызвать экспрессию, и последовательности оператора или сайленсера, с которыми связываются репрессорные белки, чтобы блокировать посадку РНК-
45 полимеразы и предотвратить экспрессию. Термин "специфичный для печени регулирующий транскрипцию элемент" относится к регуляторному элементу, который модулирует экспрессию гена, в частности, в ткани печени. Примеры специфичных для печени регуляторных элементов включают, но не ограничены перечисленными:

промотор гена транстиретина мышцы (mTTR), промотор эндогенного фактора VIII человека (F8), промотор альфа-1-антитрипсина (hAAT) человека и их активные фрагменты, минимальный промотор альбумина человека и промотор альбумина мышцы. Также предложены энхансеры, полученные из участков связывания специфичных для

5 печени факторов транскрипции, такие как EBP, DBP, HNF1, HNF3, HNF4, HNF6 с Enh1.

[0013] В одном варианте реализации ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую функционально активный белок FVIII, в котором В-домен заменен на последовательность SQ, состоящую из 14 аминокислот. Последовательность SQ описана в Ward и др., *Blood* 117:798-807, 2011, McIntosh и др.,

10 *Blood* 121:3335-3344, 2013, WO 2013/186563 и WO 2015/038625. Последовательность кодирующей области FVIII может представлять собой кодон-оптимизированную кодирующую FVIII последовательность (см., например, WO 2011/005968, опубликованный 13 января 2011 г., WO 2015/038625, опубликованный 19 марта 2015 г., и McIntosh и др., *Blood* 121:3335-3344, 2013, содержание каждого из которых полностью

15 включено в данную заявку посредством ссылки). В предпочтительном варианте реализации нуклеиновая кислота, кодирующая указанный функционально активный белок FVIII человека, указанного ААВ-вектора или рекомбинантной ААВ-вирусной частицы состоит из нуклеотидов с 403 по 4776 из последовательности SEQ ID NO: 1. Данную последовательность в настоящей заявке обозначают "FVIII - SQ".

20 [0014] В первом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 1, который схематически изображен на фигуре 2А, и включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 1.

[0015] Во втором аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 1S, который схематически изображен на фигуре 2В, и

25 включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0016] В третьем аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 2S, который схематически изображен на фигуре 2С, и включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 3.

30 [0017] В четвертом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 3S, который схематически изображен на фигуре 2D, и включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 4.

[0018] В другом варианте реализации рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую функциональный FVIII, в котором нет всего В-домена, включая последовательность

35 SQ, и а3-домена, который расположен непосредственно с N-конца от легкой цепи или С-домена. Последовательность кодирующей области FVIII может представлять собой кодон-оптимизированную последовательность (см., например, WO 2011/005968, опубликованный 13 января 2011 г., WO 2015/038625, опубликованный 19 марта 2015 г., и McIntosh и др., *Blood* 121:3335-3344, 2013).

40 [0019] В первом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 4, который схематически изображен на фигуре 3А, и включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 5.

[0020] Во втором аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 5, который схематически изображен на фигуре 3В, и

45 включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 6.

[0021] В третьем аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 6, который схематически изображен на фигуре 3С, и включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 7.

[0022] В четвертом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит Proto 7, который схематически изображен на фигуре 3D, и включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 8.

[0023] В других вариантах реализации рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит нуклеиновую кислоту, содержащую 5'-концевой инвертированный повтор (ITR) ААВ2 (который может быть модифицирован или может не быть модифицирован как известно в данной области), специфичную для печени регулируемую транскрипцию область, кодон-оптимизированную область, кодирующую функционально активный FVIII, необязательно один или более интронов, последовательность полиаденилирования и 3'-ITR ААВ2 (который может быть модифицирован или может не быть модифицирован, как известно в данной области). В предпочтительном варианте реализации специфичная для печени регулирующая транскрипцию область включает укороченную последовательность энхансера ApoE, проксимальный промотор альфа-антитрипсина человека (hAAT) из 186 оснований, включая 42 основания 5'-нетранслируемой области (НТО), и один или более энхансеров, выбранных из группы, состоящей из: (i) энхансера ApoE/C1 человека из 34 оснований, (ii) дистального участка X промотора ААТ человека из 32 оснований и (iii) 80 дополнительных оснований дистального элемента проксимального промотора ААТ человека; и кодон-оптимизированную область, кодирующую функционально активный FVIII, кодирующую вариант FVIII - SQ. В другом предпочтительном варианте реализации специфичная для печени регулирующая транскрипцию область включает последовательность энхансера α 1-микроглобулина и проксимальный промотор альфа-антитрипсина человека (ААТ) из 186 оснований.

[0024] В первом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100ATG, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 9.

[0025] Во втором аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100ATG bGH poly A, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 10.

[0026] В третьем аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит последовательность конструкции 100ATG short bGH polyA, представленную в SEQ ID NO: 11.

[0027] В четвертом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103ATG, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 12.

[0028] В пятом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103ATG short bGH poly A, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 13.

[0029] В шестом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 105ATG bGH poly A, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 14.

[0030] В седьмом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию DC172ATG FVIII, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 15.

[0031] В восьмом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию DC172ATG FVIII hAAT, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 16.

[0032] В девятом аспекте рекомбинантный ААВ-вектор согласно настоящему

изобретению содержит конструкцию DC172 2xHCR ATG FVIII, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 17.

[0033] В десятом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию DC172 2xHCR ATG FVIII hAAT, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 18.

[0034] В одиннадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 2x SerpinA hAAT ATG FVIII, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 19.

[0035] В двенадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 2x SerpinA hAAT ATG FVIII 2x μ -globulin enhancer, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 20.

[0036] В тринадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100ATG short polyA 2x μ -globulin enhancer, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 21.

[0037] В четырнадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию Factor VIII-BMN001, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 22.

[0038] В пятнадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению включает последовательность конструкции Factor VIII-BMN002, представленную в SEQ ID NO: 23.

[0039] В шестнадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 99, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 24.

[0040] В семнадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 25.

[0041] В восемнадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100 reverse orientation, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 26.

[0042] В девятнадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100AT, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 27.

[0043] В двадцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100AT 2x MG, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 28.

[0044] В двадцать первом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100AT 2x MG bGH polyA, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 29.

[0045] В двадцать втором аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100AT 2x MG (reverse) bGH polyA, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 30.

[0046] В двадцать третьем аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100 bGH polyA, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 31.

[0047] В двадцать четвертом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 100-400, включающую

последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 32.

[0048] В двадцать пятом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 101, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 33.

5 [0049] В двадцать шестом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит последовательность конструкции 102, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 34.

[0050] В двадцать седьмом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103, включающую последовательность нуклеиновой
10 кислоты, представленную в SEQ ID NO: 35.

[0051] В двадцать девятом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103 reverse orientation, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 36.

[0052] В тридцатом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему
15 изобретению содержит конструкцию 103AT, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 37.

[0053] В тридцать первом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103AT 2xMG, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 38.

20 [0054] В тридцать втором аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103AT 2xMG bGH polyA, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 39.

[0055] В тридцать третьем аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 103 bGH polyA, включающую последовательность
25 нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 40.

[0056] В тридцать четвертом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 104, содержащую нуклеиновую кислоту, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 41.

30 [0057] В тридцать пятом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 105, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 42.

[0058] В тридцать шестом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 106, включающую последовательность нуклеиновой
35 кислоты, представленную в SEQ ID NO: 43.

[0059] В тридцать седьмом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит конструкцию 106AT, включающую последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 44.

40 [0060] В тридцать восьмом аспекте рекомбинантный AAB-вектор согласно настоящему изобретению содержит р-100 ATGB, которая включает последовательность нуклеиновой кислоты, представленную в SEQ ID NO: 45.

[0061] В других дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложены векторные конструкции, кодирующие функциональный полипептид фактора VIII, при этом указанные конструкции содержат один или более из отдельных элементов
45 описанных выше конструкций и их комбинации, в одной или более различных ориентациях. В настоящем изобретении также предложены описанные выше конструкции в противоположной ориентации. В настоящем изобретении также предложены рекомбинантные вирусные частицы AAB, содержащие описанные в данной заявке

кодирующие FVIII ААВ-векторы, и их применение для лечения гемофилии А.

[0062] Длина указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению в одноцепочечной форме составляет менее чем приблизительно 7,0 т.п.н., или составляет менее чем 6,5 т.п.н., или составляет менее чем 6,4 т.п.н., или составляет менее чем 6,3 т.п.н., или составляет менее чем 6,2 т.п.н., или составляет менее чем 6,0 т.п.н., или составляет менее чем 5,8 т.п.н., или составляет менее чем 5,6 т.п.н., или составляет менее чем 5,5 т.п.н., или составляет менее чем 5,4 т.п.н., или составляет менее чем 5,4 т.п.н., или составляет менее чем 5,2 т.п.н. или составляет менее чем 5,0 т.п.н. Длина указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению в одноцепочечной форме находится в диапазоне от приблизительно 5,0 т.п.н. до приблизительно 6,5 т.п.н., или в диапазоне от приблизительно 4,8 т.п.н. до приблизительно 5,2 т.п.н., или от 4,8 т.п.н. до 5,3 т.п.н., или в диапазоне от приблизительно 4,9 т.п.н. до приблизительно 5,5 т.п.н., или от приблизительно 4,8 т.п.н. до приблизительно 6,0 т.п.н., или приблизительно от 5,0 т.п.н. до 6,2 т.п.н. или от приблизительно 5,1 т.п.н. до приблизительно 6,3 т.п.н., или от приблизительно 5,2 т.п.н. до приблизительно 6,4 т.п.н., или от приблизительно 5,5 т.п.н. до приблизительно 6,5 т.п.н.

[0063] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены способы получения рекомбинантных частиц аденоассоциированного вируса (ААВ), содержащих любые из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению. Указанные способы включают этапы культивирования клетки, которая была трансфицирована любым из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению (соединенных с различными генами ААВ сар и гер), и извлечения кодирующих FVIII рекомбинантных ААВ-вирусных частиц из супернатанта трансфицированной клетки.

[0064] Клетки согласно настоящему изобретению, полезные для получения рекомбинантного ААВ, представляют собой клетки любого типа, восприимчивые к инфицированию бакуловирусом, включая клетки насекомых, такие как High Five, Sf9, Se301, SeIZD2109, SeUCR1, Sf9, Sf900+, Sf21, BTI-TN-5B1-4, MG-1, Tn368, HzAm1, BM-N, Ha2302, Hz2E5 и Ao38. Предпочтительные клетки млекопитающих могут представлять собой HEK293, HeLa, CHO, NS0, SP2/0, PER.C6, Vero, RD, BHK, HT 1080, A549, Cos-7, ARPE-19 и MRC-5.

[0065] Согласно настоящему изобретению также предложена рекомбинантная вирусная частица, содержащая любые из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению, или любая вирусная частица, полученная с помощью упомянутых выше способов согласно настоящему изобретению.

[0066] "ААВ-вирион", или "ААВ-вирусная частица", или "ААВ-векторная частица", или "ААВ-вирус" относится к вирусной частице, состоящей из по меньшей мере одного капсидного белка ААВ и заключенного в капсид полинуклеотидного ААВ-вектора, описанного в данной заявке. Если указанная частица содержит гетерологичный полинуклеотид (т.е. полинуклеотид, отличный от генома ААВ дикого типа, такой как трансген, который нужно доставить в клетку млекопитающего), то ее обычно называют "ААВ-векторной частицей" или просто "ААВ-вектором". Таким образом, получение ААВ-векторных частиц обязательно включает получение ААВ-вектора, так как такой вектор содержится внутри ААВ-векторной частицы.

[0067] Согласно настоящему изобретению также предложены клетки, содержащие любые из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению, и вирусные частицы, продуцируемые данными клетками согласно настоящему изобретению.

[0068] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены

способы лечения пациента, страдающего от гемофилии А, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению, или вирусной частицы согласно настоящему изобретению, или вирусной частицы, полученной с помощью способа согласно

5 настоящему изобретению.

[0069] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены способы повышения уровней белка FVIII в кровотоке у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение указанному субъекту любого из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению, или вирусной частицы согласно настоящему

10 изобретению, или вирусной частицы, полученной с помощью способа согласно настоящему изобретению.

[0070] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены способы индукции экспрессии белка FVIII у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение указанному субъекту любого из указанных ААВ-векторов согласно

15 настоящему изобретению, или вирусных частиц согласно настоящему изобретению, или вирусной частицы, полученной с помощью способа согласно настоящему изобретению.

[0071] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены способы повышения экспрессии белка FVIII у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение указанному субъекту любого из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению, или вирусных частиц согласно настоящему

20 изобретению, или вирусной частицы, полученной с помощью способа согласно настоящему изобретению.

[0072] Согласно настоящему изобретению также предложен любой из способов согласно настоящему изобретению, дополнительно включающий этап определения отсутствия или присутствия антител к капсиду ААВ в сыворотке указанного субъекта после введения указанного терапевтически эффективного количества указанного рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен любой из способов согласно настоящему изобретению,

30 дополнительно включающий этап введения эффективного количества кортикостероида указанному субъекту после определения присутствия антител к капсиду ААВ в сыворотке указанного субъекта.

[0073] В дополнительном варианте реализации согласно настоящему изобретению предложено применение любого из указанных ААВ-векторов согласно настоящему изобретению или рекомбинантных вирусных частиц ААВ согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения гемофилии А. В одном аспекте указанное лекарственное средство содержит количество ААВ-вектора или рекомбинантной кодирующей FVIII ААВ-вирусной частицы, которые экспрессируют FVIII человека в количестве, эффективном для лечения гемофилии А. Согласно

40 настоящему изобретению также предложено любое из применений согласно настоящему изобретению, в котором после введения лекарственного средства определяют отсутствие или присутствие антител к капсиду ААВ в сыворотке субъекта. Если определили, что в сыворотке субъекта есть антитела к капсиду ААВ, то применяют эффективное количество кортикостероида для получения лекарственного средства для введения

45 указанному субъекту, в сыворотке которого есть антитела к капсиду ААВ.

[0074] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложена композиция, содержащая любой из указанных ААВ-векторов или рекомбинантных ААВ-вирусных частиц согласно настоящему изобретению для лечения гемофилии А.

В одном аспекте указанная композиция содержит ААВ-вектор или рекомбинантные ААВ-вирусные частицы, которые экспрессируют FVIII человека, в количестве, эффективном для лечения гемофилии А. Кроме того, любую из композиций согласно настоящему изобретению вводят вместе с эффективным количеством кортикостероида субъекту, в сыворотке которого определили присутствие антител к капсиду ААВ после введения указанной композиции.

[0075] В другом варианте реализации ААВ-векторы согласно настоящему изобретению применяют для получения ААВ-вирусных частиц, которые полезны для лечения пациента, страдающего от гемофилии А.

[0076] В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие рекомбинантные кодирующие FVIII ААВ-вирусные частицы, описанные в данной заявке. В частности, в некоторых аспектах, в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, которые содержат рекомбинантный кодирующий FVIII ААВ-вирус, буферное вещество, изотонический агент, объемообразующий агент и поверхностно-активное вещество. В особенно предпочтительных вариантах реализации указанные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат ААВ5-FVIII-SQ, р-100 ATGB или любой из других описанных в данной заявке векторов и/или стабильны при хранении при $\leq 65^{\circ}\text{C}$ в течение по меньшей мере 2 недель. В других дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит двухосновный фосфат натрия в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, моногидрат одноосновного фосфата натрия в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, хлорид натрия в концентрации от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, маннит в концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл и полоксамер 188 в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит двухосновный фосфат натрия в концентрации приблизительно 1,42 мг/мл, моногидрат одноосновного фосфата натрия в концентрации приблизительно 1,38 мг/мл, хлорид натрия в концентрации приблизительно 8,18 мг/мл, маннит в концентрации приблизительно 20 мг/мл, и полоксамер 188 в концентрации приблизительно 2 мг/мл. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут находиться в жидкой форме и могут содержать кодирующую FVIII ААВ-вирусную частицу при концентрации от приблизительно $1\text{E}12$ векторных геномов (вг)/мл до приблизительно $2\text{E}14$ вг/мл, более предпочтительно при концентрации приблизительно $2\text{E}13$ вг/мл. В одном варианте реализации указанные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению полезны для внутривенного введения человеку, страдающему от гемофилии А.

[0077] В настоящем изобретении также предложены способы лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, которые включают этап введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса, который необязательно может входить в состав описанной выше композиции. В предпочтительном варианте реализации субъект, страдающий от гемофилии А, представляет собой человека. В одном варианте реализации рекомбинантный кодирующий FVIII ААВ-вирус представляет собой ААВ5-FVIII-SQ. В одном варианте реализации этап введения осуществляют путем внутривенного (в/в) введения. В некоторых аспектах настоящего изобретения этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора

VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации указанное терапевтически эффективное количество кодирующего FVIII AAB-вируса, которое вводят субъекту, составляет по меньшей мере 2Е13 вг/кг массы тела, иногда по меньшей мере 6Е13 вг/кг массы тела. В некоторых вариантах реализации, дополнительно к введению терапевтически эффективного количества кодирующего FVIII AAB-вируса, указанного субъекта лечат кортикостероидом либо профилактически, либо терапевтически, либо профилактически и терапевтически, чтобы предупредить и/или лечить любую гепатотоксичность, связанную с введением кодирующего FVIII AAB-вируса. В одном варианте реализации ассоциированную гепатотоксичность измеряют путем сравнения исходных (т.е., до введения дозы FVIII-AAB) уровней аланин-аминотрансферазы (АЛТ) с уровнями АЛТ после лечения, при этом повышение уровней АЛТ после введения дозы свидетельствует об ассоциированной гепатотоксичности. Профилактическое лечение кортикостероидом относится к введению кортикостероида для предотвращения гепатотоксичности и/или для предотвращения повышения измеренных уровней АЛТ у субъекта. Терапевтическое лечение кортикостероидом относится к введению кортикостероида для уменьшения гепатотоксичности, вызванной введением кодирующего FVIII AAB-вируса, и/или для уменьшения повышенной концентрации АЛТ в кровотоке у субъекта, вызванной введением кодирующего FVIII AAB-вируса. В некоторых вариантах реализации профилактическое или терапевтическое лечение кортикостероидами может включать введение субъекту по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или более мг кортикостероида в сутки. В некоторых вариантах реализации профилактическое или терапевтическое лечение субъекта кортикостероидами можно проводить в течение длительного периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более недель.

[0078] В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса, для применения для лечения субъекта, страдающего от гемофилии А. В одном варианте реализации кодирующий FVIII AAB-вирус представляет собой AAB5-FVIII-SQ. В другом варианте реализации кодирующий FVIII AAB-вирус содержит вектор р-100 ATGB. Указанная композиция необязательно может быть приготовлена, как описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие терапевтически эффективное количество кодирующего FVIII AAB-вируса, вводят вместе с композицией, содержащей профилактический и/или терапевтический кортикостероид, для применения для предупреждения и/или лечения любой гепатотоксичности, связанной с введением кодирующего FVIII AAB-вируса. Композиция для профилактического или терапевтического лечения кортикостероидами может содержать суточную дозу кортикостероида, равную по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или более мг. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие профилактический или терапевтический кортикостероид, можно вводить в течение длительного периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более недель.

[0079] В настоящем изобретении также предложено применение терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса для

получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от гемофилии А. В некоторых вариантах реализации кодирующий FVIII AAB-вирус представляет собой AAB5-FVIII-SQ или вирус, содержащий вектор p-100 ATGB. Указанное лекарственное средство необязательно может входить в состав описанной композиции.

- 5 В предпочтительном варианте реализации субъект, страдающий от гемофилии А, представляет собой человека. В одном варианте реализации лекарственное средство вводят путем внутривенного (в/в) введения. В одном аспекте настоящего изобретения введение лекарственного средства приводит к экспрессии по меньшей мере
- 10 приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 16 недель или более после введения. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство также содержит профилактический и/или терапевтический
- 15 кортикостероид для предотвращения и/или лечения любой гепатотоксичности, связанной с введением кодирующего FVIII AAB-вируса. Указанное лекарственное средство, содержащее кортикостероид для профилактического или терапевтического лечения, может содержать по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или более мг
- 20 кортикостероида в сутки. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство, содержащее кортикостероид для профилактического или терапевтического лечения, можно вводить в течение длительного периода, составляющего по меньшей мере
- приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более недель.

- [0080] В настоящем изобретении также предложены способы уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у субъекта, страдающего от гемофилии А, которые включают этап введения указанному субъекту терапевтически эффективного
- 25 количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса, описанного в данной заявке, который необязательно может входить в состав описанной выше композиции. В предпочтительном варианте реализации субъект, страдающий от гемофилии А, представляет собой человека. В одном варианте реализации этап введения осуществляют
- 30 путем внутривенного (в/в) введения. В некоторых вариантах реализации этап введения осуществляют по меньшей мере приблизительно за 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или более недель до эпизода кровотечения. В одном аспекте настоящего изобретения этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1,
- 35 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл
- 40 белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации, дополнительно к введению терапевтически эффективного количества кодирующего FVIII AAB-вируса, указанного субъекта лечат кортикостероидом либо профилактически, либо терапевтически, либо профилактически и терапевтически, чтобы предупредить и/или лечить любую гепатотоксичность, связанную с введением кодирующего FVIII AAB-вируса, как описано выше.

- [0081] В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса, для применения для уменьшения времени кровотечения при эпизоде
- 45 кровотечения у субъекта, страдающего от гемофилии А. В одном варианте реализации кодирующий FVIII AAB-вирус представляет собой AAB5-FVIII-SQ. Указанная композиция необязательно может быть получена, как описано выше. В

предпочтительном варианте реализации субъект, страдающий от гемофилии А, представляет собой человека. Указанную композицию можно вводить до эпизода кровотечения. В одном варианте реализации композицию вводят путем внутривенного (в/в) введения до эпизода кровотечения. В одном аспекте настоящего изобретения этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие терапевтически эффективное количество кодирующего FVIII AAB-вируса для применения для уменьшения времени кровотечения вводят вместе с композицией, содержащей профилактический и/или терапевтический кортикостероид, для применения для предупреждения и/или лечения любой гепатотоксичности, связанной с введением кодирующего FVIII AAB-вируса, как описано выше.

[0082] Согласно настоящему изобретению также предложен любой из способов уменьшения времени кровотечения, дополнительно включающий этап определения отсутствия или присутствия антител к капсиду AAB в сыворотке указанного субъекта после введения указанного терапевтически эффективного количества указанного рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен любой из способов уменьшения времени кровотечения, дополнительно включающий этап введения эффективного количества кортикостероида указанному субъекту после определения присутствия антител к капсиду AAB в сыворотке указанного субъекта.

[0083] В настоящем изобретении также предложено применение терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса для получения лекарственного средства для уменьшения времени кровотечения при эпизоде кровотечения у субъекта, страдающего от гемофилии А. В одном варианте реализации кодирующий FVIII AAB-вирус представляет собой AAB5-FVIII-SQ. Указанное лекарственное средство необязательно может входить в состав описанной выше композиции. В предпочтительном варианте реализации субъект, страдающий от гемофилии А, представляет собой человека. Указанное лекарственное средство можно вводить до эпизода кровотечения. В одном варианте реализации лекарственное средство вводят путем внутривенного (в/в) введения до эпизода кровотечения. В одном аспекте настоящего изобретения введение лекарственного средства приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение лекарственного средства приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, содержащие терапевтически эффективное количество кодирующего FVIII AAB-вируса, для уменьшения времени кровотечения также содержат профилактический и/или терапевтический кортикостероид для предотвращения и/или лечения любой гепатотоксичности, связанной с введением кодирующего FVIII AAB-вируса, как описано выше. Кроме того, любую из композиций согласно настоящему изобретению для

применения для уменьшения времени кровотечения вводят вместе с эффективным количеством кортикостероида субъекту, в сыворотке которого определили присутствие антител к капсиду ААВ после введения указанной композиции.

[0084] В настоящем изобретении также предложены способы индукции экспрессии функционального белка FVIII у нуждающегося в этом субъекта, которые включают этап введения указанному субъекту рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса, описанного в данной заявке, который необязательно может входить в состав описанной выше композиции, при этом такое введение приводит к повышенной экспрессии функционального белка FVIII или повышенным концентрациям функционального белка FVIII в кровотоке у субъекта. В предпочтительном варианте реализации нуждающийся в лечении субъект представляет собой человека. В одном варианте реализации этап введения осуществляют путем внутривенного (в/в) введения. В одном аспекте настоящего изобретения этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации, дополнительно к введению кодирующего FVIII ААВ-вируса, указанного субъекта лечат кортикостероидом либо профилактически, либо терапевтически, либо профилактически и терапевтически, чтобы предупредить и/или лечить любую гепатотоксичность, связанную с введением кодирующего FVIII ААВ-вируса, как описано выше. Кроме того, в любом из применений согласно настоящему изобретению после введения лекарственного средства для уменьшения времени кровотечения определяют отсутствие или присутствие антител к капсиду ААВ в сыворотке субъекта. Если определили, что в сыворотке субъекта есть антитела к капсиду ААВ, то предполагается применение эффективного количества кортикостероида для получения лекарственного средства для введения указанному субъекту, в сыворотке которого есть антитела к капсиду ААВ.

[0085] В настоящем изобретении также предложены способы повышения экспрессии белка FVIII у нуждающегося в этом субъекта, которые включают этап введения указанному субъекту рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса, описанного в данной заявке, который необязательно может входить в состав описанной выше композиции, при этом такое введение приводит к повышенной экспрессии функционального белка FVIII или повышенным концентрациям функционального белка FVIII в кровотоке у субъекта. В предпочтительном варианте реализации нуждающийся в лечении субъект представляет собой человека. В одном варианте реализации этап введения осуществляют путем внутривенного (в/в) введения. В одном аспекте настоящего изобретения этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации, дополнительно к введению кодирующего FVIII ААВ-вируса, указанного субъекта лечат кортикостероидом либо профилактически, либо терапевтически, либо профилактически и терапевтически, чтобы предупредить и/или лечить любую гепатотоксичность,

связанную с введением кодирующего FVIII ААВ-вируса, как описано выше.

[0086] В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса, для применения для повышения или индукции экспрессии белка FVIII у нуждающегося в этом субъекта. В одном варианте реализации кодирующий FVIII ААВ-вирус представляет собой ААВ5-FVIII-SQ. Указанная композиция необязательно может быть получена, как описано выше. В предпочтительном варианте реализации нуждающийся в лечении субъект представляет собой человека, страдающего от гемофилии А. Указанную композицию можно вводить до эпизода кровотечения. В одном варианте реализации композицию вводят путем внутривенного (в/в) введения до эпизода кровотечения. В одном аспекте настоящего изобретения этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации этап введения приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие терапевтически эффективное количество кодирующего FVIII ААВ-вируса для применения для повышения или индукции экспрессии белка FVIII, вводят вместе с композицией, содержащей профилактический и/или терапевтический кортикостероид, для применения для предупреждения и/или лечения любой гепатотоксичности, связанной с введением кодирующего FVIII ААВ-вируса, как описано выше.

[0087] В настоящем изобретении также предложено применение терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса для получения лекарственного средства для повышения или индукции экспрессии белка FVIII у нуждающегося в этом субъекта. В одном варианте реализации нуждающийся в лечении субъект представляет собой человека, страдающего от гемофилии А. В одном варианте реализации кодирующий FVIII ААВ-вирус представляет собой ААВ5-FVIII-SQ. Указанное лекарственное средство необязательно может входить в состав описанной выше композиции. Указанное лекарственное средство можно вводить до эпизода кровотечения. В одном варианте реализации лекарственное средство вводят путем внутривенного (в/в) введения до эпизода кровотечения. В одном аспекте настоящего изобретения введение лекарственного средства приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение лекарственного средства приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл белка фактора VIII в кровотоке у субъекта через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более недель после введения. В некоторых вариантах реализации лекарственные средства, содержащие терапевтически эффективное количество кодирующего FVIII ААВ-вируса для повышения или индукции экспрессии белка FVIII, также содержат профилактический и/или терапевтический кортикостероид для предотвращения и/или лечения любой гепатотоксичности, связанной с введением кодирующего FVIII ААВ-вируса, как описано выше.

[0088] В настоящем изобретении также предложен способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий этапы (i) определения отсутствия антител к капсиду ААВ в сыворотке указанного субъекта, и (ii) введения указанному субъекту

терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса.

[0089] В настоящем изобретении также предложено применение терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса для получения лекарственного средства для лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, при этом антитела к капсиду AAB отсутствуют в сыворотке субъекта.

[0090] В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса, для применения для лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, при этом антитела к капсиду AAB отсутствуют в сыворотке субъекта.

[0091] В настоящем изобретении также предложен способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий этапы (i) введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса, и, (ii) после введения указанного терапевтически эффективного количества указанного рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса, определения отсутствия или присутствия антител к капсиду AAB в сыворотке указанного субъекта. В одном варианте реализации указанный способ дополнительно включает этап введения эффективного количества кортикостероида субъекту после определения присутствия антител к капсиду AAB в сыворотке указанного субъекта.

[0092] В настоящем изобретении предложено применение терапевтически эффективного количества рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса для получения лекарственного средства для лечения гемофилии А, при этом после введения лекарственного средства определяют отсутствие или присутствие антител к капсиду AAB в сыворотке субъекта. Если определили, что в сыворотке субъекта есть антитела к капсиду AAB, то применяют эффективное количество кортикостероида для получения лекарственного средства для введения указанному субъекту, в сыворотке которого есть антитела к капсиду AAB. В настоящем изобретении также предложена композиция, содержащая эффективное количество рекомбинантного кодирующего FVIII AAB для лечения гемофилии А, при этом указанную композицию вводят вместе с эффективным количеством кортикостероида субъекту, в сыворотке которого определили присутствие антител к капсиду AAB после введения указанной композиции.

[0093] Другие варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны для специалиста в данной области после прочтения настоящего описания патента.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0094] На фигуре 1 представлено схематическое изображение типичного кодирующего FVIII рекомбинантного AAB-вектора. Слева направо, указанный вектор содержит последовательность 5'-ITR AAB2, последовательность AAB2-вируса дикого типа, последовательность энхансера AroE/C1 человека из 34 оснований, последовательность дистального участка X промотора AAT человека из 32 оснований, последовательность промотора AAT человека из 186 оснований, которая содержит последовательность 5'-НТО из 42 оснований, кодон-оптимизированную последовательность SQ FVIII человека, синтетическую последовательность полиаденилирования Proudfoot из 49 оснований, последовательность AAB2-вируса дикого типа и последовательность 3'-ITR AAB2 (см. WO 2011/005968, опубликованный 13 января 2011 г., который полностью включен в данную заявку посредством ссылки, и McIntosh и др., *Blood* 121:3335-3344, 2013). Длина данного вектора составляет 5081 основание.

[0095] На фигуре 2А - фигуре 2D представлены схематические изображения некоторых рекомбинантных кодирующих FVIII AAB-векторов согласно настоящему изобретению:

(A) Proto 1, (B) Proto 1S, (C) Proto 2S и (D) Proto 3S.

[0096] На фигуре 3A - фигуре 3D представлены схематические изображения некоторых рекомбинантных кодирующих FVIII AAB-векторов согласно настоящему изобретению: (A) Proto 4, (B) Proto 5, (C) Proto 6 и (D) Proto 7.

5 [0097] На фигуре 4A - фигуре 4JJ представлены схематические изображения некоторых рекомбинантных кодирующих FVIII AAB-векторов согласно настоящему изобретению. (A) Конструкция 100ATG, (B) конструкция 100ATG bGH polyA, (C) конструкция 100ATG short bGH poly A, (D) конструкция 103ATG, (E) конструкция 103ATG short bGH poly A, (F) конструкция 105ATG bGH polyA, (G) конструкция DC172ATG FVIII, (H) конструкция DC172ATG FVIII hAAT, (I) конструкция DC172 2xHCR ATG FVIII, (J) конструкция DC172 2xHCR ATG FVIII hAAT, (K) конструкция 2x SerpinA hAAT ATG FVIII, (L) конструкция 2x SerpinA hAAT ATG FVIII 2x μ -globulin enhancer, (M) конструкция 100ATG short bGH poly A 2x μ -globulin enhancer, (N) конструкция Factor VIII-BMN001, (O) конструкция Factor VIII-BMN002, (P) конструкция 99, (Q) конструкция 100, (R) конструкция 100 reverse orientation, (S) конструкция 100AT, (T) конструкция 100AT 2x MG, (U) конструкция 100AT 2x MG bGH polyA, (V) конструкция 100AT 2x MG (reverse) bGH poly A, (W) конструкция 100 bGH poly A, (X) конструкция 100-400, (Y) конструкция 101, (Z) конструкция 102, (AA) конструкция 103, (BB) конструкция 103 reverse orientation, (CC) конструкция 103AT, (DD) конструкция 103AT 2x MG, (EE) конструкция 103AT 2x MG bGH poly A, (FF) конструкция 103 bGH poly A, (GG) конструкция 104, (HH) конструкция 105, (II) конструкция 106 и (JJ) конструкция 106AT.

[0098] На фигуре 5 представлены результаты оценки рекомбинантных кодирующих FVIII конструкций Proto AAB на мышах Rag2 и продемонстрировано, что конструкции вируса Proto трансдуцируют FVIII аналогично вектору, показанному на фигуре 1, при этом ось y представляет нг/мл белка FVIII, которые определили с помощью анализа ELISA.

[0099] На фигуре 6 продемонстрировано, что различные рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-конструкции согласно настоящему изобретению вызывают экспрессию белка FVIII *in vivo*, что измеряли в анализе гидродинамической инъекции в хвостовую вену мыши.

[00100] На фигуре 7 продемонстрировано, что различные рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-конструкции согласно настоящему изобретению вызывают экспрессию белка FVIII *in vivo*, что измеряли в анализе гидродинамической инъекции в хвостовую вену мыши.

35 [00101] На фигуре 8 продемонстрировано, что различные рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-конструкции согласно настоящему изобретению вызывают экспрессию белка FVIII *in vivo*, что измеряли в анализе гидродинамической инъекции в хвостовую вену мыши.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 [00102] Согласно настоящему изобретению предложены AAB-векторы, кодирующие функционально активный FVIII, например, полностью упакованные кодирующие FVIII AAB-векторы или кодирующие FVIII AAB-векторы с высокой экспрессионной активностью. Рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-векторы согласно настоящему изобретению обеспечивают повышенную экспрессию трангена, а также повышенный выход продукции AAB-вируса и упрощенную очистку. Введение одного или более интронов в кодирующую белок FVIII область повышает экспрессию. Изменение конфигурации количества и расположения энхансеров также повышает экспрессию.

Пример кодирующего FVIII AAB-вектора.

[00103] Пример рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вектора, показанного на фигуре 1, который подробно описан в WO 2011/005968, опубликованном 13 января 2011 г., который полностью включен в данную заявку посредством ссылки, и McIntosh и др., *Blood* 121:3335-3344, 2013, представляет собой кодирующий FVIII ААВ-вектор с
 5 превышенным размером, т.е., больше 5,0 т.п.н. На фигуре 1 показано, что данный кодирующий FVIII ААВ-вектор содержит, слева направо, последовательность 5'-ITR серотипа ААВ 2 (ААВ2), последовательность вируса, полученную из ААВ2 дикого типа, энхансерный элемент аполипопротеина Е (АроЕ)/С1 человека из 34 оснований, дистальный участок Х промотора альфа-антитрипсина (ААТ) человека из 32 оснований,
 10 промотор ААТ человека (hААТ) из 186 оснований, включая последовательность 5'-нетранслируемой области (НТО) из 42 оснований, кодон-оптимизированную последовательность FVIII человека, в которой В-домен FVIII замещен на последовательность SQ, состоящую из 14 аминокислот, синтетическую последовательность полиаденилирования Proudfoot из 49 оснований, последовательность
 15 вируса, полученную из ААВ2 дикого типа, и последовательность 3'-ITR ААВ2. Длина данного вектора составляет 5081 основание и, как показано в WO 2011/005968, он экспрессирует функционально активный FVIII как *in vitro*, так и *in vivo*.

Векторы Proto 1, Proto 1S, Proto 2S и Proto 3S.

[00104] Для того, чтобы избежать проблем, связанных ААВ-векторами с
 20 превышенным размером, и/или чтобы повысить экспрессию трансгена FVIII с ААВ-векторов, согласно настоящему изобретению предложены полностью упакованные ААВ-векторы меньшего размера, т.е., менее 5,0 т.п.н., кодирующие функциональный белок FVIII. Последовательность нуклеотидов из 4970 п.о. рекомбинантной конструкции ААВ Proto 1 предложена в последовательности SEQ ID NO: 1.

[00105] Для получения рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вектора Proto 1, последовательности, которые определили как необязательные для получения функционально активного FVIII, удаляли из вектора, показанного на фигуре 1. В
 25 примере 1 показано, что удаляли 111 оснований чужеродной ДНК, включая 53 основания последовательности ААВ2-вируса дикого типа с 3'-стороны от 5'-ITR ААВ2, 46 оснований последовательности вируса ААВ2 с 5'-стороны от 3'-ITR ААВ2, и 12
 30 оснований, расположенных рядом с кодон-оптимизированной кодирующей белок FVIII областью. Кодон-оптимизированную последовательность SQ FVIII вектора, представленного на фигуре 1, также заменяли на новую кодон-оптимизированную последовательность SQ FVIII, называемую в данной заявке "FVIII-SQ".

Последовательность, кодирующую FVIII-SQ (основания 403-4776 в последовательности
 35 SEQ ID NO: 1), затем внедряли в вектор Proto 1. Полученный вектор Proto 1 был длиной 4970 оснований и содержал, слева направо, модифицированный 5'-ITR серотипа ААВ 2 (ААВ2), энхансерный элемент аполипопротеина Е (АроЕ)/С1 человека из 34 оснований, дистальный участок Х промотора альфа-антитрипсина (ААТ) человека из 32 оснований,
 40 промотор hААТ из 186 оснований, включая последовательность 5'-нетранслируемой области (НТО) из 42 оснований, новую кодон-оптимизированную последовательность FVIII человека, в которой В-домен FVIII замещен на последовательность SQ, состоящую из 14 аминокислот, синтетическую последовательность полиаденилирования Proudfoot из 49 оснований и модифицированный 3'-ITR ААВ2. При разработке было неизвестно,
 45 сможет ли вектор Proto 1 экспрессировать функциональный полипептид FVIII, либо *in vitro*, либо *in vivo*.

[00106] Для получения ААВ-вектора Proto 1S, 10 оснований на 3'-конце 5'-ITR ААВ2 и 10 оснований на 5'-конце 3'-ITR ААВ2 удаляли из вектора Proto 1. Длина полученного

вектора Proto 1S составляла 4950 оснований. Последовательность нуклеотидов Proto 1S представлена в последовательности SEQ ID NO: 2.

[00107] Для получения ААВ-вектора Proto 2S синтетический интрон из 100 оснований встраивали между экзонами 1 и 2 последовательности FVIII-SQ в векторе Proto 1S.

5 Энхансер ApoE/C1 из 34 оснований и дистальный участок X промотора ААТ человека из 32 оснований удаляли из положения против хода транскрипции от промотора ААТ человека и встраивали в синтетический интрон в обратной ориентации (по отношению к ориентации, когда данные элементы были расположены против хода транскрипции от промотора ААТ человека). Длина полученного вектора Proto 2S составляла 4983
10 основания. Последовательность нуклеотидов Proto 2S представлена в последовательности SEQ ID NO: 3.

[00108] Для получения ААВ-вектора Proto 3S дистальный участок X промотора ААТ человека удаляли из вектора Proto 2S и заменяли на вторую копию энхансера ApoE/C1 из 34 оснований в обратной ориентации. Длина полученного вектора Proto 3S составляла
15 4984 основания. Последовательность нуклеотидов Proto 3S представлена в последовательности SEQ ID NO: 4.

Векторы Proto 4, Proto S, Proto 6 и Proto 7.

[00109] В попытке дополнительно уменьшить размер кодирующих FVIII ААВ-векторов и/или повысить экспрессию трансгена FVIII с ААВ-векторов, согласно настоящему
20 изобретению также предложены полностью упакованные ААВ-векторы меньшего размера, т.е., менее 5,0 т.п.н., кодирующие FVIII с удаленным В-доменом и а3-доменом.

[00110] Для получения ААВ-вектора Proto 4 из вектора Proto 1 удаляли последовательность SQ, состоящую из 14 аминокислот, и а3-домен, расположенный
25 рядом с С-доменом. Суммарное количество удаленной последовательности FVIII составляло 55 аминокислот или 165 оснований. Длина полученного вектора Proto 4 составляла 4805 оснований. Последовательность нуклеотидов Proto 4 представлена в последовательности SEQ ID NO: 5.

[00111] Для получения ААВ-вектора Proto 5, укороченный интрон FVIII из 129 оснований встраивали между экзонами 1 и 2 кодон-оптимизированной
30 последовательности FVIII в векторе Proto 4. Длина полученного вектора Proto 5 составляла 4934 основания. Последовательность нуклеотидов Proto 5 представлена в последовательности SEQ ID NO: 6.

[00112] Для получения ААВ-вектора Proto 6, 34 основания указанного интрона FVIII заменяли на вторую копию энхансера ApoE/C1 человека из 34 оснований в прямой
35 ориентации в векторе Proto 5. Длина полученного вектора Proto 6 составляла 4934 основания. Последовательность нуклеотидов Proto 6 представлена в последовательности SEQ ID NO: 7.

[00113] Для получения ААВ-вектора Proto 7, 34 основания указанного интрона FVIII заменяли на вторую копию энхансера ApoE/C1 человека из 34 оснований в обратной
40 ориентации в векторе Proto 5. Длина полученного вектора Proto 7 составляла 4934 основания. Последовательность нуклеотидов Proto 7 представлена в последовательности SEQ ID NO: 8.

Дополнительные рекомбинантные кодирующие FVIII ААВ-векторы с улучшенными последовательностями промотора/энхансера.

45 [00114] ААВ-векторы с превышенным размером с сильными промоторами получали, чтобы повысить экспрессию FVIII с удаленным В-доменом и а3-доменом, и данные конструкции получали с модифицированными последовательностями энхансера и/или промотора. В некоторых вариантах реализации кодирующие FVIII ААВ-векторы

экспрессируют укороченный функциональный FVIII. Данные конструкции содержали одну или более последовательностей промотора и энхансера, таких как HCR AроЕ или его фрагменты, энхансер μ -глобулина или его фрагменты, промотор альфа-1-антитрипсина человека (hAAT) или его фрагменты, энхансер серпина А или его фрагменты, энхансер промотора LP1 или его фрагменты или энхансер макроглобулина или его фрагмент. Данные конструкции содержат последовательность полиаденилирования, такую как последовательность поли(А) bGH или синтетическая последовательность поли(А) β -глобина кролика. В некотором варианте реализации указанные конструкции содержат интрон или фрагменты интрона, такого как интрон hAAT или интрон β -глобина человека. В некоторых вариантах реализации рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-векторы включают новую кодон-оптимизированную последовательность, кодирующую FVIII-SQ.

[00115] Длина конструкции 100ATG (фигура 4A) составляет 5511 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 9, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-502 представляют собой HCR AроЕ, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 727-910 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 923-5296 представляют собой FVIII-SQ, основания 5305-5352 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β -глобина кролика и основания 5367-5511 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00116] Длина конструкции 100ATG bGH poly A (фигура 4B) составляет 5688 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 10, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-502 представляют собой HCR AроЕ, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 727-910 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 923-5296 представляют собой FVIII-SQ, основания 5305-5529 представляют собой поли(А) bGH и основания 5544-5688 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00117] Длина конструкции 100ATG short bGH poly A (фигура 4C) составляет 5613 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 11, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-502 представляют собой HCR AроЕ, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 727-910 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 923-5296 представляют собой FVIII-SQ, основания 5305-5454 представляют собой короткую поли(А) bGH и основания 5469-5613 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00118] Длина конструкции 103ATG (фигура 4D) составляет 5362 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 12, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4x) повтора AроЕ из 44 п.о., основания 360-577 представляют собой промотор hAAT, основания 578-761 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 774-5147 представляют собой FVIII-SQ, основания 5156-5203 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β -глобина кролика и основания 5218-5362 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00119] Длина конструкции 103ATG short bGH poly A (фигура 4E) составляет 5464 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в

последовательности SEQ ID NO: 13, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4х) повтора AроЕ из 44 п.о., основания 360-577 представляют собой промотор hAAT, основания 578-761 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 774-5147 представляют собой FVIII-SQ, основания 5156-5305 представляют собой короткую поли(А) bGH и основания 5320-5464 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00120] Длина конструкции 105ATG bGH polyA (фигура 4F) составляет 6354 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 14, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 173-512 представляют собой две копии (2х) энхансера микроглобулина из 170 п.о., основания 519-736 представляют собой промотор hAAT, основания 737-920 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 933-5306 представляют собой FVIII-SQ, основания 5315-5539 представляют собой поли(А) bGH, основания 5546-6195 представляют собой две копии (2х) HCR AроЕ из 325 п.о. и основания 6210-6354 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00121] Длина конструкции DC172ATG FVIII (фигура 4G) составляет 6308 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 15, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-449 представляют собой две копии (2х) энхансера макроглобулина из 145 п.о., основания 450-1347 представляют собой промотор hAAT из 898 п.о., основания 1348-1531 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 1544-5917 представляют собой FVIII-SQ, основания 5926-6149 представляют собой поли(А) bGH и основания 6164-6308 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00122] Длина конструкции DC172ATG FVIII hAAT (фигура 4H) составляет 5635 оснований. Данная конструкция представлена как последовательность SEQ ID NO: 16, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-449 представляют собой две копии (2х) энхансера макроглобулина из 145 п.о., основания 457-674 представляют собой промотор hAAT, основания 675-858 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 871-5244 представляют собой FVIII-SQ, основания 5253-5476 представляют собой поли(А) bGH и основания 5490-5635 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00123] Длина конструкции DC172 2xHCR ATG FVIII (фигура 4I) составляет 6962 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 17, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-807 представляют собой две копии (2х) HCR AроЕ из 321 п.о., основания 814-1103 представляют собой две копии (2х) энхансера макроглобулина из 145 п.о., основания 1104-2001 представляют собой промотор hAAT из 898 п.о., основания 2002-2185 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 2198-6571 представляют собой FVIII-SQ, основания 6580-6803 представляют собой поли(А) bGH и основания 6818-6962 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00124] Длина конструкции DC172 2xHCR ATG FVIII hAAT (фигура 4J) составляет 6289 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 18, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-807 представляют собой две копии (2х) HCR AроЕ из 321 п.о., основания 814-1103 представляют собой две копии (2х) энхансера макроглобулина из 145 п.о., основания 1111-1328 представляют собой промотор hAAT, основания 1329-1512 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания

1525-5898 представляют собой FVIII-SQ, основания 5907-6130 представляют собой поли (А) bGH и основания 6245-6289 представляют собой 3'-ITR AAB2.

5 [00125] Длина конструкции 2x SerpinA hAAT ATG FVIII (фигура 4K) составляет 5430 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 19, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 168-309 представляют собой две копии (2x) энхансера серпина А из 71 п.о., основания 326-543 представляют собой промотор hAAT, основания 544-727 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 740-5113 представляют собой FVIII-SQ, основания 5122-5271 представляют собой короткую поли(А) bGH и основания 5286-5430 представляют собой 3'-ITR AAB2.

10 [00126] Длина конструкции 2x SerpinA hAAT ATG FVIII 2x μ -globulin enhancer (фигура 4L) составляет 5779 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 20, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 168-309 представляют собой две копии (2x) энхансера серпина А из 71 п.о., основания 326-543 представляют собой промотор hAAT, основания 544-727 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 740-5113 представляют собой FVIII-SQ, основания 5122-5271 представляют собой короткую поли(А) bGH, основания 5279-5618 представляют собой две копии (2x) энхансера μ -глобулина из 170 п.о. и основания 5635-5779 представляют собой 3'-ITR AAB2.

15 [00127] Длина конструкции 100ATG short bGH poly A 2x μ -globulin enhancer (фигура 4M) составляет 5962 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 21, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-502 представляют собой HCR ApoE, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 727-910 представляют собой модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, основания 923-5296 представляют собой FVIII-SQ, основания 5305-5454 представляют собой короткую поли(А) bGH, основания 5462-5801 представляют собой две копии (2x) энхансера микроглобулина из 170 п.о. и основания 5818-5962 представляют собой 3'-ITR AAB2.

20 [00128] Длина конструкции Factor VIII-BMN001 (фигура 4N) составляет 5919 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 22, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-480 представляют собой HCR ApoE, основания 487-884 представляют собой промотор hAAT из 398 п.о., основания 885-1145 представляют собой укороченный интрон hAAT, основания 1155-5528 представляют собой FVIII-SQ, основания 5537-5760 представляют собой поли(А) bGH и основания 5775-5919 представляют собой 3'-ITR AAB2.

25 [00129] Длина конструкции Factor VIII-BMN002 (фигура 4O) составляет 5306 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 23, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 175-705 представляют собой промотор/энхансер LP1, основания 718-5091 представляют собой FVIII-SQ, основания 5100-5147 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β -глобина кролика и основания 5162-5306 представляют собой 3'-ITR AAB2.

30 [00130] Длина конструкции 99 (фигура 4P) составляет 5461 основание. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 24, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-

ITR AAB2, основания 169-627 представляют собой HCR AроЕ/MAR, основания 634-866 представляют собой промотор hAAT, основания 873-5246 представляют собой FVIII-SQ, основания 5255-5302 представляют собой синтетическую последовательность поли (А) β-глобина кролика и основания 5317-5461 представляют собой 3'-ITR AAB2.

5 [00131] Длина конструкции 100 (фигура 4Q) составляет 5327 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 25, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR AроЕ, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 739-5112 представляют собой FVIII-SQ, основания 5121-5168 представляют собой синтетическую последовательность поли (А) β-глобина кролика и основания 5183-5327 представляют собой 3'-ITR AAB2.

10 [00132] Длина конструкции 100 reverse orientation (фигура 4R) составляет 5309 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 26, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-484 представляют собой HCR AроЕ в обратной ориентации, основания 491-708 представляют собой промотор hAAT, основания 721-5094 представляют собой FVIII-SQ, основания 5103-5150 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5165-5309 представляют собой 3'-ITR AAB2.

20 [00133] Длина конструкции 100AT (фигура 4S) составляет 5532 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 27, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR AроЕ, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 727-931 представляют собой интрон hAAT, основания 944-5317 представляют собой FVIII-SQ, основания 5326-5373 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5388-5532 представляют собой 3'-ITR AAB2.

30 [00134] Длина конструкции 100AT 2x MG (фигура 4T) составляет 5877 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 28, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR AроЕ, основания 508-847 представляют собой две копии (2x) энхансера μ-глобулина из 170 п.о., основания 854-1071 представляют собой промотор hAAT, основания 1072-1276 представляют собой интрон hAAT, основания 1289-5662 представляют собой FVIII-SQ, основания 5671-5718 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5733-5877 представляют собой 3'-ITR AAB2.

40 [00135] Длина конструкции 100AT 2x MG bGH poly A (фигура 4U) составляет 6054 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 29, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR AроЕ, основания 508-847 представляют собой две копии (2x) энхансера μ-глобулина из 170 п.о., основания 854-1071 представляют собой промотор hAAT, основания 1072-1276 представляют собой интрон hAAT, основания 1289-5662 представляют собой FVIII-SQ, основания 5671-5895 представляют собой поли(А) bGH и основания 5910-6054 представляют собой 3'-ITR AAB2.

45 [00136] Длина конструкции 100AT 2x MG (reverse) bGH poly A (фигура 4V) составляет 6054 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 30, в которой основания 1-145 представляют собой

5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR ApoE, основания 508-847 представляют собой две копии (2х) энхансера μ -глобулина из 170 п.о. в обратной ориентации, основания 854-1071 представляют собой промотор hAAT, основания 1072-1276 представляют собой интрон hAAT, основания 1289-5662 представляют собой FVIII-SQ, основания 5671-5895 представляют собой поли(A) bGH и основания 5910-6054 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00137] Длина конструкции 100 bGH poly A (фигура 4W) составляет 5504 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 31, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR ApoE, основания 509-726 представляют собой промотор hAAT, основания 739-5112 представляют собой FVIII-SQ, пары оснований 5121-5345 представляют собой поли(A) bGH и основания 5360-5504 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00138] Длина конструкции 100-400 (фигура 4X) составляет 5507 оснований.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 32, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-493 представляют собой HCR ApoE, основания 512-906 представляют собой промотор hAAT из 398 п.о., основания 919-5292 представляют собой FVIII-SQ, основания 5301-5348 представляют собой синтетическую последовательность поли(A) β -глобина кролика и основания 5363-5507 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00139] Длина конструкции 101 (фигура 4Y) составляет 5311 оснований.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 33, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 170-477 представляют собой две копии (2х) HCR ApoE из 154 п.о., основания 493-710 представляют собой промотор hAAT, основания 723-5096 представляют собой FVIII-SQ, основания 5105-5152 представляют собой синтетическую последовательность поли(A) β -глобина кролика и основания 5167-5311 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00140] Длина конструкции 102 (фигура 4Z) составляет 5156 оснований.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 34, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-322 представляют собой HCR ApoE из 154 п.о., основания 338-555 представляют собой промотор hAAT, основания 568-4941 представляют собой FVIII-SQ, основания 4950-4997 представляют собой синтетическую последовательность поли(A) β -глобина кролика и основания 5012-5156 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00141] Длина конструкции 103 (фигура 4AA) составляет 5178 оснований.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 35, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4х) HCR ApoE из 44 п.о., основания 360-577 представляют собой промотор hAAT, основания 590-4963 представляют собой FVIII-SQ, основания 4972-5019 представляют собой синтетическую последовательность поли(A) β -глобина кролика и основания 5034-5178 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00142] Длина конструкции 103 reverse orientation (фигура 4BB) составляет 5160 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 36, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 160-335 представляют собой четыре копии (4х) HCR ApoE из 44

п.о. в обратной ориентации, основания 342-559 представляют собой промотор hAAT, основания 572-4945 представляют собой FVIII-SQ, основания 4954-5001 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5016-5160 представляют собой 3'-ITR AAB2.

5 [00143] Длина конструкции 103AT (фигура 4CC) составляет 5383 основания.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 37, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4x) HCR ApoE из 44 п.о., основания 360-577 представляют собой промотор hAAT, основания 578-782 представляют собой интрон hAAT, основания 795-4374 представляют собой FVIII-SQ, основания 5177-5224 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5239-5383 представляют собой 3'-ITR AAB2.

10 [00144] Длина конструкции 103AT 2x MG (фигура 4DD) составляет 5728 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 38, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4x) HCR ApoE из 44 п.о., основания 359-698 представляют собой две копии (2x) энхансера μ-глобулина из 170 п.о., основания 705-922 представляют собой промотор hAAT, основания 923-1127 представляют собой интрон hAAT, основания 1140-5513 представляют собой FVIII-SQ, 15 основания 5522-5569 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5584-5728 представляют собой 3'-ITR AAB2.

20 [00145] Длина конструкции 103AT 2x MG bGH poly A (фигура 4EE) составляет 5905 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 39, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4x) HCR ApoE из 44 п.о., основания 359-698 представляют собой две копии (2x) энхансера μ-глобулина из 170 п.о., основания 705-922 представляют собой промотор hAAT, основания 923-1127 представляют собой интрон hAAT, основания 1140-5513 представляют собой FVIII-SQ, 25 основания 5522-5746 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5761-5905 представляют собой 5'-ITR AAB2.

30 [00146] Длина конструкции 103 bGH poly A (фигура 4FF) составляет 5355 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 40, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-344 представляют собой четыре копии (4x) HCR ApoE из 44 п.о., основания 360-577 представляют собой промотор hAAT, основания 590-4963 представляют собой FVIII-SQ, основания 4972-5196 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5211-5355 представляют собой 3'-ITR AAB2.

35 [00147] Длина конструкции 104 (фигура 4GG) составляет 5618 оснований. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 41, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 169-784 представляют собой четыре копии (4x) HCR ApoE из 154 п.о., основания 800-1017 представляют собой промотор hAAT, основания 1030-5403 представляют собой FVIII-SQ, основания 5412-5459 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β-глобина кролика и основания 5474-5618 представляют собой 3'-ITR AAB2.

45 [00148] Длина конструкции 105 (фигура 4HH) составляет 5993 основания. Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в SEQ ID NO: 42,

в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 173-512 представляют собой две копии (2х) энхансера μ -глобулина из 170 п.о., основания 519-736 представляют собой промотор hAAT, основания 749-5122 представляют собой FVIII-SQ, основания 5131-5178 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β -глобина кролика, основания 5185-5834 представляют собой две копии (2х) HCR ApoE и основания 5849-5993 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00149] Длина конструкции 106 (фигура 4II) составляет 5337 оснований.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 43, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 173-512 представляют собой две копии (2х) энхансера μ -глобулина из 170 п.о., основания 519-736 представляют собой промотор hAAT, основания 749-5122 представляют собой FVIII-SQ, основания 5131-5178 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β -глобина кролика и основания 5193-5337 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00150] Длина конструкции 106AT (фигура 4JJ) составляет 5542 основания.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 44, в которой основания 1-145 представляют собой 5'-ITR AAB2, основания 173-512 представляют собой две копии (2х) энхансера μ -глобулина из 170 п.о., основания 519-736 представляют собой промотор hAAT, основания 737-941 представляют собой интрон hAAT, основания 954-5327 представляют собой FVIII-SQ, основания 5336-5383 представляют собой синтетическую последовательность поли(А) β -глобина кролика и основания 5398-5542 представляют собой 3'-ITR AAB2.

[00151] Длина конструкции p-100 ATGB составляет 5640 оснований.

Последовательность нуклеотидов данной конструкции представлена в последовательности SEQ ID NO: 45 и содержит 5'-ITR AAB2, HCR ApoE, промотор hAAT, модифицированный 2ой интрон β -глобина человека, кодирующую FVIII-SQ последовательность, последовательность поли(А) bGH и 3'-ITR AAB2.

ААВ-векторы.

[00152] В данной заявке термин "ААВ" является стандартной аббревиатурой для аденоассоциированного вируса. Аденоассоциированный вирус представляет собой одноцепочечный ДНК-парвовирус, который растет только в клетках, в которых определенные функции предоставляет коинфицированный вирус-помощник. На сегодняшний день охарактеризовано тринадцать серотипов ААВ, представленных ниже в таблице 1. Основные сведения и обзоры на тему ААВ можно найти, например, в Carter, 1989, *Handbook of Parvoviruses*, том 1, стр. 169-228, и Berns, 1990, *Virology*, стр. 1743-1764, Raven Press, (Нью-Йорк). Тем не менее, вполне ожидаемо, что те же самые принципы будут применимы к дополнительным серотипам ААВ, поскольку хорошо известно, что различные серотипы довольно близкородственны, как структурно, так и функционально, даже на генетическом уровне (см., например, Blacklowe, 1988, стр. 165-174, *Parvoviruses and Human Disease*, J. R. Pattison, изд.; и Rose, *Comprehensive Virology* 3: 1-61 (1974)). Например, все серотипы ААВ очевидно проявляют очень сходные репликативные свойства, опосредованные гомологичными генами гер; и все содержат три родственных капсидных белка. Степень родства дополнительно подтверждается гетеродуплексным анализом, который выявил обширную перекрестную гибридизацию между серотипами по всей длине генома; и присутствием аналогичных самоотжигающихся фрагментов на концах, которые соответствуют "последовательностям инвертированных концевых повторов" (ITR). Сходные паттерны инфицирующей способности также позволяют предположить, что функции репликации

у каждого серотипа находятся под сходным регуляторным контролем.

[00153] "ААВ-вектор" в данной заявке относится к вектору, содержащему один или более интересующих полинуклеотидов (или трансгенов), которые фланкированы последовательностями концевых повторов (ITR) ААВ и функционально связаны с одним или более контролирующими экспрессию элементами. Такие ААВ-векторы могут реплицироваться и упаковаться в инфекционные вирусные частицы, когда они присутствуют в клетке-хозяине, которую трансфицировали вектором, кодирующим и экспрессирующим продукты генов гер и сар.

[00154] "ААВ-вирион", или "ААВ-вирусная частица", или "ААВ-векторная частица" относится к вирусной частице, состоящей из по меньшей мере одного капсидного белка ААВ и заключенного в капсид полинуклеотидного ААВ-вектора. Если указанная частица содержит гетерологичный полинуклеотид (т.е. полинуклеотид, отличный от генома ААВ дикого типа, такой как трансген, который нужно доставить в клетку млекопитающего), то ее обычно называют "ААВ-векторной частицей" или просто "ААВ-вектором". Таким образом, получение ААВ-векторной частицы обязательно включает получение ААВ-вектора, так как такой вектор содержится внутри ААВ-векторной частицы.

[00155] Гены "гер" и "сар" ААВ представляют собой гены, кодирующие белки репликации и заключения в капсид, соответственно. Гены гер и сар ААВ были обнаружены во всех серотипах ААВ, изученных на сегодняшний день, и описаны в данной заявке и в ссылочных материалах. В ААВ дикого типа гены гер и сар, как правило, находят в геноме вируса расположенными рядом друг с другом (т.е., они "соединены" в виде примыкающих или перекрывающихся единиц транскрипции), и они, как правило, консервативны среди серотипов ААВ. Гены гер и сар ААВ также отдельно и в совокупности называют "генами упаковки ААВ". Гены сар ААВ в соответствии с настоящим изобретением кодируют белки Сар, которые способны упаковывать ААВ-векторы в присутствии гер и функции аденовирусного помощника, и способны связывать целевые клеточные рецепторы. В некоторых вариантах реализации ген сар ААВ кодирует капсидный белок, последовательность аминокислот которого получена из конкретного серотипа ААВ, например, из серотипов, показанных в таблице 1.

Таблица 1. Серотипы ААВ.

Серотип ААВ	Номер доступа в Genbank
ААВ-1	NC_002077.1
ААВ-2	NC_001401.2
ААВ-3	NC_001729.1
ААВ-3В	AF028705.1
ААВ-4	NC_001829.1
ААВ-5	NC_006152.1
ААВ-6	AF028704.1
ААВ-7	NC_006260.1
ААВ-8	NC_006261.1
ААВ-9	AX753250.1
ААВ-10	AY631965.1
ААВ-11	AY631966.1
ААВ-12	DQ813647.1
ААВ-13	EU285562.1

[00156] Последовательности ААВ, используемые для получения ААВ, можно получить из генома любого серотипа ААВ. Как правило, геномные последовательности серотипов ААВ обладают значительной гомологией на уровнях аминокислот и нуклеиновых

кислот, дают сходный набор генетических функций, продуцируют вирионы, которые по существу физически и функционально эквивалентны, и реплицируются и собираются с помощью практически идентичных механизмов. Геномные последовательности серотипов ААВ и обсуждение геномного подобия см., например, в следующих источниках: номер доступа в GenBank U89790; номер доступа в GenBank J01901; номер доступа в GenBank AF043303; номер доступа в GenBank AF085716; Chiorini и др., *J. Vir.* 71: 6823-33(1997); Srivastava и др., *J. Vir.* 45:555-64 (1983); Chiorini и др., *J. Vir.* 73:1309-1319 (1999); Rutledge и др., *J. Vir.* 72:309-319 (1998); и Wu и др., *J. Vir.* 74: 8635-47 (2000).

[00157] Геномная организация всех известных серотипов ААВ очень сходна. Геном ААВ представляет собой линейную одноцепочечную молекулу ДНК длиной менее чем приблизительно 5000 нуклеотидов (н.т.). Инвертированные концевые повторы (ITR) фланкируют уникальные кодирующие последовательности нуклеотидов неструктурных белков репликации (Rep) и структурных (VP) белков. Белки VP образуют капсид.

Концевые 145 н.т. самокомплементарны и организованы таким образом, что может сформироваться энергетически стабильный внутримолекулярный дуплекс с образованием шпильки в форме буквы Т. Данные структуры шпильки действуют как точки начала репликации вирусной ДНК и служат в качестве праймеров для клеточного комплекса ДНК-полимеразы. Указанные гены гер кодируют белки Rep: Rep78, Rep68, Rep52 и Rep40. Rep78 и Rep68 транскрибируются с промотора р5 и Rep 52 и Rep40

транскрибируются с промотора р19. Гены сар кодируют белки VP, VP1, VP2 и VP3. Указанные гены сар транскрибируются с промотора р40. ITR, используемые в векторах согласно настоящему изобретению, могут соответствовать тому же серотипу, как и у соответствующих генов сар, или отличному серотипу. В особенно предпочтительном варианте реализации ITR, используемые в векторах согласно настоящему изобретению, соответствуют серотипу ААВ2 и гены сар соответствуют серотипу ААВ5.

[00158] В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей капсидный белок ААВ, функционально связана с контролирующими экспрессию последовательностями для экспрессии в определенном типе клеток, таком как клетки Sf9 или НЕК. Для осуществления настоящего изобретения можно применять

известные специалисту в данной области методики экспрессии чужеродных генов в клетках-хозяевах насекомых или клетках-хозяевах млекопитающих. Методика молекулярного конструирования и экспрессии полипептидов в клетках насекомых описана, например, в Summers и Smith. 1986. *A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures*, Техасская сельскохозяйственная экспериментальная станция,

номер бюллетеня 7555, College Station, Tex.; Luckow. 1991, в Prokop и др., *Cloning and Expression of Heterologous Genes in Insect Cells with Baculovirus Vectors' Recombinant DNA Technology and Applications*, 97-152; King, L. A. и R. D. Possee, 1992, *The baculovirus expression system*, Chapman и Hall, Великобритания; O'Reilly, D. R., L. K. Miller, V. A. Luckow, 1992, *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual*, Нью-Йорк; W.H. Freeman и Richardson,

C. D., 1995, *Baculovirus Expression Protocols, Methods in Molecular Biology*, том 39; патент США номер 4745051; US2003148506 и WO 03/074714. Промотор, особенно подходящий для транскрипции последовательности нуклеотидов, кодирующей капсидный белок ААВ, представляет собой, например, промотор polyhedron. Тем не менее, в данной области известны другие промоторы, которые активны в клетках насекомых, например, промоторы р10, р35 или IE-1, и также предложены дополнительные промоторы, описанные в указанных выше ссылочных материалах.

[00159] Использование клеток насекомых для экспрессии гетерологичных белков хорошо известно, также как и способы внедрения нуклеиновых кислот, таких как

векторы, например, совместимые с клетками насекомых векторы, в такие клетки и способы поддержания таких клеток в культуре. См., например, *METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY*, изд. Richard, Human Press, NJ (1995); O'Reilly и др., *BACULOVIRUS EXPRESSION VECTORS, A LABORATORY MANUAL*, Oxford Univ. Press (1994); Samulski и др., *J. Vir.* 63:3822-8 (1989); Kajigaya и др., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88: 4646-50 (1991); Ruffing и др., *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kirnbauer и др., *Vir.* 219:37-44 (1996); Zhao и др., *Vir.* 272:382-93 (2000); и Samulski и др., патент США номер 6204059. В некоторых вариантах реализации конструкция нуклеиновой кислоты, кодирующая ААВ в клетках насекомых, представляет собой совместимый с клетками насекомых вектор. "Совместимый с клетками насекомых вектор" или "вектор" в данной заявке относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной эффективно трансформировать или трансфицировать насекомое или клетку насекомого. Примеры биологических векторов включают плазмиды, линейные молекулы нуклеиновых кислот и рекомбинантные вирусы. Можно использовать любой вектор при условии, что он совместим с клеткой насекомого. Указанный вектор может встраиваться в геном клеток насекомых, но присутствие вектора в клетке насекомого не обязательно должно быть постоянным, и временные эпизодические векторы также входят в объем настоящего изобретения. Указанные векторы можно внедрить с помощью любых известных средств, например, путем химической обработки клеток, электропорации или инфекции. В некоторых вариантах реализации вектор представляет собой бакуловирус, вирусный вектор или плазмиду. В более предпочтительном варианте реализации вектор представляет собой бакуловирус, т.е. конструкция представляет собой бакуловиральный вектор. Бакуловиральные векторы и способы их применения описаны в приведенных выше ссылочных материалах по молекулярному конструированию клеток насекомых.

[00160] Бакуловирусы представляют собой содержащие оболочку ДНК-вирусы членистоногих, два представителя которых являются хорошо известными векторами экспрессии для получения рекомбинантных белков в культурах клеток. Бакуловирусы содержат кольцевые двухцепочечные геномы (80-200 т.п.н.), которые можно сконструировать таким образом, чтобы позволить доставку большого содержимого генома в определенные клетки. Вирусы, используемые в качестве вектора, как правило, представляют собой вирус множественного ядерного полиэдрома *Autographa californica* (AcMNPV) или вирус ядерного полиэдрома *Bombyx mori* ((Bm)NPV) (Kato и др., 2010).

[00161] Бакуловирусы широко применяют для инфицирования клеток насекомых для экспрессии рекомбинантных белков. В частности, экспрессию гетерологичных генов в насекомых можно осуществить, как описано, например, в патенте США номер 4745051; Friesen и др. (1986); EP 127,839; EP 155,476; Vlak и др. (1988); Miller и др. (1988); Carbonell и др. (1988); Maeda и др. (1985); Lebacqz-Verheyden и др. (1988); Smith и др. (1985); Miyajima и др. (1987); и Martin и др. (1988). Множество штаммов и вариантов бакуловируса и соответствующие чувствительные хозяева - клетки насекомых, которые можно использовать для продукции белка, описаны в Luckow и др. (1988), Miller и др. (1986); Maeda и др. (1985) и McKenna (1989).

Способы получения рекомбинантных ААВ.

[00162] В настоящем изобретении предложены материалы и способы получения рекомбинантных ААВ в клетках насекомых или млекопитающих. В некоторых вариантах реализации указанная вирусная конструкция дополнительно содержит промотор и сайт рестрикции по ходу транскрипции от промотора, чтобы позволить вставку полинуклеотида, кодирующего один или более интересующих белков, при этом указанные промотор и сайт рестрикции расположены по ходу транскрипции от 5'-ITR

ААВ и против хода транскрипции от 3'-ITR ААВ. В некоторых вариантах реализации указанная вирусная конструкция дополнительно содержит посттранскрипционный регуляторный элемент по ходу транскрипции от сайта рестрикции и против хода транскрипции от 3'-ITR ААВ. В некоторых вариантах реализации указанная вирусная конструкция дополнительно содержит полинуклеотид, встроенный в сайт рестрикции и функционально связанный с промотором, где указанный полинуклеотид содержит кодирующую область интересующего белка. Для квалифицированного специалиста будет очевидно, что любой из ААВ-векторов, описанных в настоящей заявке, можно применять в указанном способе в качестве вирусной конструкции для получения рекомбинантного ААВ.

[00163] В некоторых вариантах реализации функции помощника предоставляет одна или более плазмид-помощников или вирусов-помощников, содержащих гены-помощники аденовируса или бакуловируса. Лишь некоторые из примеров генов-помощников аденовируса или бакуловируса включают, но не ограничены перечисленными: E1A, E1B, E2A, E4 и VA, которые могут предоставлять функции помощника для упаковки ААВ.

[00164] Вирусы-помощники ААВ известны в данной области и включают, например, вирусы из семейства *Adenoviridae* и семейства *Herpesviridae*. Примеры вирусов-помощников ААВ включают, но не ограничены перечисленными: вирус-помощник SAdV-13 и подобный SAdV-13 вирус-помощник, описанный в публикации патента США № 20110201088 (описание которого включено в данную заявку посредством ссылки), векторы-помощники rHELP (Applied Viromics). Для квалифицированного специалиста должно быть очевидно, что в данной заявке можно использовать любой вирус-помощник или плазмиду-помощник ААВ, которые могут обеспечить достаточную функцию помощника ААВ.

[00165] В некоторых вариантах реализации в плазмиде присутствуют гены сар ААВ. Плазида может дополнительно содержать ген гер ААВ, который может соответствовать или может не соответствовать тому же серотипу, что и у генов сар. Гены сар и/или ген гер из любого серотипа ААВ (включая, но не ограничиваясь перечисленными: ААВ1, ААВ2, ААВ4, ААВ5, ААВ6, ААВ7, ААВ8, ААВ9, ААВ10, ААВ11, ААВ12, ААВ13 и любые их варианты) можно применять в данной заявке для получения рекомбинантного ААВ. В некоторых вариантах реализации гены сар ААВ кодируют капсид из серотипа 1, серотипа 2, серотипа 4, серотипа 5, серотипа 6, серотипа 7, серотипа 8, серотипа 9, серотипа 10, серотипа 11, серотипа 12, серотипа 13 или варианта перечисленных серотипов.

[00166] В некоторых вариантах реализации клетку насекомого или млекопитающего можно трансфицировать плазмидой-помощником или вирусом-помощником, вирусной конструкцией и плазмидой, кодирующей гены сар ААВ; и можно собирать рекомбинантный ААВ-вирус в различные моменты времени после котрансфекции. Например, рекомбинантный ААВ-вирус можно собирать через приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 36 часов, приблизительно 48 часов, приблизительно 72 часа, приблизительно 96 часов, приблизительно 120 часов или через время в промежутке между любыми из двух указанных моментов времени после котрансфекции.

[00167] Рекомбинантный ААВ также можно получить, применяя любой из обычных способов, известных в данной области, подходящих для получения инфекционного рекомбинантного ААВ. В некоторых случаях рекомбинантный ААВ можно получить, используя клетку насекомого или млекопитающего, которая стабильно экспрессирует

некоторые из компонентов, необходимых для продукции частиц ААВ. Например, в геном указанной клетки можно встроить плазмиду (или множество плазмид), содержащую гены гер и сар ААВ, и селектируемый маркер, такой как ген устойчивости к неомичину. Указанную клетку насекомого или млекопитающего затем можно
 5 коинфицировать вирусом-помощником (например, аденовирусом или бакуловиром, предоставляющим функции помощника) и вирусным вектором, содержащим 5'- и 3'-LTR ААВ (и последовательность нуклеотидов, кодирующую гетерологичный белок, при необходимости). Преимущества данного способа состоят в том, что указанные клетки можно подвергнуть селекции, и они подходят для крупномасштабного
 10 производства рекомбинантного ААВ. В качестве другого лишь одного из примеров, для внедрения генов гер и сар в пакующие клетки можно применять аденовирус или бакуловир вместо плазмид. В качестве другого лишь одного из примеров, в ДНК клеток-продуцентов можно стабильно встроить как вирусный вектор, содержащий 5'- и 3'-LTR ААВ, так и гены гер-сар, и функции помощника для продукции рекомбинантного
 15 ААВ могут быть предоставлены аденовирусом дикого типа.

Типы клеток, используемые для получения ААВ.

[00168] Вирусные частицы, содержащие указанные ААВ-векторы согласно настоящему изобретению, можно получить, используя любой тип клеток беспозвоночных, который позволяет получение ААВ или биологических продуктов и который можно
 20 поддерживать в культуре. Например, используемая линия клеток насекомого может быть получена из *Spodoptera frugiperda*, такая как SF9, SF21, SF900+, линий клеток дрозофилы, линий клеток комара, например, полученные из *Aedes albopictus* линии клеток, линий клеток одомашненного тутового шелкопряда, например, линий клеток *Bombyx mori*, линий клеток *Trichoplusia ni*, таких как клетки High Five, или линий клеток
 25 *Lepidoptera*, таких как линии клеток *Ascalapha odorata*. Предпочтительные клетки насекомых представляют собой клетки из видов насекомых, которые восприимчивы к инфицированию бакуловиром, включая High Five, Sf9, Se301, SeIZD2109, SeUCR1, Sf9, Sf900+, Sf21, BTI-TN-5B1-4, MG-1, Tn368, HzAm1, BM-N, Ha2302, Hz2E5 и Ao38.

[00169] Бакуловirus представляют собой содержащие оболочку ДНК-вирусы членистоногих, два представителя которых являются хорошо известными векторами
 30 экспрессии для получения рекомбинантных белков в культурах клеток. Бакуловirus содержат кольцевые двухцепочечные геномы (80-200 т.п.н.), которые можно сконструировать, чтобы позволить доставку генома большого размера в определенные клетки. Указанные вирусы, применяемые в качестве вектора, как правило, представляют
 35 собой вирус множественного ядерного полиэдроса *Autographa californica* (AcMNPV) или *Bombyx mori* (Bm NPV) (Kato и др., 2010).

[00170] Бакуловirus широко применяют для инфицирования клеток насекомых для экспрессии рекомбинантных белков. В частности, экспрессию гетерологичных генов в насекомых можно осуществить, как описано, например, в патенте США номер 4745051;
 40 Friesen и др. (1986); EP 127,839; EP 155,476; Vlask и др. (1988); Miller и др. (1988); Carbonell и др. (1988); Maeda и др. (1985); Lebacqz-Verheyden и др. (1988); Smith и др. (1985); Miyajima и др. (1987); и Martin и др. (1988). Множество штаммов и вариантов бакуловirusа и соответствующих чувствительных клеток-хозяев насекомых, которые можно применять для продукции белков, описаны в Luckow и др. (1988), Miller и др. (1986); Maeda и др.
 45 (1985) и McKenna (1989).

[00171] В другом аспекте настоящего изобретения, указанные способы согласно настоящему изобретению также осуществляли с использованием любого типа клеток млекопитающего, который позволяет репликацию ААВ или получение биологических

продуктов и который можно поддерживать в культуре. Предпочтительные используемые клетки млекопитающих могут представлять собой клетки HEK293, HeLa, CHO, NS0, SP2/0, PER.C6, Vero, RD, BHK, HT 1080, A549, Cos-7, ARPE-19 и MRC-5.

Проверка кодирующих FVIII AAB-векторов.

- 5 [00172] Анализы для тестирования полностью упакованных кодирующих FVIII AAB-векторов согласно настоящему изобретению включают, например, (1) временную трансфекцию состоящими из двухцепочечной ДНК плазмидами, содержащими нуклеиновые кислоты AAB-вектора, клеток HepG2 - линии клеток, полученной из печени человека, - чтобы проверить экспрессию и сплайсинг специфической для печени мРНК, и
- 10 и продукцию белка FVIII и его секрецию *in vitro*; (2) получение AAB-вирионов, содержащих кодирующие FVIII AAB-векторы, в клетках HEK293 и инфицированных бакуловирусом клетках насекомых; (3) оценка нуклеиновых кислот AAB-вектора с помощью анализа в щелочном геле и анализов репликации; и (4) оценка экспрессии FVIII, активности FVIII и специфической активности FVIII в мышцах Rag2. Данные
- 15 анализы более подробно описаны в разделе Примеры.

- [00173] Полностью упакованные кодирующие FVIII AAB-векторы согласно настоящему изобретению проявляют по меньшей мере такой же уровень экспрессии и/или активности, как и пример вектора, показанный на фигуре 1, и предпочтительно в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза или в 5 раз или более высокий уровень экспрессии
- 20 и/или активности по сравнению с вектором, показанным на фигуре 1.

- [00174] Полностью упакованные кодирующие FVIII AAB-векторы согласно настоящему изобретению позволяют получить высокий выход вектора с небольшим количеством примесей фрагментарного генома или без них, и предпочтительно в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза или в 5 раз больший выход вектора по сравнению с
- 25 вектором, показанным на фигуре 1.

Фармацевтические композиции.

- [00175] В других вариантах реализации в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции экспрессирующих FVIII AAB-векторов/вирионов, полезных для введения субъектам, страдающим от гемофилии А. В некоторых аспектах
- 30 фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению представляют собой жидкие композиции, которые содержат рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-вирионы, полученные из векторов, описанных в данной заявке, при этом концентрация рекомбинантных кодирующих FVIII AAB-вирионов в указанной композиции может изменяться в широком диапазоне. В некоторых вариантах реализации концентрация
- 35 рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вириона в указанной композиции может находиться в диапазоне от 1E12 вг/мл до 2E14 вг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации концентрация рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вириона в указанной композиции составляет приблизительно 2E13 вг/мл. В другом
- 40 предпочтительном варианте реализации рекомбинантный кодирующий FVIII AAB-вирион, присутствующий в композиции, представляет собой AAB5-FVIII-SQ, полученный в результате заключения в капсид вектора Proto 1, который схематично показан на фигуре 2А в капсиде AAB5.

- [00176] В других аспектах фармацевтическая композиция кодирующего FVIII AAB согласно настоящему изобретению содержит одно или более фармацевтически
- 45 приемлемых вспомогательных веществ, чтобы придать композиции полезные свойства для хранения и/или введения субъектам для лечения гемофилии А. В некоторых вариантах реализации указанные фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно хранить при $\leq 65^{\circ}\text{C}$ в течение периода времени, составляющего

по меньшей мере 2 недели, предпочтительно по меньшей мере 4 недели, более предпочтительно по меньшей мере 6 недель и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 8 недель, без поддающегося обнаружению изменения стабильности. В этом отношении термин "стабильный" означает, что рекомбинантный кодирующий FVIII AAB-вирус, присутствующий в композиции, по существу сохраняет физическую стабильность, химическую стабильность и/или биологическую активность во время хранения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения рекомбинантный кодирующий FVIII AAB-вирус, присутствующий в фармацевтической композиции, сохраняет по меньшей мере приблизительно 80% своей биологической активности в пациенте-человеке во время хранения в течение определенного периода времени при $\leq 65^{\circ}\text{C}$, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 98% или 99% своей биологической активности в пациенте-человеке.

[00177] В некоторых аспектах композиция, содержащая рекомбинантные кодирующие FVIII AAB-вирионы, дополнительно содержит одно или более буферных веществ.

Например, в различных аспектах, композиция согласно настоящему изобретению содержит двухосновный фосфат натрия при концентрации, равной от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 2,5 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл, или от приблизительно 1,4 мг/мл до приблизительно 1,6 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации композиция, содержащая кодирующий FVIII AAB согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1,42 мг/мл двухосновного фосфата натрия (безводного). Другое буферное вещество, которое можно применять в лекарственных формах рекомбинантного кодирующего FVIII AAB согласно настоящему изобретению, представляет собой моногидрат одноосновного фосфата натрия, который, в некоторых вариантах реализации, можно применять при концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 2,5 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 2 мг/мл или от приблизительно 1,3 мг/мл до приблизительно 1,5 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации композиция, содержащая кодирующий FVIII AAB, согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1,38 мг/мл моногидрата одноосновного фосфата натрия. В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композиция, содержащая рекомбинантный кодирующий FVIII AAB, согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 1,42 мг/мл двухосновного фосфата натрия и приблизительно 1,38 мг/мл моногидрата одноосновного фосфата натрия.

[00178] В другом аспекте композиция, содержащая рекомбинантный кодирующий FVIII AAB согласно настоящему изобретению, может содержать один или более изотонических агентов, таких как хлорид натрия, предпочтительно при концентрации, равной от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, например, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл, от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл, или от приблизительно 8 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению содержит приблизительно 8,18 мг/мл хлорида натрия. Другие буферные вещества и изотонические агенты, известные в данной области, также подходят, и их можно обычным способом использовать для применения в композициях согласно настоящему описанию.

[00179] В другом аспекте композиции, содержащие рекомбинантный кодирующий FVIII AAB, согласно настоящему изобретению могут содержать один или более объемобразующих агентов. Примеры объемобразующих агентов включают, без

ограничения, маннит, сахарозу, декстран, лактозу, трегалозу и повидон (PVP K24). В некоторых предпочтительных вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению содержат маннит, который может присутствовать в количестве от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл, или от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл, или от приблизительно 15 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации маннит присутствует в концентрации приблизительно 20 мг/мл.

[00180] В другом дополнительном аспекте композиции, содержащие рекомбинантный кодирующий FVIII AAB, согласно настоящему изобретению могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ, которые могут представлять собой неионные поверхностно-активные вещества. Примеры поверхностно-активных веществ включают ионные поверхностно-активные вещества, неионные поверхностно-активные вещества и комбинации перечисленных веществ. Например, поверхностно-активное вещество может представлять собой, без ограничения, TWEEN 80 (также известный как полисорбат 80, или его химическое название - полиоксиэтиленсорбитан моноолеат), додецилсульфат натрия, стеарат натрия, лаурилсульфат аммония, TRITON AG 98 (Rhône-Poulenc), полуксамер 407, полуксамер 188 и тому подобные вещества и их комбинации. В особенно предпочтительном варианте реализации композиции согласно настоящему изобретению содержит полуксамер 188, который может присутствовать в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл, или от приблизительно 0,5 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, от приблизительно 1,5 мг/мл до приблизительно 2,5 мг/мл, или от приблизительно 1,8 мг/мл до приблизительно 2,2 мг/мл. В особенно предпочтительном варианте реализации полуксамер 188 присутствует в концентрации приблизительно 2,0 мг/мл.

[00181] В конкретном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит AAB5-FVIII-SQ, входящий в состав жидкого раствора, который содержит приблизительно 1,42 мг/мл двухосновного фосфата натрия, приблизительно 1,38 мг/мл моногидрата одноосновного фосфата натрия, приблизительно 8,18 мг/мл хлорида натрия, приблизительно 20 мг/мл маннита и приблизительно 2 мг/мл полуксамера 188.

[00182] Композиции, содержащие рекомбинантный кодирующий FVIII AAB-вирус, согласно настоящему описанию стабильны, и их можно хранить в течение более длительных периодов времени без неприемлемого изменения качества, эффективности или чистоты. В одном аспекте композиция стабильна при температуре приблизительно

5°C (например, от 2°C до 8°C) в течение по меньшей мере 1 месяца, например, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев или дольше. В другом аспекте композиция стабильна при температуре, меньшей или равной

приблизительно -20°C, в течение по меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев или дольше. В другом аспекте композиция стабильна при температуре, меньшей или равной приблизительно -40°C, в течение по

меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев или дольше. В другом аспекте композиция стабильна при температуре, меньшей или равной приблизительно -60°C, в течение по меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере

18 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев или дольше.

Способы лечения.

[00183] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающие введение

5 указанному субъекту терапевтически эффективного количества кодирующего FVIII ААВ-вектора, рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса или фармацевтической композиции, содержащей их. В других дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у субъекта, страдающего от гемофилии А, включающие

10 введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества кодирующего FVIII ААВ-вектора, рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса или фармацевтической композиции, содержащей их. В этом отношении, "терапевтически эффективное количество" для лечения гемофилии А или для применения в способе уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у субъекта,

15 страдающего от гемофилии А, относится к количеству, способному вызывать один или более из следующих эффектов: (1) уменьшение, ингибирование или предотвращение, до некоторой степени, одного или более физиологических симптомов гемофилии А, включая, например, возникновение синяков, боль или отечность суставов, длительную головную боль, тошноту или утомляемость, (2) улучшение способности сворачивать

20 кровь, (3) уменьшение общего времени кровотечения во время эпизода кровотечения, (4) введение приводит к измеримому повышению концентрации или активности функционального белка FVIII в плазме субъекта, и/или (5) ослабление, до некоторой степени, одного или более симптомов, связанных с расстройством. "Терапевтически эффективное количество" кодирующего FVIII ААВ-вектора или вируса, или содержащей

25 его фармацевтической композиции, для целей лечения, описанных в данной заявке, можно определить опытным путем и обычным способом. В некоторых вариантах реализации, тем не менее, "терапевтически эффективное количество" рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса находится в диапазоне от приблизительно 1Е12 вг/кг массы тела до приблизительно 1Е14 вг/кг массы тела, предпочтительно от

30 приблизительно 6Е12 вг/кг массы тела до приблизительно 6Е13 вг/кг массы тела. В особенно предпочтительном варианте реализации терапевтически эффективное количество рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вируса составляет приблизительно 2Е13 вг/кг массы тела. В другом особенно предпочтительном варианте реализации терапевтически эффективное количество рекомбинантного кодирующего

35 FVIII ААВ-вируса составляет приблизительно 6Е13 вг/кг массы тела.

[00184] Рекомбинантные кодирующие FVIII ААВ-векторы/вирус согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, предпочтительно млекопитающему субъекту, более предпочтительно субъекту человеку, посредством различных известных методик введения. В предпочтительном варианте реализации рекомбинантный кодирующий

40 FVIII ААВ-вирус для генотерапии вводят путем внутривенной инъекции либо в виде однократного болюса, либо в течение длительного периода времени, который может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210 или 240 минут, или более. В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения рекомбинантный кодирующий FVIII ААВ-вирус, который

45 вводят, представляет собой ААВ5-FVIII-SQ.

[00185] Введение рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вектора/вируса, или содержащей его фармацевтической композиции, согласно настоящему изобретению предпочтительно приводит к повышению функциональной активности белка FVIII в

плазме субъекта по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более МЕ/дл по сравнению с величиной функциональной активности белка FVIII, присутствующего в плазме у субъекта перед введением. В некоторых вариантах реализации введение рекомбинантного кодирующего FVIII ААВ-вектора/вируса, или содержащей его фармацевтической композиции, согласно настоящему изобретению приводит к экспрессии по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более МЕ/дл функциональной активности белка FVIII в плазме субъекта. В этом отношении, термин "МЕ" или "международная единица" касательно активности FVIII является хорошо понятным и общепринятым термином, при этом 1 МЕ активности FVIII эквивалентна количеству FVIII в одном мл плазмы нормального человека. Активность FVIII в плазме можно количественно измерить с помощью множества хорошо известных и общепринятых способов анализа, включая, например, способ с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (см., например, Miletich JP: *Activated partial thromboplastin time*. В Williams Hematology. Пятое издание. Редакторы E Beutler, MA Lichtman, BA Collier, TJ Kipps. Нью-Йорк, McGraw-Hill, 1995, стр. L85-86, Greaves и Preston, *Approach to the bleeding patient*. В Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Четвертое издание. Редакторы RW Colman, J Hirsh, VJ Marder, и др. Филадельфия, JB Lippincott Co, 2001, стр. 1197-1234 и Olson и др., *Arch. Pathol. Lab. Med.* 122:782-798 (1998)) или хромогенный анализ с FXa (Harris и др., *Thromb. Res.* 128(6):125-129 (2011)).

[00186] В других вариантах реализации настоящего изобретения время кровотечения у субъекта можно измерить с помощью хорошо известных и общепринятых методик, включая, например, способ Иви (см., например, Ivy и др., *Surg. Gynec. Obstet.* 60:781 (1935) и Ivy и др., *J. Lab. Clin. Med.* 26:1812 (1941)) или способ Дьюка (см., например, Duke и др., *JAMA* 55:1185 (1910)). "Эпизод кровотечения" у субъекта относится к повреждению, которое приводит к кровотечению у субъекта, либо внешнему, либо внутреннему, и, как правило, включает период времени от момента повреждения до образования сгустка крови.

[00187] Введение кодирующего FVIII ААВ-вируса согласно настоящему изобретению в некоторых случаях может приводить к заметной степени гепатотоксичности. Гепатотоксичность можно измерить с помощью различных хорошо известных и обычных способов, например, путем измерения концентраций некоторого(-ых) связанного(-ых) с печенью фермента(-ов) (например, аланин-аминотрансферазы, АЛТ) в кровотоке у субъекта как перед введением кодирующего FVIII ААВ (т.е., исходная), так и после введения кодирующего FVIII ААВ. Заметное увеличение концентрации АЛТ после введения кодирующего FVIII ААВ (по сравнению с таковой до введения) указывает на лекарственную гепатотоксичность. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения дополнительно к введению терапевтически эффективного количества кодирующего FVIII ААВ-вируса указанного субъекта можно лечить либо профилактически, либо терапевтически, либо профилактически и терапевтически кортикостероидом, чтобы предупредить и/или лечить любую гепатотоксичность, связанную с введением кодирующего FVIII ААВ-вируса. "Профилактическое" лечение кортикостероидами относится к введению кортикостероида для предотвращения гепатотоксичности и/или для предотвращения повышения измеренных уровней АЛТ у субъекта. "Терапевтическое" лечение кортикостероидами относится к введению кортикостероида для уменьшения гепатотоксичности, вызванной введением кодирующего FVIII ААВ-вируса, и/или для уменьшения повышенной концентрации АЛТ в кровотоке у субъекта, вызванной введением кодирующего FVIII ААВ-вируса.

В некоторых вариантах реализации профилактическое или терапевтическое лечение кортикостероидами может включать введение субъекту по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 или более мг кортикостероида в сутки. В некоторых вариантах реализации профилактическое или терапевтическое лечение субъекта кортикостероидами можно проводить в течение длительного периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более недель. Кортикостероиды, которые можно применять в указанных способах, описанных в данной заявке, включают любой известный или обычно используемый кортикостероид, включая, например, дексаметазон, преднизон, флудрокортизон, гидрокортизон и тому подобные кортикостероиды.

Обнаружение антител к ААВ.

[00188] Для того чтобы максимизировать вероятность успешной трансдукции печени путем системного опосредованного ААВ переноса гена фактора VIII, перед введением ААВ-вектора в рамках схемы лечения пациенту-человеку, как описано выше, у указанного потенциального пациента можно оценить наличие антител к капсиду ААВ, которые способны блокировать трансдукцию клеток или другим способом снижать общую эффективность указанной схемы лечения. Такие антитела могут присутствовать в сыворотке потенциального пациента и могут быть направлены против капсида ААВ любого серотипа. В одном варианте реализации серотип, против которого направлены уже присутствующие антитела, представляет собой ААВ5.

[00189] Способы обнаружения уже присутствующего иммунитета к ААВ хорошо известны и обычно используются в данной области, и включают основанные на клеточной системе анализы ингибирования трансдукции (ТИ) *in vitro*, анализы ТИ *in vivo* (например, у мышей) и детектирование на основе ELISA общих антител к капсиду (ТАб) (см., например, Masat и др., *Discov. Med.* 15:379-389 (2013) и Boutin и др., *Hum. Gene Ther.* 21:704-712 (2010)). В анализах ТИ можно использовать клеток-хозяев, в которые заранее внедрили индуцируемый ААВ репортерный вектор. Указанный репортерный вектор может содержать индуцируемый репортерный ген, такой как GFP, и т.д., экспрессия которого вызывается после трансдукции клетки-хозяина ААВ-вирусом. Антитела к капсиду ААВ, присутствующие в сыворотке человека, которые способны предотвращать/снижать трансдукцию клетки-хозяина, тем самым уменьшают общую экспрессию репортерного гена в системе. Следовательно, такие анализы можно применять для обнаружения присутствия антител к капсиду ААВ в сыворотке человека, которые способны предотвращать/снижать трансдукцию клетки терапевтическим кодирующим FVIII ААВ-вирусом.

[00190] В анализах ТАб для обнаружения антител к капсиду ААВ можно применять связанный с твердой фазой капсид ААВ в качестве "захватывающего агента", через который пропускают сыворотку человека, тем самым позволяя антителам к капсиду, присутствующим в сыворотке, связаться со связанным с твердой фазой капсидом - "захватывающим агентом". После промывки для удаления неспецифического связывания можно использовать "детектирующий агент" для обнаружения присутствия антител к капсиду, связанных с захватывающим агентом. Указанный детектирующий агент может представлять собой антитело, капсид ААВ или тому подобную молекулу, и его можно пометить поддающейся обнаружению меткой, чтобы способствовать обнаружению и определению количества связанного антитела против капсида. В одном варианте реализации детектирующий агент помечен рутением или комплексом рутения, который можно обнаружить, применяя методики и устройства, основанные на явлении электрохемилюминесценции.

[00191] Такую же методику, как описанная выше, можно применять, чтобы оценить

и обнаружить выработку иммунного ответа против капсида ААВ у пациента, которого ранее лечили терапевтическим интересующим ААВ-вирусом. По этой причине, данные методики можно использовать не только для того, чтобы оценить присутствие антител к капсиду ААВ до лечения терапевтическим кодирующим FVIII ААВ-вирусом, но также их можно использовать, чтобы оценить и измерить индукцию иммунного ответа против введенного терапевтического кодирующего FVIII ААВ-вируса после введения. По этой причине, в настоящем изобретении предложены способы, в которых объединены методики обнаружения антител к капсиду ААВ в сыворотке человека и введение терапевтического кодирующего FVIII ААВ-вируса для лечения гемофилии А, при этом указанные методики обнаружения антител к капсиду ААВ в сыворотке человека можно осуществить либо до, либо после введения указанного терапевтического кодирующего FVIII ААВ-вируса.

[00192] Другие аспекты и преимущества настоящего изобретения будут понятны после рассмотрения следующих пояснительных примеров.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Получение векторов Proto 1, Proto 1S, Proto 2S и Proto 3S.

[00193] Рекомбинантный кодирующий FVIII ААВ-вектор, схематически показанный на фигуре 1, который подробно описан в WO 2011/005968, опубликованном 13 января 2011 г., который полностью включен в данную заявку посредством ссылки, и McIntosh и др., *Blood* 121:3335-3344, 2013, представляет собой ААВ-вектор с превышенным размером, т.е., больший, чем 5,0 т.п.н. На фигуре 1 показано, что данный вектор содержит, слева направо, 5'-ITR ААВ серотипа 2 (ААВ2), последовательность ААВ2-вируса дикого типа, энхансер аполипопротеина Е (АроЕ)/С1 человека из 34 оснований, дистальный участок Х промотора альфа-антитрипсина (ААТ) человека из 32 оснований, промотор ААТ человека из 186 оснований, включая последовательность 5'-нетранслируемой области (НТО) из 42 оснований, кодон-оптимизированную последовательность FVIII человека, в которой В-домен FVIII замещен на последовательность SQ, состоящую из 14 аминокислот, синтетическую последовательность полиаденилирования из 49 оснований, последовательность ААВ2-вируса дикого типа, и 3'-ITR ААВ2. Длина указанного вектора составляет 5081 основание.

[00194] Для получения вектора, который меньше, чем вектор FVIII, показанный на фигуре 1, последовательности ДНК, которые авторы настоящего изобретения считали необязательными для экспрессии и/или активности FVIII, или для продукции ААВ-вириона, удаляли из исходной последовательности вектора. Последовательность чужеродной ДНК удаляли, включая 53 основания последовательности вируса ААВ2 с 3'-стороны от 5'-ITR ААВ2, 46 оснований последовательности вируса ААВ2 с 5'-стороны от 3'-ITR ААВ2, и 11 оснований, расположенных рядом с кодон-оптимизированной кодирующей FVIII SQ областью. Также получали новую кодон-оптимизированную кодирующую FVIII с удаленным В-доменом последовательность, содержащую линкер SQ, и внедряли в новые рекомбинантные кодирующие FVIII ААВ-векторы. В последовательности 5'- и 3'-ITR ААВ2 внесли некоторые изменения. Полученный вектор Proto 1, длина которого составила 4970 оснований, показан в схематичном виде на фигуре 2А, и полная последовательность нуклеотидов представлена в SEQ ID NO: 1. Авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что Proto 1 продуцирует инфекционный рекомбинантный ААВ-вирус и кодирует функциональный полипептид фактора VIII.

[00195] Последовательности, расположенные рядом со шпилькой-петлей в ITR AAB2, также могут быть необязательны в рекомбинантных AAB-векторах (см. Srivastava и др., патент США № 6521225; Wang и др., *J. Virol.* 70:1668-1677, 1996; и Wang и др., *J. Virol.* 71:3077-3082, 1997). Для того чтобы дополнительно уменьшить размер вектора Proto 1, удаляли 10 оснований из последовательности AAB2 непосредственно с 3'-стороны от шпильки-петли в 5'-ITR AAB2 и удаляли 10 оснований из последовательности AAB2 непосредственно с 5'-стороны от шпильки-петли в 3'-ITR AAB2. Полученный вектор Proto 1S, длина которого составляла 4950 оснований, показан в схематичном виде на фигуре 2B, и его последовательность представлена в SEQ ID NO: 2.

[00196] В попытке повысить экспрессию указанного варианта FVIII SQ в векторе Proto 1S, между экзонами 1 и 2 кодон-оптимизированной последовательности FVIII встраивали синтетический интрон длиной 100 оснований. Известно, что вставка интрона может привести к повышенному уровню экспрессии мРНК в противном случае не содержащих интроны генов, таких как, например, гены интерферонов.

[00197] Энхансеры характеризуют как работающие независимо от расстояния и ориентации образом. Энхансер AроЕ/С1 из 34 оснований работает независимо от расстояния и ориентации образом в отношении экспрессии FVIII, примером чего является его предполагаемая энхансерная активность, описанная в патенте США номер 8030065 (экспрессия FIX) и в WO 2011/005968 (экспрессия FVIII), содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Дистальный участок X промотора ААТ человека из 32 оснований, описанный у Di Simone и др., *EMBO J.* 6: 2759-2766, 1987, расположен внутри регуляторного домена, который повышает экспрессию гетерологичного промотора.

[00198] В другой попытке дополнительно повысить экспрессию указанного варианта FVIII SQ в векторе Proto 1S, синтетическая последовательность интрона содержала энхансер AроЕ/С1 человека из 34 оснований и дистальный участок X промотора ААТ человека из 32 оснований, который был перемещен из исходного положения против хода транскрипции от промотора ААТ человека. Два данных регуляторных элемента встраивали в обратной ориентации по отношению к их ориентации в Proto 1S.

Полученный вектор Proto 2S, длина которого составляет 4983 основания, показан в схематичном виде на фигуре 2C, и его последовательность представлена в SEQ ID NO: 3.

[00199] Так как ранее не было показано, что дистальный участок X промотора ААТ человека функционирует по ходу транскрипции от сайта инициации транскрипции в интроне, данный регуляторный элемент в векторе Proto 2S заменили на вторую копию энхансера AроЕ/С1 человека из 34 оснований в той же ориентации, как и первая копия энхансера в интроне. Полученный вектор Proto 3S, длина которого составляет 4985 оснований, показан в схематичном виде на фигуре 2D, и его последовательность представлена в SEQ ID NO: 4.

[00200] Нуклеиновые кислоты векторов Proto 1, Proto 1S, Proto 2S и Proto 3S клонировали в плазмиду бактериальной экспрессии pUC19, тем самым позволяя получить двухцепочечные формы кодирующих FVIII AAB-векторов.

Пример 2 Получение векторов Proto 4, Proto 5, Proto 6 и Proto 7.

[00201] Для того, чтобы дополнительно уменьшить размер вектора Proto 1 и/или повысить экспрессию FVIII по сравнению с вектором Proto 1, удаляли домен а3, который расположен рядом с легкой цепью или С-доменом. Домен а3 участвует в связывании с фактором фон Виллебранда, но может быть необязательным для функционально активного FVIII *in vivo*.

[00202] Начиная с вектора Proto 1, последовательность SQ, состоящую из 14 аминокислот, и домен а3 из 41 аминокислоты (соответствует аминокислотам 1649-1689 FVIII дикого типа) удаляли. Полученный вектор Proto 4, длина которого составляла 4805 оснований, показан в схематичном виде на фигуре 3А, и его последовательность

[00203] В попытке повысить экспрессию FVIII с удаленными В-доменом и а3-доменом, интрон укороченного FVIII из 129 оснований встраивали между экзонами 1 и 2 кодон-оптимизированной последовательности FVIII в векторе Proto 4. Полученный вектор Proto 5, длина которого составляла 4934 основания, показан в схематичном виде на фигуре 3В, и его последовательность представлена в SEQ ID NO: 6.

[00204] В попытке дополнительно повысить экспрессию FVIII с удаленными В-доменом и а3-доменом, в вектор Proto 5 встраивали вторую копию энхансера ApoE/C1 человека из 34 оснований либо в прямой, либо в обратной ориентации. Полученный вектор Proto 6, длина которого составляла 4934 основания и который содержал интронный энхансер ApoE/C1 в прямой ориентации, показан в схематичном виде на фигуре 3С, и его последовательность представлена в SEQ ID NO: 7.

[00205] Полученный вектор Proto 7, длина которого составляла 4934 основания и который содержал интронный энхансер ApoE/C1 в обратной ориентации, показан в схематичном виде на фигуре 3D, и его последовательность представлена в SEQ ID NO: 8.

[00206] Нуклеиновые кислоты векторов Proto 4, Proto 5, Proto 6 и Proto 7 клонировали в плазмиду бактериальной экспрессии pUC19, с помощью которой получали двухцепочечные формы кодирующих FVIII ААВ-векторов.

Пример 3 Анализы для проверки экспрессии и активности кодирующих FVIII ААВ-векторов.

[00207] Анализы для проверки рекомбинантных кодирующих FVIII ААВ-векторов согласно настоящему изобретению включают, например, (1) временную трансфекцию состоящими из двухцепочечной ДНК плазмидами, содержащими нуклеиновые кислоты ААВ-вектора, клеток HepG2 - линии клеток, полученной из печени человека, - чтобы проверить экспрессию и сплайсинг специфической для печени мРНК, и продукцию белка FVIII и его секрецию *in vitro*; (2) получение ААВ-вирионов, содержащих кодирующие FVIII ААВ-векторы, в клетках 293 и инфицированных бакуловирусом клетках насекомых; (3) оценку нуклеиновых кислот ААВ-вектора с помощью анализа в щелочном геле и анализов репликации; и (4) оценку экспрессии FVIII, активности FVIII и специфической активности FVIII в мышцах Rag2.

Анализы временной трансфекции.

[00208] Проводили предварительный анализ *in vitro* для сравнения экспрессии и активности FVIII из кодирующих FVIII ААВ-векторов согласно настоящему изобретению с таковыми из экспрессирующего FVIII вектора, показанного на фигуре 1.

Двухцепочечными формами кодирующих FVIII ААВ-векторов согласно настоящему изобретению временно трансфицировали линию клеток печени человека - HepG2. После трансфекции, например, через 24 или 48 часов, измеряли антиген FVIII и его активность в культуральных супернатантах.

[00209] Применяя данный анализ выяснили, что активность FVIII в клетках HepG2, временно трансфицированных векторами Proto 1, Proto 1S и Proto 2S, была сходна с активностью FVIII, полученного с применением вектора FVIII, представленного на фигуре 1, демонстрируя, что векторы Proto 1, Proto 1S и Proto 2S были способны экспрессировать функциональный белок фактора VIII.

Получение кодирующих FVIII ААВ-вирионов в клетках 293 и инфицированных бакуловирусом клетках насекомых.

[00210] Для того чтобы продемонстрировать, что рекомбинантные кодирующие FVIII ААВ-векторы согласно настоящему изобретению действительно упаковывают нуклеиновые кислоты, кодирующие FVIII, двухцепочечные формы кодирующих FVIII ААВ-векторов, полученных, как описано в примерах 1 и 2, внедряли в клетки, способные продуцировать ААВ-вирионы. В первой системе продукции ААВ-вируса плазмидами, содержащими нуклеиновые кислоты кодирующего FVIII ААВ-вектора в двухцепочечной форме, котрансфицировали клетки 293 вместе с плазмидой, которая экспрессирует белки Сар и Рер ААВ, и с плазмидой, которая экспрессирует функции помощника аденовируса, необходимые для продукции ААВ-вириона. Во второй системе продукции ААВ-вируса получали конструкции бакуловируса, экспрессирующие нуклеиновые кислоты кодирующего FVIII ААВ-вектора и белки Сар и Рер ААВ, а затем коинфицировали ими клетки насекомого Sf9. Полученные в результате этого ААВ-вирионы, продуцированные во временно трансфицированных клетках 293 или инфицированных бакуловирусом клетках Sf9, очищали и анализировали с помощью стандартных способов, известных в данной области.

Оценка с помощью анализа в щелочном геле и анализа репликации.

[00211] Анализ методом электрофореза в щелочном геле использовали, чтобы определить размер упакованной нуклеиновой кислоты. Анализ центров репликации применяли, чтобы определить, какие из кодирующих FVIII ААВ-векторов упакованы в интактной форме с помощью обоих способов упаковки.

[00212] Анализ удлинения праймеров использовали, чтобы определить количество нуклеиновых кислот кодирующих FVIII ААВ-векторов, у которых концы целые, т.е., которые оканчиваются 5'-концом шпильки-петли в 5'-ITR (смысловая цепь) или 3'-ITR (антисмысловая цепь) ААВ2.

[00213] В качестве альтернативы использовали анализ ПЦР, чтобы определить, целые ли концы у нуклеиновых кислот кодирующих FVIII ААВ-векторов, т.е., оканчиваются ли они 5'-концом шпильки-петли в 5'-ITR (смысловая цепь) или 3'-ITR (антисмысловая цепь) ААВ2.

Оценка в мышцах Rag2.

[00214] Для ААВ-вирионов, полученных во временно трансфицированных клетках 293, или упакованных векторов, полученных в инфицированных бакуловирусом клетках Sf9, исследовали экспрессию и активность FVIII в мышцах Rag2 при внутривенном введении дозы 2×10^{11} , 2×10^{12} , и 2×10^{13} геномов вируса (вг)/кг. Мышей Rag2 использовали в данном анализе, так как экспрессия и/или активность FVIII не осложнялась(-ись) присутствием иммунного ответа хозяина на ААВ-вирус или белок FVIII человека.

[00215] Антиген FVIII определяют, применяя анализ на основе ELISA. Активность FVIII определяют, применяя анализ активации FXa и/или анализ свертывания. Используя анализы антигена и активности FVIII, определяют специфическую активность FVIII.

[00216] Специалисты в данной области после рассмотрения настоящих предпочтительных вариантов реализации будут ожидать, что при осуществлении настоящего изобретения встретится множество его модификаций и вариаций. Следовательно, единственные ограничения, которые следует применять к объему настоящего изобретения, представляют собой ограничения, которые встречаются в прилагаемой формуле изобретения.

Пример 4 Получение конструкций с улучшенными последовательностями промотора/энхансера.

[00217] Для получения дополнительных рекомбинантных ААВ-векторов с сильными промоторами, которые повышают экспрессию функционального FVIII, получали конструкции с модифицированными последовательностями энхансера и/или промотора. В некоторых вариантах реализации указанные конструкции содержали укороченные варианты энхансеров AroE или μ -глобулина. Данные конструкции получали, применяя стандартные методики клонирования ДНК, и их последовательности показаны в SEQ ID NOS: 9-45.

Пример 5 Получение ААВ-вирусных частиц.

Получение рекомбинантной бакмиды.

[00218] Вас-компетентные клетки DH10 размораживали на льду. Добавляли рекомбинантную челночную плазмиду (например, pFB-GFP), аккуратно смешивали с компетентными клетками и инкубировали на льду в течение 30 минут. Компетентные клетки затем подвергали нагреву при температуре приблизительно 42°C в течение 30 секунд, а затем остужали на льду в течение 2 минут. Указанные компетентные клетки подвергали тепловому шоку в течение 30 секунд при 42°C и остужали на льду в течение 2 мин. К клеткам добавляли SOC и оставляли для инкубации при 37°C при взбалтывании в течение 4 часов, чтобы позволить пройти рекомбинации. Во время периода инкубации X-gal распределяли по двум чашкам с LB (дополнительно содержащей различные антибиотики (например, канамицин, гентамицин и тетрациклин)) для трансформации, после чего добавляли IPTG.

[00219] Некоторое количество инкубационной смеси получали, разбавляли, а затем распределяли по двум чашкам с LB и инкубировали при 37°C в течение приблизительно 30-48 часов. Из каждой чашки выбирали несколько белых колоний и культивировали их в течение ночи в среде LB, содержащей такую же комбинацию антибиотиков, которая находилась в чашках с LB. Затем получали бакмидную ДНК и глицериновый исходный раствор (сток) и хранили при -80°C.

Очистка рекомбинантной бакмидной ДНК.

[00220] Отбирали некоторое количество глицеринового исходного раствора бакмиды и инокулировали им среду LB, содержащую такую же комбинацию антибиотиков, которая находилась в чашках с LB, как описано выше. Культурам позволяли расти в течение ночи при 37°C при встряхивании. Затем некоторое количество культуры центрифугировали в микроцентрифуге на полной скорости в течение приблизительно 30 секунд.

[00221] Полученные осадки ресуспендировали в ресуспендирующем буфере, используя пипетку, затем добавляли лизирующий буфер и переворачивали пробирку несколько раз, чтобы перемешать буфер, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение приблизительно 5 минут. Типичный ресуспендирующий буфер содержит 50 мМ Трис-CL, pH 8,0, 10 мМ ЭДТА и 100 мкг/мл РНКазы А. Типичный лизирующий буфер содержит 200 мМ NaOH и 1% ДСН. Некоторое количество преципитирующего буфера (например, буфера, содержащего 3,0 М ацетат калия, pH 5,5) медленно добавляли и переворачивали пробирку несколько раз, чтобы перемешать буфер, а затем инкубировали на льду в течение приблизительно 10 минут. Пробирку центрифугировали в течение приблизительно 10 минут на полной скорости, и супернатант переливали в пробирку, содержащую изопропанол. Пробирку переворачивали несколько раз, чтобы перемешать раствор.

[00222] Затем полученный раствор центрифугировали на полной скорости в течение приблизительно 15 минут при комнатной температуре и после центрифугирования супернатант незамедлительно удаляли с помощью пипетки.

[00223] Добавляли некоторое количество 70% этанола, чтобы ополоснуть осадок, и снова центрифугировали на полной скорости в течение 1 минуты. Этанол затем удаляли и раствор снова центрифугировали, чтобы удалить оставшееся следовое количество этанола. Некоторое количество буфера TE/EB добавляли в каждую пробирку и
 5 аккуратно растворяли осадок с помощью пипетки. Раствор хранили при -20°C, если не использовали незамедлительно.

Получение исходного раствора P0 рекомбинантного бакуловируса.

[00224] Клетки Sf9 высевали при плотности приблизительно 1×10^6 клеток/лунку в 6-
 10 луночный планшет (или 6×10^6 клеток в чашку диаметром 10 см или $1,7 \times 10^7$ клеток в чашку диаметром 15 см), и позволяли клеткам прикрепиться в течение по меньшей мере 1 часа перед трансфекцией.

[00225] Растворы для трансфекции А и В получали, как описано далее. Раствор А: некоторое количество бакмиды разбавляли в некотором количестве бессывороточной среды без антибиотиков в пробирке емкостью 15 мл. Раствор В: некоторое количество CellFectin разбавляли в некотором количестве бессывороточной среды без антибиотиков в пробирке емкостью 15 мл. Раствор В добавляли в раствор А, аккуратно смешивали с помощью пипетки приблизительно три раза и инкубировали при комнатной
 15 температуре в течение 30 ~ 45 минут. Затем отбирали среду из чашки и добавляли некоторое количество бессывороточной среды без антибиотиков, чтобы промыть
 20 клетки. Некоторое количество SF900II без антибиотиков добавляли в каждую пробирку, содержащую смеси липид-ДНК.

[00226] Отбирали среду из чашек с клетками, добавляли к клеткам раствор для трансфекции и инкубировали клетки в течение приблизительно 5 часов при 28°C. Раствор
 25 для трансфекции удаляли и добавляли некоторое количество бессывороточной среды+антибиотики, и инкубировали в течение приблизительно 4 дней при 28°C. Среду, которая содержит рекомбинантный бакуловирус, собирали и центрифугировали в течение приблизительно 5 минут при 1000 об/мин, чтобы удалить обломки клеток. Бакуловирус хранили при 4°C в темноте.

Амплификация бакуловируса (P1).

[00227] Клетки Sf9 растили до концентрации приблизительно 4×10^6 клеток/мл и разбавляли свежей средой до концентрации приблизительно 2×10^6 клеток/мл во встряхиваемом флаконе. Некоторое количество клеток Sf9 инфицировали некоторым количеством исходного раствора P0 бакуловируса. Множественность заражения (MOI)
 35 составляет приблизительно 0,1.

[00228] Клетки Sf9 инкубировали в течение приблизительно 3 дней и собирали бакуловирус. Клетки центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 минут, чтобы осадить клетки, собирали супернатант и хранили при 4°C в темноте. Титр бакуловируса определяли, следуя протоколу из набора Rapid Titer от Clontech.

Получение ААВ с применением рекомбинантных бакуловирусов P1.

[00229] Клетки Sf9 растили до концентрации приблизительно 1×10^7 клеток/мл и разбавляли до концентрации приблизительно 5×10^6 клеток/мл. Некоторое количество разбавленных клеток Sf9 инфицировали Вас-вектором (5 MOI) и Вас-помощником (15 MOI) в течение 3 дней. Жизнеспособность клеток оценивали на третий день (обнаружили
 45 приблизительно 50% ~ 70% мертвых клеток).

[00230] Осадки клеток собирали путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут. Среды удаляли и клетки лизировали (или осадки клеток хранили при -20°C,

если не использовали незамедлительно).

Протокол лизиса и зонирования/очистки.

[00231] Некоторое количество лизирующего Sf9 буфера с бензоназой добавляли к каждому осадку клеток и тщательно встряхивали на вортексе, чтобы ресуспендировать клетки. Ресуспендированные клетки Sf9 инкубировали на льду в течение приблизительно 10 мин., чтобы охладить лизат. Лизат разрушали ультразвуком в течение приблизительно 20 секунд, чтобы тщательно лизировать клетки, а затем инкубировали при 37°C в течение приблизительно 30 минут.

[00232] Добавляли некоторое количество 5 М NaCl и полученную смесь встряхивали на вортексе, а затем инкубировали в течение дополнительных 30 минут при 37°C. Добавляли некоторое количество NaCl, чтобы довести концентрацию соли до приблизительно 500 мМ, встряхивали на вортексе и центрифугировали при 8000 об/мин в течение 20 минут при 15°C для получения осветленного лизата.

[00233] Осветленный лизат переходил на этапы ультрацентрифугирования. Градиент CsCl получали путем добавления сначала осветленного лизата, затем некоторого количества раствора CsCl плотностью 1,32 г/см³ и некоторого количества раствора CsCl плотностью 1,55 г/см³ через шприц с длинной иглой. Поверхность раздела между указанными растворами CsCl маркировали. Добавляли ФБР до верха центрифужных пробирок, и указанные пробирки аккуратно уравнивали и запечатывали.

[00234] Пробирки центрифугировали при 55000 об/мин в течение приблизительно 20 часов при 15°C. В крышке каждой пробирки прокалывали дырочку и полосу ААВ, расположенную немного выше отметки поверхности раздела двух растворов CsCl маркировали.

[00235] Проводили второе центрифугирование в CsCl путем переноса раствора ААВ в центрифужную пробирку для ротора 70.1 Ti и добавляли некоторое количество раствора CsCl рядом с верхом пробирки. Пробирки уравнивали и запечатывали. Пробирки центрифугировали при 65000 об/мин в течение приблизительно 20 часов и собирали полосу ААВ (нижняя полоса, более высокая полоса представляла собой пустые капсиды).

Пример 5 Оценка конструкций в мышах Rag2.

[00236] ААВ-вирионы, которые содержат кодон-оптимизированную последовательность гена, кодирующую SQ-FVIII, получали, применяя бакуловирус и клетки 293 с использованием вектора FVIII, представленного на фигуре 1: конструкции Proto 1, Proto 1S, Proto 2S и Proto 3S. Пределы упаковки составляли приблизительно 4800 п.о. для бакуловируса и приблизительно 4950 п.о. для клеток 293.

[00237] На фигуре 5 показано, что все исследованные конструкции с укороченными (Т) или неукороченными (NT) геномами были способны вызывать экспрессию FVIII. Экспрессия FVIII с Proto 1 была сходна с таковой для конструкции FVIII, представленной на фигуре 1, когда данные ААВ были получены в бакуловирусной системе. Включение интрона в Proto 2S и Proto 3S не приводило к улучшению экспрессии FVIII по сравнению с Proto 1. Вектор FVIII, представленный на фигуре 1, содержащий фланкирующие ААВ последовательности, полученный в клетках 293, был более эффективен, чем тот же вектор, в котором нет последовательности ААВ, полученный в бакуловирусе. В результате в Proto 1 добавляли дополнительные энхансеры, например, конструкции 101, 102, 102 и 104, в попытке повысить эффективность и соответствующую экспрессию FVIII.

Пример 6 Экспрессия и активность кодирующих FVIII ААВ-векторов с улучшенными последовательностями промоторов/энхансеров.

[00238] Экспрессию и активность дополнительных рекомбинантных кодирующих FVIII ААВ-векторов исследовали, применяя протокол гидродинамической инъекции. Гидродинамическая доставка представляет собой быстрый способ проверки эффективности различных рекомбинантных кодирующих FVIII ААВ-векторов *in vivo*.
 В частности, плазмидную ДНК кодирующего FVIII ААВ получали, как описано выше, а затем разбавляли в растворе для гидродинамической доставки TransIT-QR. Плазмидную ДНК вводили путем инъекции в хвостовую вену мышей C57Bl/6 в возрасте 5-6 недель (массой 18-25 г) в объеме, определенном по формуле: масса мыши (г)/10=0,1 мл раствора для доставки. Время инъекции составляло менее 5 секунд. Затем собирали плазму из каждой мыши через 48 часов после инъекции и измеряли количество экспрессированного белка FVIII, применяя анализ ELISA. Количество FVIII в плазме мыши, которой вводили инъекцию, измеряли, применяя анализ ELISA, и рекомбинантный FVIII (Xyntha SQ Equivalents) использовали в качестве стандарта для сравнения.

[00239] Для того, чтобы исследовать экспрессию FVIII, некоторые рекомбинантные кодирующие FVIII ААВ-конструкции согласно настоящему изобретению исследовали в протоколе гидродинамической инъекции для измерения их способности приводить к экспрессии функционального белка FVIII *in vivo*. На фигуре 6 показано, что все исследованные конструкции при дозе плазмиды 5 мкг продуцировали функциональный FVIII на различных уровнях эффективности.

[00240] На фигурах 7 и 8 приведены результаты гидродинамической инъекции для дозы плазмиды 1 мкг различных рекомбинантных кодирующих FVIII ААВ-конструкций согласно настоящему изобретению. На фигурах 7 и 8 показано, что инъекции всех различных исследованных конструкций приводили к экспрессии белка FVIII *in vivo* с различными уровнями эффективности.

Пример 7

Анализ ААВ-вируса, содержащего вектор p-100 ATGB.

[00241] Получали ААВ-вирус, содержащий FVIII-SQ-кодирующий вектор p-100 ATGB, представленный в данной заявке как SEQ ID NO: 45 ("AAB5-p100ATGB-FVIII"), и оценивали его способность экспрессировать функциональный белок FVIII-SQ в мышцах Rag2, как описано выше в примере 5. В частности, мышам Rag2 вводили однократную дозу либо вируса ААВ5-FVIII-SQ, либо вируса ААВ5-p100ATGB-FVIII в дозе либо 6Е12 вг/кг, либо 2Е13 вг/кг, либо 6Е13 вг/кг, и впоследствии определили концентрации белка FVIII в кровотоке у мышей. Результаты данных анализов продемонстрировали, что введение вируса ААВ5-p100ATGB-FVIII вызывало приблизительно в 3 раза более высокий уровень в кровотоке функционального белка FVIII, чем вызывал вирус ААВ5-FVIII-SQ, при двух более низких уровнях дозы. Наблюдаемое различие в экспрессии до некоторой степени уменьшалось при наиболее высокой исследуемой дозе, хотя даже при наиболее высокой исследуемой дозе вирус ААВ5-p100ATGB-FVIII позволял получить более высокий уровень функционального белка FVIII в кровотоке, чем вирус ААВ5-FVIII-SQ. Полученные результаты демонстрируют, что вирус ААВ5-p100ATGB-FVIII эффективно трансдуцирует клетки печени *in vivo* и обеспечивает экспрессию высоких уровней функционального белка FVIII.

Пример 8

Исследования специфического кодирующего рекомбинантный FVIII ААВ-вектора/вируса при гемофилии А.

[00242] Гемофилия А (ГА) представляет собой X-сцепленное рецессивное нарушение гемостаза, которое поражает приблизительно 1 из 5000 мужчин. Оно вызывается недостаточной активностью фактора свертывания VIII (FVIII) -кофактора, необходимого

для внутреннего пути активации свертывания крови. Данное расстройство может либо быть наследственным, либо возникать вследствие новой мутации, либо вследствие приобретенного иммунологического процесса, приводящим к недостаточным количествам FVIII или дисфункциональному FVIII, но для всех случаев характерно нарушение пути активации свертывания крови. Клинический фенотип пациентов с ГА в значительной степени определяется уровнем остаточной экспрессии. Тяжелая ГА классифицируется по активности FVIII менее 1% от таковой для дикого типа (< 1 МЕ/дл), при умеренном заболевании активность составляет 1-5% от активности дикого типа (1 МЕ/дл - 5 МЕ/дл) и при легкой форме активность составляет 5-40% (5 МЕ/дл - 40 МЕ/дл). Клиническими проявлениями тяжелой ГА остаются частые спонтанные эпизоды кровотечения, преимущественно в суставах и мягких тканях, с существенно более высоким риском смерти от кровоизлияния, если вовлечен головной мозг.

[00243] Лечение тяжелой ГА в настоящее время состоит во внутривенных инъекциях концентратов плазматического или рекомбинантного белка FVIII (rhFVIII), как для профилактики 2-3 раза в неделю, так и во время кровотечения, чтобы предотвратить или контролировать эпизоды кровотечения, соответственно. Время полувыведения rhFVIII (менее 24 часов для наиболее одобренных продуктов) вынуждает к частым инфузиям, и несмотря на значительный успех в лечении ГА, все же обычно у тяжелых пациентов с ГА продолжает возникать множество эпизодов кровотечения при прохождении лечения (в среднем от 1 до 7 эпизодов/год с профилактикой от 30 до 50 при лечении по мере необходимости). Последствием множества эпизодов кровотечения является развитие сопутствующего заболевания, которое способствует инвалидизирующей артропатии множества суставов и значительно более высокому риску смерти. Химическая модификация (например, конъюгирование напрямую с полимерами полиэтиленгликоля (ПЭГ)) и биоинженерия FVIII (например, получение слитых белков FVIII-Fc) улучшают время полувыведения приблизительно на 50% и, таким образом, перспективны в отношении введения меньших доз и поддержания уровней активности выше 1%-ного минимума. Тем не менее, данные FVIII с более длительной активностью остаются зависимыми от множества инфузий для поддержания необходимых уровней активности FVIII у пациентов с тяжелой ГА. Следовательно, существует сильная неудовлетворенная потребность в полностью предотвращающем ГА лечении, которое даст пациентам уровень FVIII, достаточный для нормальной и свободной от кровоизлияний жизни.

[00244] Генотерапия дает потенциальную возможность терапии, изменяющей течение заболевания, путем постоянной эндогенной продукции активного FVIII после однократного внутривенного введения вектора с подходящей последовательностью генов. Для лечения гемофилии А хорошо подходит подход замещения гена, так как клинические проявления вызываются недостаточностью одного продукта гена (FVIII), который циркулирует в плазме в незначительных количествах (200 нг/мл). Строго регулируемый контроль экспрессии генов не обязателен, и умеренные повышения уровня FVIII (любое повышение уровня в плазме на 2 нг/мл вызывает повышение активности на 1%) может снижать выраженность тяжелой формы заболевания. Таким образом, относительно малые изменения эндогенной активности FVIII приводят к клинически значимому улучшению фенотипа заболевания. Наконец, ответ на трансдукцию гена можно оценить, применяя утвержденные количественные, а не качественные конечные критерии оценки, которые легко проанализировать, применяя известные лабораторные методики.

[00245] Оценили несколько различных стратегий переноса генов для замещения FVIII,

но аденоассоциированные вирусные (ААВ) векторы подают наибольшие надежды. У них превосходный и четко определенный профиль безопасности, и они могут направлять продолжительную экспрессию трансгена с тропностью к определенным тканям, таким как ткань печени (для серотипов 2, 5 и 8, среди прочих). Действительно, в текущем

5 генотерапевтическом клиническом испытании для сходного расстройства - гемофилии В - установили, что можно достичь стабильной (> 36 месяцев) экспрессии фактора IX человека на уровнях, которых достаточно для перехода их фенотипа кровотечений от тяжелого до умеренного или легкого, после однократного введения в периферическую вену экспрессирующего рекомбинантный FIX вектора ААВ-8. Несколько участников

10 данного исследования смогли прервать профилактику указанным фактором без возникновения у них спонтанных кровоизлияний, даже когда они предпринимали действия, которые ранее приводили к кровотечению. Таким образом, генотерапевтическое лечение привело к значительному улучшению качества их жизни.

Дополнительные доклинические испытания.

15 [00246] Рекомбинантный кодирующий FVIII-SQ вектор Proto1 (показанный в данной заявке на фигуре 2А и SEQ ID NO: 1) использовали для получения рекомбинантного кодирующего FVIII-SQ вируса ААВ5, применяя систему экспрессии на основе бакуловируса/Sf9, описанную выше. Полученный вирус (обозначенный в данной заявке "ААВ5-FVIII-SQ") очищали и включали в состав композиции для доклинических

20 испытаний на животных в фосфатно-солевом буферном растворе Дульбекко (DPBS), содержащем 0,001% полоксамер 188.

[00247] Неклиническая программа с ААВ5-FVIII-SQ была разработана таким образом, чтобы исследовать трансдукцию, относительную экспрессию и активность белка FVIII-SQ и общий профиль безопасности капсида ААВ5 и компонентов трансгенного продукта

25 FVIII-SQ из ААВ5-FVIII-SQ, чтобы поддержать однократное в/в введение рекомбинантного вируса пациентам-людям. Неклинический профиль ААВ5-FVIII-SQ оценивали в одном исследовании *in vitro* и в десяти исследованиях введения однократной дозы мышам: нормального дикого типа (WT), Rag2 -/- (B6;129S6-Rag2tm1Fwa N12) и мышам Фактор VIII -/- (B6;129S-F8tm1Kaz/J), скрещенным с мышами Rag2 -/- (Rag2 -/-

30 x FVIII -/-), - и яванскому макаку и макаку-резусу.

[00248] Оценка фармакодинамики (ФД) продемонстрировала, что (i) генотерапия ААВ5-FVIII-SQ приводила к экспрессии в плазме FVIII-SQ правильного размера (легкая и тяжелая цепи), по сравнению с ReFacto® (rhFVIII-SQ; доступным на рынке как ReFacto® в Евросоюзе и Xyntha® в США), у мышей, (ii) введение ААВ5-FVIII-SQ корректировало

35 коагулопатию в модели гемофилии А у мышей дозозависимым образом, аналогично вводимому экзогенно ReFacto®, и (iii) предложенный клинический путь введения путем в/в инфузии вероятно аналогичен или лучше, чем болюсное введение, когда сравнивают белок FVIII-SQ в плазме и его активность или соответствующие уровни РНК и ДНК в печени у мышей.

40 [00249] Предполагают, что временная экспрессия FVIII-SQ у не относящихся к человеку приматов видоспецифична, и не ожидали, что ее можно добиться в клинических условиях, что наблюдали в других клинических испытаниях, в которых добились стабильной экспрессии трансгена у пациентов-людей. Иммуногенность будут тщательно отслеживать в клинических условиях и оценивать взаимосвязь с экспрессией белка.

45 [00250] Во всей неклинической программе рассматривали потенциальную токсичность ААВ5-FVIII-SQ и его основных компонентов - капсида ААВ5 и трансгенного продукта FVIII-SQ. Последовательность аминокислот FVIII-SQ такая же, как и у доступного на рынке рекомбинантного фактора для заместительной терапии - ReFacto®. Дизайн

токсикологической программы подразумевал характеристику токсикологического профиля AAB5-FVIII-SQ, включая определение органов-мишеней, относительного содержания белка FVIII-SQ в плазме и его относительной активности, иммуногенности и количества геномов ДНК и РНК в печени. Проводили одно исследование GLP с

5 однократным введением дозы AAB5-FVIII-SQ нормальным мышам CD-1 с 4- и 13-недельным периодом последующего наблюдения. ФД исследования на мышах Rag2 -/- х FVIII -/- и нормальных обезьянах содержали дополнительные параметры токсичности гистологии и клинической патологии.

[00251] Неклинический профиль безопасности AAB5-FVIII-SQ включал ожидаемую

10 наблюдаемую иммуногенность: (i) обнаружение антител к AAB5 в плазме у всех иммунокомпетентных животных (мыши CD1 и обезьян), которых лечили вектором AAB5, и (ii) были обнаружены антитела к FVIII-SQ у иммунокомпетентных животных - одной мыши и нескольких обезьян, которые не коррелировали с экспрессией или активностью FVIII, но могли вносить вклад в небольшое увеличение АЧТВ у четырех

15 обезьян, которым вводили 6Е12 или 6Е13 мг/кг AAB5-FVIII-SQ. Уровни антител не определяли у мышей, полученных из Rag2 -/-, так как у них отсутствуют зрелые В- и Т-лимфоциты, и они неспособны вырабатывать гуморальные иммунные ответы. Тем не менее, межвидовую перекрестную реакционную способность антитела к FVIII-SQ с FVIII обезьяны не оценивали, что не позволяет сделать однозначные выводы

20 относительно вклада антитела в свертывание крови. Независимое от дозы воспаление почек от минимальной до легкой степени наблюдали у мышей Rag2 -/- х FVIII -/- через 8 недель, без соответствующих изменений в параметрах клинической биохимии почек, что указывало на дисфункцию почек. Полученные для почек результаты не наблюдали у мышей CD-1 через 13 недель, позволяя предположить зависящий от штамма ответ на

25 гетерологичный белок. У обезьян не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ изменений в клинической биохимии печени, которые свидетельствовали бы о дисфункции печени или цитотоксичности. Провели одно незапланированное умерщвление макака-резуса, которому вводили 6Е12 мг/кг в день 14, вследствие потери массы тела за период акклиматизации и исследования, и считали, что тяжесть заболевания не была связана

30 с AAB5-FVIII-SQ вследствие постоянной потери массы тела и обнаруженных в толстом кишечнике находок. Не было замечено других связанных с AAB5-FVIII-SQ находок, включая изменения в параметрах клинической биохимии печени, у обезьян - яванских или резусов, - которым вводили AAB5-FVIII-SQ.

[00252] Не было особых находок, связанных с трансгенным продуктом FVIII-SQ,

35 отличных от ожидаемой иммуногенности. Так как у трансгенного продукта FVIII-SQ конечная последовательность такая же, как и у доступного на рынке ферментативного композиции ReFacto®, не обнаружили уникальной характерной для FVIII токсичности для органов-мишеней.

[00253] Не наблюдали уникальных связанных с капсидом AAB5 токсичностей,

40 дополнительно к ожидаемой иммуногенности, в неклинической программе. Иммуногенность капсида AAB будут отслеживать в неклинической и клинической программах.

[00254] Как нормальных мышей, так и мышей с моделью заболевания и ограниченное количество обезьян использовали для проверки обоснованности концепции, оценки

45 потенциального межвидового масштабирования и ответа на дозу, чтобы выбрать дозу FVIII, равную 6Е12 мг/кг. Для определения начальной дозы принимали во внимание все результаты доклинических испытаний, проводимых на мышах (нормальных и с моделью заболевания - Rag2 -/- х FVIII -/-) и обезьянах. Поддающийся обнаружению

фармакологический ответ, на основе активности, наблюдали при дозе 6Е12 вг/кг у мышей и двух видов обезьян. Не было замечено четкого межвидового масштабирования между мышами и яванскими макаками и макаками-резусами, которое помогло бы установить более точные рекомендуемые дозы. 10-кратный коэффициент безопасности вычисляли на основе дозы, не оказывающей явного нежелательного действия (NOAEL), равной 6Е13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, в 13-недельном исследовании GLP на нормальных мышцах при наиболее высокой вводимой дозе. Не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ изменений в клинических наблюдениях или биохимии у обезьяны при дозах до 6Е13 вг/кг - 10-кратного коэффициента безопасности - через 8 недель. В целом, не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ отклонений, за исключением ожидаемого образования антител к AAB5 у всех животных и ограниченного образования низких титров антител к FVIII-SQ у иммунокомпетентных животных при наиболее высоких вводимых дозах, равных 6Е13 вг/кг, у нормальных мышей и обезьян, соответственно.

[00255] Проводили одно исследование *in vitro* и девять исследований *in vivo*, чтобы оценить первичную фармакодинамику (ФД) AAB5-FVIII-SQ (шесть исследований на мышцах не по GLP и три исследования на обезьянах не по GLP). Во всех исследованиях использовали однократную дозу и внутривенный (в/в) путь введения. Предложенным для клиники путем введения была в/в инфузия продолжительностью до 60 минут. Большинству животных в данной программе вводили AAB5-FVIII-SQ посредством в/в болюсной инъекции, так что оценку влияния длительности введения (в/в болюс по сравнению с инфузией в течение 30 минут) на экспрессию FVIII-SQ проводили в одном исследовании на мышцах. В двух исследованиях ответа на дозу на мышцах, которым вводили от 2Е10 до 2Е14 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, установили взаимосвязь параметров ФД концентрации белка и активности FVIII-SQ в плазме, включая экспрессию ДНК и РНК в печени через 8 недель. Одно исследование на мышцах поддержало селекцию инфицированной бакуловирусом линии клеток для производства. В одном исследовании на мышцах оценивали белок FVIII и его активность в плазме, наряду с ДНК и РНК в печени, в течение 4 и 13 недель. В одном исследовании на мышцах оценивали время кровотечения как функциональную оценку свертывания крови. Два исследования на обезьянах поддерживали селекцию указанного вектора AAB5 и инфицированной бакуловирусом линии клеток для производства. В третьем исследовании у обезьян сравнивали ФД эффект AAB5-FVIII-SQ у яванских макаков и макаков-резусов.

[00256] Конечные критерии оценки ФД (белок FVIII-SQ и его активность в плазме, геномы вектора ДНК и копии транскрипции РНК в печени) оценили в исследованиях на мышцах и обезьянах. Геномы вектора ДНК и копии транскрипции РНК в печени оценили, чтобы подтвердить трансдукцию печени AAB5-FVIII-SQ. Белок FVIII-SQ и его активность в плазме использовали в качестве биомаркеров экспрессии в печени трансгена FVIII-SQ. Несколько конечных критериев оценки токсичности объединили в одном исследовании на мышцах (гистология) и трех исследованиях на обезьянах (клиническая патология), чтобы оценить межвидовое соотношение доз для двух видов.

Фармакодинамическая оценка AAB5-FVIII-SQ в мышцах Rag2-/- x FVIII-/-.

[00257] Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить первичную ФД AAB5-FVIII-SQ в течение 4 и 13 недель после однократного в/в введения самцам мышей Rag2-/- x FVIII-/- дозы 6Е12 или 6Е13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ. Конечные критерии оценки ФД включали уровни белка FVIII-SQ в плазме и уровни активности и присутствие РНК и ДНК FVIII-SQ в печени. Шестдесят самцов мышей Rag2-/- x FVIII-/- были в возрасте 8 недель на момент начала испытания. Животных произвольно распределяли по шести группам (10/группу) и вводили однократную в/в инъекцию в хвостовую вену либо

среды, либо 6E12, либо 6E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ.

[00258] Планшеты покрывали в течение ночи подходящими моноклональными антителами в конечной концентрации 2 мкг/мл - GMA8023 для тяжелой цепи FVIII, и GMA8001 для легкой цепи FVIII. На следующий день лунки блокировали зеленым разбавителем, и образцы плазмы мыши (50 мкл) из Группы 4 и Группы 6, или образцы плазмы нормальной мыши метили Xyntha® (500 нг/мл), разбавляли равным объемом зеленого разбавителя и добавляли 100 мкл смеси в отдельные лунки для обогащения тяжелыми или легкими цепями FVIII. Обогащенные образцы плазмы разделяли на денатурирующих восстанавливающих полиакриламидных гелях и переносили на нитроцеллюлозную мембрану для анализа методом вестерн-блот. Тяжелую цепь FVIII детектировали путем последовательной инкубации с конъюгированными с биотином поликлональными антителами к FVIII (SAFC-APBIO, 0,5 мкг/мл) и конъюгированной со стрептавидином щелочной фосфатазой (0,25 мкг/мл). Легкую цепь FVIII-SQ детектировали путем последовательной инкубации с моноклональным антителом к FVIII (GMA8025, 1,0 мкг/мл) и антителами осли против антител мыши, конъюгированными с щелочной фосфатазой (0,25 мкг/мл). Мембраны проявляли, применяя колориметрический преципитирующий субстрат для щелочной фосфатазы (WesternBlue), и получали изображение.

[00259] Оценка молекулярной массы полученных из трансгена AAB тяжелых и легких цепей FVIII-SQ из сыворотки животных, которым вводили 6E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, с помощью вестерн-блоттинга позволила установить, что молекулярный размер экспрессируемых в плазме тяжелых и легких цепей FVIII-SQ был сходен с таковым у белка rhFVIII-SQ. Это свидетельствовало о том, что, несмотря на потенциально укороченный геном, экспрессированная как тяжелая, так и легкая цепь FVIII-SQ была правильного размера. Эффективная и функциональная экспрессия дисферлина и фактора VIII гемофилии А с векторов с такими укороченными геномами была продемонстрирована ранее. Молекулярная масса обеих цепей белка FVIII-SQ в плазме была правильной величины, и у соответствующих мышей наблюдалась активность FVIII-SQ.

Исследование в/в болюса и инфузии у мышей Rag2-/-.

[00260] Цель данного исследования состояла в сравнении влияния однократного в/в болюса или 30-минутной в/в инфузии 6,0E12 и 2,0E13 вг/кг на ДНК и РНК FVIII-SQ в ткани печени и уровни белка FVIII-SQ в плазме и уровни активности у мышей Rag2-/- через 5 недель после введения дозы. Шестьдесят самцов мышей Rag2-/- были в возрасте приблизительно 8 недель на момент начала испытания. Животных произвольно распределяли по 6 группам (10 животных/группу). Группам 1-3 и 4-6 вводили однократный в/в болюс или 30-минутную в/в инфузию (среда, 6,0E12 или 2,0E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ) через хвостовую вену, соответственно.

[00261] У животных, которым вводили 6,0E12 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, количество геномов вектора hFVIII-SQ/клетку печени составляло 5,06E-2 и 3,50E-2 в группах в/в инфузии и медленного болюса, соответственно. Количество экспрессированных копий FVIII-SQ/мкг РНК в печени составляло 3,76E4 и 1,87E4 в группах в/в инфузии и болюса, соответственно. У животных, которым вводили 2,0E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, количества ДНК составляли 0,342 геномов вектора/клетку для группы инфузии и 0,316 геномов вектора/клетку для группы болюса. Количество экспрессированных копий FVIII-SQ/мкг РНК в печени составляло 2,35E5 для группы инфузии и 1,53E5 для группы болюса.

[00262] У животных, которым вводили 6,0E12 вг/кг AAB5-FVIII-SQ (низкая доза), наблюдали небольшое различие в уровнях РНК и ДНК в печени или белка FVIII-SQ в

плазме и уровнях активности при в/в введении либо посредством болюса, либо посредством 30-минутной инфузии. У животных, которым вводили 2,0E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, введение путем в/в инфузии в течение 30 минут приводило к приблизительно вдвое большим уровням белка FVIII-SQ и активности в плазме, тогда как уровни РНК и ДНК в печени оставались сходными. На основании полученных результатов предложенное клиническое введение AAB5-FVIII-SQ путем в/в инфузии вероятно сходно или лучше, чем болюсное введение.

Оценка времени кровотечения у мышей Rag2-/- х FVIII-/-.

[00263] Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить конечную точку функционального свертывания - время кровотечения - через 8 недель после введения однократной дозы AAB5-FVIII-SQ самцам мышей Rag2-/- х FVIII-/-, по сравнению с мышами дикого типа (C57BL/6J). Кроме того, изменения времени кровотечения через 8 недель после лечения AAB5-FVIII-SQ сравнивали с результатами, достигнутыми на мышцах Rag2-/- х FVIII-/-, которых лечили ReFacto®. Сто самцов мышей Rag2-/- х FVIII-/- и двадцать самцов мышей C57BL/6J соответствующего возраста были в возрасте приблизительно 8 недель на момент начала испытания. Животных произвольно распределяли по четырем группам (20 животных/дозу) и вводили им однократную в/в инъекцию AAB5-FVIII-SQ через хвостовую вену (C57BL/6J: среда; Rag2-/- х FVIII-/-: среда, 2,0E13 или 1E14 вг/кг AAB5-FVIII-SQ).

[00264] У животных Rag2-/- х FVIII-/-, которым вводили ReFacto®, наблюдали зависимое от дозы уменьшение времени и объема кровотечения. У животных Rag2-/- х FVIII-/-, которым вводили 50 ед/кг ReFacto®, наблюдали среднюю потерю крови, составляющую $0,49 \pm 0,30$ г, и среднее время кровотечения, составляющее $18,1 \pm 9,39$ мин. У мышей Rag2-/- х FVIII-/-, которым вводили 200 ед/кг ReFacto®, наблюдали среднюю потерю крови и среднее время кровотечения $0,134 \pm 0,19$ г и $4,29 \pm 6,16$ мин.

[00265] Уровни в плазме ReFacto® и FVIII-SQ были сходны у мышей, которым вводили 50 ед/кг ReFacto® и 2E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, соответственно.

[00266] Введение AAB5-FVIII-SQ мышам Rag2-/- х FVIII-/- приводило к зависимому от дозы уменьшению объема потери крови и времени кровотечения через 8 недель после введения дозы. Зависимое от дозы уменьшение объема потери крови и времени кровотечения наблюдали через 8 недель после введения дозы. У животных, которым вводили 1E14 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, потеря крови и время кровотечения коррелировались до уровней дикого типа, сравнимых с коррекцией, которой добивались при лечении ReFacto®. Введение AAB5-FVIII-SQ может коррелировать коагулопатию в модели гемофилии А у мышей дозозависимым образом, аналогично экзогенному введению ReFacto®.

Дозозависимый эффект у мышей Rag2-/- х FVIII-/-.

[00267] У мышей Rag2-/- х FVIII-/-, которым вводили от 2E11 до 2E12 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, не были обнаружены уровни белка или активности FVIII-SQ в плазме.

[00268] В настоящем исследовании шестьдесят самцов мышей Rag2-/- х FVIII-/- были в возрасте приблизительно 8 недель на момент начала испытания. Животных произвольно распределяли по шести группам (10 животных/дозу) и вводили однократную в/в инъекцию AAB5-FVIII-SQ через хвостовую вену (среда, 2E12, 6E12, 2E13, 6E13 и 2E14 вг/кг AAB5-FVIII-SQ).

[00269] Уровни белка FVIII-SQ в плазме, как правило, зависели от дозы у животных, которым вводили $\geq 1,5E12$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ. Уровни белка FVIII-SQ были ниже предела количественного определения у животных, которым вводили $\leq 1,7E11$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ. ФД активность, как правило, повышалась с повышением дозы, и

коррелировала с активностью. У животных, которым вводили $\leq 1,8E13$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ, наблюдали вариабельность между отдельными животными, и лишь у подгруппы животных наблюдали поддающиеся обнаружению уровни белка FVIII-SQ и активности в плазме.

5 [00270] В соответствии с уровнями белка FVIII-SQ и уровнями активности, наблюдали копии генома вектора и копии экспрессии (РНК) у животных, которым вводили $\geq 1,5E12$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ. Количества копий ДНК генома вектора и копий экспрессии РНК/мкг РНК как правило повышались с повышением дозы.

10 [00271] Уровни белка FVIII-SQ в плазме, уровни активности и уровни геномов и РНК вектора, как правило, зависели от дозы у животных Rag2-/- х FVIII-/-, которым вводили $\geq 1,5E12$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ. В подгруппе животных, которым вводили $1,5E12$ (два животных) или $1,8E13$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ (восемь из десяти животных) -дозы, которые охватывают значение предложенной клинической дозы FVIII $6,0E12$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ, - активность находилась в диапазоне от 2,8 до 66,4% от нормального значения. Это
15 свидетельствовало о том, что ФД активности в клинических условиях можно добиться при уровне дозы $6,0E12$, так как полученные в результате этого уровни белка FVIII-SQ в плазме и уровни активности, вероятно, будут приводить к более постоянному ответу у животных.

Выбор капсида у яванских макак.

20 [00272] Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить относительную активность двух капсидов (AAB5.2 FVIII-SQ и AAB8.2 FVIII-SQ, т.е., капсидного белка AAB5 и AAB8, соответственно, и ITR AAB2) с трансгенами FVIII-SQ в течение 8 недель при введении в виде однократного в/в болюса яванскому макаку. Восемь самцов яванских макак были в возрасте от 2,8 до 4,1 года и весили от 2,6 до 3,6 кг на момент
25 начала исследования. Всех животных подвергали предварительному скринингу на присутствие активностей, ингибирующих трансдукцию AAB5 или AAB8, по сравнению с таковыми в сыворотке иммуноистощенного яванского макака. Животных распределяли по четырем группам и вводили либо $2,0E12$, либо $2,0E13$ вг/кг AAB5.2-hFVIII-SQ или AAB8.2-hFVIII-SQ в виде однократного внутривенного введения
30 медленного болюса (0,5 и 5,0 мл/кг, соответственно).

[00273] Введение однократной инъекции AAB5.2 hFVIII-SQ и AAB8.2 hFVIII-SQ приводило к поддающимся обнаружению уровням белка FVIII-SQ в плазме, которые хорошо переносились яванскими макаками, которым вводили $2,0E13$ вектора/кг. Не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ изменений в клинической биохимии печени,
35 что указывало на отсутствие дисфункции печени. Капсид AAB5 выбрали для дальнейшей разработки.

Исследование введения однократной в/в дозы яванским макакам.

[00274] Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить относительную активность AAB5-FVIII-SQ из двух производственных партий, полученных в двух
40 линиях клеток (инфицированных бакуловирусом клетках sf9 насекомого и клетках 293 человека), в течение 8 недель после однократного в/в введения яванскому макаку. Восемь не получающих лечения самцов обезьян были в возрасте от 3,9 до 4,3 года и весили от 2,8 до 4,3 кг на момент начала исследования. Всех животных подвергали предварительному скринингу на присутствие антител к AAB5 и активностей,
45 ингибирующих трансдукцию AAB5, перед включением в исследование. Каждая обезьяна (2/дозовую группу) получала однократную в/в инъекцию медленного болюса ($2E13$ и $6E13$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ), и за ней наблюдали в течение восьми недель.

[00275] Относительные уровни белка FVIII-SQ в плазме оценивали через 8 недель.

Возможно связанное с AAB5-FVIII-SQ удлинение АЧТВ наблюдали у животных с образованием антитела к FVIII. Это известный результат потенциальной иммуногенности при экзогенном замещении фактора. Не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ изменений в клинической биохимии печени, что указывало на то, что не наблюдали дисфункции печени. Уровни FVIII-SQ в плазме повышались в течение от трех до шести недель, но после этого снижались.

[00276] Все животные, которым вводили AAB5-FVIII-SQ, экспрессировали уровни FVIII-SQ в плазме после недели 2 после введения. Как правило, уровни FVIII-SQ повышались с течением времени, а затем снижались к неделе 8. Пиковые уровни FVIII-SQ в плазме находились в диапазоне от 4,8 нг до 67,4 нг FVIII-SQ/мл.

Исследование введения однократной в/в дозы яванским макакам и макакам-резус.

[00277] У яванских макак и макак-резус, которым вводили 6E12 и 2E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, оценивали относительную экспрессию FVIII-SQ в течение 6 недель. Не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ изменений в клинической биохимии печени, что указывало на отсутствие дисфункции печени. Уровни белка FVIII-SQ в плазме были больше у яванского макака по сравнению с макаком-резус. Уровни FVIII-SQ в плазме повышались в течение от четырех до пяти недель, но после этого снижались. ДНК генома вектора в печени обнаружили у всех животных, которым вводили AAB5-FVIII-SQ, и это означает, что уровни трансдукции AAB5-FVIII-SQ наблюдались у всех животных. Копии РНК FVIII-SQ в печени наблюдали у животных, которые экспрессировали белок FVIII-SQ в плазме. Не наблюдали связанных с AAB5-FVIII-SQ изменений в клинической биохимии печени у выживших обезьян, что указывало на то, что не наблюдали дисфункции печени.

Выводы.

[00278] В целом во множестве исследований на мышах Rag2-/- x FVIII-/-, уровень белка FVIII-SQ в плазме и % от его нормальной активности у человека, похоже, как правило, пропорционален дозе; аналогично для ДНК и РНК в печени. Активность и уровни белка FVIII-SQ, как правило, повышаются с течением времени после введения однократной дозы AAB5-FVIII-SQ мышам, в то время как в печени повышались уровни РНК с течением времени. Экспрессия белка FVIII-SQ и его активность в плазме проявляла тенденцию к корреляции между данными исследованиями. Наблюдали высокую вариабельность между отдельными животными и отдельными исследованиями у животных, которым вводили $\leq 6E12$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ, о чем свидетельствовали уровни белка FVIII-SQ в плазме и его активность. Соответствующую экспрессию белка FVIII-SQ в плазме наблюдали у животных, которым вводили $\geq 6E12$ вг/кг AAB5-FVIII-SQ.

[00279] У ограниченного количества обезьян, которым вводили от 2E12 до 6E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ, уровни FVIII-SQ в плазме были обнаружены у животных, которым вводили $\geq 6E12$ вг/мл, при этом не наблюдали поддающихся обнаружению уровней в плазме животных, которым вводили 2E12 вг/кг.

[00280] В исследованиях, проведенных на яванских макаках, экспрессия FVIII-SQ была пиковой между 3 и 5 неделями после введения дозы, и снижалась к концу исследования до уровней, которые были в некоторых случаях ниже предела количественного обнаружения. В некоторых случаях антитела к FVIII были обнаружены у животных до или после пиковых уровней FVIII-SQ в плазме. Тем не менее, антитело не было обнаружено у всех животных с уменьшенной экспрессией FVIII-SQ, позволяя предположить, что экспрессию ингибируют другие потенциальные механизмы, такие как опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL) клиренс

трансдуцированных клеток, или возможно другие не установленные ингибиторы экспрессии. Предполагают, что временная экспрессия FVIII-SQ у не относящихся к человеку приматов видоспецифична, и не ожидают, что она будет происходить в клинических условиях.

- 5 [00281] Введение однократного в/в болюса AAB5-FVIII-SQ обезьянам приводило к измеримым уровням белка FVIII-SQ в плазме при предложенной клинической начальной дозе 6E12 вг/кг и до 6E13 вг/кг AAB5-FVIII-SQ; введение AAB5-FVIII-SQ мышам привело к уровням белка FVIII-SQ в плазме и уровням активности, соответствующим наблюдаемым в исследованиях со сравнимым диапазоном доз. Предложенную в фазе 10 1/2 клинического испытания на людях начальную дозу - 6E12 вг/кг AAB5-FVIII-SQ - выбрали на основании 10-кратного коэффициента безопасности, при этом она приводила к поддающемуся обнаружению уровню белка FVIII-SQ в плазме и уровню активности как у обезьян, так и у мышей, снижая вероятность субтерапевтического результата.

- 15 **Исследование безопасности, переносимости и эффективности повышения дозы AAB5-FVIII-SQ у пациентов-людей с тяжелой гемофилией А.**

- [00282] В настоящем исследовании кодирующие рекомбинантный FVIII AAB-вирионы, содержащие кодирующий FVIII-SQ вектор Proto1, представленный на фигуре 2A (SEQ ID NO: 1), будут доставлять пациентам-людям путем однократного внутривенного введения дозы. Данное исследование разработано таким образом, чтобы добиться 20 стабильной, потенциально пожизненной экспрессии в плазме активного hFVIII, синтезированного в трансдуцированной вектором ткани печени. Данное клиническое испытание представляет собой первое испытание на человеке, разработанное для того, чтобы оценить взаимосвязь дозы вектора с увеличением остаточной активности FVIII и оценить, достаточно ли данных уровней для изменения клинического фенотипа.
- 25 Взаимосвязь дозы с безопасностью будут коррелировать с активностью hFVIII у пациентов с тяжелой ГА.

- [00283] Первичными целями данного исследования являются (i) оценка безопасности однократного внутривенного введения рекомбинантного AAB, кодирующего FVIII-SQ человека, и (ii) определение дозы рекомбинантного AAB, кодирующего FVIII-SQ, 30 необходимой для достижения экспрессии FVIII на уровне или выше 5% от нормальной активности (> 5 ME/дл) через 16 недель после инфузии. Кинетику, продолжительность и величину опосредованной AAB активности FVIII у индивидов с гемофилией А будут определять и коррелировать с соответствующей дозой.

- [00284] Вторичными целями данного исследования являются (i) описание иммунного 35 ответа на трансген FVIII и/или капсидные белки AAB после системного введения кодирующего рекомбинантный FVIII AAB-вируса, (ii) оценка вклада введения доз кодирующего FVIII AAB на частоту заместительной терапии FVIII во время исследования, и (iii) оценка влияния введения доз на количества эпизодов кровотечения, требующих лечения, во время исследования.

- 40 [00285] Кодирующий рекомбинантный FVIII-SQ вектор Proto1 (показанный в данной заявке на фигуре 2A и в SEQ ID NO: 1) использовали для получения рекомбинантного вируса AAB5-FVIII-SQ, применяя систему экспрессии на основе бакуловируса/Sf9. Процесс получения AAB5-FVIII-SQ состоял из культивирования клеток в одном производственном цикле, их сбора, очистки и получения композиции, что приводило к получению лекарственной формы нерасфасованного лекарственного вещества (FBDS). 45 FBDS фильтровали через каскадные стерилизующие фильтры с диаметром пор 0,2 мкм и собирали в стерильные пакеты для сбора после биопроцесса перед наполнением контейнеров. AAB5-FVIII-SQ затем асептически расфасовывали путем наполнения

криопробирок емкостью 2 мл 1,1 мл стерильного FBDS и запечатывания стерильными крышками. Наполненные пробирки затем проверяли визуально перед маркировкой, упаковкой и замораживанием при $\leq -65^{\circ}\text{C}$.

Жидкая композиция AAB5-FVIII-SQ для клинического применения.

- 5 [00286] Так как для жидкой композиции AAB5-FVIII-SQ, описанной выше и используемой для неклинических/доклинических испытаний, наблюдали значительную адсорбцию рекомбинантного AAB к стеклянным и пластиковым поверхностям, в данном исследовании провели работу по разработке новой композиции AAB5-FVIII-SQ с полезными свойствами для применения в клинических испытаниях на человеке.
- 10 Очищенный AAB5-FVIII-SQ включали в состав композиции для клинических испытаний на человеке, как описано далее.

- [00287] Очищенный рекомбинантный вирус AAB5-FVIII-SQ включали в различных концентрациях в состав жидкой композиции, подходящей для в/в введения пациентам-людям, содержащей 1,38 мг/мл моногидрата одноосновного фосфата натрия, 1,42 мг/мл двухосновного фосфата натрия (безводного), 8,18 мг/мл хлорида натрия, 20 мг/мл маннита и 2,0 мг/мл полоксамера 188 (Pluronic F-68), pH 7,4. В одном варианте реализации концентрация рекомбинантного вируса AAB5-FVIII-SQ в описанной выше композиции составляла $2\text{E}13$ вг/мл. Полученная в результате этого жидкая композиция представлял собой стерильный прозрачный/от бесцветного до бледно-желтого раствор, полезный
- 15 для в/в инфузии, и, по сравнению с составом, применяемым для неклинических/доклинических испытаний, описанной выше, позволяла уменьшить адсорбционные потери вируса на связывание со стеклом и пластиком до приемлемых уровней. Эта композиция была стабильна в течение более длительных периодов времени при хранении при $\leq -65^{\circ}\text{C}$, и ее применяли в клинических испытаниях на человеке, описанных ниже.

- 25 Дизайн клинического испытания на человеке.

- [00288] Участников с тяжелой гемофилией А данного впервые проводимого на человеке исследования с увеличением дозы будут включать в исследование последовательно в одну из трех групп в соответствии с уровнем дозы: (i) $6\text{E}12$ геномов вектора [вг] на килограмм массы тела, которую вводят в виде однократной
- 30 внутривенной дозы (в/в), (ii) $2\text{E}13$ вг на килограмм, в/в, или (iii) $6\text{E}13$ вг на килограмм, в/в, после чего будет следовать период последующего наблюдения в течение 16 недель после инфузии, во время которого будут оценивать безопасность и эффективность. После анализа первичной конечной точки через 16 недель, безопасность и эффективность затем будут оценивать в течение приблизительно 5 лет.

- 35 [00289] Пациентов будут включать в исследование последовательно каждые 3 недели или с большими интервалами времени между группами. Увеличение дозы могло происходить после того, как пациенту однократно безопасно вводили дозу, если полученная в результате этого активность FVIII на неделе 3 была < 5 МЕ/дл. Ожидают, что три недели - это момент времени, когда экспрессия будет близка к максимальной.
- 40 Данная система увеличения дозы предназначена для минимизирования количества пациентов, получивших субтерапевтические дозы.

- [00290] Начальную дозу выбирали на основании экспрессии и безопасности FVIII, наблюдаемых в неклинических испытаниях на мышах и обезьянах. У указанной начальной дозы есть значительный предел безопасности (10-кратный) от уровня дозы, не оказывающей явного нежелательного действия (NOAEL), у не относящихся к человеку приматов.

[00291] Приблизительно через три недели после инъекции будут принимать решение об увеличении дозы до следующего уровня на основании анализа параметров

безопасности и активности FVIII. Если активность FVIII ≥ 5 МЕ/дл, то других пациентов данной дозовой группы будут включать в исследование, не ожидая прошествия 3 недель между пациентами.

[00292] Пациенту 1 будут вводить дозу путем внутривенной перфузии 6E12 геномов вектора [вг] на килограмм массы тела. Если уровень активности не достигает ≥ 5 МЕ/дл через 21 день, то для следующего пациента будут использовать более высокую дозу (2E13 вг на килограмм).

[00293] Если уровень активности не достигает ≥ 5 МЕ/дл после пациента 2, то для следующего пациента будут использовать наиболее высокую дозу (6E13 вг на килограмм).

[00294] Для каждой дозы, если уровень активности достигает 5 МЕ/дл и если не возникает проблема с безопасностью, то до четырех пациентов получают данную дозу. Если в любое время уровни активности достигают 10 МЕ/дл или более высоких уровней, то не будут дополнительно увеличивать дозу, но дополнительным пациентам затем введут дозу на данном уровне, всего до 6 пациентов на дозу.

[00295] Будут проводить частый контроль ферментов печени у всех пациентов в данном испытании. Будут определять исходные (т.е., перед введением кодирующего FVIII вектора) концентрации аланин-аминотрансферазы (АЛТ), и при повышении концентраций АЛТ после введения в 1,5 раза или более будут начинать прием терапевтического кортикостероида. Пациентов также можно лечить кортикостероидами профилактически (т.е., перед введением кодирующего FVIII вектора) для защиты от гепатотоксичности.

Результаты - пациент один.

[00296] Пациенту один вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E12 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента один уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял $\leq 0,5$ МЕ/дл. Через семь дней после введения дозы у пациента один уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 5,4 МЕ/дл и дополнительно повысился до 19,2 МЕ/дл через 14 дней после введения дозы. Через 21 день после введения дозы, тем не менее, у пациента один уровень циркулирующего фактора VIII снизился до $\leq 0,5$ МЕ/дл и впоследствии держался постоянно на этом уровне.

Результаты - пациент два.

[00297] Так как уровень активности фактора VIII у пациента один не был по меньшей мере 5 МЕ/дл в день 21 после введения дозы, то пациенту два увеличили дозу путем однократной внутривенной перфузии до 2E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента два уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял $\leq 0,1$ МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента два уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 0,7 МЕ/дл, до 2,1 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, до 2,4 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, до 1,9 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и до 2,4 МЕ/дл через 28 недель после введения дозы, последняя доза представляет собой по меньшей мере 24-кратное повышение уровня по сравнению с уровнями до введения дозы. Уровни АЛТ, измеренные у пациента два, не повышались до 1,5-кратного или большего уровня, чем исходный, в любой момент времени в течение 28-недельного периода наблюдения и, по этой причине, не начинали лечение кортикостероидами.

Результаты - пациент три.

[00298] Пациенту три увеличили дозу путем однократной внутривенной перфузии до 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше.

На момент введения дозы у пациента три уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял <1,0 МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента три уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 3,1 МЕ/дл, до 20,8 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, до 34,7 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, до 56,6 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и до 89,3 МЕ/дл через 28 недель после введения дозы, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

[00299] Так как наблюдали, что уровни АЛТ у пациента три повысились в 1,5 раза относительно исходного уровня после введения кодирующего FVIII вектора, то данный субъект получал терапевтическое лечение кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 60 мг/день на протяжении последующего периода наблюдения. Терапевтическое лечение кортикостероидами снижало связанную с гепатотоксичностью концентрацию АЛТ до приемлемых уровней без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

Результаты - пациент четыре.

[00300] Пациенту четыре вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента четыре уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял <1,0 МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента четыре уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 5,6 МЕ/дл, до 67,8 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, до 89 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, > 170 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и до 219,2 МЕ/дл через 20 недель после введения дозы, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

[00301] Пациента четыре профилактически лечили кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 40 мг/день на протяжении последующего периода наблюдения. Профилактическое лечение кортикостероидами поддерживало связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

Результаты - пациент пять.

[00302] Пациенту пять вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента пять уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял < 1,0 МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента пять уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 2,2 МЕ/дл, до 24,4 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, до 59,4 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, до 126,5 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и до 271,2 МЕ/дл через 19 недель после введения дозы, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

[00303] Пациента пять лечили как профилактически, так и терапевтически кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 40 мг/день на протяжении последующего периода наблюдения. Профилактическое и терапевтическое лечение кортикостероидами поддерживало связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней

фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

Результаты - пациент шесть.

[00304] Пациенту шесть вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше.

5 На момент введения дозы у пациента шесть уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял < 1,0 МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента шесть уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял < 1,0 МЕ/дл, 6,2 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, 19,6 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, 13 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и 13 МЕ/дл через 19 недель после введения дозы, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

10 [00305] Пациент шесть получал терапевтическое лечение кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 60 мг/день на протяжении последующего периода наблюдения. Терапевтическое лечение кортикостероидами поддерживало связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

Результаты - пациент семь.

20 [00306] Пациенту семь вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента семь уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял < 1,0 МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента семь уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 10,4 МЕ/дл, до 56,4 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, до 58 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, до 93,1 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и до 135,8 МЕ/дл через 18 недель после введения дозы, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

30 [00307] Пациента семь профилактически лечили кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 40 мг/день на протяжении последующего периода наблюдения. Профилактическое лечение кортикостероидами поддерживало связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

Результаты - пациент восемь.

40 [00308] Пациенту восемь вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента восемь уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял < 1,0 МЕ/дл. Через двадцать один день после введения дозы у пациента восемь уровень циркулирующего в крови фактора VIII повысился до 5,1 МЕ/дл, до 35,2 МЕ/дл через 10 недель после введения дозы, до 42,7 МЕ/дл через 12 недель после введения дозы, до 49,7 МЕ/дл через 16 недель после введения дозы и до 68,8 МЕ/дл через 17 недель после введения дозы, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

45 [00309] Пациента восемь профилактически лечили кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 10 мг/день до 40 мг/день на протяжении последующего

периода наблюдения. Профилактическое лечение кортикостероидами поддерживало связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

5 Результаты - пациент девять.

[00310] Пациенту девять вводили путем однократной внутривенной перфузии дозу 6E13 геномов вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела, как описано выше. На момент введения дозы у пациента девять уровень циркулирующего в крови фактора VIII составлял < 1,0 МЕ/дл. Через двенадцать недель после введения дозы уровень циркулирующего в крови фактора VIII у пациента девять повысился до 78,7 МЕ/дл, что было гораздо выше концентрации фактора VIII, необходимой для достаточного свертывания крови у людей и уменьшения времени кровотечения во время эпизода кровотечения у пациента.

[00311] Пациент девять получал терапевтическое лечение кортикостероидом при концентрации в диапазоне от 10 мг/день до 40 мг/день на протяжении последующего периода наблюдения. Терапевтическое лечение кортикостероидами поддерживало связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений.

20 Резюме.

[00312] Результаты, представленные в данном примере 8, демонстрируют, что применяя композиции и способы согласно настоящему изобретению можно добиться успешной терапии гемофилии А у пациентов-людей. В частности, в данной заявке продемонстрировано, что лечение людей, страдающих от гемофилии А, по меньшей мере 2E13 геномами вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела приводит к стабильной активности FVIII ≥ 2 МЕ/дл в течение по меньшей мере 26 недель после введения дозы и что лечение людей, страдающих от гемофилии А, по меньшей мере 6E13 геномами вектора [вг] AAB5-FVIII-SQ на килограмм массы тела приводит к высокой длительной активности FVIII > 10 МЕ/дл у всех получивших лечение пациентов. Более того, результаты, представленные в данной заявке, продемонстрировали, что лечение AAB5-FVIII-SQ хорошо переносится и не приводит к клинически значимым продолжительным подъемам уровней АЛТ или других маркеров гепатотоксичности. Профилактическое и/или терапевтическое лечение пациентов кортикостероидами способно поддерживать связанные с гепатотоксичностью концентрации АЛТ на приемлемых уровнях без сопутствующего снижения уровней фактора VIII или каких-либо сопутствующих тяжелых нежелательных явлений. Наконец, первичные результаты продемонстрировали, что у пациентов, которых лечили кортикостероидами либо профилактически, либо терапевтически, можно успешно постепенно убрать лечение стероидами без нежелательного влияния на уровни экспрессии FVIII или концентрации АЛТ.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.

Bunting, и др.

45 <120> КОДИРУЮЩИЕ ФАКТОР FVIII ВЕКТОРЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ, СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

<130> 30610/50068

<160> 44

<170> PatentIn версии 3.5

<210> 1
 <211> 4970
 <212> ДНК
 <213> Аденоассоциированный вирус

5 <400> 1
 ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
 cgctcgggcca cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
 gccaaactcca tcaactagggg ttctgttttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttaggggtg 180
 gacacaggac gctgtgggtt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta 240
 10 gcccctgttt gctcctccga taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc 300
 cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca 360
 gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc 420
 acctgcttct tcctgtgcct gctgagggtt tgcttctctg ccaccaggag atactacctg 480
 ggggctgtgg agctgagctg ggactacatg cagtctgacc tgggggagct gcctgtggat 540
 15 gccaggttcc cccccagagt gcccaagagc ttccccctca acacctctgt ggtgtacaag 600
 aagaccctgt ttgtggagtt cactgaccac ctgttcaaca ttgccaagcc caggcccccc 660
 tggatggggc tgctggggcc caccatccag gctgagggtg atgacactgt ggtgatcacc 720
 ctgaagaaca tggccagcca ccctgtgagc ctgcatgctg tgggggtgag ctactggaag 780
 gcctctgagg gggctgagta tgatgaccag accagccaga gggagaagga ggatgacaag 840
 20 gtgttccctg ggggcagcca cacctatgtg tggcagggtc tgaaggagaa tggcccatg 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
 25 tggcccaaga tgcacactgt gaatggctat gtgaacagga gcctgcctgg cctgattggc 1200
 tgccacagga agtctgtgta ctggcatgtg attggcatgg gcaccacccc tgagggtgcac 1260
 agcatcttcc tggagggcca caccttctg gtcaggaacc acaggcaggc cagcctggag 1320
 atcagcccca tcaccttct gactgcccag accctgctga tggacctggg ccagttcctg 1380
 ctgttctgcc acatcagcag ccaccagcat gatggcatgg aggcctatgt gaaggtggac 1440
 30 agctgccctg aggagcccca gctgaggatg aagaacaatg aggaggctga ggactatgat 1500
 gatgacctga ctgactctga gatggatgtg gtgaggtttg atgatgacaa cagccccagc 1560
 ttcatccaga tcaggtctgt ggccaagaag ccccccaaga cctgggtgca ctacattgct 1620
 gctgaggagg aggactggga ctatgcccc ctggtgctgg cccctgatga caggagctac 1680
 aagagccagt acctgaacaa tggccccagc aggattggca ggaagtacaa gaaggtcagg 1740
 35 ttcatggcct aactgatga aaccttcaag accaggaggc ccatccagca tgagtctggc 1800
 atcctggggc ccctgctgta tggggagggtg ggggacaccc tgctgatcat cttcaagaac 1860
 caggccagca ggccctacaa catctacccc catggcatca ctgatgtgag gcccctgtac 1920
 agcaggaggc tgcccaaggg ggtgaagcac ctgaaggact tccccatcct gcctggggag 1980
 atcttcaagt acaagtggac tgtgactgtg gaggatggcc ccaccaagtc tgacccagc 2040
 40 tgccctgacca gatactacag cagctttgtg aacatggaga gggacctggc ctctggcctg 2100
 attggccccc tgctgatctg ctacaaggag tctgtggacc agaggggcaa ccagatcatg 2160
 tctgacaaga ggaatgtgat cctgttctct gtgtttgatg agaacaggag ctggtacctg 2220
 actgagaaca tccagaggtt cctgcccac cctgctgggg tgcagctgga ggaccctgag 2280
 ttccaggcca gcaacatcat gcacagcatc aatggctatg tgtttgacag cctgcagctg 2340
 45 tctgtgtgcc tgcagaggtt ggcctactgg tacatcctga gcattggggc ccagactgac 2400
 ttctgtctg tggtcttctc tggctacacc ttcaagcaca agatggtgta tgaggacacc 2460
 ctgaccctgt tccccttctc tggggagact gtgttcatga gcatggagaa ccctggcctg 2520
 tggattctgg gctgccacaa ctctgacttc aggaacaggg gcatgactgc 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
5	gaggacgaga	accagagccc	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	2880
	gctgtggaga	ggctgtggga	ctatggcatg	agcagcagcc	cccatgtgct	gaggaacagg	2940
	gcccagtcctg	gctctgtgcc	ccagttcaag	aaggtggtgt	tccaggagtt	cactgatggc	3000
	agcttcacccc	agccccctgta	cagaggggag	ctgaatgagc	acctgggcct	gctgggcccc	3060
	tacatcaggg	ctgaggtgga	ggacaacatc	atggtgacct	tcaggaacca	ggccagcagg	3120
10	ccctacagct	tctacagcag	cctgatcagc	tatgaggagg	accagaggca	gggggctgag	3180
	cccaggaaga	actttgtgaa	gccaatgaa	accaagacct	acttctggaa	ggtgcagcac	3240
	cacatggccc	ccaccaagga	tgagtttgac	tgcaaggcct	gggcctactt	ctctgatgtg	3300
	gacctggaga	aggatgtgca	ctctggcctg	attggcccc	tgctggtgtg	ccacaccaac	3360
	accctgaacc	ctgcccctgg	caggcaggtg	actgtgcagg	agtttgccct	gttcttcacc	3420
15	atctttgatg	aaaccaagag	ctggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcaggggcc	3480
	ccctgcaaca	tccagatgga	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggt	ccatgccatc	3540
	aatggctaca	tcatggacac	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	3600
	tggtacctgc	tgagcatggg	cagcaatgag	aacatccaca	gcatccactt	ctctggccat	3660
	gtgttccactg	tgaggaagaa	ggaggagtac	aagatggccc	tgtacaacct	gtacctggg	3720
20	gtgtttgaga	ctgtggagat	gctgcccagc	aaggctggca	tctggagggt	ggagtgcctg	3780
	attggggagc	acctgcatgc	tggcatgagc	accctgttcc	tggtgtacag	caacaagtgc	3840
	cagaccccc	tgggcatggc	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgccctctggc	3900
	cagtatggcc	agtgggcccc	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	3960
	tggagcacca	aggagccctt	cagctggatc	aaggtggacc	tgctggcccc	catgatcatc	4020
25	catggcatca	agaccaggg	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	4080
	atcatcatgt	acagcctgga	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	4140
	accctgatgg	tgttcttttg	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	4200
	ccccccatca	ttgccagata	catcaggctg	cacccccacc	actacagcat	caggagcacc	4260
	ctgaggatgg	agctgatggg	ctgtgacctg	aacagctgca	gcatgcccct	gggcatggag	4320
30	agcaaggcca	tctctgatgc	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	4380
	acctggagcc	ccagcaaggc	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	4440
	cagggtcaaca	accccaagga	gtggctgcag	gtggacttcc	agaagaccat	gaaggtgact	4500
	gggggtgacca	cccagggggg	gaagagcctg	ctgaccagca	tgtatgtgaa	ggagttcctg	4560
	atcagcagca	gccaggatgg	ccaccagtgg	accctgttct	tccagaatgg	caaggtgaag	4620
35	gtgttccagg	gcaaccagga	cagcttcacc	cctgtggtga	acagcctgga	cccccccctg	4680
	ctgaccagat	acctgaggat	tcacccccag	agctgggtgc	accagattgc	cctgaggatg	4740
	gagggtgctgg	gctgtgaggg	ccaggacctg	tactgaaata	aaagatcttt	attttcatta	4800
	gatctgtgtg	ttggtttttt	gtgtgaggaa	cccctagtga	tggagttggc	cactccctct	4860
	ctgcgcgctc	gctcgcctcac	tgaggccggg	cgaccaaagg	tcgcccgcag	cccgggcttt	4920
40	gcccgggcg	cctcagtgag	cgagcgagcg	cgagagagg	gagtggccaa		4970
	<210>	2					
	<211>	4950					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус					
45	<400>	2					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgcctc	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctcgggca	cctttgggtc	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
	gccaactcca	tactgttttg	ctgcttgcaa	tgtttgcccc	ttttaggggtg	gacacaggac	180

	gctgtggttt	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gccctgttt	240
	gctcctccga	taactggggt	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	300
	ctctggatcc	actgcttaaa	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	360
	ccaccactga	cctgggacag	tgaatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	420
5	tctgtgcct	gctgaggttc	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	480
	agctgagctg	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	540
	ccccagagt	gcccagagc	ttccccttca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	600
	ttgtggagtt	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaaagcc	caggcccccc	tggatgggcc	660
	tgctgggccc	caccatccag	gctgaggtgt	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	720
10	tggccagcca	ccctgtgagc	ctgcatgctg	tgggggtgag	ctactggaag	gcctctgagg	780
	gggctgagta	tgatgaccag	accagccaga	gggagaagga	ggatgacaag	gtgttccctg	840
	ggggcagcca	cacctatgtg	tggcaggtgc	tgaaggagaa	tggccccatg	gcctctgacc	900
	ccctgtgcct	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	960
	gcctgattgg	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccaga	1020
15	ccctgcacaa	gttcatcctg	ctgtttgctg	tgtttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	1080
	aaaccaagaa	cagcctgatg	caggacaggg	atgtgcctc	tgccagggcc	tggccaaga	1140
	tgacactgt	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	1200
	agtctgtgta	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgaggtgcac	agcatcttcc	1260
	tggagggcca	caccttcctg	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	1320
20	tcaccttcct	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	1380
	acatcagcag	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaaggtggac	agctgccttg	1440
	aggagcccca	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	1500
	ctgactctga	gatggatgtg	gtgaggtttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	1560
	tcagggtctgt	ggccaagaag	cacccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	1620
25	aggactggga	ctatgcccc	ctgggtgctg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	1680
	acctgaacaa	tggccccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggtcagg	ttcatggcct	1740
	acactgatga	aaccttcaag	accagggagg	ccatccagca	tgagtctggc	atcctgggcc	1800
	ccctgctgta	tggggagggtg	ggggacaccc	tgctgatcat	cttcaagaac	caggccagca	1860
	ggccctacaa	catctacccc	catggcatca	ctgatgtgag	gcccctgtac	agcaggaggc	1920
30	tggccaaggg	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctgggggag	atcttcaagt	1980
	acaagtggac	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgaccccagg	tgcttgacca	2040
	gatactacag	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	attggcccc	2100
	tgctgatctg	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	2160
	ggaatgtgat	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctggtacctg	actgagaaca	2220
35	tccagagggt	cctgccccaa	cctgctgggg	tgagctgga	ggaccctgag	ttccaggcca	2280
	gcaacatcat	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	2340
	tgcatgaggt	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	2400
	tgttcttctc	tggctacacc	ttcaagcaca	agatggtgta	tgaggacacc	ctgaccctgt	2460
	tccccttctc	tggggagact	gtgttcatga	gcatggagaa	ccctggcctg	tggattctgg	2520
40	gctgccacaa	ctctgacttc	aggaacaggg	gcatgactgc	cctgctgaaa	gtctccagct	2580
	gtgacaagaa	cactggggac	tactatgagg	acagctatga	ggacatctct	gcctacctgc	2640
	tgagcaagaa	caatgccatt	gagcccagga	gcttcagcca	gaacccccca	gtgctgaaga	2700
	ggcaccagag	ggagatcacc	aggaccaccc	tgagctctga	ccaggaggag	attgactatg	2760
	atgacaccat	ctctgtggag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	2820
45	accagagccc	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	2880
	ggctgtggga	ctatggcatg	agcagcagcc	cccatgtgct	gaggaacagg	gcccagtctg	2940
	gctctgtgcc	ccagttcaag	aagggtggtg	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	gccccaatgaa	accaagacct	acttctggaa	ggtgcagcac	cacatggccc	3240
	ccaccaagga	tgagtttgac	tgcaaggcct	gggcctactt	ctctgatgtg	gacctggaga	3300
5	aggatgtgca	ctctggcctg	attggccccc	tgctggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	3360
	ctgcccattg	caggcagggtg	actgtgcagg	agtttgccct	gttcttcacc	atctttgatg	3420
	aaaccaagag	ctggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcaggggc	ccctgcaaca	3480
	tccagatgga	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggt	ccatgccatc	aatggctaca	3540
	tcatggacac	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	tggtacctgc	3600
10	tgagcatggg	cagcaatgag	aacatccaca	gcatccactt	ctctggccat	gtgttcactg	3660
	tgaggaagaa	ggaggagtag	aagatggccc	tgtacaacct	gtaccctggg	gtgtttgaga	3720
	ctgtggagat	gctgcccagc	aaggctggca	tctggagggt	ggagtgcctg	attggggagc	3780
	acctgcatgc	tggcatgagc	accctgttcc	tgggtgtacag	caacaagtgc	cagaccccc	3840
	tgggcatggc	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgcctctggc	cagtatggcc	3900
15	agtgggcccc	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	3960
	aggagccctt	cagctggatc	aagggtggacc	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	4020
	agaccagggg	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	4080
	acagcctgga	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	4140
	tgttcttttg	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	cccccatca	4200
20	ttgccagata	catcaggctg	caccccaccc	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	4260
	agctgatggg	ctgtgacctg	aacagctgca	gcatgcccct	gggcatggag	agcaaggcca	4320
	tctctgatgc	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	4380
	ccagcaaggc	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	caggtcaaca	4440
	acccaagga	gtggctgcag	gtggacttcc	agaagaccat	gaaggtagct	ggggtgacca	4500
25	cccagggggg	gaagagcctg	ctgaccagca	tgtatgtgaa	ggagtccctg	atcagcagca	4560
	gccaggatgg	ccaccagtgg	accctgttct	tccagaatgg	caagggtgaag	gtgttccagg	4620
	gcaaccagga	cagcttcacc	cctgtggtga	acagcctgga	cccccccctg	ctgaccagat	4680
	acctgaggat	tcacccccag	agctgggtgc	accagattgc	cctgaggatg	gagggtgctg	4740
	gctgtgaggc	ccaggacctg	tactgaaata	aaagatcttt	attttcatta	gatctgtgtg	4800
30	ttgggttttt	gtgtgagtga	tggagttggc	cactccctct	ctgcgcgctc	gctcgctcac	4860
	tgaggccggg	cgaccaaagg	tcgcccagcg	cccgggcttt	gcccgggcgg	cctcagttag	4920
	cgagcgagcg	cgcagagagg	gagtggccaa				4950
	<210>	3					
	<211>	4983					
35	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус					
	<400>	3					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	ccttttggtc	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
40	gccaactcca	tactggggcg	actcagatcc	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgctcc	180
	tccgataact	ggggtgacct	tggttaatat	tcaccagcag	cctccccctg	tgccccctctg	240
	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	300
	actgacctgg	gacagtgaat	cgccaccatg	cagattgagc	tgagcacctg	cttcttcctg	360
	tgccctgctga	gattctgctt	tagtgccacc	agaagatact	acctgggtgc	agtggaaactg	420
45	tcatgggact	atatgcaaag	tgatctcggt	gagctgcctg	tggacgcaag	gtaaatgccc	480
	taaaatgggg	aaacattgca	agcagcaaac	aacctggctc	agaaaccaca	gcgtcctgtg	540
	tccattctaa	tttttccttt	cttcacgcag	atttcctcct	agagtgccaa	aatcttttcc	600
	attcaacacc	tcagtcgtgt	acaaaaagac	tctgttttga	gaattcacgg	atcacctttt	660

	caacatcgct	aagcccaggc	ccccctggat	gggcctgctg	ggccccacca	tccaggctga	720
	ggtgtatgac	actgtggtga	tcaccctgaa	gaacatggcc	agccaccctg	tgagcctgca	780
	tgctgtgggg	gtgagctact	ggaaggcctc	tgagggggct	gagtatgatg	accagaccag	840
	ccagagggag	aaggaggatg	acaagggtgtt	ccctgggggc	agccacacct	atgtgtggca	900
5	ggtgctgaag	gagaatggcc	ccatggcctc	tgacccctg	tgctgacct	acagctacct	960
	gagccatgtg	gacctgggtga	aggacctgaa	ctctggcctg	attggggccc	tgctgggtgtg	1020
	cagggagggc	agcctggcca	aggagaagac	ccagaccctg	cacaagttca	tcctgctgtt	1080
	tgctgtgttt	gatgagggca	agagctggca	ctctgaaacc	aagaacagcc	tgatgcagga	1140
	cagggatgct	gcctctgcca	gggcctggcc	caagatgcac	actgtgaatg	gctatgtgaa	1200
10	caggagcctg	cctggcctga	ttggctgcca	caggaagtct	gtgtactggc	atgtgattgg	1260
	catgggcacc	acccttgagg	tgacacagcat	cttcttgagg	ggccacacct	tcctggctcag	1320
	gaaccacagg	caggccagcc	tggagatcag	ccccatcacc	ttcctgactg	cccagaccct	1380
	gctgatggac	ctgggccagt	tcctgctgtt	ctgccacatc	agcagccacc	agcatgatgg	1440
	catggaggcc	tatgtgaagg	tggacagctg	ccctgaggag	ccccagctga	ggatgaagaa	1500
15	caatgaggag	gctgaggact	atgatgatga	cctgactgac	tctgagatgg	atgtgggtgag	1560
	gtttgatgat	gacaacagcc	ccagcttcat	ccagatcagg	tctgtggcca	agaagcacc	1620
	caagacctgg	gtgcactaca	ttgctgctga	ggaggaggac	tgggactatg	ccccctggt	1680
	gctggcccc	gatgacagga	gctacaagag	ccagtacctg	aacaatggcc	cccagaggat	1740
	tggcaggaag	tacaagaagg	tcaggttcat	ggcctacact	gatgaaacct	tcaagaccag	1800
20	ggaggccatc	cagcatgagt	ctggcatcct	gggccccctg	ctgtatgggg	aggtggggga	1860
	caccctgctg	atcatcttca	agaaccaggc	cagcaggccc	tacaacatct	accccatgg	1920
	catcactgat	gtgaggcccc	tgtacagcag	gaggctgccc	aaggggggtga	agcacctgaa	1980
	ggacttcccc	atcctgcctg	gggagatctt	caagtacaag	tggactgtga	ctgtggagga	2040
	tggccccacc	aagtctgacc	ccagggtgcct	gaccagatac	tacagcagct	ttgtgaacat	2100
25	ggagagggac	ctggcctctg	gcctgattgg	ccccctgctg	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	gacagcctgc	agctgtctgt	gtgcctgcat	gaggtggcct	actggtacat	2400
30	cctgagcatt	ggggcccaga	ctgacttcct	gtctgtgttc	ttctctggct	acaccttcaa	2460
	gcacaagatg	gtgtatgagg	acaccctgac	cctgttcccc	ttctctgggg	agactgtgtt	2520
	catgagcatg	gagaaccctg	gcctgtggat	tctgggctgc	cacaactctg	acttcaggaa	2580
	caggggcatg	actgccctgc	tgaaggtctc	cagctgtgac	aagaacactg	gggactacta	2640
	tgaggacagc	tatgaggaca	tctctgccta	cctgctgagc	aagaacaatg	ccattgagcc	2700
35	caggagcttc	agccagaacc	ccccagtgct	gaagaggcac	cagagggaga	tcaccaggac	2760
	caccctgcag	tctgaccagg	aggagattga	ctatgatgac	accatctctg	tggagatgaa	2820
	gaaggaggac	tttgacatct	acgacgagga	cgagaaccag	agccccagga	gcttcaggaa	2880
	gaagaccagg	cactacttca	ttgctgctgt	ggagaggctg	tgggactatg	gcatgagcag	2940
	cagcccccat	gtgctgagga	acagggccca	gtctggctct	gtgccccagt	tcaagaaggt	3000
40	ggtgttccag	gagttcactg	atggcagctt	caccagccc	ctgtacagag	gggagctgaa	3060
	tgagcacctg	ggcctgctgg	gccctacat	cagggtgag	gtggaggaca	acatcatggt	3120
	gaccttcagg	aaccaggcca	gcaggcccta	cagcttctac	agcagcctga	tcagctatga	3180
	ggaggaccag	aggcaggggg	ctgagcccag	gaagaacttt	gtgaagccca	atgaaaccaa	3240
	gacctacttc	tgggaagggtgc	agcaccacat	ggccccacc	aaggatgagt	ttgactgcaa	3300
45	ggcctggggc	tacttctctg	atgtggacct	ggagaaggat	gtgcactctg	gcctgattgg	3360
	ccccctgctg	gtgtgccaca	ccaacaccct	gaacctgccc	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	ctgggggtgtt	tgagactgtg	gagatgctgc	ccagcaaggc	3780
5	tggcatctgg	aggggtggagt	gcctgattgg	ggagcacctg	catgctggca	tgagcaccct	3840
	gttcctgggtg	tacagcaaca	agtgccagac	ccccctgggc	atggcctctg	gccacatcag	3900
	ggacttccag	atcactgcct	ctggccagta	tggccagtgg	gcccccaagc	tggccagget	3960
	gcactactct	ggcagcatca	atgcctggag	caccaaggag	cccttcagct	ggatcaaggt	4020
	ggacctgctg	gcccccatga	tcattccatg	catcaagacc	cagggggcca	ggcagaagtt	4080
10	cagcagcctg	tacatcagcc	agttcatcat	catgtacagc	ctggatggca	agaagtggca	4140
	gacctacagg	ggcaacagca	ctggcaccct	gatggtgttc	tttggcaatg	tggacagctc	4200
	tggcatcaag	cacaacatct	tcaaccccc	catcattgcc	agatacatca	ggctgcaccc	4260
	caccactac	agcatcagga	gcaccctgag	gatggagctg	atgggctgtg	acctgaacag	4320
	ctgcagcatg	cccctgggca	tggagagcaa	ggccatctct	gatgcccaga	tactgcccag	4380
15	cagctacttc	accaacatgt	ttgccacctg	gagccccagc	aaggccaggc	tgcacctgca	4440
	gggcaggagc	aatgcctgga	ggccccaggt	caacaacccc	aaggagtggc	tgcaggtgga	4500
	cttcacagaag	accatgaagg	tgactgggg	gaccacccag	ggggtgaaga	gcctgctgac	4560
	cagcatgtat	gtgaaggagt	tcctgatcag	cagcagccag	gatggccacc	agtggaccct	4620
	gttcttccag	aatggcaagg	tgaagggtgtt	ccagggcaac	caggacagct	tcaccctgt	4680
20	ggtgaacagc	ctggaccccc	ccctgctgac	cagatacctg	aggattcacc	cccagagctg	4740
	ggtgcaccag	attgccctga	ggatggaggt	gctgggctgt	gaggcccagg	acctgtacta	4800
	ataaaagatc	tttattttca	ttagatctgt	gtgttggttt	tttgtgtgag	tgatggagtt	4860
	ggccactccc	tctctgcgcg	ctcgtctcgt	cactgaggcc	gggcgaccaa	aggtcgccc	4920
	acgcccgggc	tttgcccggg	cggcctcagt	gagcgagcga	gcgcgcagag	agggagtggc	4980
25	caa						4983
	<210>	4					
	<211>	4984					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус					
30	<400>	4					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggca	cctttgggtc	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagt	120
	gccaactcca	tactggggcg	actcagatcc	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgctcc	180
	tccgataact	ggggtgacct	tggttaatat	tcaccagcag	cctccccctg	tgcccctctg	240
35	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	300
	actgacctgg	gacagtgaat	cgccaccatg	cagattgagc	tgagcacctg	cttcttctctg	360
	tgccctgctga	gattctgctt	tagtgccacc	agaagatact	acctgggtgc	agtggaactg	420
	tcattgggact	atatgcaaag	tgatctcggt	gagctgcctg	tggacgcaag	gtaaattgcc	480
	taaaatgggc	aaacattgca	agcagcaaac	accctaaaat	gggcaaacat	tgcaagcagc	540
40	aaacattcta	atttttctct	tcttcacgca	gatttcctcc	tagagtgcc	aaatcttttc	600
	cattcaacac	ctcagtcgtg	tacaaaaaga	ctctgtttgt	agaattcacg	gatcaccttt	660
	tcaacatcgc	taagcccagg	ccccctgga	tgggctgctg	gggccccacc	atccaggctg	720
	aggtgtatga	cactgtgggtg	atcaccctga	agaacatggc	cagccaccct	gtgagcctgc	780
	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaaggcct	ctgagggggc	tgagtatgat	gaccagacca	840
45	gccagaggga	gaaggaggat	gacaagggtg	tccctggggg	cagccacacc	tatgtgtggc	900
	aggtgctgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccctt	gtgcctgacc	tacagctacc	960
	tgagccatgt	ggacctgggtg	aaggacctga	actctggcct	gattggggcc	ctgctggtgt	1020
	gcaggggagg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	gcacaagttc	atcctgctgt	1080

	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	caagaacagc	ctgatgcagg	1140
	acaggggatgc	tgcctctgcc	agggcctggc	ccaagatgca	cactgtgaat	ggctatgtga	1200
	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	tgtgtactgg	catgtgattg	1260
	gcatggggcac	cacccctgag	gtgcacagca	tcttcctgga	gggccacacc	ttcctgggtca	1320
5	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	cttcctgact	gcccagaccc	1380
	tgctgatgga	cctggggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	cagcagccac	cagcatgatg	1440
	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	gccccagctg	aggatgaaga	1500
	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	ctctgagatg	gatgtggtga	1560
	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	gtctgtggcc	aagaagcacc	1620
10	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	gagggtggggg	1860
	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	ctacaacatc	tacccccatg	1920
15	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	caagggggtg	aagcacctga	1980
	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	gtggactgtg	actgtggagg	2040
	atggccccac	caagtctgac	cccagggtgcc	tgaccagata	ctacagcagc	tttgtgaaca	2100
	tggagagggg	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	gatctgctac	aaggagtctg	2160
	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	tgtgatcctg	ttctctgtgt	2220
20	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	gaggttcctg	cccaaccctg	2280
	ctggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	aggccagcaa	catcatgcac	agcatcaatg	2340
	gctatgtgtt	tgacagcctg	cagctgtctg	tgtgcctgca	tgagggtggc	tactggtaca	2400
	tcttgagcat	tggggccccag	actgacttcc	tgtctgtgtt	cttctctggc	tacaccttca	2460
	agcacaagat	ggtgtatgag	gacaccctga	ccctgttccc	cttctctggg	gagactgtgt	2520
25	tcatgagcat	ggagaaccct	ggcctgtgga	ttctgggctg	ccacaactct	gacttcagga	2580
	acaggggcat	gactgccctg	ctgaaagtct	ccagctgtga	caagaacact	ggggactact	2640
	atgaggacag	ctatgaggac	atctctgcct	acctgctgag	caagaacaat	gccattgagc	2700
	ccaggagctt	cagccagaac	cccccagtgc	tgaagaggca	ccagagggag	atcaccagga	2760
	ccaccctgca	gtctgaccag	gaggagattg	actatgatga	caccatctct	gtggagatga	2820
30	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	gagccccagg	agcttccaga	2880
	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tggagaggct	gtgggactat	ggcatgagca	2940
	gcagccccca	tgtgctgagg	aacagggccc	agtctggctc	tgtgccccag	ttcaagaagg	3000
	tgggtgttcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagacc	cctgtacaga	ggggagctga	3060
	atgagcacct	gggcctgctg	ggcccctaca	tcagggtgta	ggtggaggac	aacatcatgg	3120
35	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	cagcagcctg	atcagctatg	3180
	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	tgtgaagccc	aatgaaacca	3240
	agacctactt	ctggaagggtg	cagcaccaca	tggcccccac	caaggatgag	tttgactgca	3300
	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	tgtgactctt	ggcctgattg	3360
	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaaccctgc	ccatggcagg	cagggtgactg	3420
40	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	caagagctgg	tacttctactg	3480
	agaacatgga	gaggaactgc	agggccccct	gcaacatcca	gatggaggac	cccaccttca	3540
	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	ggacaccctg	cctggcctgg	3600
	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgt	acctgctgag	catgggcagc	aatgagaaca	3660
	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tcactgtgag	gaagaaggag	gagtacaaga	3720
45	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	ggagatgctg	cccagcaagg	3780
	ctggcatctg	gaggggtggag	tgccctgattg	gggagcacct	gcatgctggc	atgagcacc	3840
	tgttcctggt	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	catggcctct	ggccacatca	3900
	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagt	ggcccccaag	ctggccaggc	3960

	tgcactactc	tggcagcatc	aatgcctgga	gcaccaagga	gcccttcagc	tggatcaagg	4020
	tggacctgct	ggcccccatg	atcatccatg	gcatcaagac	ccagggggcc	aggcagaagt	4080
	tcagcagcct	gtacatcagc	cagttcatca	tcatgtacag	cctgggatggc	aagaagtggc	4140
	agacctacag	gggcaacagc	actggcacc	tgatgggtgt	ctttggcaat	gtggacagct	4200
5	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	cagatacatc	aggctgcacc	4260
	ccacccacta	cagcatcagg	agcaccctga	ggatggagct	gatgggctgt	gacctgaaca	4320
	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	tgatgccag	atcactgcca	4380
	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	caaggccagg	ctgcacctgc	4440
	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	caaggagtgg	ctgcagggtg	4500
10	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccaccca	gggggtgaag	agcctgctga	4560
	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	ggatggccac	cagtggaccc	4620
	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	ccaggacagc	ttcacccctg	4680
	tggtgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	gaggattcac	ccccagagct	4740
	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	tgaggcccag	gacctgtact	4800
15	aataaaagat	ctttattttc	attagatctg	tgtgttggtt	ttttgtgtga	gtgatggagt	4860
	tggccactcc	ctctctgcgc	gctcgctcgc	tcactgaggc	cgggcgacca	aaggtcgccc	4920
	gacgcccggg	ctttgcccgg	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgcaga	gagggagtgg	4980
	ccaa						4984
	<210>	5					
20	<211>	4805					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус					
	<400>	5					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
25	cgctggggcga	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgtttg	ctgcttgcaa	tgtttgccca	ttttagggtg	180
	gacacaggac	gctgtggttt	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	240
	gcccctgttt	gctcctccga	taactggggt	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	300
	cccggtgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	360
30	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	tgaatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	420
	acctgcttct	tcctgtgcct	gctgagggtt	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	480
	ggggctgtgg	agctgagctg	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	540
	gccaggttcc	ccccagagct	gccaagagc	ttccccttca	acacctctgt	ggtgtacaag	600
	aagaccctgt	ttgtggagtt	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaagcc	caggcccccc	660
35	tggatggggc	tgctggggcc	caccatccag	gctgagggtg	atgacactgt	ggtgatcacc	720
	ctgaagaaca	tggccagcca	ccctgtgagc	ctgcatgctg	tgggggtgag	ctactggaag	780
	gcctctgagg	gggctgagta	tgatgaccag	accagccaga	gggagaagga	ggatgacaag	840
	gtgttccctg	ggggcagcca	cacctatgtg	tggcagggtg	tgaaggagaa	tggcccatg	900
	gcctctgacc	ccctgtgcct	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	960
40	ctgaactctg	gcctgattgg	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	1020
	aagaccacga	ccctgcacaa	gttcatcctg	ctgtttgctg	tgtttgatga	gggcaagagc	1080
	tggcactctg	aaaccaagaa	cagcctgatg	caggacaggg	atgctgcctc	tgccaggggc	1140
	tggccaaga	tgacactgt	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	1200
	tgccacagga	agtctgtgta	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgagggtgcac	1260
45	agcatcttcc	tggagggcca	caccttcctg	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	1320
	atcagcccca	tcaccttcct	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	1380
	ctgttctgcc	acatcagcag	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaagggtggac	1440
	agctgccctg	aggagcccca	gctgagggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	1500

	gatgacctga	ctgactctga	gatggatgtg	gtgagggtttg	atgatgacaa	cagccccagc	1560
	ttcatccaga	tcaggtctgt	ggccaagaag	cacccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	1620
	gctgaggagg	aggactggga	ctatgcccc	ctggtgctgg	cccctgatga	caggagctac	1680
	aagagccagt	acctgaacaa	tggccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggtcagg	1740
5	ttcatggcct	acactgatga	aaccttcaag	accaggggagg	ccatccagca	tgagtctggc	1800
	atcctggggc	ccctgctgta	tggggagggtg	ggggacaccc	tgctgatcat	cttcaagaac	1860
	caggccagca	ggccctacaa	catctacccc	catggcatca	ctgatgtgag	gccctgtac	1920
	agcaggaggc	tgcccaaggg	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctggggag	1980
	atcttcaagt	acaagtggac	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgaccccagg	2040
10	tgcccgacca	gatactacag	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	2100
	attggccccc	tgctgatctg	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	2160
	tctgacaaga	ggaatgtgat	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctggtacctg	2220
	actgagaaca	tccagagggt	cctgccccac	cctgctgggg	tgagctgga	ggacctgag	2280
	ttccaggcca	gcaacatcat	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	2340
15	tctgtgtgcc	tgcatgaggt	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	2400
	ttcctgtctg	tgttcttctc	tggctacacc	ttcaagcaca	agatgggtga	tgaggacacc	2460
	ctgacctgtg	tcccccttctc	tggggagact	gtgttcatga	gcatggagaa	ccctggcctg	2520
	tggattctgg	gctgccacaa	ctctgacttc	aggaacaggg	gcatgactgc	cctgctgaaa	2580
	gtctccagct	gtgacaagaa	cactgggggac	tactatgagg	acagctatga	ggacatctct	2640
20	gcctacctgc	tgagcaagaa	caatgccatt	gagcccagga	gcttccagaa	gaagaccagg	2700
	cactacttca	ttgctgctgt	ggagaggctg	tgggactatg	gcatgagcag	cagcccccat	2760
	gtgctgagga	acagggccca	gtctggctct	gtgccccagt	tcaagaaggt	ggtgttccag	2820
	gagttcactg	atggcagctt	cacccagccc	ctgtacagag	gggagctgaa	tgagcacctg	2880
	ggcctgctgg	gccccctacat	cagggctgag	gtggaggaca	acatcatggg	gaccttcagg	2940
25	aaccaggcca	gcaggcccta	cagcttctac	agcagcctga	tcagctatga	ggaggaccag	3000
	aggcaggggg	ctgagcccag	gaagaacttt	gtgaagccca	atgaaaccaa	gacctacttc	3060
	tggaagggtc	agcaccacat	ggccccacc	aaggatgagt	ttgactgcaa	ggcctggggc	3120
	tacttctctg	atgtggacct	ggagaaggat	gtgcactctg	gcctgattgg	ccccctgctg	3180
	gtgtgccaca	ccaacaccct	gaaccctgcc	catggcaggc	aggtgactgt	gcaggagttt	3240
30	gccctgttct	tcaccatctt	tgatgaaacc	aagagctggg	acttcaactga	gaacatggag	3300
	aggaactgca	gggccccctg	caacatccag	atggaggacc	ccaccttcaa	ggagaactac	3360
	aggttccatg	ccatcaatgg	ctacatcatg	gacaccctgc	ctggcctggg	gatggcccag	3420
	gaccagagga	tcaggtggta	cctgctgagc	atgggcagca	atgagaacat	ccacagcatc	3480
	cacttctctg	gccatgtgtt	cactgtgagg	aagaaggagg	agtacaagat	ggccctgtac	3540
35	aacctgtacc	ctgggggtgtt	tgagactgtg	gagatgctgc	ccagcaaggc	tggcatctgg	3600
	aggggtggagt	gcctgattgg	ggagcacctg	catgctggca	tgagcacctt	gttcttggtg	3660
	tacagcaaca	agtgccagac	ccccctgggc	atggcctctg	gccacatcag	ggacttccag	3720
	atcactgcct	ctggccagta	tggccagtgg	gcccccaagc	tggccagggt	gcactactct	3780
	ggcagcatca	atgcctggag	caccaaggag	cccttcagct	ggatcaagggt	ggacctgctg	3840
40	gcccccatga	tcatccatgg	catcaagacc	cagggggcca	ggcagaagtt	cagcagcctg	3900
	tacatcagcc	agttcatcat	catgtacagc	ctggatggca	agaagtggca	gacctacagg	3960
	ggcaacagca	ctggcaccct	gatggtgttc	tttggcaatg	tggacagctc	tggcatcaag	4020
	cacaacatct	tcaaccccc	catcattgcc	agatacatca	ggctgcaccc	caccactac	4080
	agcatcagga	gcacctgag	gatggagctg	atgggctgtg	acctgaacag	ctgcagcatg	4140
45	cccctgggca	tggagagcaa	ggccatctct	gatgccaga	tactgccag	cagctacttc	4200
	accaacatgt	ttgccacctg	gagccccagc	aaggccaggc	tgcacctgca	gggcaggagc	4260
	aatgcctgga	ggccccaggt	caacaacccc	aaggagtggc	tgaggtgga	cttcagaaag	4320
	accatgaagg	tgactgggggt	gaccacccag	ggggtgaaga	gcctgctgac	cagcatgtat	4380

	gtgaaggagt	tcttgatcag	cagcagccag	gatggccacc	agtggaccct	gttcttccag	4440
	aatggcaagg	tgaaggtgtt	ccagggcaac	caggacagct	tcaccctgt	ggtgaacagc	4500
	ctggaccccc	ccctgctgac	cagatacctg	aggattcacc	cccagagctg	ggtgcaccag	4560
	attgccctga	ggatggaggt	gctgggctgt	gaggcccagg	acctgtactg	aaataaaaaga	4620
5	tctttatattt	cattagatct	gtgtgttggt	tttttgtgtg	aggaaccct	agtgatggag	4680
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgggcgacc	aaaggtcgcc	4740
	cgacgcccgg	gctttgcccg	ggcggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	4800
	gcca						4805
	<210>	6					
10	<211>	4934					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус					
	<400>	6					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
15	cgtcggggcga	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgtttg	ctgcttgcaa	tgtttgcca	tttaggggtg	180
	gacacaggac	gctgtgggtt	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	240
	gcccctgttt	gctcctccga	taactggggt	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	300
	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	360
20	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	tgaatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	420
	acctgcttct	tctgtgcct	gctgagattc	tgcttttagtg	ccaccagaag	atactacctg	480
	ggtgcagtg	aactgtcatg	ggactatatg	caaagtgatc	tcggtgagct	gcctgtggac	540
	gcaaggtaaa	ggcatgtcct	gtaggggtctg	atcggggcca	ggattgtggg	gatgtaagtc	600
	tgcttgagg	aaggtgcaga	catcggttta	ggatgggtgt	gatgctattc	tgactttttc	660
25	ctttcttcac	gcagatttcc	tcctagagt	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	cctctgagg	ggctgagtat	gatgaccaga	ccagccagag	ggagaaggag	960
30	gatgacaagg	tgttccctgg	gggcagccac	acctatgtgt	ggcaggtgct	gaaggagaat	1020
	ggccccatgg	cctctgaccc	cctgtgcctg	acctacagct	acctgagcca	tgtggacctg	1080
	gtgaaggacc	tgaactctgg	cctgattggg	gccctgctgg	tgtgcaggga	gggcagcctg	1140
	gccaaggaga	agaccagac	cctgcacaag	ttcatcctgc	tgtttgctgt	gtttgatgag	1200
	ggcaagagct	ggcactctga	aaccaagaac	agcctgatgc	aggacaggga	tgctgcctct	1260
35	gccagggcct	ggcccaagat	gcacactgtg	aatggctatg	tgaacaggag	cctgcctggc	1320
	ctgattggct	gccacaggaa	gtctgtgtac	tggcatgtga	ttggcatggg	caccaccct	1380
	gaggtgcaca	gcatcttcct	ggaggggccac	accttcctgg	tcaggaacca	caggcaggcc	1440
	agcctggaga	tcagcccat	caccttcctg	actgccaga	ccctgctgat	ggacctgggc	1500
	cagttcctgc	tgttctgcca	catcagcagc	caccagcatg	atggcatgga	ggcctatgtg	1560
40	aaggtggaca	gctgccctga	ggagccccag	ctgaggatga	agaacaatga	ggaggctgag	1620
	gactatgatg	atgacctgac	tgactctgag	atggatgtgg	tgaggtttga	tgatgacaac	1680
	agccccagct	tcatccagat	caggtctgtg	gccaagaagc	acccaagac	ctgggtgcac	1740
	tacattgctg	ctgaggagga	ggactgggac	tatgcccccc	tggtgctggc	ccctgatgac	1800
	aggagctaca	agagccagta	cctgaacaat	ggcccccaga	ggattggcag	gaagtacaag	1860
45	aaggtcaggt	tcatggccta	cactgatgaa	accttcaaga	ccagggaggc	catccagcat	1920
	gagtcctggca	tcctgggccc	cctgctgtat	ggggaggtgg	gggacaccct	gctgatcatc	1980
	ttcaagaacc	aggccagcag	gccctacaac	atctaccccc	atggcatcac	tgatgtgagg	2040
	cccctgtaca	gcaggaggct	gcccaggggg	gtgaagcacc	tgaaggactt	ccccatcctg	2100

	cctggggaga	tcttcaagta	caagtggact	gtgactgtgg	aggatggccc	caccaagtct	2160
	gaccccgagt	gcctgaccag	atactacagc	agctttgtga	acatggagag	ggacctggcc	2220
	tctggcctga	ttggccccct	gctgatctgc	tacaaggagt	ctgtggacca	gaggggcaac	2280
	cagatcatgt	ctgacaagag	gaatgtgata	ctgttctctg	tgtttgatga	gaacaggagc	2340
5	tggtacctga	ctgagaacat	ccagaggttc	ctgcccacc	ctgctggggt	gcagctggag	2400
	gacctgagt	tccaggccag	caacatcatg	cacagcatca	atggctatgt	gtttgacagc	2460
	ctgcagctgt	ctgtgtgcct	gcatgaggtg	gcctactggt	acatcctgag	cattggggcc	2520
	cagactgact	tcctgtctgt	gttcttctct	ggctacacct	tcaagcacia	gatggtgtat	2580
	gaggacaccc	tgacctgtt	ccccttctct	ggggagactg	tgttcatgag	catggagaac	2640
10	cctggcctgt	ggattctggg	ctgccacaac	tctgacttca	ggaacagggg	catgactgcc	2700
	ctgctgaaag	tctccagctg	tgacaagaac	actggggact	actatgagga	cagctatgag	2760
	gacatctctg	cctacctgct	gagcaagaac	aatgccattg	agcccaggag	cttcagaag	2820
	aagaccaggc	actacttcat	tgctgctgtg	gagaggctgt	gggactatgg	catgagcagc	2880
	agcccccatg	tgctgaggaa	cagggcccag	tctggctctg	tgccccagtt	caagaagggt	2940
15	gtgttccagg	agttcactga	tggcagcttc	acccagcccc	tgtacagagg	ggagctgaat	3000
	gagcacctgg	gcctgctggg	cccctacatc	agggctgagg	tgaggagcaa	catcatgggt	3060
	accttcagga	accaggccag	caggccctac	agcttctaca	gcagcctgat	cagctatgag	3120
	gaggaccaga	ggcagggggc	tgagcccagg	aagaactttg	tgaagcccaa	tgaaaccaag	3180
	acctacttct	ggaagggtgca	gcaccacatg	gccccacca	aggatgagtt	tgactgcaag	3240
20	gcctgggcct	acttctctga	tgtggacctg	gagaaggatg	tgactcttgg	cctgattggc	3300
	ccccctgtgg	tgtgccacac	caacaccctg	aaccctgccc	atggcaggca	ggtgactgtg	3360
	caggagtttg	ccctgttctt	caccatcttt	gatgaaacca	agagctggta	cttactgag	3420
	aacatggaga	ggaactgcag	ggccccctgc	aacatccaga	tgaggagccc	caccttcaag	3480
	gagaactaca	ggttccatgc	catcaatggc	tacatcatgg	acaccctgcc	tgccctgggt	3540
25	atggcccagg	accagaggat	cagggtgtac	ctgctgagca	tgggcagcaa	tgagaacatc	3600
	cacagcatcc	acttctcttgg	ccatgtgttc	actgtgagga	agaaggagga	gtacaagatg	3660
	gccctgtaca	acctgtaccc	tggggtgttt	gagactgtgg	agatgctgcc	cagcaaggct	3720
	ggcatctgga	gggtggagtg	cctgattggg	gagcacctgc	atgctggcat	gagcacctg	3780
	ttcctggtgt	acagcaacaa	gtgccagacc	cccctgggca	tgccctctgg	ccacatcagg	3840
30	gacttccaga	tactgcctc	tgccagtat	ggccagtggt	cccccaagct	ggccaggctg	3900
	cactactctg	gcagcatcaa	tgccctggagc	accaaggagc	ccttcagctg	gatcaagggt	3960
	gacctgctgg	cccccatgat	catccatggc	atcaagagccc	agggggccag	gcagaagttc	4020
	agcagcctgt	acatcagcca	gttcatcatc	atgtacagcc	tggtatggcaa	gaagtggcag	4080
	acctacaggg	gcaacagcac	tgccaccctg	atggtgttct	ttggcaatgt	ggacagctct	4140
35	ggcatcaagc	acaacatctt	caaccccccc	atcattgccca	gatacatcag	gctgcacccc	4200
	accactaca	gcatcaggag	caccctgagg	atggagctga	tggtctgtga	cctgaacagc	4260
	tgacagcatg	ccctgggcat	ggagagcaag	gccatctctg	atgccagat	cactgccagc	4320
	agctacttca	ccaacatgtt	tgccacctgg	agcccagca	aggccaggct	gcacctgcag	4380
	ggcaggagca	atgcctggag	gccccagggtc	aacaacccca	aggagtggct	gcaggtggac	4440
40	ttccagaaga	ccatgaagggt	gactgggggtg	accaccaggg	gggtgaagag	cctgctgacc	4500
	agcatgtatg	tgaaggagtt	cctgatcagc	agcagccagg	atggccacca	gtggacctg	4560
	ttcttccaga	atggcaagggt	gaagggtgttc	cagggcaacc	aggacagctt	caccctgtg	4620
	gtgaacagcc	tggaaccccc	cctgctgacc	agatacctga	ggattcaccc	ccagagctgg	4680
	gtgcaccaga	ttgccctgag	gatggaggtg	ctgggctgtg	aggcccagga	cctgtactga	4740
45	aataaaagat	ctttattttc	attagatctg	tgtgttggtt	ttttgtgtga	ggaaccccta	4800
	gtgatggagt	tggccactcc	ctctctgcgc	gctcgtctgc	tactgaggc	cgggcgacca	4860
	aaggctgccc	gacgcccggg	ctttgcccgg	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgacga	4920
	gagggagtg	ccaa					4934

<210> 7
 <211> 4934
 <212> ДНК
 <213> Аденоассоциированный вирус
 <400> 7

5	ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgtcggggcga cctttgggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgagc agagggagtg	120
	gccaaactcca tcaactagggg ttctgttttg ctgcttgcaa tgtttgcca ttttaggggtg	180
	gacacaggac gctgtgggtt ctgagccagg gggcgactca gatcccagcc agtggactta	240
10	gcccctgttt gctcctccga taactggggg gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc	300
	cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca	360
	gcttcaggca ccaccactga cctgggacag tgaatcgcca ccatgcagat tgagctgagc	420
	acctgcttct tcctgtgcct gctgagattc tgcttttagtg ccaccagaag atactacctg	480
	ggtgcagtggt aactgtcatg ggactatatg caaagtgatc tcggtgagct gcctgtggac	540
15	gcaaggtaaa ggctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat ttagggggg gatgtaagtc	600
	tgcttgaggg aaggtgcaga catcggttta 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
20	gtgatcacc cccaagaacat ggccagccac cctgtgagcc tgcagctgtg gggggtgagc	900
	tactggaagg cctctgaggg ggctgagtat gatgaccaga ccagccagag ggagaaggag	960
	gatgacaagg tgttcccttg gggcagccac acctatgtgt ggaggtgtgt gaaggagaat	1020
	ggccccatgg cctctgaccc cctgtgcctg acctacagct acctgagcca tgtggacctg	1080
	gtgaaggacc tgaactcttg cctgattggg gccctgctgg tgtgcaggga gggcagcctg	1140
25	gccaaaggaga agaccagac cctgcacaag ttcatcctgc tgtttgctgt gtttgatgag	1200
	ggcaaggagct ggcaactctga aaccaagaac agcctgatgc aggacaggga tgctgcctct	1260
	gccagggcct ggccaagat gcacactgtg aatggctatg tgaacaggag cctgcctggc	1320
	ctgattggct gccacaggaa gtctgtgtac tggcatgtga ttggcatggg caccaccct	1380
	gaggtgcaca gcatcttctt ggagggccac accttctctg tcaggaacca caggcaggcc	1440
30	agcctggaga tcagcccat cacttctctg actgccaga ccctgctgat ggacctgggc	1500
	cagttcctgc tgttctgcca catcagcagc caccagcatg atggcatgga ggacctatgtg	1560
	aaggtggaca gctgccctga ggagccccag ctgaggatga agaacaatga ggaggctgag	1620
	gactatgatg atgacctgac tgactctgag atggatgtgg tgaggtttga tgatgacaac	1680
	agccccagct tcatccagat caggtctgtg gccaaagaag accccaagac ctgggtgcac	1740
35	tacattgctg ctgaggagga ggactgggac tatgcccccc tgggtgctggc ccctgatgac	1800
	aggagctaca agagccagta cctgaacaat ggccccaga ggattggcag gaagtacaag	1860
	aaggtcaggt tcatggccta cactgatgaa acctcaaga ccaggaggc catccagcat	1920
	gagtctggca tcctgggccc cctgctgtat ggggaggtgg gggacaccct gctgatcatc	1980
	ttcaagaacc aggccagcag gccctacaac atctaccccc atggcatcac tgatgtgagg	2040
40	cccctgtaca gcaggaggct gcccaagggg gtgaagcacc tgaaggactt ccccatcctg	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
45	tggtacctga ctgagaacat ccagaggttc ctgcccacc ctgctggggg gcagctggag	2400
	gacctgagt tccaggccag caacatcatg cacagcatca atggctatgt gtttgacagc	2460
	ctgcagctgt ctgtgtgcct gcatgaggtg gcctactggt acatcctgag cattggggcc	2520
	cagactgact tcctgtctgt gttcttctct ggctacacct tcaagcacia gatggtgtat	2580

	gaggacaccc	tgaccctgtt	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
5	aagaccaggc	actacttcat	tgctgctgtg	gagaggctgt	gggactatgg	catgagcagc	2880
	agcccccatg	tgctgaggaa	cagggcccag	tctggctctg	tgccccagtt	caagaagggtg	2940
	gtgttccagg	agttcactga	tggcagcttc	accagcccc	tgtacagagg	ggagctgaat	3000
	gagcacctgg	gcctgctggg	cccctacatc	agggctgagg	tggaggacaa	catcatgggtg	3060
	accttcagga	accaggccag	caggccctac	agcttctaca	gcagcctgat	cagctatgag	3120
10	gaggaccaga	ggcagggggc	tgagcccagg	aagaactttg	tgaagcccaa	tgaaaccaag	3180
	acctacttct	ggaagggtgca	gcaccacatg	gccccacca	aggatgagtt	tgactgcaag	3240
	gcctgggcct	acttctctga	tgtggacctg	gagaaggatg	tgcaactctg	cctgattggc	3300
	cccctgctgg	tgtgccacac	caacaccctg	aaccctgccc	atggcaggca	ggtgactgtg	3360
	caggagtttg	ccctgttctt	caccatcttt	gatgaaacca	agagctggta	cttcaactgag	3420
15	aacatggaga	ggaactgcag	ggccccctgc	aacatccaga	tggaggaccc	caccttcaag	3480
	gagaactaca	ggttccatgc	catcaatggc	tacatcatgg	acaccctgcc	tgccctgggtg	3540
	atggcccagg	accagaggat	cagggtggtac	ctgctgagca	tgggcagcaa	tgagaacatc	3600
	cacagcatcc	acttctctgg	ccatgtgttc	actgtgagga	agaaggagga	gtacaagatg	3660
	gccctgtaca	acctgtaccc	tgggggtgtt	gagactgtgg	agatgctgcc	cagcaaggct	3720
20	ggcatctgga	gggtggagtg	cctgattggg	gagcacctgc	atgctggcat	gagcacctctg	3780
	ttcctggtgt	acagcaacaa	gtgccagacc	cccctgggca	tggcctctgg	ccacatcagg	3840
	gacttccaga	tactgcctc	tggccagtat	ggccagtggg	cccccaagct	ggccaggctg	3900
	cactactctg	gcagcatcaa	tgcttgagc	accaaggagc	ccttcagctg	gatcaagggtg	3960
	gacctgctgg	cccccatgat	catccatggc	atcaagaccc	agggggccag	gcagaagttc	4020
25	agcagcctgt	acatcagcca	gttcatcatc	atgtacagcc	tggatggcaa	gaagtggcag	4080
	acctacaggg	gcaacagcac	tggcaccctg	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
30	agctacttca	ccaacatgtt	tgccacctgg	agccccagca	aggccaggct	gcacctgcag	4380
	ggcaggagca	atgcctggag	gccccaggct	aacaaccca	aggagtggct	gcagggtggac	4440
	ttccagaaga	ccatgaagggt	gactgggggtg	accacccagg	gggtgaagag	cctgctgacc	4500
	agcatgtatg	tgaaggagtt	cctgatcagc	agcagccagg	atggccacca	gtggaccctg	4560
	ttcttccaga	atggcaagggt	gaagggtgtt	cagggcaacc	aggacagctt	caccctgtgtg	4620
35	gtgaacagcc	tggaccccc	cctgctgacc	agatacctga	ggattcaccc	ccagagctgg	4680
	gtgcaccaga	ttgccctgag	gatggagggtg	ctgggctgtg	aggcccagga	cctgtactga	4740
	aataaaagat	ctttattttc	attagatctg	tgtgttggtt	ttttgtgtga	ggaacccta	4800
	gtgatggagt	tggccactcc	ctctctgcgc	gctcgctcgc	tactgaggc	cgggcgacca	4860
	aaggctcgcc	gacgcccggg	ctttgcccgg	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgacaga	4920
40	gagggagtgg	ccaa					4934
	<210>	8					
	<211>	4934					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус					
45	<400>	8					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
	gccaactcca	tactagggg	ttcctgtttg	ctgcttgcaa	tgtttgcca	ttttaggggtg	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
5	acctgcttct	tcctgtgcct	gctgagattc	tgcttttagt	ccaccagaag	atactacctg	480
	ggtgcagtgg	aactgtcatg	ggactatatg	caaagtgatc	tcggtgagct	gcctgtggac	540
	gcaaggtaaa	ggcatgtcct	gtaggggtctg	atcggggcca	ggattgtggg	gatgtaagtc	600
	tgcttgagg	aagccctaaa	atggggcaaac	attgcaagca	gcaaacattc	tgactttttc	660
	ctttcttcac	gcagatttcc	tcctagagt	ccaaaatctt	ttccattcaa	cacctcagtc	720
10	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	ggcaggtgct	gaaggagaat	1020
15	ggccccatgg	cctctgaccc	cctgtgcctg	acctacagct	acctgagcca	tgtggacctg	1080
	gtgaaggacc	tgaactctgg	cctgattggg	gccctgctgg	tgtgcaggga	gggcagcctg	1140
	gccaaggaga	agaccagac	cctgcacaag	ttcatcctgc	tgtttgctgt	gtttgatgag	1200
	ggcaagagct	ggcactctga	aaccaagaac	agcctgatgc	aggacaggga	tgctgcctct	1260
	gccagggcct	ggcccaagat	gcacactgtg	aatggctatg	tgaacaggag	cctgcctggc	1320
20	ctgattggct	gccacaggaa	gtctgtgtac	tggcatgtga	ttggcatggg	caccaccct	1380
	gaggtgcaca	gcactcttct	ggagggccac	accttcctgg	tcaggaacca	caggcaggcc	1440
	agcctggaga	tcagcccat	caccttctctg	actgccaga	ccctgctgat	ggacctgggc	1500
	cagttcctgc	tgttctgcca	catcagcagc	caccagcatg	atggcatgga	ggcctatgtg	1560
	aaggtggaca	gctgccctga	ggagccccag	ctgaggatga	agaacaatga	ggaggctgag	1620
25	gactatgatg	atgacctgac	tgactctgag	atggatgtgg	tgaggtttga	tgatgacaac	1680
	agccccagct	tcattccagat	cagggtctgtg	gccaagaagc	acccaagac	ctgggtgcac	1740
	tacattgctg	ctgaggagga	ggactgggac	tatgcccccc	tggtgctggc	ccctgatgac	1800
	aggagctaca	agagccagta	cctgaacaat	ggcccccaga	ggattggcag	gaagtacaag	1860
	aaggtcaggt	tcattggccta	cactgatgaa	accttcaaga	ccaggagggc	catccagcat	1920
30	gagtctggca	tcctgggccc	cctgctgtat	ggggagggtg	gggacaccct	gctgatcatc	1980
	ttcaagaacc	aggccagcag	gccctacaac	atctaccccc	atggcatcac	tgatgtgagg	2040
	cccctgtaca	gcaggaggct	gccaagggg	gtgaagcacc	tgaaggactt	ccccatcctg	2100
	cctggggaga	tcttcaagta	caagtggact	gtgactgtgg	aggatggccc	caccaagtct	2160
	gacccaggt	gcctgaccag	atactacagc	agctttgtga	acatggagag	ggacctggcc	2220
35	tctggcctga	ttggccccct	gctgatctgc	tacaaggagt	ctgtggacca	gaggggcaac	2280
	cagatcatgt	ctgacaagag	gaatgtgatc	ctgttctctg	tgtttgatga	gaacaggagc	2340
	tggtacctga	ctgagaacat	ccagaggttc	ctgcccaccc	ctgctggggg	gcagctggag	2400
	gacctgagt	tccaggccag	caacatcatg	cacagcatca	atggctatgt	gtttgacagc	2460
	ctgcagctgt	ctgtgtgcct	gcattgaggtg	gcctactggt	acatcctgag	cattggggcc	2520
40	cagactgact	tcctgtctgt	gttcttctct	ggctacacct	tcaagcacia	gatggtgtat	2580
	gaggacaccc	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
45	aagaccaggc	actacttcat	tgctgctgtg	gagaggctgt	gggactatgg	catgagcagc	2880
	agcccccatg	tgctgaggaa	caggggcccag	tctggctctg	tgccccagtt	caagaagggtg	2940
	gtgttccagg	agttcactga	tggcagcttc	accagcccc	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 tgcaactctgg cctgattggc	3300
5	ccccctgctgg tgtgccacac caacaccctg aaccctgccc atggcaggca ggtgactgtg	3360
	caggagtttg ccctgttctt caccatcttt gatgaaacca agagctggta cttcactgag	3420
	aacatggaga ggaactgcag ggccccctgc aacatccaga tggaggacc cacttcaag	3480
	gagaactaca ggttccatgc catcaatggc tacatcatgg acaccctgcc tggcctggtg	3540
	atggcccagg accagaggat cagggtgtac ctgctgagca tgggcagcaa tgagaacatc	3600
10	cacagcatcc acttctctgg ccatgtgttc actgtgagga agaaggagga gtacaagatg	3660
	gccctgtaca acctgtaccc tggggtgttt gagactgtgg agatgctgcc cagcaaggct	3720
	ggcatctgga ggggtggagt cctgattggg gagcacctgc atgctggcat gagcacctg	3780
	ttcctggtgt acagcaacaa gtgccagacc cccctgggca tggcctctgg ccacatcagg	3840
	gacttccaga tcaactgcctc tggccagtat ggccagtggg cccccaagct ggccaggctg	3900
15	cactactctg gcagcatcaa tgccctggagc accaaggagc ccttcagctg gatcaagggtg	3960
	gacctgctgg ccccatgat catccatggc atcaagacc agggggccag gcagaagttc	4020
	agcagcctgt acatcagcca gttcatcatc atgtacagcc tggatggcaa gaagtggcag	4080
	acctacaggg gcaacagcac tggcacctg atggtgttct ttggcaatgt ggacagctct	4140
	ggcatcaagc acaacatctt caaccccccc atcattgcc aatacatcag gctgcacccc	4200
20	accactaca gcatcaggag caccctgagg atggagctga tgggctgtga cctgaacagc	4260
	tgacagcatg ccctgggcat ggagagcaag gccatctctg atgccagat cactgccagc	4320
	agctacttca ccaacatggt tgccacctgg agcccagca aggccaggct gcacctgcag	4380
	ggcaggagca atgcctggag gcccagggtc aacaacccca aggagtggct gcagggtggac	4440
	ttccagaaga ccatgaagggt gactgggggtg accaccagg ggggtgaagag cctgctgacc	4500
25	agcatgtatg tgaaggagtt cctgatcagc agcagccagg atggccacca gtggaccctg	4560
	ttcttccaga atggcaagggt gaagggtgtt cagggcaacc aggcagctt caccctgtg	4620
	gtgaacagcc tggaccccc cctgctgacc agatacctga ggattcacc ccagagctgg	4680
	gtgcaccaga ttgccctgag gatggagggt ctgggctgtg aggccaggga cctgtactga	4740
	aataaaagat ctttatcttc attagatctg tgtgttggtt ttttgtgtga ggaaccctta	4800
30	gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgcctgc tcaactgaggc cgggcgacca	4860
	aaggctgccc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga	4920
	gagggagtgg ccaa	4934
	<210> 9	
	<211> 5511	
35	<212> ДНК	
	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
	<400> 9	
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgctcgggcga cctttgggtc cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
40	gccaactcca tcaactagggg ttctctgcgc cgacgcgtg ttttcgacct ctctcacact	180
	acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggctgagtg	240
	gatgtttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgcccagc tccaagggtca	300
	gcaggcaggg agggctgtgt gtttgctgtt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg	360
	acatgagtag gctgaagttt gttcagtgtg gacttcagag gcagcacaca aacagctgct	420
45	ggaggatggg aactgagggg ttggaagggg gcagggtgag cccagaaact cctgtgtgcc	480
	tctgagcctg cagacgcgaa acgtcgactg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg	540
	gggcgactca gatcccagcc agtggactta gccctgttt gctcctccga taactggggt	600
	gaccttgggt aatattcacc agcagcctcc cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa	660

	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
	tgaatcgtaa	gtactagcag	ctacaatcca	gctaccattc	tgcttttatt	ttatgggttg	780
	gataaggctg	gattattctg	agtccaagct	aggccctttt	gctaatacatg	ttcatacctc	840
	ttatcttcct	cccacagctc	ctgggcaacg	tgctggctg	tgctgctggc	catcactttg	900
5	gcaaagaatt	gcgatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	tcctgtgcct	960
	gctgagggtt	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	agctgagctg	1020
	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	ccccagagt	1080
	gccaagagc	ttcccccttca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	ttgtggagtt	1140
	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaagcc	caggcccccc	tgatggggc	tgctggggcc	1200
10	caccatccag	gctgaggtgt	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	tgccagcca	1260
	ccctgtgagc	ctgcatgctg	tgggggtgag	ctactggaag	gcctctgagg	gggctgagta	1320
	tgatgaccag	accagccaga	gggagaagga	ggatgacaag	gtgttcctg	ggggcagcca	1380
	cacctatgtg	tggcagggtg	tgaaggagaa	tggcccatg	gcctctgacc	ccctgtgcct	1440
	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	gcctgattgg	1500
15	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccaga	ccctgcacaa	1560
	gttcatcctg	ctgtttgctg	tggttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	aaaccaagaa	1620
	cagcctgatg	caggacaggg	atgctgcctc	tgccaggggc	tggcccaaga	tgacactgt	1680
	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	agtctgtgta	1740
	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgaggtgcac	agcatcttcc	tggagggcca	1800
20	caccttcctg	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	tcaccttcct	1860
	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	acatcagcag	1920
	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaagggtggc	agctgccctg	aggagcccca	1980
	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	ctgactctga	2040
	gatggatgtg	gtgagggttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	tcagggtctgt	2100
25	ggccaagaag	caccccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	aggactggga	2160
	ctatgcccc	ctggtgctgg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	acctgaacaa	2220
	tggccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggtcagg	ttcatggcct	acactgatga	2280
	aaccttcaag	accagggagg	ccatccagca	tgagtctggc	atcctggggc	ccctgctgta	2340
	tggggagggtg	ggggacaccc	tgtgatcat	cttcaagaac	caggccagca	ggccctacaa	2400
30	catctacccc	catggcatca	ctgatgtgag	gcccctgtac	agcaggaggc	tgcccaaggg	2460
	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctggggag	atcttcaagt	acaagtggac	2520
	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgacccagc	tgccctgacca	gatactacag	2580
	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	attggcccc	tgctgatctg	2640
	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	ggaatgtgat	2700
35	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctggtacctg	actgagaaca	tccagaggtt	2760
	cctgcccac	cctgctgggg	tgacagctga	ggacctgag	ttccaggcca	gcaacatcat	2820
	gcacagcatc	aatggctatg	tggttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	tgcatgaggt	2880
	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	tgcttctctc	2940
	tggctacacc	ttcaagcaca	agatgggtga	tgaggacacc	ctgacctgt	tccccctctc	3000
40	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	atgacaccat	3300
45	ctctgtggag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	accagagccc	3360
	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	ggctgtggga	3420
	ctatggcatg	agcagcagcc	cccattgtgt	gaggaacagg	gcccagtctg	gctctgtgcc	3480
	ccagttcaag	aagggtggtgt	tccaggagtt	cactgatggc	agcttcaccc	agccctgta	3540

	cagaggggag	ctgaatgagc	acctgggcct	gctggggccc	tacatcaggg	ctgaggtgga	3600
	ggacaacatc	atggtgacct	tcaggaacca	ggccagcagg	ccctacagct	tctacagcag	3660
	cctgatcagc	tatgaggagg	accagaggca	gggggctgag	cccaggaaga	acttttgtgaa	3720
	gccaatgaa	accaagacct	acttctggaa	ggtgcagcac	cacatggccc	ccaccaagga	3780
5	tgagtttgac	tgcaaggcct	gggcctactt	ctctgatgtg	gacctggaga	aggatgtgca	3840
	ctctggcctg	attggccccc	tgctgggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	ctgcccattg	3900
	caggcaggtg	actgtgcagg	agtttgcctt	gttcttcacc	atctttgatg	aaaccaagag	3960
	ctgggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcagggcc	ccctgcaaca	tccagatgga	4020
	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggtt	ccatgccatc	aatggctaca	tcatggacac	4080
10	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	tggtagctgc	tgagcatggg	4140
	cagcaatgag	aacatccaca	gcatccactt	ctctggccat	gtgttcactg	tgaggaagaa	4200
	ggaggagtac	aagatggccc	tgtacaacct	gtaccctggg	gtgtttgaga	ctgtggagat	4260
	gctgcccagc	aaggctggca	tctggaggggt	ggagtgcctg	attggggagc	acctgcatgc	4320
	tggcatgagc	accctgttcc	tgggtgtacag	caacaagtgc	cagaccccc	tgggcatggc	4380
15	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgctctggc	cagtatggcc	agtgggcccc	4440
	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	aggagccctt	4500
	cagctggatc	aaggctggacc	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	agaccagg	4560
	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	acagcctgga	4620
	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	tgttcttttg	4680
20	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	ccccccatca	ttgccagata	4740
	catcaggctg	cacccccacc	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	agctgatggg	4800
	ctgtgacctg	aacagctgca	gcatgcccct	gggcatggag	agcaaggcca	tctctgatgc	4860
	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	ccagcaaggc	4920
	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	caggtcaaca	acccaagga	4980
25	gtggctgcag	gtggacttcc	agaagaccat	gaaggtgact	ggggtgacca	cccagggggt	5040
	gaagagcctg	ctgaccagca	tgtatgtgaa	ggagttcctg	atcagcagca	gccaggatgg	5100
	ccaccagtgg	accctgttct	tccagaatgg	caaggtgaag	gtgttccagg	gcaaccagga	5160
	cagcttcacc	cctgtgggtga	acagcctgga	ccccccctg	ctgaccagat	acctgaggat	5220
	tcacccccag	agctgggtgc	accagattgc	cctgaggatg	gaggtgctgg	gctgtgaggc	5280
30	ccaggacctg	tactgacctc	gaggaataaa	ggaaatttat	tttcattgca	atagtgtgtt	5340
	ggttttttgt	gtcacgtggc	ggccgcagga	accctagtgc	atggagtgtg	ccactccctc	5400
	tctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgg	gcgaccaaag	gtcgcccgac	gcccgggctt	5460
	tgcccggggc	gcctcagtg	gcgagcgagc	gcgagagag	ggagtggcca	a	5511
	<210>	10					
35	<211>	5688					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	10					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
40	cgtcgggcca	cctttgggtc	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagt	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgacgcgtg	ttttcgacc	ctctcacact	180
	acctaacc	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagt	240
	gatgttgagg	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaaggcca	300
	gcaggcagg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	cattttagg	360
45	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtggt	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcagggtgag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgactg	gacacaggac	gctgtgggtt	ctgagccagg	540
	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	taactgggg	600

	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	660
	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
	tgaatcgtaa	gtactagcag	ctacaatcca	gctaccattc	tgcttttatt	ttatgggttg	780
	gataaggctg	gattattctg	agtccaagct	aggccctttt	gctaatacatg	ttcatacctc	840
5	ttatcttctc	cccacagctc	ctgggcaacg	tgctggtctg	tgtgctggcc	catcactttg	900
	gcaaagaatt	gcgatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	tcctgtgcct	960
	gctgagggtc	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	agctgagctg	1020
	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	ccccagagt	1080
	gccaagagc	ttccccctca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	ttgtggagtt	1140
10	cactgaccac	ctggtcaaca	ttgccaaagg	caggccccc	tggatggggc	tgctggggcc	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
15	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	gcctgattgg	1500
	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccagga	ccctgcacaa	1560
	gttcatcctg	ctgtttgctg	tgtttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	aaaccaagaa	1620
	cagcctgatg	caggacaggg	atgctgcctc	tgccaggggc	tggccaaga	tgacactgt	1680
	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	agtctgtgta	1740
20	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgagggtcac	agcatcttcc	tggagggcca	1800
	caccttctc	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	tcaccttctc	1860
	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	acatcagcag	1920
	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaaggtggac	agctgccctg	aggagcccca	1980
	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	ctgactctga	2040
25	gatggatgtg	gtgagggttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	tcagggtctgt	2100
	ggccaagaag	caccccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	aggactggga	2160
	ctatgcccc	ctggtgctgg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	acctgaacaa	2220
	tggccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggtcagg	ttcatggcct	acactgatga	2280
	aaccttcaag	accagggagg	ccatccagca	tgagtctggc	atcctggggc	ccctgctgta	2340
30	tggggagggtg	ggggacaccc	tgtgatcat	cttcaagaac	caggccagca	ggccctacaa	2400
	catctacccc	catggcatca	ctgatgtgag	gccctgtac	agcaggaggc	tgccaagggg	2460
	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctggggag	atcttcaagt	acaagtggac	2520
	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgaccccagg	tgctgacca	gatactacag	2580
	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	attggcccc	tgctgatctg	2640
35	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	ggaatgtgat	2700
	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctgttacctg	actgagaaca	tcagagggtt	2760
	cctgccccac	cctgctgggg	tgcagctgga	ggacctgag	ttccaggcca	gcaacatcat	2820
	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	tgcatgaggt	2880
	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	tgcttctctc	2940
40	tggctacacc	ttcaagcaca	agatggtgta	tgaggacacc	ctgaccctgt	ttcccttctc	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
45	ggagatcacc	aggaccaccc	tgcagtctga	ccaggaggag	attgactatg	atgacaccat	3300
	ctctgtggag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	accagagccc	3360
	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	ggctgtggga	3420
	ctatggcatg	agcagcagcc	cccattgtgt	gaggaacagg	gccagttctg	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
5	gcccataatgaa accaagacct acttctggaa ggtgcagcac cacatggccc ccaccaagga	3780
	tgagtttgac tgcaaggcct gggcctactt ctctgatgtg gacctggaga aggatgtgca	3840
	ctctggcctg attggccccc tgctgggtgtg ccacaccaac accctgaacc ctgcccattg	3900
	caggcaggtg actgtgcagg agtttgccct gttcttcacc atctttgatg aaaccaagag	3960
	ctgggtacttc actgagaaca tggagaggaa ctgcaggggc ccctgcaaca tccagatgga	4020
10	ggacccccacc ttcaaggaga actacagggtt ccatgccatc aatggctaca tcatggacac	4080
	cctgcctggc ctggtgatgg cccaggacca gaggatcagg tgggtacctg tgagcatggg	4140
	cagcaatgag aacatccaca gcatccactt ctctggccat gtgttcactg tgaggaagaa	4200
	ggaggagtac aagatggccc tgtacaacct gtaccctggg gtgtttgaga ctgtggagat	4260
	gctgcccagc aaggctggca tctggagggt ggagtgcctg attggggagc acctgcatgc	4320
15	tggcatgagc accctgttcc tgggtgtacag caacaagtgc cagaccccc tgggcatggc	4380
	ctctggccac atcagggact tccagatcac tgctctggc cagtatggc agtgggcccc	4440
	caagctggcc aggctgcact actctggcag catcaatgcc tggagcacca aggagccctt	4500
	cagctggatc aaggtggacc tgctggcccc catgatcatc catggcatca agaccaggg	4560
	ggccaggcag aagttcagca gcctgtacat cagccagttc atcatcatgt acagcctgga	4620
20	tggcaagaag tggcagacct acaggggcaa cagcactggc accctgatgg tgttcttttg	4680
	caatgtggac agctctggca tcaagcacia catcttcaac ccccccata ttgccagata	4740
	catcaggctg cccccaccc actacagcat caggagcacc ctgaggatgg agctgatggg	4800
	ctgtgacctg aacagctgca gcatgcccct gggcatggag agcaaggcca tctctgatgc	4860
	ccagatcact gccagcagct acttcaccaa catgtttgcc acctggagcc ccagcaaggc	4920
25	caggctgcac ctgcagggca ggagcaatgc ctggaggccc caggtcaaca accccaagga	4980
	gtggctgcag gtggacttcc agaagaccat gaaggtgact ggggtgacca cccaggggt	5040
	gaagagcctg ctgaccagca tgtatgtgaa ggagttcctg atcagcagca gccaggatgg	5100
	ccaccagtgg accctgttct tccagaatgg caaggtgaag gtgttccagg gcaaccagga	5160
	cagcttcacc cctgtggtga acagcctgga cccccctg ctgaccagat acctgaggat	5220
30	tacccccag agctgggtgc accagattgc cctgaggatg gaggtgctgg gctgtgaggc	5280
	ccaggacctg tactgacctc gaggtgtgcc ttctagtgtc cagccatctg ttgtttgccc	5340
	ctccccctg ccttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa	5400
	tgaggaaatt gcatcgcat gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtgggggtggg	5460
	gcaggacagc aagggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcgggtggg	5520
35	ctctatgggc acgtggcggc cgcaggaaacc cctagtgatg gaggttggcca ctccctctct	5580
	gcgcgctcgc tcgctcactg aggcggggcg accaaaggtc gcccagcgcc cgggctttgc	5640
	ccgggcgggc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaa	5688
	<210> 11	
	<211> 5613	
40	<212> ДНК	
	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
	<400> 11	
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgctggggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
45	gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgacct ctctcacact	180
	acctaaacca cgccaggaca acctctgctc ctctccaccg aaattccaag gggctcagtg	240
	gatgtttggag gtggcatggg cccagagagg tctctgacct ctgcccagc tccaaggtca	300
	gcaggcaggg agggctgtgt gtttgctgtt tgctgcttgc aatgtttgcc cattttaggg	360

	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcagggtag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgactg	gacacaggac	gctgtggttt	ctgagccagg	540
	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	taactggggt	600
5	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	660
	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
	tgaatcgtaa	gtactagcag	ctacaatcca	gctaccattc	tgcttttatt	ttatgggttg	780
	gataaggctg	gattattctg	agtccaagct	aggccctttt	gctaatactg	ttcatacctc	840
	ttatcttcct	cccacagctc	ctgggcaacg	tgctggtctg	tgtgctggcc	catcactttg	900
10	gcaaagaatt	gcgatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	tcctgtgcct	960
	gctgagggtt	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	agctgagctg	1020
	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	ccccagagt	1080
	gccaagagc	ttccccttca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	ttgtggagtt	1140
	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaaagc	caggcccccc	tggatgggccc	tgctgggccc	1200
15	caccatccag	gctgagggtg	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	tgccagcca	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
20	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccaga	ccctgcacaa	1560
	gttcatcctg	ctgtttgctg	tgtttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	aaaccaagaa	1620
	cagcctgatg	caggacaggg	atgctgcctc	tgccaggggc	tggcccaaga	tgcaactgt	1680
	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	agtctgtgta	1740
	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgagggtgcac	agcatcttcc	tggagggcca	1800
25	caccttcctg	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	tcaccttct	1860
	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	acatcagcag	1920
	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaagggtggc	agctgccctg	aggagcccca	1980
	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggtcga	ggactatgat	gatgacctga	ctgactctga	2040
	gatggatgtg	gtgagggttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	tcagggtctgt	2100
30	ggccaagaag	caccccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	aggactggga	2160
	ctatgcccc	ctggtgctgg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	acctgaacaa	2220
	tggccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggctcag	ttcatggcct	acactgatga	2280
	aaccttcaag	accagggagg	ccatccagca	tgagtctggc	atcctggggc	ccctgctgta	2340
	tggggagggtg	ggggacaccc	tgtgatcat	cttcaagaac	caggccagca	ggccctacaa	2400
35	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	attggcccc	tgctgatctg	2640
	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	ggaatgtgat	2700
40	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctggtacctg	actgagaaca	tccagagggt	2760
	cctgcccac	cctgctgggg	tgcagctgga	ggacctgag	ttccaggcca	gcaacatcat	2820
	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	tgcatgagg	2880
	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	tgcttctctc	2940
	tggctacacc	ttcaagcaca	agatggtgta	tgaggacacc	ctgaccctgt	ttcccttctc	3000
45	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	atgacaccat	3300
	ctctgtggag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	accagagccc	3360
	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	ggctgtggga	3420
	ctatggcatg	agcagcagcc	cccatgtgct	gaggaacagg	gcccagtctg	gctctgtgcc	3480
5	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	acttttgtgaa	3720
	gccaatgaa	accaagacct	acttctggaa	ggtgcagcac	cacatggccc	ccaccaagga	3780
10	tgagtttgac	tgcaaggcct	gggcctactt	ctctgatgtg	gacctggaga	aggatgtgca	3840
	ctctggcctg	attggccccc	tgctgggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	ctgcccattg	3900
	caggcagggtg	actgtgcagg	agtttgccct	gttcttcacc	atctttgatg	aaaccaagag	3960
	ctgggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcaggggc	ccctgcaaca	tccagatgga	4020
	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggt	ccatgccatc	aatggctaca	tcatggacac	4080
15	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	tggtacctgc	tgagcatggg	4140
	cagcaatgag	aacatccaca	gcattccactt	ctctggccat	gtgttcactg	tgaggaagaa	4200
	ggaggagtac	aagatggccc	tgtacaacct	gtacctgggg	gtgtttgaga	ctgtggagat	4260
	gctgcccagc	aaggctggca	tctggagggt	ggagtgcctg	attggggagc	acctgcatgc	4320
	tggcatgagc	accctgttcc	tgggtgtacag	caacaagtgc	cagaccccc	tgggcatggc	4380
20	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgctctggc	cagtatggcc	agtgggcccc	4440
	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	aggagccctt	4500
	cagctggatc	aaggtggacc	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	agaccagggg	4560
	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	acagcctgga	4620
	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	tgttctttgg	4680
25	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	ccccccatca	ttgccagata	4740
	catcaggctg	cacccccacc	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	agctgatggg	4800
	ctgtgacctg	aacagctgca	gcattgccct	gggcatggag	agcaaggcca	tctctgatgc	4860
	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	ccagcaaggc	4920
	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	caggtcaaca	acccaagga	4980
30	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
35	ccaggacctg	tactgacctc	gaggcactgt	cctttcctaa	taaaatgagg	aaattgcatc	5340
	gcattgtctg	agtaggtgtc	attctattct	ggggggtggg	gtggggcagg	acagcaaggg	5400
	ggaggattgg	gaagacaata	gcaggcatgc	tggggatgcy	gtgggctcta	tgggcacgtg	5460
	gcggccgcag	gaacccctag	tgatggagtt	ggccactccc	tctctgcgcg	ctcgtcgtct	5520
	cactgaggcc	gggcgaccaa	aggtcgcccc	acgcccgggc	tttgcccggg	cggcctcagt	5580
40	gagcgagcga	gcgcgcagag	agggagtggc	caa			5613
	<210>	12					
	<211>	5362					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
45	<400>	12					
	ttggccactc	cctctctgcy	cgctcgctcy	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcga	cctttgggtcy	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgactg	tttgctgttt	180

	gctgcttgca	atgtttgccc	attttaggga	catgtttgct	gtttgctgct	tgcaatgttt	240
	gcccatttta	gggacatggt	tgctgtttgc	tgcttgcaat	gtttgccc	tttagggaca	300
	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccatttttagg	gacaacgcga	aacgtcgact	360
	ggacacagga	cgctgtggtt	tctgagccag	ggggcgactc	agatcccagc	cagtggactt	420
5	agccccctgtt	tgctcctccg	ataactgggg	tgaccttggt	taatattcac	cagcagcctc	480
	ccccgttgcc	cctctggatc	cactgcttaa	atacggacga	ggacagggcc	ctgtctcctc	540
	agcttcaggc	accaccactg	acctgggaca	gtgaatcgta	agtactagca	gctacaatcc	600
	agctaccatt	ctgcttttat	tttatggttg	ggataaggct	ggattattct	gagtccaagc	660
	taggcccttt	tgctaatacat	gttcatacct	cttatcttcc	tcccacagct	cctgggcaac	720
10	gtgctggtct	gtgtgctggc	ccatcacttt	ggcaaagaat	tgcgatcgcc	accatgcaga	780
	ttgagctgag	cacctgcttc	ttcctgtgcc	tgctgaggtt	ctgcttctct	gccaccagga	840
	gatactacct	gggggctgtg	gagctgagct	gggactacat	gcagtctgac	ctgggggagc	900
	tgccctgtgga	tgccagggtc	ccccccagag	tgcccaagag	cttccccttc	aacacctctg	960
	tggtgtacaa	gaagaccctg	tttgtggagt	tcactgacca	cctgttcaac	attgccaagc	1020
15	ccaggccccc	ctggatgggc	ctgctgggcc	ccaccatcca	ggctgaggtg	tatgacactg	1080
	tggtgatcac	cctgaagaac	atggccagcc	accctgtgag	cctgcatgct	gtgggggtga	1140
	gctactggaa	ggcctctgag	ggggctgagt	atgatgacca	gaccagccag	agggagaagg	1200
	aggatgacaa	ggtgttcctt	gggggcagcc	acacctatgt	gtggcaggtg	ctgaaggaga	1260
	atggccccat	ggcctctgac	cccctgtgcc	tgacctacag	ctacctgagc	catgtggacc	1320
20	tggtgaagga	cctgaactct	ggcctgattg	gggccctgct	ggtgtgcagg	gagggcagcc	1380
	tgggcaagga	gaagaccag	accctgcaca	agttcatcct	gctgtttgct	gtgtttgatg	1440
	agggcaagag	ctggcactct	gaaaccaaga	acagcctgat	gcaggacagg	gatgctgcct	1500
	ctgccagggc	ctggcccaag	atgcacactg	tgaatggcta	tgtgaacagg	agcctgcttg	1560
	gcctgattgg	ctgccacagg	aagtctgtgt	actggcatgt	gattggcatg	ggcaccaccc	1620
25	ctgaggtgca	cagcatcttc	ctggagggcc	acaccttctt	ggtcaggaac	cacaggcagg	1680
	ccagcctgga	gatcagcccc	atcaccttcc	tgactgcccc	gacctgctg	atggacctgg	1740
	gccagttcct	gctgttctgc	cacatcagca	gccaccagca	tgatggcatg	gaggcctatg	1800
	tgaagggtgga	cagctgccct	gaggagcccc	agctgaggat	gaagaacaat	gaggaggctg	1860
	aggactatga	tgatgacctg	actgactctg	agatggatgt	ggtgaggttt	gatgatgaca	1920
30	acagccccag	cttcatccag	atcagggtctg	tggccaagaa	gcaccccaag	acctgggtgc	1980
	actacattgc	tgctgaggag	gaggactggg	actatgcccc	cctggtgctg	gcccctgatg	2040
	acaggagcta	caagagccag	tacctgaaca	atggccccca	gaggattggc	aggaagtaca	2100
	agaaggctcag	gttcatggcc	tacactgatg	aaaccttcaa	gaccagggag	gccatccagc	2160
	atgagtctgg	catcctgggc	cccctgctgt	atggggaggt	gggggacacc	ctgctgatca	2220
35	tcttcaagaa	ccaggccagc	aggccctaca	acatctaccc	ccatggcatc	actgatgtga	2280
	ggccccctgta	cagcaggagg	ctgcccgaag	gggtgaagca	cctgaaggac	ttccccatcc	2340
	tgccctgggga	gatcttcaag	tacaagtggga	ctgtgactgt	ggaggatggc	cccaccaagt	2400
	ctgaccccag	gtgcctgacc	agatactaca	gcagctttgt	gaacatggag	agggacctgg	2460
	cctctggcct	gattggcccc	ctgctgatct	gtacaagga	gtctgtggac	cagaggggca	2520
40	accagatcat	gtctgacaag	aggaatgtga	tcctgttctc	tgtgtttgat	gagaacagga	2580
	gctggtacct	gactgagaac	atccagaggt	tcctgcccc	ccctgctggg	gtgcagctgg	2640
	aggaccctga	gttccaggcc	agcaacatca	tgcacagcat	caatggctat	gtgtttgaca	2700
	gcctgcagct	gtctgtgtgc	ctgcgatgag	tggcctactg	gtacatcctg	agcattgggg	2760
	cccagactga	cttcctgtct	gtgttcttct	ctggctacac	cttcaagcac	aagatggtgt	2820
45	atgaggacac	cctgaccctg	ttccccttct	ctggggagac	tgtgttcatg	agcatggaga	2880
	accctggcct	gtggattctg	ggctgccaca	actctgactt	caggaacagg	ggcatgactg	2940
	cctgtctgaa	agtctccagc	tgtgacaaga	acactgggga	ctactatgag	gacagctatg	3000
	aggacatctc	tgccctacctg	ctgagcaaga	acaatgccat	tgagcccagg	agcttcagcc	3060

	agaaccccc	agtgtctgaag	aggcaccaga	gggagatcac	caggaccacc	ctgcagtctg	3120
	accaggagga	gattgactat	gatgacacca	tctctgttga	gatgaagaag	gaggactttg	3180
	acatctacga	cgaggacgag	aaccagagcc	ccaggagctt	ccagaagaag	accaggcact	3240
	acttcattgc	tgctgttgag	aggctgtggg	actatggcat	gagcagcagc	ccccatgtgc	3300
5	tgaggaacag	ggcccagtct	ggctctgtgc	cccagttcaa	gaaggtggtg	ttccaggagt	3360
	tcactgatgg	cagcttcacc	cagcccctgt	acagagggga	gctgaatgag	cacctgggcc	3420
	tgctggggcc	ctacatcagg	gctgaggtgg	aggacaacat	catggtgacc	ttcaggaacc	3480
	aggccagcag	gccctacagc	ttctacagca	gcctgatcag	ctatgaggag	gaccagaggc	3540
	agggggctga	gcccaggaag	aactttgtga	agcccaatga	aaccaagacc	tactttctgga	3600
10	aggtgcagca	ccacatggcc	cccaccaagg	atgagtttga	ctgcaaggcc	tgggcctact	3660
	tctctgatgt	ggacctggag	aaggatgtgc	actctggcct	gattggcccc	ctgctggtgt	3720
	gccacaccaa	caccctgaac	cctgcccattg	gcaggcaggt	gactgtgcag	gagtttgccc	3780
	tgttcttcac	catctttgat	gaaaccaaga	gctggtactt	actgagaac	atggagagga	3840
	actgcagggc	cccctgcaac	atccagatgg	aggacccac	cttcaaggag	aactacaggt	3900
15	tccatgccat	caatggctac	atcatggaca	ccctgcctgg	cctggtgatg	gcccaggacc	3960
	agaggatcag	gtggtacctg	ctgagcatgg	gcagcaatga	gaacatccac	agcatccact	4020
	tctctggcca	tgtgttccact	gtgaggaaga	aggaggagta	caagatggcc	ctgtacaacc	4080
	tgtaccctgg	ggtgtttgag	actgtggaga	tgctgcccag	caaggctggc	atctggaggg	4140
	tggagtgcct	gattggggag	cacctgcatg	ctggcatgag	cacctgttc	ctggtgtaca	4200
20	gcaacaagtg	ccagaccccc	ctgggcatgg	cctctggcca	catcagggac	ttccagatca	4260
	ctgcctctgg	ccagtatggc	cagtggggccc	ccaagctggc	caggctgcac	tactctggca	4320
	gcatcaatgc	ctggagcacc	aaggagccct	tcagctggat	caaggtggac	ctgctggccc	4380
	ccatgatcat	ccatggcatc	aagaccacag	gggccaggca	gaagttcagc	agcctgtaca	4440
	tcagccagtt	catcatcatg	tacagcctgg	atggcaagaa	gtggcagacc	tacaggggca	4500
25	acagcactgg	caccctgatg	gtgttctttg	gcaatgtgga	cagctctggc	atcaagcaca	4560
	acatcttcaa	cccccccatc	attgccagat	acatcaggct	gcacccacc	cactacagca	4620
	tcaggagcac	cctgaggatg	gagctgatgg	gctgtgacct	gaacagctgc	agcatgcccc	4680
	tgggcatgga	gagcaaggcc	atctctgatg	cccagatcac	tgccagcagc	tacttcacca	4740
	acatgtttgc	cacctggagc	cccagcaagg	ccaggctgca	cctgcagggc	aggagcaatg	4800
30	cctggaggcc	ccaggtcaac	aaccccaagg	agtggctgca	ggtggacttc	cagaagacca	4860
	tgaaggtgac	tggggtgacc	accagggggg	tgaagagcct	gctgaccagc	atgtatgtga	4920
	aggagtccct	gatcagcagc	agccaggatg	gccaccagtg	gacctgttc	ttccagaatg	4980
	gcaaggtgaa	ggtgttccag	ggcaaccagg	acagcttcac	cctgtggtg	aacagcctgg	5040
	acccccccct	gctgaccaga	tacctgagga	ttcaccccca	gagctgggtg	caccagattg	5100
35	ccctgaggat	ggaggtgctg	ggctgtgagg	cccaggacct	gtactgacct	cgaggaataa	5160
	aggaaattta	ttttcattgc	aatagtgtgt	tggttttttg	tgtcacgtgg	cggccgcagg	5220
	aacccttagt	gatggagttg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgctc	actgaggccg	5280
	ggcgaccaa	ggtcgcccga	cgcccgggct	ttgcccgggc	ggcctcagtg	agcgagcgag	5340
	cgcgagagga	gggagtggcc	aa				5362
40	<210>	13					
	<211>	5464					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	13					
45	ttggcactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	cctttggctg	cccgccctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgactg	tttgctgttt	180
	gctgcttgca	atgtttgccc	attttagggg	catgtttgct	gtttgctgct	tgcaatgttt	240

	gcccatttta	gggacatggt	tgctgtttgc	tgcttgcaat	gtttgccc	tttagggaca	300
	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccattttagg	gacaacgcga	aacgtcgact	360
	ggacacagga	cgctgtggtt	tctgagccag	ggggcgactc	agatcccagc	cagtggactt	420
	agccccctgtt	tgctcctccg	ataactgggg	tgaccttggt	taatattcac	cagcagcctc	480
5	ccccgttgcc	cctctggatc	cactgcttaa	atacggacga	ggacagggcc	ctgtctcctc	540
	agcttcaggc	accaccactg	acctgggaca	gtgaatcgta	agtactagca	gctacaatcc	600
	agctaccatt	ctgcttttat	tttatgggtg	ggataaggct	ggattattct	gagtccaagc	660
	taggcccttt	tgctaatacat	gttcatacct	cttatcttcc	tcccacagct	cctgggcaac	720
	gtgctggtct	gtgtgctggc	ccatcacttt	ggcaaagaat	tgcgatcgcc	accatgcaga	780
10	ttgagctgag	cacctgcttc	ttcctgtgcc	tgctgagggt	ctgcttctct	gccaccagga	840
	gatactacct	gggggctgtg	gagctgagct	gggactacat	gcagtctgac	ctggggggagc	900
	tgccctgtgga	tgccagggtc	ccccccagag	tgcccaagag	cttccccctc	aacacctctg	960
	tggtgtacaa	gaagaccctg	tttgtggagt	tcactgacca	cctgttcaac	attgccaagc	1020
	ccaggccccc	ctggatgggc	ctgctgggcc	ccaccatcca	ggctgagggtg	tatgacactg	1080
15	tggtgatcac	cctgaagaac	atggccagcc	accctgtgag	cctgcatgct	gtgggggtga	1140
	gctactggaa	ggcctctgag	ggggctgagt	atgatgacca	gaccagccag	agggagaagg	1200
	aggatgacaa	ggtgttccct	gggggcagcc	acacctatgt	gtggcagggtg	ctgaaggaga	1260
	atggccccat	ggcctctgac	cccctgtgcc	tgacctacag	ctacctgagc	catgtggacc	1320
	tggtgaagga	cctgaactct	ggcctgattg	gggccctgct	ggtgtgcagg	gagggcagcc	1380
20	tgggcaagga	gaagaccag	accctgcaca	agttcatcct	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	ctggaggggc	acaccttct	ggtcaggaac	cacaggcagg	1680
25	ccagcctgga	gatcagcccc	atcaccttcc	tgactgcccc	gaccctgctg	atggacctgg	1740
	gccagttcct	gctgttctgc	cacatcagca	gccaccagca	tgatggcatg	gaggcctatg	1800
	tgaagggtga	cagctgccct	gaggagcccc	agctgaggat	gaagaacaat	gaggaggctg	1860
	aggactatga	tgatgacctg	actgactctg	agatggatgt	ggtgagggtt	gatgatgaca	1920
	acagccccag	cttcatccag	atcagggtctg	tggccaagaa	gcaccccaag	acctgggtgc	1980
30	actacattgc	tgctgaggag	gaggactggg	actatgcccc	cctgggtgctg	gcccctgatg	2040
	acaggagcta	caagagccag	tacctgaaca	atggccccc	gaggattggc	aggaagtaca	2100
	agaaggctag	gttcatggcc	tacactgatg	aaaccttcaa	gaccagggag	gccatccagc	2160
	atgagtctgg	catcctgggc	cccctgctgt	atggggaggt	gggggacacc	ctgctgatca	2220
	tcttcaagaa	ccaggccagc	aggccctaca	acatctaccc	ccatggcatc	actgatgtga	2280
35	ggccccctgta	cagcaggagg	ctgcccgaag	gggtgaagca	cctgaaggac	ttccccatcc	2340
	tgccctggga	gatcttcaag	tacaagtga	ctgtgactgt	ggaggatggc	cccaccaagt	2400
	ctgaccccag	gtgcctgacc	agatactaca	gcagctttgt	gaacatggag	agggacctgg	2460
	cctctggcct	gattggcccc	ctgctgatct	gctacaagga	gtctgtggac	cagaggggca	2520
	accagatcat	gtctgacaag	aggaatgtga	tcctgttctc	tgtgtttgat	gagaacagga	2580
40	gctggtacct	gactgagaac	atccagaggt	tcctgccc	ccctgctggg	gtgcagctgg	2640
	aggacctga	gttccaggcc	agcaacatca	tgcacagcat	caatggctat	gtgtttgaca	2700
	gcctgcagct	gtctgtgtgc	ctgcatgagg	tggcctactg	gtacatcctg	agcattgggg	2760
	cccagactga	cttcctgtct	gtgttcttct	ctggctacac	cttcaagcac	aagatggtgt	2820
	atgaggacac	cctgaccctg	ttccccttct	ctggggagac	tgtgttcatg	agcatggaga	2880
45	accctggcct	gtggattctg	ggctgccaca	actctgactt	caggaacagg	ggcatgactg	2940
	ccctgctgaa	agtctccagc	tgtgacaaga	acactgggga	ctactatgag	gacagctatg	3000
	aggacatctc	tgccctacctg	ctgagcaaga	acaatgccat	tgagcccagg	agcttcagcc	3060
	agaaccccc	agtgtctgaag	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 cccagttcaa gaagggtgtg ttccaggagt	3360
5	tactgatgg cagcttcacc cagcccctgt acagagggga gctgaatgag cacctgggcc	3420
	tgctggggccc ctacatcagg gctgaggtgg aggacaacat catggtgacc ttcaggaacc	3480
	aggccagcag gccctacagc ttctacagca gcctgatcag ctatgaggag gaccagaggc	3540
	agggggctga gcccaggaag aactttgtga agcccaatga aaccaagacc tacttctgga	3600
	agggtgcagca ccacatggcc cccaccaagg atgagtttga ctgcaaggcc tgggcctact	3660
10	tctctgatgt ggacctggag aaggatgtgc actctggcct gattggcccc ctgctggtgt	3720
	gccacaccaa caccctgaac cctgccccatg gcaggcaggt gactgtgcag gagtttgccc	3780
	tggtcttcac catctttgat gaaaccaaga gctggtactt cactgagaac atggagagga	3840
	actgcagggc cccctgcaac atccagatgg aggacccac cttcaaggag aactacaggt	3900
	tccatgccat caatggctac atcatggaca ccctgcctgg cctggtgatg gcccaggacc	3960
15	agaggatcag gtggtacctg ctgagcatgg gcagcaatga gaacatccac agcatccact	4020
	tctctggcca tgtgttccact gtgaggaaga aggaggagta caagatggcc ctgtacaacc	4080
	tgtaccctgg ggtgtttgag actgtggaga tgctgcccag caaggctggc atctggaggg	4140
	tggagtgcct gattggggag cacctgcatg ctggcatgag caccctgttc ctggtgtaca	4200
	gcaacaagtg ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcaggggac ttccagatca	4260
20	ctgcctctgg ccagtatggc cagtgggccc ccaagctggc caggctgcac tactctggca	4320
	gcatcaatgc ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caagggtggac ctgctggccc	4380
	ccatgatcat ccatggcatc aagaccagcagg gggccaggca gaagttcagc agcctgtaca	4440
	tcagccagtt catcatcatg tacagcctgg atggcaagaa gtggcagacc tacaggggca	4500
	acagcactgg caccctgatg gtgttctttg gcaatgtgga cagctctggc atcaagcaca	4560
25	acatcttcaa ccccccatc attgccagat acatcaggct gcacccccacc cactacagca	4620
	tcaggagcac cctgaggatg gagctgatgg gctgtgacct gaacagctgc agcatgcccc	4680
	tgggcatgga gagcaaggcc atctctgatg ccagatcac tgccagcagc tacttcacca	4740
	acatgtttgc cacctggagc cccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg	4800
	cctggaggcc ccagggtcaac aaccccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca	4860
30	tgaagggtgac tgggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga	4920
	aggagttcct gatcagcagc agccaggatg gccaccagtg gaccctgttc ttccagaatg	4980
	gcaagggtgaa ggtgttccag ggcaaccagg acagcttcac cctgtggtg aacagcctgg	5040
	acccccccct gctgaccaga tacctgagga ttcaccccca gagctgggtg caccagattg	5100
	ccctgaggat ggaggtgctg ggctgtgagg cccaggacct gtactgacct cgaggcactg	5160
35	tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc	5220
	tgggggggtgg ggtggggcag gacagcaagg gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg	5280
	ctgggggatgc ggtgggctct atgggcacgt ggcggccgca ggaacccta gtgatggagt	5340
	tggccactcc ctctctgcgc gctcgcgcgc tactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc	5400
	gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg	5460
40	ccaa	5464
	<210> 14	
	<211> 6354	
	<212> ДНК	
	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
45	<400> 14	
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctc ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgctggggcga cctttggctc cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgagc agagggagtg	120
	gccaaactcca tcactagggg ttccctgcggc cgcacgcgtg tttaaactgc gacagggttaa	180

	tttttaaaaa	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	240
	tctgggtaaat	aatctcagga	gcacaaacat	tcttggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	300
	tggacttatac	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctcagggttaa	tttttaaaaa	360
	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	tctgggtaaat	420
5	aatctcagga	gcacaaacat	tcttggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	tggacttatac	480
	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctgtcgactg	gacacaggac	gctgtgggttt	540
	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	600
	taactgggggt	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	660
	actgcttaaa	tacggacgag	gacaggggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	720
10	cctgggacag	tgaatcgtaa	gtactagcag	ctacaatcca	gctaccattc	tgctttttatt	780
	ttatgggttg	gataaggctg	gattattctg	agtccaagct	aggccctttt	gctaatacatg	840
	ttcatacctc	ttatcttcct	cccacagctc	ctgggcaacg	tgctgggtctg	tgtgctggcc	900
	catcactttg	gcaaagaatt	gcgatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	960
	tctgtgcct	gctgagggtt	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	1020
15	agctgagctg	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccagggttc	1080
	ccccagagt	gcccagagc	ttccccttca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	1140
	ttgtggagtt	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaaagc	caggcccccc	tggatgggcc	1200
	tgctgggccc	caccatccag	gctgagggtg	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	1260
	tggccagcca	ccctgtgagc	ctgcatgctg	tgggggtgag	ctactggaag	gcctctgagg	1320
20	gggctgagta	tgatgaccag	accagccaga	gggagaagga	ggatgacaag	gtgttccctg	1380
	ggggcagcca	cacctatgtg	tggcagggtc	tgaaggagaa	tggcccccag	gcctctgacc	1440
	ccctgtgcct	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	1500
	gcctgattgg	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccaga	1560
	ccctgcacaa	gttcatcctg	ctgtttgctg	tgtttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	1620
25	aaaccaagaa	cagcctgatg	caggacaggg	atgtctgcctc	tgccagggcc	tggcccaaga	1680
	tgcacactgt	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	1740
	agtctgtgta	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgaggtgcac	agcatcttcc	1800
	tggagggcca	caccttcctg	gtcagggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	1860
	tcaccttcct	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	1920
30	acatcagcag	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaagggtggac	agctgcctctg	1980
	aggagcccca	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	2040
	ctgactctga	gatggatgtg	gtgaggtttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	2100
	tcagggtctgt	ggccaagaag	caccccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	2160
	aggactggga	ctatgcccc	ctgggtgctg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	2220
35	acctgaacaa	tggccccccag	aggattggca	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
	tggccaaggg	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctgggggag	atcttcaagt	2520
40	acaagtggac	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgaccccagg	tgcttgacca	2580
	gatactacag	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	attggccccc	2640
	tgctgatctg	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	2700
	ggaatgtgat	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctgggtacctg	actgagaaca	2760
	tccagagggt	cctgcccac	cctgctgggg	tgcagctgga	ggaccctgag	ttccaggcca	2820
45	gcaacatcat	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	2880
	tgcattgagg	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	2940
	tgttcttctc	tggctacacc	ttcaagcaca	agatggtgta	tgaggacacc	ctgaccctgt	3000
	tcccccttctc	tgggggagact	gtgttcatga	gcatggagaa	ccctggcctg	tggattctgg	3060

	gctgccacaa	ctctgacttc	aggaacaggg	gcatgactgc	cctgctgaaa	gtctccagct	3120
	gtgacaagaa	cactggggac	tactatgagg	acagctatga	ggacatctct	gcctacctgc	3180
	tgagcaagaa	caatgccatt	gagcccagga	gcttcagcca	gaacccccca	gtgctgaaga	3240
	ggcaccagag	ggagatcacc	aggaccaccc	tgagctctga	ccaggaggag	attgactatg	3300
5	atgacaccat	ctctgtggag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	3360
	accagagccc	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	3420
	ggctgtggga	ctatggcatg	agcagcagcc	cccatgtgct	gaggaacagg	gccagctctg	3480
	gctctgtgcc	ccagttcaag	aaggtggtgt	tccaggagtt	cactgatggc	agcttcaccc	3540
	agcccctgta	cagaggggag	ctgaatgagc	acctgggcct	gctgggcccc	tacatcaggg	3600
10	ctgaggtgga	ggacaacatc	atggtgacct	tcaggaacca	ggccagcagg	ccctacagct	3660
	tctacagcag	cctgatcagc	tatgaggagg	accagaggca	gggggctgag	cccaggaaga	3720
	actttgtgaa	gccccaatgaa	accaagacct	acttctggaa	ggtgcagcac	cacatggccc	3780
	ccaccaagga	tgagtttgac	tgcaaggcct	gggcctactt	ctctgatgtg	gacctggaga	3840
	aggatgtgca	ctctggcctg	attggccccc	tgctggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	3900
15	ctgcccattg	caggcagggtg	actgtgcagg	agtttgccct	gttcttcacc	atctttgatg	3960
	aaaccaagag	ctggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcagggcc	ccctgcaaca	4020
	tccagatgga	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggt	ccatgccatc	aatggctaca	4080
	tcatggacac	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	tggtacctgc	4140
	tgagcatggg	cagcaatgag	aacatccaca	gcatccactt	ctctggccat	gtgttcactg	4200
20	tgaggaagaa	ggaggagtac	aagatggccc	tgtacaacct	gtaccctggg	gtgtttgaga	4260
	ctgtggagat	gctgcccagc	aaggtcggca	tctggagggt	ggagtgcctg	attggggagc	4320
	acctgcatgc	tggcatgagc	accctgttcc	tgggtgtacag	caacaagtgc	cagaccccc	4380
	tgggcatggc	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgcctctggc	cagtatggcc	4440
	agtgggcccc	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	4500
25	aggagccctt	cagctggatc	aaggtggacc	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	4560
	agaccagggg	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	4620
	acagcctgga	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	4680
	tgttcttttg	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	cccccatca	4740
	ttgccagata	catcaggctg	cacccccacc	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	4800
30	agctgatggg	ctgtgacctg	aacagctgca	gcatgcccc	gggcatggag	agcaaggcca	4860
	tctctgatgc	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	4920
	ccagcaaggc	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	caggtcaaca	4980
	acccaagga	gtggctgcag	gtggacttcc	agaagaccat	gaaggtgact	ggggtgacca	5040
	cccagggggg	gaagagcctg	ctgaccagca	tgtatgtgaa	ggagttcctg	atcagcagca	5100
35	gccaggatgg	ccaccagtgg	accctgttct	tccagaatgg	caaggtgaag	gtgttccagg	5160
	gcaaccagga	cagcttcacc	cctgtggtga	acagcctgga	cccccccctg	ctgaccagat	5220
	acctgaggat	tcacccccag	agctgggtgc	accagattgc	cctgaggatg	gagggtgctgg	5280
	gctgtgaggc	ccaggacctg	tactgacctc	gaggtgtgcc	ttctagtgtc	cagccatctg	5340
	ttgtttgccc	ctccccctg	ccttccttga	ccctggaagg	tgccactccc	actgtccttt	5400
40	cctaataaaa	tgaggaaatt	gcatcgcatt	gtctgagtag	gtgtcattct	attctggggg	5460
	gtgggggtgg	gcaggacagc	aagggggagg	attgggaaga	caatagcagg	catgctgggg	5520
	atgcggtggg	ctctatgggc	acgtgccctc	tcacactacc	taaaccacgc	caggacaacc	5580
	tctgctcctc	tccaccgaaa	ttccaagggg	tcgagtggat	gttgagggtg	gcatgggccc	5640
	agagaggtct	ctgacctctg	ccccagctcc	aaggtcagca	ggcaggaggg	gctgtgtgtt	5700
45	tgctgtttgc	tgcttgcaat	gtttgccc	tttagggaca	tgagtaggct	gaagtttggt	5760
	cagtgtggac	ttcagaggca	gcacacaaac	agctgctgga	ggatgggaac	tgaggggttg	5820
	gaagggggca	gggtgagccc	agaaactcct	gtgtgcctct	gagcctgcag	ccctctcaca	5880
	ctacctaaac	cacgccagga	caacctctgc	tcctctccac	cgaaattcca	aggggtcgag	5940

	tggatgttgg aggtggcatg ggcccagaga ggtctctgac ctctgccccca gctccaaggt	6000
	cagcaggcag ggagggctgt gtgtttgctg tttgctgctt gcaatgtttg cccatttttag	6060
	ggacatgagt aggtgaagt ttgttcagtg tggacttcag aggcagcaca caaacagctg	6120
	ctggaggatg ggaactgagg ggttggaagg gggcaggggtg agcccagaaa ctctgtgtg	6180
5	cctctgagcc tgcagcacgt ggcggccgca ggaacccta gtgatggagt tggccactcc	6240
	ctctctgcgc gctcgcctgc tcaactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg	6300
	ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgaga gagggagtgg ccaa	6354
	<210> 15	
	<211> 6308	
10	<212> ДНК	
	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
	<400> 15	
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctc ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgtcgggcca cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
15	gccaactcca tcaactagggg ttcttgccgc cgacgcgtg ttaattttta aaaagcagtc	180
	aaaagtccaa gtggcccttg gcagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc	240
	aggagcaca acattcctgg aggcaggaga agaaatcaac atcctggact tatcctctgg	300
	gcctgttaat ttttaaaaag cagtcaaaaag tccaagtggc ccttggcagc atttactctc	360
	tctgtttgct ctggttaata atctcaggag cacaaacatt cctggaggca ggagaagaaa	420
20	tcaacatcct ggacttatcc tctgggccta ggctgaggc tggcaaaaat tgaacctcct	480
	cctgctctga gcagcctggg gggcagacta agcagagggc tgtgcagacc cacataaaga	540
	gcctactgtg tgccaggcac ttcacccgag gcaactcaca agcatgcttg ggaatgaaac	600
	ttccaactct ttgggatgca ggtgaaacag ttcctggttc agagaggatga agcggcctgc	660
	ctgaggcagc acagctcttc tttacagatg tgcttcccca cctctaccct gtctcacggc	720
25	ccccatgcc agcctgacgg ttgtgtctgc ctcaagtcag ctccattttt ccatcgggac	780
	catcaagagg gtgtttgtgt ctaaggctga ctgggtaact ttggatgagc ggtctctccg	840
	ctctgagcct gtttctcat ctgtcaaatg ggctctaacc cactctgac tcccagggcg	900
	gcagtaagtc ttcagcatca ggcatttttg ggtgactcag taaatggtag atcttgctac	960
	cagtggaaaca gccactaagg attctgcagt gagagcagag ggccagctaa gtgggtactct	1020
30	cccagagact gtctgactca cgccaccccc tccaccttgg acacaggacg ctgtggtttc	1080
	tgagccagggt acaatgactc ctttcggtaa gtgcagtggg agctgtacac tgcccaggca	1140
	aagcgtccgg gcagcgtagg cgggcgactc agatcccagc cagtggactt agcccctgtt	1200
	tgctcctccg ataactgggg tgaccttggg taatattcac cagcagcctc ccccggtgcc	1260
	cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc agcttcaggc	1320
35	accaccactg acctgggaca gtgaatcgta agtactagca gctacaatcc agctaccatt	1380
	ctgcttttat tttatggttg ggataaggct ggattattct gagtccaagc taggcccttt	1440
	tgctaatacat gttcatacct cttatcttcc tcccacagct cctgggcaac gtgctggtct	1500
	gtgtgctggc ccatcacttt ggcaaagaat tgcgatcgcc accatgcaga ttgagctgag	1560
	cacctgcttc ttctgtgcc tgctgaggtt ctgcttctct gccaccagga gatactacct	1620
40	gggggctgtg gagctgagct gggactacat gcagtctgac ctgggggagc tgctgtgga	1680
	tgccagggttc cccccagag tgcccaagag cttccccttc aacacctctg tgggtgtacaa	1740
	gaagaccctg tttgtggagt tcaactgacca cctgttcaac attgccaagc ccaggcccc	1800
	ctggatgggc ctgctgggcc ccaccatcca ggctgaggtg tatgacactg tgggtgatcac	1860
	cctgaagaac atggccagcc accctgtgag cctgcatgct gtgggggtga gctactggaa	1920
45	ggcctctgag ggggctgagt atgatgacca gaccagccag agggagaagg aggatgacaa	1980
	ggtgttccct gggggcagcc acacctatgt gtggcaggtg ctgaaggaga atggcccat	2040
	ggcctctgac cccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc catgtggacc tgggtgaagga	2100
	cctgaactct ggccctgattg gggccctgct ggtgtgcagg gagggcagcc tggccaagga	2160

	gaagacccag	accctgcaca	agttcatcct	gctgtttgct	gtgtttgatg	agggaagag	2220
	ctggcactct	gaaaccaaga	acagcctgat	gcaggacagg	gatgctgcct	ctgccagggc	2280
	ctggcccaag	atgcacactg	tgaatggcta	tgtgaacagg	agcctgcctg	gcctgattgg	2340
	ctgccacagg	aagtctgtgt	actggcatgt	gattggcatg	ggcaccaccc	ctgagggtgca	2400
5	cagcatcttc	ctggagggcc	acaccttcct	ggtcaggaac	cacaggcagg	ccagcctgga	2460
	gatcagcccc	atcaccttcc	tgactgcccc	gacctgctg	atggacctgg	gccagttcct	2520
	gctgttctgc	cacatcagca	gccaccagca	tgatggcatg	gaggcctatg	tgaagggtgga	2580
	cagctgccct	gaggagcccc	agctgaggat	gaagaacaat	gaggaggctg	aggactatga	2640
	tgatgacctg	actgactctg	agatggatgt	ggtgaggttt	gatgatgaca	acagccccag	2700
10	cttcatccag	atcaggtctg	tggccaagaa	gcacccaag	acctgggtgc	actacattgc	2760
	tgctgaggag	gaggactggg	actatgcccc	cctggtgctg	gcccctgatg	acaggagcta	2820
	caagagccag	tacctgaaca	atggcccca	gaggattggc	aggaagtaca	agaaggctcag	2880
	gttcatggcc	tacactgatg	aaaccttcaa	gaccaggag	gcatccagc	atgagtctgg	2940
	catcctgggc	cccctgctgt	atggggagg	gggggacacc	ctgctgatca	tcttcaagaa	3000
15	ccaggccagc	aggccctaca	acatctaccc	ccatggcatc	actgatgtga	ggccccgtga	3060
	cagcaggagg	ctgccaag	gggtgaagca	cctgaaggac	ttccccatcc	tgcctgggga	3120
	gatcttcaag	tacaagtgga	ctgtgactgt	ggaggatggc	cccaccaagt	ctgacccag	3180
	gtgcctgacc	agatactaca	gcagctttgt	gaacatggag	agggacctgg	cctctggcct	3240
	gattggcccc	ctgctgatct	gctacaagga	gtctgtggac	cagaggggca	accagatcat	3300
20	gtctgacaag	aggaatgtga	tctgttctc	tgtgtttgat	gagaacagga	gctggtacct	3360
	gactgagaac	atccagaggt	tctgcccac	ccctgctggg	gtgcagctgg	aggacctga	3420
	gttccaggcc	agcaacatca	tgcacagcat	caatggctat	gtgtttgaca	gcctgcagct	3480
	gtctgtgtgc	ctgcatgagg	tggcctactg	gtacatcctg	agcattgggg	cccagactga	3540
	cttctgtct	gtgttcttct	ctggctacac	cttcaagcac	aagatgggtg	atgaggacac	3600
25	cctgaccctg	ttcccccttct	ctggggagac	tgtgttcatg	agcatggaga	accctggcct	3660
	gtggattctg	ggctgccaca	actctgactt	caggaacagg	ggcatgactg	ccctgctgaa	3720
	agtctccagc	tgtgacaaga	acactgggga	ctactatgag	gacagctatg	aggacatctc	3780
	tgcctacctg	ctgagcaaga	acaatgccat	tgagcccagg	agcttcagcc	agaaccccc	3840
	agtgtgaag	aggcaccaga	gggagatcac	caggaccacc	ctgcagtctg	accaggagga	3900
30	gattgactat	gatgacacca	tctctgtgga	gatgaagaag	gaggactttg	acatctacga	3960
	cgaggacgag	aaccagagcc	ccaggagctt	ccagaagaag	accaggcact	acttcattgc	4020
	tgctgtggag	aggctgtggg	actatggcat	gagcagcagc	ccccatgtgc	tgaggaaacag	4080
	ggcccagctc	ggctctgtgc	cccagttcaa	gaagggtggt	ttccaggagt	tactgatgg	4140
	cagcttcacc	cagcccctgt	acagagggga	gctgaatgag	cacctggggc	tgtgtggccc	4200
35	ctacatcagg	gctgagggtg	aggacaacat	catggtgacc	ttcaggaacc	aggccagcag	4260
	gccctacagc	ttctacagca	gcctgatcag	ctatgaggag	gaccagaggc	agggggctga	4320
	gccaggaag	aactttgtga	agcccaatga	aaccaagacc	tacttctgga	aggtgcagca	4380
	ccacatggcc	cccaccaagg	atgagtttga	ctgcaaggcc	tgggcctact	tctctgatgt	4440
	ggacctggag	aaggatgtgc	actctggcct	gattggcccc	ctgctggtgt	gccacaccaa	4500
40	cacctgaac	cctgcccattg	gcaggcagg	gactgtgcag	gagtttgccc	tgttcttcac	4560
	catctttgat	gaaaccaaga	gctggtactt	cactgagaac	atggagagga	actgcagggc	4620
	cccctgcaac	atccagatgg	aggaccccac	cttcaaggag	aactacaggt	tccatgccat	4680
	caatggctac	atcatggaca	ccctgcctgg	cctggtgatg	gcccaggacc	agaggatcag	4740
	gtggtacctg	ctgagcatgg	gcagcaatga	gaacatccac	agcatccact	tctctggcca	4800
45	tgtgttccact	gtgaggaaga	aggaggagta	caagatggcc	ctgtacaacc	tgtaccctgg	4860
	ggtgtttgag	actgtggaga	tgtgtcccag	caaggctggc	atctggaggg	tggagtgcct	4920
	gattggggag	cacctgcattg	ctggcatgag	cacctgttc	ctggtgtaca	gcaacaagtg	4980
	ccagaccccc	ctgggcatgg	cctctggcca	catcagggac	ttccagatca	ctgcctctgg	5040

	ccagtatggc	cagtgggccc	ccaagctggc	caggctgcac	tactctggca	gcataaatgc	5100
	ctggagcacc	aaggagccct	tcagctggat	caaggtggac	ctgctggccc	ccatgatcat	5160
	ccatggcatc	aagaccagc	gggccaggca	gaagttcagc	agcctgtaca	tcagccagtt	5220
	catcatcatg	tacagcctgg	atggcaagaa	gtggcagacc	tacaggggca	acagcactgg	5280
5	caccctgatg	gtgttctttg	gcaatgtgga	cagctctggc	atcaagcaca	acatcttcaa	5340
	ccccccatc	attgccagat	acatcaggct	gcaccccacc	cactacagca	tcaggagcac	5400
	cctgaggatg	gagctgatgg	gctgtgacct	gaacagctgc	agcatgcccc	tgggcatgga	5460
	gagcaaggcc	atctctgatg	cccagatcac	tgccagcagc	tacttcacca	acatgtttgc	5520
	cacctggagc	cccagcaagg	ccaggctgca	cctgcagggc	aggagcaatg	cctggaggcc	5580
10	ccagggtcaac	aaccccaagg	agtggctgca	ggtggacttc	cagaagacca	tgaagggtgac	5640
	tgggggtgacc	acccaggggg	tgaagagcct	gctgaccagc	atgtatgtga	aggagtccct	5700
	gatcagcagc	agccaggatg	gccaccagtg	gaccctgttc	ttccagaatg	gcaagggtgaa	5760
	ggtgttccag	ggcaaccagg	acagcttcac	ccctgtgggtg	aacagcctgg	acccccccct	5820
	gctgaccaga	tacctgagga	ttcaccccca	gagctgggtg	caccagattg	ccctgaggat	5880
15	ggagggtgctg	ggctgtgagg	cccaggacct	gtactgacct	cgagctgtgc	cttctagtgtg	5940
	ccagccatct	gttgtttgcc	cctccccctg	gccttccttg	accctggaag	gtgccactcc	6000
	cactgtcctt	tcctaataaaa	atgaggaaaat	tgcatcgcat	tgtctgagta	ggtgtcattc	6060
	tattctgggg	ggtgggggtg	ggcaggacag	caagggggag	gattgggaag	acaatagcag	6120
	gcatgctggg	gatgcgggtg	gctctatgga	ccggtgcggc	cgcaggaacc	cctagtgatg	6180
20	gagttggcca	ctccctctct	gcgcgctcgc	tcgctcactg	aggccggggc	accaaaggtc	6240
	gcccagcgcc	cgggctttgc	ccgggcgggc	tcagtgcgag	agcgagcgcg	cagagagggg	6300
	gtggccaa						6308
	<210>	16					
	<211>	5635					
25	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	16					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctcgggcg	cctttgggtg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
30	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttaattttta	aaaagcagtc	180
	aaaagtccaa	gtggcccttg	gcagcattta	ctctctctgt	ttgctctggt	taataatctc	240
	aggagcacia	acattcctgg	aggcaggaga	agaaatcaac	atcctggact	tatcctctgg	300
	gcctgttaat	ttttaaaaag	cagtcaaaaag	tccaagtggc	ccttggcagc	atttactctc	360
	tctgtttgct	ctgggttaata	atctcaggag	cacaaacatt	cctggaggga	ggagaagaaa	420
35	tcaacatcct	ggacttatcc	tctgggccta	gtcgactgga	cacaggacgc	tgtggtttct	480
	gagccagggg	gcgactcaga	tcccagccag	tggacttagc	ccctgtttgc	tcctccgata	540
	actgggggtg	ccttgggtta	tattcaccag	cagcctcccc	cgttgcccct	ctggatccac	600
	tgcttaaata	cggacgagga	cagggccctg	tctcctcagc	ttcaggcacc	accactgacc	660
	tgggacagtg	aatcgtaagt	actagcagct	acaatccagc	taccattctg	cttttatttt	720
40	atgggttggg	taaggctgga	ttattctgag	tccaagctag	gcccttttgc	taatcatggt	780
	catacctctt	atcttcctcc	cacagctcct	gggcaacgtg	ctggtctgtg	tgctggccca	840
	tcactttggc	aaagaattgc	gatcgccacc	atgcagattg	agctgagcac	ctgcttcttc	900
	ctgtgcctgc	tgaggttctg	cttctctgcc	accaggagat	actacctggg	ggctgtggag	960
	ctgagctggg	actacatgca	gtctgacctg	ggggagctgc	ctgtggatgc	caggttcccc	1020
45	cccagagtgc	ccaagagctt	ccccttcaac	acctctgtgg	tgtacaagaa	gaccctgttt	1080
	gtggagttca	ctgaccacct	gttcaacatt	gccaagccca	ggccccctg	gatgggcctg	1140
	ctggggccca	ccatccaggc	tgagggtgat	gacactgtgg	tgatcaccct	gaagaacatg	1200
	gccagccacc	ctgtgagcct	gcatgctgtg	ggggtgagct	actggaaggc	ctctgagggg	1260

	gctgagtatg	atgaccagac	cagccagagg	gagaaggagg	atgacaaggt	gttccctggg	1320
	ggcagccaca	cctatgtgtg	gcaggtgctg	aaggagaatg	gccccatggc	ctctgacccc	1380
	ctgtgcctga	cctacagcta	cctgagccat	gtggacctgg	tgaaggacct	gaactctggc	1440
	ctgattgggg	ccctgctggt	gtgcagggag	ggcagcctgg	ccaaggagaa	gaccagacc	1500
5	ctgcacaagt	tcacctctgct	gtttgctgtg	tttgatgagg	gcaagagctg	gcactctgaa	1560
	accaagaaca	gcctgatgca	ggacagggat	gctgcctctg	ccagggcctg	gcccagatg	1620
	cacactgtga	atggctatgt	gaacaggagc	ctgcctggcc	tgattggctg	ccacaggaag	1680
	tctgtgtact	ggcatgtgat	tggcatgggc	accaccctg	aggtgcacag	catcttcctg	1740
	gagggccaca	ccttcctggt	caggaaccac	aggcaggcca	gcctggagat	cagccccatc	1800
10	accttcctga	ctgcccagac	cctgctgatg	gacctgggcc	agttcctgct	gttctgccac	1860
	atcagcagcc	accagcatga	tggcatggag	gcctatgtga	aggtggacag	ctgccctgag	1920
	gagccccagc	tgaggatgaa	gaacaatgag	gaggctgagg	actatgatga	tgacctgact	1980
	gactctgaga	tggatgtggt	gaggtttgat	gatgacaaca	gccccagctt	catccagatc	2040
	aggtctgtgg	ccaagaagca	ccccaagacc	tgggtgcact	acattgctgc	tgaggaggag	2100
15	gactgggact	atgccccct	ggtgctggcc	cctgatgaca	ggagctacaa	gagccagtac	2160
	ctgaacaatg	gccccagag	gattggcagg	aagtacaaga	aggtcagggt	catggcctac	2220
	actgatgaaa	ccttcaagac	cagggaggcc	atccagcatg	agtctggcat	cctgggcccc	2280
	ctgctgtatg	gggaggtggg	ggacaccctg	ctgatcatct	tcaagaacca	ggccagcagg	2340
	ccctacaaca	tctaccccc	tggcatcact	gatgtgaggc	ccctgtacag	caggaggctg	2400
20	cccaaggggg	tgaagcacct	gaaggacttc	ccatcctgct	ctggggagat	cttcaagtac	2460
	aagtggactg	tgactgtgga	ggatggcccc	accaagtctg	accccagggtg	cctgaccaga	2520
	tactacagca	gctttgtgaa	catggagagg	gacctggcct	ctggcctgat	tggccccctg	2580
	ctgatctgct	acaaggagtc	tgtggaccag	aggggcaacc	agatcatgtc	tgacaagagg	2640
	aatgtgatcc	tgttctctgt	gtttgatgag	aacaggagct	ggtacctgac	tgagaacatc	2700
25	cagaggttcc	tgcccaaccc	tgtctgggtg	cagctggagg	accctgagtt	ccaggccagc	2760
	aacatcatgc	acagcatcaa	tggctatgtg	tttgacagcc	tgcagctgtc	tgtgtgcctg	2820
	catgaggtgg	cctactggta	catcctgagc	attggggccc	agactgactt	cctgtctgtg	2880
	ttcttctctg	gctacacctt	caagcacaa	atggtgtatg	aggacaccct	gaccctgttc	2940
	cccttctctg	gggagactgt	gttcatgagc	atggagaacc	ctggcctgtg	gattctgggc	3000
30	tgccacaact	ctgacttcag	gaacaggggc	atgactgccc	tgctgaaagt	ctccagctgt	3060
	gacaagaaca	ctggggacta	ctatgaggac	agctatgagg	acatctctgc	ctacctgctg	3120
	agcaagaaca	atgccattga	gcccaggagc	ttcagccaga	acccccagt	gctgaagagg	3180
	caccagaggg	agatcaccag	gaccaccctg	cagtctgacc	aggaggagat	tgactatgat	3240
	gacaccatct	ctgtggagat	gaagaaggag	gactttgaca	tctacgacga	ggacgagaac	3300
35	cagagcccca	ggagcttcca	gaagaagacc	aggcactact	tcattgctgc	tgtggagagg	3360
	ctgtgggact	atggcatgag	cagcagcccc	catgtgctga	ggaacagggc	ccagtctggc	3420
	tctgtgcccc	agttcaagaa	ggtggtgttc	caggagttca	ctgatggcag	cttcacccag	3480
	ccctgtaca	gaggggagct	gaatgagcac	ctgggcctgc	tggggcccta	catcagggtc	3540
	gaggtggagg	acaacatcat	ggtgaccttc	aggaaccagg	ccagcaggcc	ctacagcttc	3600
40	tacagcagcc	tgatcagcta	tgaggaggac	cagaggcagg	gggctgagcc	caggaagaac	3660
	tttgtgaagc	ccaatgaaac	caagacctac	ttctggaagg	tgcagacca	catggcccc	3720
	accaaggatg	agtttgactg	caaggcctgg	gcctacttct	ctgatgtgga	cctggagaag	3780
	gatgtgcact	ctggcctgat	tggccccctg	ctggtgtgcc	acaccaacac	cctgaacctc	3840
	gcccattggc	ggcaggtgac	tgtgcaggag	tttgccctgt	tcttcacat	ctttgatgaa	3900
45	accaagagct	ggtacttcac	tgagaacatg	gagaggaact	gcagggcccc	ctgcaacatc	3960
	cagatggagg	acccacacct	caaggagaa	tacaggttcc	atgccatcaa	tggctacatc	4020
	atggacaccc	tgctggcct	ggtgatggcc	caggaccaga	ggatcagggtg	gtacctgctg	4080
	agcatgggca	gcaatgagaa	catccacagc	atccacttct	ctggccatgt	gttactgtg	4140

	aggaagaagg	aggagtacaa	gatggccctg	tacaacctgt	accctggggg	gtttgagact	4200
	gtggagatgc	tgcccagcaa	ggctggcatc	tggagggtgg	agtgcctgat	tggggagcac	4260
	ctgcatgctg	gcatgagcac	cctgttcctg	gtgtacagca	acaagtgcc	gacccccctg	4320
	ggcatggcct	ctggccacat	cagggacttc	cagatcactg	cctctggcca	gtatggccag	4380
5	tgggccccca	agctggccag	gctgcactac	tctggcagca	tcaatgcctg	gagcaccaag	4440
	gagcccttca	gctggatcaa	ggtggacctg	ctggccccca	tgatcatcca	tggtatcaag	4500
	accagggggg	ccaggcagaa	gttcagcagc	ctgtacatca	gccagttcat	catcatgtac	4560
	agcctggatg	gcaagaagtg	gcagacctac	aggggcaaca	gcactggcac	cctgatgggtg	4620
	ttctttggca	atgtggacag	ctctggcatc	aagcacaaca	tcttcaaccc	ccccatcatt	4680
10	gccagataca	tcaggctgca	ccccacccac	tacagcatca	ggagcaccc	gaggatggag	4740
	ctgatgggct	gtgacctgaa	cagctgcagc	atgcccctgg	gcatggagag	caaggccatc	4800
	tctgatgccc	agatcactgc	cagcagctac	ttcaccaaca	tgtttgccac	ctggagcccc	4860
	agcaaggcca	ggctgcacct	gcagggcagg	agcaatgcct	ggaggcccca	ggtcaacaac	4920
	cccaaggagt	ggctgcagg	ggacttccag	aagaccatga	aggtgactgg	ggtgaccacc	4980
15	caggggggtga	agagcctgct	gaccagcatg	tatgtgaagg	agttcctgat	cagcagcagc	5040
	caggatggcc	accagtggac	cctgttcttc	cagaatggca	aggtgaagg	gttccagggc	5100
	aaccaggaca	gcttcacccc	tgtggtgaac	agcctggacc	ccccctgct	gaccagatac	5160
	ctgaggattc	acccccagag	ctgggtgcac	cagattgccc	tgaggatgga	ggtgctgggc	5220
	tgtgaggccc	aggacctgta	ctgacctcga	gctgtgcctt	ctagttgcca	gccatctgtt	5280
20	gtttgcccct	cccccgcgcc	ttccttgacc	ctggaagggtg	ccactcccac	tgctcctttcc	5340
	taataaaatg	aggaaattgc	atcgcatgtg	ctgagtaggt	gtcattctat	tctgggggggt	5400
	gggggtggggc	aggacagcaa	gggggaggat	tgggaagaca	atagcaggca	tgctggggat	5460
	gcgggtgggct	ctatggaccg	gtgcggccgc	aggaacccct	agtgatggag	ttggccactc	5520
	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgggcgacc	aaaggtcgcc	cgacgcccgg	5580
25	gctttgcccg	ggcggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	gccaa	5635
	<210>	17					
	<211>	6962					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
30	<400>	17					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggca	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgta	ggctcagagg	cacacaggag	180
	tttctgggct	caccctgccc	ccttccaacc	cctcagttcc	catcctccag	cagctgtttg	240
35	tgtgctgcct	ctgaagtcca	cactgaacaa	acttcagcct	actcatgtcc	ctaaaatggg	300
	caaacattgc	aagcagcaaa	cagcaaacac	acagccctcc	ctgcctgctg	accttgagac	360
	tggggcagag	gtcagagacc	tctctggggc	catgccacct	ccaacatcca	ctcgaccctt	420
	tgggaatttcg	gtggagagga	gcagagggtg	tcctggcggtg	gtttaggtag	tgtgagaggg	480
	gtcgacaggc	tcagaggcac	acaggagttt	ctgggctcac	cctgccccct	tccaaccctt	540
40	cagttcccat	cctccagcag	ctgtttgtgt	gctgcctctg	aagtccacac	tgaacaaact	600
	tcagcctact	catgtcccta	aaatgggcaa	acattgcaag	cagcaaacag	caaacacaca	660
	gccctccctg	cctgctgacc	ttggagctgg	ggcagaggtc	agagacctct	ctggggccat	720
	gccacctcca	acatccactc	gaccccttgg	aatttcgggtg	gagaggagca	gaggttgtcc	780
	tggcgtgggtt	taggtagtgt	gagaggggtc	gacgttaatt	tttaaaaagc	agtcaaaagt	840
45	ccaagtggcc	cttggcagca	tttactctct	ctgtttgctc	tggttaataa	tctcaggagc	900
	acaacatttc	ctggaggcag	gagaagaaat	caacatcctg	gacttatcct	ctgggcctgt	960
	taatttttaa	aaagcagtca	aaagtccaag	tggcccttgg	cagcatttac	tctctctgtt	1020
	tgctctgggtt	aataatctca	ggagcacaaa	cattcctgga	ggcaggagaa	gaaatcaaca	1080

	tccctggactt	atccctctggg	cctaggcctg	aggctggtca	aaattgaacc	tcctcctgct	1140
	ctgagcagcc	tggggggcag	actaagcaga	gggctgtgca	gaccacata	aagagcctac	1200
	tgtgtgccag	gcacttcacc	cgaggcactt	cacaagcatg	cttgggaatg	aaacttccaa	1260
	ctctttggga	tgcaggtgaa	acagttcctg	gttcagagag	gtgaagcggc	ctgcctgagg	1320
5	cagcacagct	cttctttaca	gatgtgcttc	cccacctcta	ccctgtctca	cggcccccca	1380
	tgccagcctg	acggtttgtgt	ctgcctcagt	catgctccat	ttttccatcg	ggaccatcaa	1440
	gaggggtgtt	gtgtctaagg	ctgactgggt	aactttggat	gagcggctc	tccgctctga	1500
	gcctgtttcc	tcatctgtca	aatgggctct	aaccactct	gatctcccag	ggcggcagta	1560
	agtcttcagc	atcaggcatt	ttggggtgac	tcagtaaagt	gtagatcttg	ctaccagtgg	1620
10	aacagccact	aaggattctg	cagtgcagagc	agagggccag	ctaagtggta	ctctcccaga	1680
	gactgtctga	ctcacgccac	cccctccacc	ttggacacag	gacgctgtgg	tttctgagcc	1740
	aggtacaatg	actcctttcg	gtaagtgcag	tgggaagctgt	acactgcccc	ggcaaagcgt	1800
	ccgggcagcg	taggcggggcg	actcagatcc	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgctcc	1860
	tccgataact	ggggtgacct	tggttaatat	tcaccagcag	cctccccctg	tgccccctctg	1920
15	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	1980
	actgacctgg	gacagtgaat	cgtaagtact	agcagctaca	atccagctac	cattctgctt	2040
	ttattttatg	gttgggataa	ggctggatta	ttctgagtcc	aagctaggcc	cttttgctaa	2100
	tcatgttcat	acctcttata	ttcctccac	agctcctggg	caacgtgctg	gtctgtgtgc	2160
	tggcccatca	ctttggcaaa	gaattgcatg	cgccaccatg	cagattgagc	tgagcacctg	2220
20	cttcttcctg	tgcctgctga	ggttctgctt	ctctgccacc	aggagatact	acctgggggc	2280
	tgtggagctg	agctgggact	acatgcagtc	tgacctgggg	gagctgcctg	tggatgccag	2340
	gttccccccc	agagtgccca	agagcttccc	cttcaacacc	tctgtggtgt	acaagaagac	2400
	cctgttttgt	gagttcactg	accacctgtt	caacattgcc	aagcccaggc	ccccctggat	2460
	gggcctgctg	ggccccacca	tccaggctga	ggtgtatgac	actgtggtga	tcaccctgaa	2520
25	gaacatggcc	agccaccctg	tgagcctgca	tgctgtgggg	gtgagctact	ggaaggcctc	2580
	tgagggggct	gagtatgatg	accagaccag	ccagaggagg	aaggaggatg	acaagggtgt	2640
	ccctgggggc	agccacacct	atgtgtggca	ggtgctgaag	gagaatggcc	ccatggcctc	2700
	tgacccccctg	tgcctgacct	acagctacct	gagccatgtg	gacctggtga	aggacctgaa	2760
	ctctggcctg	attggggccc	tgtcgggtgtg	caggaggagg	agcctggcca	aggagaagac	2820
30	ccagaccctg	cacaagttca	tcctgctgtt	tgctgtgttt	gatgagggca	agagctggca	2880
	ctctgaaacc	aagaacagcc	tgatgcagga	cagggatgct	gcctctgcca	gggcctggcc	2940
	caagatgcac	actgtgaatg	gctatgtgaa	caggagcctg	cctggcctga	ttggctgcca	3000
	caggaagtct	gtgtactggc	atgtgattgg	catgggcacc	accctgagg	tgacacagcat	3060
	cttcttgagg	ggccacacct	tcctgggtcag	gaaccacagg	caggccagcc	tggagatcag	3120
35	ccccatcacc	ttcctgactg	cccagaccct	gctgatggac	ctggggccagt	tcctgctgtt	3180
	ctgccacatc	agcagccacc	agcatgatgg	catggaggcc	tatgtgaagg	tggacagctg	3240
	ccctgaggag	ccccagctga	ggatgaagaa	caatgaggag	gctgaggact	atgatgatga	3300
	cctgactgac	tctgagatgg	atgtggtgag	gtttgatgat	gacaacagcc	ccagcttcat	3360
	ccagatcagg	tctgtggcca	agaagcacc	caagacctgg	gtgcactaca	ttgctgctga	3420
40	ggaggaggac	tgggactatg	ccccctgggt	gctggcccct	gatgacagga	gctacaagag	3480
	ccagtacctg	aacaatggcc	cccagaggat	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
45	gaggctgccc	aaggggggtga	agcacctgaa	ggacttcccc	atcctgcctg	gggagatctt	3780
	caagtacaag	tggactgtga	ctgtggaggga	tggccccacc	aagtctgacc	ccagggtgcct	3840
	gaccagatac	tacagcagct	ttgtgaacat	ggagaggggac	ctggcctctg	gcctgattgg	3900
	ccccctgctg	atctgctaca	aggagtctgt	ggaccagagg	ggcaaccaga	tcatgtctga	3960

	caagaggaat	gtgatcctgt	tctctgtgtt	tgatgagaac	aggagctggt	acctgactga	4020
	gaacatccag	aggttcctgc	ccaaccctgc	tggggtgcag	ctggaggacc	ctgagttcca	4080
	ggccagcaac	atcatgcaca	gcatcaatgg	ctatgtgttt	gacagcctgc	agctgtctgt	4140
	gtgcctgcat	gaggtggcct	actggtacat	cctgagcatt	ggggcccaga	ctgacttcct	4200
5	gtctgtgttc	ttctctggct	acaccttcaa	gcacaagatg	gtgtatgagg	acaccctgac	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	ccccagtgt	4500
10	gaagaggcac	cagagggaga	tcaccaggac	caccctgcag	tctgaccagg	aggagattga	4560
	ctatgatgac	accatctctg	tggagatgaa	gaaggaggac	tttgacatct	acgacgagga	4620
	cgagaaccag	agccccagga	gcttccagaa	gaagaccagg	cactacttca	ttgctgctgt	4680
	ggagaggctg	tgggactatg	gcatgagcag	cagcccccat	gtgctgagga	acagggccca	4740
	gtctggctct	gtgccccagt	tcaagaaggt	ggtgttccag	gagttcactg	atggcagctt	4800
15	caccagccc	ctgtacagag	gggagctgaa	tgagcacctg	ggcctgctgg	gcccctacat	4860
	cagggctgag	gtggaggaca	acatcatggt	gaccttcagg	aaccaggcca	gcaggcccta	4920
	cagcttctac	agcagcctga	tcagctatga	ggaggaccag	aggcaggggg	ctgagcccag	4980
	gaagaacttt	gtgaagccca	atgaaaccaa	gacctacttc	tggaaggtgc	agcaccacat	5040
	ggccccccacc	aaggatgagt	ttgactgcaa	ggcctggggc	tacttctctg	atgtggacct	5100
20	ggagaaggat	gtgcactctg	gcctgattgg	ccccctgctg	gtgtgccaca	ccaacaccct	5160
	gaaccctgcc	catggcaggc	aggtgactgt	gcaggagttt	gccctgttct	tcaccatctt	5220
	tgatgaaacc	aagagctggt	acttcactga	gaacatggag	aggaactgca	gggccccctg	5280
	caacatccag	atggaggacc	ccaccttcaa	ggagaactac	aggttccatg	ccatcaatgg	5340
	ctacatcatg	gacaccctgc	ctggcctggt	gatggcccag	gaccagagga	tcaggtggta	5400
25	cctgctgagc	atgggcagca	atgagaacat	ccacagcatc	cacttctctg	gccatgtgtt	5460
	cactgtgagg	aagaaggagg	agtacaagat	ggcctgttac	aacctgtacc	ctgggggtgtt	5520
	tgagactgtg	gagatgctgc	ccagcaaggc	tggcatctgg	agggtggagt	gcctgattgg	5580
	ggagcacctg	catgctggca	tgagcacctt	gttcctgggt	tacagcaaca	agtgccagac	5640
	ccccctgggc	atggcctctg	gccacatcag	ggacttccag	atcactgcct	ctggccagta	5700
30	tggccagtgg	gcccccaagc	tggccaggct	gcactactct	ggcagcatca	atgcctggag	5760
	caccaaggag	cccttcagct	ggatcaagggt	ggacctgctg	gcccccatga	tcattccatgg	5820
	catcaagacc	cagggggcca	ggcagaagtt	cagcagcctg	tacatcagcc	agttcatcat	5880
	catgtacagc	ctggatggca	agaagtggca	gacctacagg	ggcaacagca	ctggcaccct	5940
	gatggtgttc	tttggaatg	tggacagctc	tggcatcaag	cacaacatct	tcaaccccc	6000
35	catcattgcc	agatacatca	ggctgcaccc	caccacttac	agcatcagga	gcaccctgag	6060
	gatggagctg	atgggctgtg	acctgaacag	ctgcagcatg	cccctgggca	tggagagcaa	6120
	ggccatctct	gatgcccaga	tcactgccag	cagctacttc	accaacatgt	ttgccacctg	6180
	gagccccagc	aaggccaggc	tgcacctgca	gggcaggagc	aatgcctgga	ggccccaggt	6240
	caacaacccc	aaggagtggc	tgcagggtgga	cttccagaag	accatgaagg	tgactgggggt	6300
40	gaccacccag	ggggtgaaga	gcctgctgac	cagcatgtat	gtgaaggagt	tcctgatcag	6360
	cagcagccag	gatggccacc	agtggaccct	gttcttccag	aatggcaagg	tgaagggtgtt	6420
	ccagggcaac	caggacagct	tcaccctgt	ggtgaacagc	ctggaccccc	ccctgctgac	6480
	cagatacctg	aggattcacc	cccagagctg	ggtgcaccag	attgccctga	ggatggagggt	6540
	gctgggctgt	gaggcccagg	acctgtactg	acctcgagct	gtgccttcta	gttgccagcc	6600
45	atctgttggt	tgccccctcc	ccgtgccttc	cttgaccctg	gaagggtgcca	ctcccactgt	6660
	cctttcctaa	taaaatgagg	aaattgcata	gcattgtctg	agtaggtgtc	attctattct	6720
	gggggggtggg	gtggggcagg	acagcaaggg	ggaggattgg	gaagacaata	gcaggcatgc	6780
	tggggatgcg	gtgggctcta	tggaccgggtg	cggccgcagg	aaccctagt	gatggagttg	6840

	gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaa ggtcgcccga	6900
	cgcccgggct ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc	6960
	aa	6962
	<210> 18	
5	<211> 6289	
	<212> ДНК	
	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
	<400> 18	
10	ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg cgcggggggc aaagcccggg	60
	cgtcggggcg cctttgggtc cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagt	120
	gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgta ggctcagagg cacacaggag	180
	tttctgggct caccctgccc ccttccaacc cctcagttcc catcctccag cagctgtttg	240
	tgtgctgcct ctgaagtcca cactgaacaa acttcagcct actcatgtcc ctaaaatggg	300
	caaacattgc aagcagcaaa cagcaaacac acagccctcc ctgcctgtcg accttggagc	360
15	tggggcgagag gtcagagacc tctctggggc catgccacct ccaacatcca ctcgaccctt	420
	tgggaatttcg gtggagagga gcagagggtg tcctggcgtg gtttaggtag tgtgagaggg	480
	gtcgacaggc tcagaggcac acaggagttt ctgggctcac cctgccccct tccaaccctt	540
	cagttcccat cctccagcag ctgtttgtgt gctgcctctg aagtccacac tgaacaaact	600
	tcagcctact catgtcccta aaatgggcaa acattgcaag cagcaaacag caaacacaca	660
20	gccctccctg cctgctgacc ttggagctgg ggcagaggtc agagacctct ctggggccat	720
	gccacctcca acatccactc gacccttgg aatttcggtg gagaggagca gaggttgtcc	780
	tggcgtgggt taggtagtgt gagaggggtc gacgttaatt ttaaaaaagc agtcaaaagt	840
	ccaagtggcc cttggcagca tttactctct ctgtttgtct tggttaataa tctcaggagc	900
	acaacatttc ctggaggcag gagaagaaat caacatcctg gacttatcct ctgggcctgt	960
25	taatttttaa aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt	1020
	tgtctctgggt aataatctca ggagcacaaa cattcctgga ggcaggagaa gaaatcaaca	1080
	tcctggactt atcctctggg cctagtcgac tggacacagg acgctgtggt ttctgagcca	1140
	gggggcgact cagatcccag ccagtggact tagccctgt ttgctcctcc gataactggg	1200
	gtgaccttgg ttaatatcca ccagcagcct ccccggttgc ccctctggat ccactgctta	1260
30	aatacggacg aggacagggc cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac	1320
	agtgaatcgt aagtactagc agctacaatc cagctaccat tctgctttta ttttatgggt	1380
	gggataaggc tggattattc tgagtccaag ctaggccctt ttgctaataa tggtcatacc	1440
	tcttatcttc ctcccacagc tcctgggcaa cgtgctggtc tgtgtgctgg cccatcactt	1500
	tggcaagaa ttgcgatcgc caccatgcag attgagctga gcacctgctt ctctctgtgc	1560
35	ctgctgaggt tctgcttctc tgccaccagg agatactacc tgggggctgt ggagctgagc	1620
	tgggactaca tgcagtctga cctgggggag ctgcctgtgg atgccagggt cccccccaga	1680
	gtgcccaaga gcttcccctt caacacctct gtggtgtaca agaagaccct gtttgtggag	1740
	ttcactgacc acctgttcaa cattgccaag ccaggcccc cctggatggg cctgctgggc	1800
	cccaccatcc aggtctgaggt gtatgacact gtggtgatca ccctgaagaa catggccagc	1860
40	caccctgtga gcctgcatgc tgtgggggtg agctactgga aggcctctga gggggctgag	1920
	tatgatgacc agaccagcca gagggagaa gaggatgaca aggtgttccc tgggggcagc	1980
	cacacctatg tgtggcaggt gctgaaggag aatggcccca tggcctctga cccctgtgc	2040
	ctgacctaca gctacctgag ccatgtggac ctggtgaagg acctgaactc tggcctgatt	2100
	ggggccctgc tgggtgtgcag ggagggcagc ctggccaagg agaagacca gacctgcac	2160
45	aagttcatcc tgctgtttgc tgtgtttgat gagggcaaga gctggcactc tgaaaccaag	2220
	aacagcctga tgcaggacag ggatgctgcc tctgccaggg cctggcccaa gatgcacact	2280
	gtgaatggct atgtgaacag gagcctgcct ggcctgattg gctgccacag gaagtctgtg	2340
	tactggcatg tgattggcat gggcaccacc cctgaggtgc acagcatctt cctggagggc	2400

	cacaccttcc	tggtcaggaa	ccacaggcag	gccagcctgg	agatcagccc	catcaccttc	2460
	ctgactgccc	agaccctgct	gatggacctg	ggccagtctc	tgctgttctg	ccacatcagc	2520
	agccaccagc	atgatggcat	ggaggcctat	gtgaagggtg	acagctgccc	tgaggagccc	2580
	cagctgagga	tgaagaacaa	tgaggaggct	gaggactatg	atgatgacct	gactgactct	2640
5	gagatggatg	tggtgaggtt	tgatgatgac	aacagcccca	gcttcatcca	gatcagggtc	2700
	gtggccaaga	agcaccacca	gacctgggtg	cactacattg	ctgctgagga	ggaggactgg	2760
	gactatgccc	ccctgggtgct	ggcccctgat	gacaggagct	acaagagcca	gtacctgaac	2820
	aatggccccc	agaggatttg	cagggaagtac	aagaagggtca	ggttcatggc	ctacactgat	2880
	gaaaccttca	agaccaggga	ggccatccag	catgagtctg	gcatcctggg	ccccctgctg	2940
10	tatggggagg	tgggggacac	cctgctgatc	atcttcaaga	accaggccag	caggccctac	3000
	aacatctacc	cccatggcat	cactgatgtg	aggcccctgt	acagcaggag	gctgcccacg	3060
	ggggtgaagc	acctgaagga	cttccccatc	ctgcctgggg	agatcttcaa	gtacaagtgg	3120
	actgtgactg	tggaggatgg	ccccaccaag	tctgacccca	ggtgcctgac	cagatactac	3180
	agcagctttg	tgaacatgga	gagggacctg	gcctctggcc	tgattggccc	cctgctgatc	3240
15	tgctacaagg	agtctgtgga	ccagaggggc	aaccagatca	tgtctgacaa	gaggaatgtg	3300
	atcctgttct	ctgtgtttga	tgagaacagg	agctggtacc	tgactgagaa	catccagagg	3360
	ttcctgcccc	accctgctgg	ggtgcagctg	gaggaccctg	agttccaggc	cagcaacatc	3420
	atgcacagca	tcaatggcta	tgtgtttgac	agcctgcagc	tgtctgtgtg	cctgcatgag	3480
	gtggcctact	ggtacatcct	gagcattggg	gccagactg	acttctgtc	tgtgttcttc	3540
20	tctggctaca	ccttcaagca	caagatggtg	tatgaggaca	ccctgaccct	gttccccctc	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	cagtgcctga	gaggcaccag	3840
25	agggagatca	ccaggaccac	cctgcagtct	gaccaggagg	agattgacta	tgatgacacc	3900
	atctctgtgg	agatgaagaa	ggaggacttt	gacatctacg	acgaggacga	gaaccagagc	3960
	cccaggagct	tccagaagaa	gaccaggcac	tacttcattg	ctgctgtgga	gaggctgtgg	4020
	gactatggca	tgagcagcag	cccccatgtg	ctgaggaaca	gggcccagtc	tggtctctgtg	4080
	ccccagttca	agaagggtgg	gttccaggag	ttcactgatg	gcagcttcac	ccagcccctg	4140
30	tacagagggg	agctgaatga	gcacctgggc	ctgctggggc	cctacatcag	ggctgaggtg	4200
	gaggacaaca	tcatggtgac	cttcaggaac	caggccagca	ggccctacag	cttctacagc	4260
	agcctgatca	gctatgagga	ggaccagagg	cagggggctg	agcccaggaa	gaactttgtg	4320
	aagcccaatg	aaaccaagac	ctacttctgg	aagggtgcagc	accacatggc	ccccaccaag	4380
	gatgagtttg	actgcaaggc	ctgggcctac	ttctctgatg	tggacctgga	gaaggatgtg	4440
35	cactctggcc	tgattggccc	cctgctgggtg	tgccacacca	acaccctgaa	ccctgcccct	4500
	ggcaggcagg	tgactgtgca	ggagtttgcc	ctgttcttca	ccatctttga	tgaaaccaag	4560
	agctgggtact	tcactgagaa	catggagagg	aactgcaggg	ccccctgcaa	catccagatg	4620
	gaggacccca	ccttcaagga	gaactacagg	ttccatgcca	tcaatggcta	catcatggac	4680
	accctgcctg	gcctgggtgat	ggcccaggac	cagaggatca	ggtgggtacct	gctgagcatg	4740
40	ggcagcaatg	agaacatcca	cagcatccac	ttctctggcc	atgtgttcac	tgtgaggaag	4800
	aaggaggagt	acaagatggc	cctgtacaac	ctgtaccttg	gggtgtttga	gactgtggag	4860
	atgctgcccc	gcaaggctgg	catctggagg	gtggagtggc	tgattgggga	gcacctgcat	4920
	gctggcatga	gcaccctgtt	cctgggtgtac	agcaacaagt	gccagacccc	cctgggcatg	4980
	gcctctggcc	acatcaggga	cttccagatc	actgcctctg	gccagtatgg	ccagtgggcc	5040
45	cccaagctgg	ccaggctgca	ctactctggc	agcatcaatg	cctggagcac	caaggagccc	5100
	ttcagctgga	tcaagggtgga	cctgctggcc	cccatgatca	tccatggcat	caagaccag	5160
	ggggccaggc	agaagttcag	cagcctgtac	atcagccagt	tcatcatcat	gtacagcctg	5220
	gatggcaaga	agtggcagac	ctacaggggc	aacagcactg	gcaccctgat	ggtgttcttt	5280

	ggcaatgtgg	acagctctgg	catcaagcac	aacatcttca	acccccccat	cattgccaga	5340
	tacatcaggc	tgcaccccac	ccactacagc	atcaggagca	ccctgaggat	ggagctgatg	5400
	ggctgtgacc	tgaacagctg	cagcatgccc	ctgggcatgg	agagcaaggc	catctctgat	5460
	gcccagatca	ctgccagcag	ctacttcacc	aacatgtttg	ccacctggag	ccccagcaag	5520
5	gccaggctgc	acctgcaggg	caggagcaat	gcctggaggc	cccagggtcaa	caacccccaa	5580
	gagtggctgc	aggtggactt	ccagaagacc	atgaagggtga	ctgggggtgac	caccagggg	5640
	gtgaagagcc	tgctgaccag	catgtatgtg	aaggagttcc	tgatcagcag	cagccaggat	5700
	ggccaccagt	ggaccctgtt	cttcacagaat	ggcaagggtga	aggtgttcca	gggcaaccag	5760
	gacagcttca	cccctgtggt	gaacagcctg	gacccccccc	tgctgaccag	atacctgagg	5820
10	attcaccccc	agagctgggt	gcaccagatt	gccctgagga	tggagggtgct	gggctgtgag	5880
	gcccaggacc	tgtactgacc	tcgagctgtg	ccttctagtt	gccagccatc	tgttgtttgc	5940
	ccctcccccg	tgcccttcctt	gaccctggaa	ggtgccactc	ccactgtcct	ttcctaataa	6000
	aatgaggaaa	ttgcatcgca	ttgtctgagt	aggtgtcatt	ctattctggg	gggtgggggtg	6060
	gggcaggaca	gcaaggggga	ggattgggaa	gacaatagca	ggcatgctgg	ggatgcgggtg	6120
15	ggctctatgg	accgggtgcg	ccgcaggaac	ccctagtgtg	ggagttggcc	actccctctc	6180
	tgcgcgctcg	ctcgctcact	gaggccgggc	gaccaaaggt	cggccgacgc	ccgggctttg	6240
	cccgggcggc	ctcagtgagc	gagcgagcgc	gcagagaggg	agtggccaa		6289
	<210>	19					
	<211>	5430					
20	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	19					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgccccggg	aaagccccgg	60
	cgctcgggcg	cctttgggtcg	cccgccctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
25	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgacgt	ggacttagcc	180
	cctgtttgct	cctccgataa	ctgggggtgac	ccttggttaat	attcaccagc	agcctccccg	240
	tggacttagc	ccctgtttgc	tcctccgata	actgggggtga	ccttggttaa	tattcaccag	300
	cagcctcccc	acgcgaaacg	tcgactggac	acaggacgct	gtggtttctg	agccaggggg	360
	cgactcagat	cccagccagt	ggacttagcc	cctgtttgct	cctccgataa	ctgggggtgac	420
30	ccttggttaat	attcaccagc	agcctcccc	gttgccccctc	tggatccact	gcttaaatac	480
	ggacgaggac	agggccctgt	ctcctcagct	tcaggcacca	ccactgacct	gggacagtga	540
	atcgtaagta	ctagcagcta	caatccagct	accattctgc	ttttatttta	tggttgggat	600
	aaggctggat	tattctgagt	ccaagctagg	cccttttgct	aatcatgttc	atacctctta	660
	tcttcctccc	acagctcctg	ggcaacgtgc	tggctctgtg	gctggcccat	cactttggca	720
35	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	tggagtccac	960
	tgaccacctg	ttcaacattg	ccaagcccag	gccccctgg	atgggcctgc	tgggccccac	1020
40	catccaggct	gaggtgtatg	acactgtggt	gatcacctg	aagaacatgg	ccagccaccc	1080
	tgtgagcctg	catgctgtgg	gggtgagcta	ctggaaggcc	tctgaggggg	ctgagtatga	1140
	tgaccagacc	agccagaggg	agaaggagga	tgacaagggt	ttccctgggg	gcagccacac	1200
	ctatgtgtgg	caggtgctga	aggagaatgg	ccccatggcc	tctgaccccc	tgtgcctgac	1260
	ctacagctac	ctgagccatg	tggacctggt	gaaggacctg	aactctggcc	tgattggggc	1320
45	cctgctgggtg	tgcagggagg	gcagcctggc	caaggagaag	acccagaccc	tgacacaagt	1380
	catcctgctg	tttgctgtgt	ttgatgaggg	caagagctgg	cactctgaaa	ccaagaacag	1440
	cctgatgcag	gacaggggatg	ctgcctctgc	cagggcctgg	cccaagatgc	acactgtgaa	1500
	tggctatgtg	aacaggagcc	tgccctggcct	gattggctgc	cacaggaagt	ctgtgtactg	1560

	gcatgtgatt	ggcatgggca	ccacccctga	ggtgcacagc	atcttcctgg	agggccacac	1620
	cttcctgggtc	aggaaccaca	ggcaggccag	cctggagatc	agcccatca	ccttcctgac	1680
	tgcccagacc	ctgctgatgg	acctgggcca	gttcctgctg	ttctgccaca	tcagcagcca	1740
	ccagcatgat	ggcatggagg	cctatgtgaa	ggtggacagc	tgccctgagg	agccccagct	1800
5	gaggatgaag	aacaatgagg	aggctgagga	ctatgatgat	gacctgactg	actctgagat	1860
	ggatgtgggtg	aggtttgatg	atgacaacag	ccccagcttc	atccagatca	ggtctgtggc	1920
	caagaagcac	ccaagacct	gggtgcacta	cattgctgct	gaggaggagg	actgggacta	1980
	tgccccctg	gtgctggccc	ctgatgacag	gagctacaag	agccagtacc	tgaacaatgg	2040
	ccccagagg	attggcagga	agtacaagaa	ggtcaggttc	atggcctaca	ctgatgaaac	2100
10	cttcaagacc	agggaggcca	tccagcatga	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	2160
	ggaggtgggg	gacaccctgc	tgatcatctt	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	2220
	ctacccccat	ggcatcactg	atgtgaggcc	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaagggggt	2280
	gaagcacctg	aaggacttcc	ccatcctgcc	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	2340
	gactgtggag	gatggcccca	ccaagtctga	ccccagggtc	ctgaccagat	actacagcag	2400
15	ctttgtgaac	atggagaggg	acctggcctc	tggcctgatt	ggccccctgc	tgatctgcta	2460
	caaggagtct	gtggaccaga	ggggcaacca	gatcatgtct	gacaagagga	atgtgatcct	2520
	gttctctgtg	tttgatgaga	acaggagctg	gtacctgact	gagaacatcc	agaggttcct	2580
	gccaaccct	gctgggggtgc	agctggagga	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	2640
	cagcatcaat	ggctatgtgt	ttgacagcct	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgaggtggc	2700
20	ctactggtac	atcctgagca	ttggggccca	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	2760
	ctacaccttc	aagcacaaga	tggtgtatga	ggacaccctg	accctgttcc	ccttctctgg	2820
	ggagactgtg	ttcatgagca	tggagaacct	tggcctgtgg	attctgggct	gccacaactc	2880
	tgacttcagg	aacaggggca	tgactgccct	gctgaaagtc	tccagctgtg	acaagaacac	2940
	tggggactac	tatgaggaga	gctatgagga	catctctgcc	tacctgctga	gcaagaacaa	3000
25	tgccattgag	cccaggagct	tcagccagaa	ccccccagtg	ctgaagaggc	accagaggga	3060
	gatcaccagg	accaccctgc	agtctgacca	ggaggagatt	gactatgatg	acaccatctc	3120
	tgtggagatg	aagaaggagg	actttgacat	ctacgacgag	gacgagaacc	agagccccag	3180
	gagcttccag	aagaagacca	ggcactactt	cattgctgct	gtggagaggc	tgtgggacta	3240
	tggcatgagc	agcagcccc	atgtgctgag	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	3300
30	gttcaagaag	gtggtgttcc	aggagttcac	tgatggcagc	ttcaccagc	ccctgtacag	3360
	aggggagctg	aatgagcacc	tgggcctgct	gggcccctac	atcagggtctg	aggtggagga	3420
	caacatcatg	gtgaccttca	ggaaccaggc	cagcaggccc	tacagcttct	acagcagcct	3480
	gatcagctat	gaggaggacc	agaggcaggg	ggctgagccc	aggaagaact	ttgtgaagcc	3540
	caatgaaacc	aagacctact	tctggaaggt	gcagcaccac	atggccccca	ccaaggatga	3600
35	gtttgactgc	aaggcctggg	cctacttctc	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	3660
	tggcctgatt	ggccccctgc	tggtgtgcca	caccaacacc	ctgaaccctg	cccatggcag	3720
	gcaggtgact	gtgcaggagt	ttgccctggt	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	3780
	gtacttcact	gagaacatgg	agaggaaactg	cagggcccc	tgcaacatcc	agatggagga	3840
	ccccaccttc	aaggagaact	acagggttcca	tgccatcaat	ggctacatca	tggacacct	3900
40	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	ctgttcctgg	tgtacagcaa	caagtgccag	acccccctgg	gcatggcctc	4200
45	tggccacatc	agggacttcc	agatcactgc	ctctggccag	tatggccagt	gggcccccaa	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	ctgatgggtgt	tcttttggcaa	4500
	tgtggacagc	tctggcatca	agcacaacat	cttcaacccc	cccatcattg	ccagatacat	4560
	caggctgcac	cccaccact	acagcatcag	gagcaccctg	aggatggagc	tgatgggctg	4620
	tgacctgaac	agctgcagca	tgcccctggg	catggagagc	aaggccatct	ctgatgcccc	4680
5	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	ttccaggggca	accaggacag	4980
10	cttcacccct	gtggtgaaca	gcctggaccc	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	5040
	ccccagagc	tgggtgcacc	agattgccct	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	5100
	ggacctgtac	tgacctcgag	gcactgtcct	ttcctaataa	aatgaggaaa	ttgcatcgca	5160
	ttgtctgagt	aggtgtcatt	ctattctggg	gggtgggggtg	gggcaggaca	gcaaggggga	5220
	ggattgggaa	gacaatagca	ggcatgctgg	ggatgcggtg	ggctctatgg	gcacgtggcg	5280
15	gccgcaggaa	cccctagtga	tggagttggc	cactccctct	ctgcgcgctc	gctcgctcac	5340
	tgaggccggg	cgaccaaagg	tcgcccagc	cccgggcttt	gcccggggcg	cctcagttag	5400
	cgagcgagcg	cgagagaggg	gagtggccaa				5430
	<210>	20					
	<211>	5779					
20	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	20					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgccccggg	aaagccccgg	60
	cgtcggggcg	ccttttggtcg	cccgccctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
25	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgacgt	ggacttagcc	180
	cctgttttgct	cctccgataa	ctgggggtgac	cttggttaat	attcaccagc	agcctccccg	240
	tggacttagc	ccctgtttgc	tcctccgata	actgggggtga	ccttggttaa	tattcaccag	300
	cagcctcccc	acgcgaaacg	tcgactggac	acaggacgct	gtggtttctg	agccaggggg	360
	cgactcagat	cccagccagt	ggacttagcc	cctgtttgct	cctccgataa	ctgggggtgac	420
30	cttggttaat	attcaccagc	agcctcccc	gttgccccct	tggatccact	gcttaaatac	480
	ggacgaggac	agggccctgt	ctcctcagct	tcaggcacca	ccactgacct	gggacagtga	540
	atcgtaagta	ctagcagcta	caatccagct	accattctgc	ttttatttta	tggttgggat	600
	aaggctggat	tattctgagt	ccaagctagg	cccttttgct	aatcatgttc	atacctctta	660
	tcttcctccc	acagctcctg	ggcaacgtgc	tggctctgtg	gctggcccat	cactttggca	720
35	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	tggagttcac	960
	tgaccacctg	ttcaacattg	ccaagcccag	gccccctgg	atgggcctgc	tgggccccac	1020
40	catccaggct	gaggtgtatg	acactgtggt	gatcacctg	aagaacatgg	ccagccaccc	1080
	tgtgagcctg	catgctgtgg	gggtgagcta	ctggaaggcc	tctgaggggg	ctgagtatga	1140
	tgaccagacc	agccagaggg	agaaggagga	tgacaagggtg	ttccctgggg	gcagccacac	1200
	ctatgtgtgg	cagggtgctga	aggagaatgg	ccccatggcc	tctgaccccc	tgtgcctgac	1260
	ctacagctac	ctgagccatg	tggacctggt	gaaggacctg	aactctggcc	tgattggggc	1320
45	cctgctgggtg	tgcagggagg	gcagcctggc	caaggagaag	acccagaccc	tgacaagttt	1380
	catcctgctg	tttgctgtgt	ttgatgaggg	caagagctgg	cactctgaaa	ccaagaacag	1440
	cctgatgcag	gacagggatg	ctgcctctgc	cagggcctgg	cccaagatgc	acactgtgaa	1500
	tggctatgtg	aacaggagcc	tgccctggcct	gattggctgc	cacaggaagt	ctgtgtactg	1560

	gcatgtgatt	ggcatgggca	ccacccctga	ggtgcacagc	atcttcctgg	agggccacac	1620
	cttcctgggtc	aggaaccaca	ggcaggccag	cctggagatc	agcccatca	ccttcctgac	1680
	tgcccagacc	ctgctgatgg	acctgggcca	gttcctgctg	ttctgccaca	tcagcagcca	1740
	ccagcatgat	ggcatggagg	cctatgtgaa	ggtggacagc	tgccctgagg	agccccagct	1800
5	gaggatgaag	aacaatgagg	aggctgagga	ctatgatgat	gacctgactg	actctgagat	1860
	ggatgtgggtg	aggtttgatg	atgacaacag	ccccagcttc	atccagatca	ggtctgtggc	1920
	caagaagcac	ccaagacct	gggtgcacta	cattgctgct	gaggaggagg	actgggacta	1980
	tgccccctg	gtgctggccc	ctgatgacag	gagctacaag	agccagtacc	tgaacaatgg	2040
	ccccagagg	attggcagga	agtacaagaa	ggtcaggttc	atggcctaca	ctgatgaaac	2100
10	cttcaagacc	agggaggcca	tccagcatga	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	2160
	ggaggtgggg	gacaccctgc	tgatcatctt	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	2220
	ctacccccat	ggcatcactg	atgtgaggcc	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaagggggt	2280
	gaagcacctg	aaggacttcc	ccatcctgcc	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	2340
	gactgtggag	gatggcccca	ccaagtctga	ccccagggtc	ctgaccagat	actacagcag	2400
15	ctttgtgaac	atggagaggg	acctggcctc	tggcctgatt	ggccccctgc	tgatctgcta	2460
	caaggagtct	gtggaccaga	ggggcaacca	gatcatgtct	gacaagagga	atgtgatcct	2520
	gttctctgtg	tttgatgaga	acaggagctg	gtacctgact	gagaacatcc	agaggttcct	2580
	gccaaccct	gctgggggtgc	agctggagga	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	2640
	cagcatcaat	ggctatgtgt	ttgacagcct	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgagggtgc	2700
20	ctactggtac	atcctgagca	ttggggccca	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	2760
	ctacaccttc	aagcacaaga	tggtgtatga	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
25	tgccattgag	cccaggagct	tcagccagaa	ccccccagtg	ctgaagaggc	accagaggga	3060
	gatcaccagg	accaccctgc	agtctgacca	ggaggagatt	gactatgatg	acaccatctc	3120
	tgtggagatg	aagaaggagg	actttgacat	ctacgacgag	gacgagaacc	agagccccag	3180
	gagcttccag	aagaagacca	ggcactactt	cattgctgct	gtggagaggc	tgtgggacta	3240
	tggcatgagc	agcagcccc	atgtgctgag	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	3300
30	gttcaagaag	gtggtgttcc	aggagttcac	tgatggcagc	ttcaccagc	ccctgtacag	3360
	aggggagctg	aatgagcacc	tgggcctgct	gggcccctac	atcagggtctg	aggtggagga	3420
	caacatcatg	gtgaccttca	ggaaccaggc	cagcaggccc	tacagcttct	acagcagcct	3480
	gatcagctat	gaggaggacc	agaggcaggg	ggctgagccc	aggaagaact	ttgtgaagcc	3540
	caatgaaacc	aagacctact	tctggaaggt	gcagcaccac	atggccccca	ccaaggatga	3600
35	gtttgactgc	aaggcctggg	cctacttctc	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	3660
	tggcctgatt	ggccccctgc	tggtgtgcca	caccaacacc	ctgaaccctg	cccatggcag	3720
	gcagggtgact	gtgcaggagt	ttgccctggt	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	3780
	gtacttcact	gagaacatgg	agaggaaactg	cagggcccc	tgcaacatcc	agatggagga	3840
	ccccaccttc	aaggagaact	acagggttcca	tgccatcaat	ggctacatca	tggacacct	3900
40	gcctggcctg	gtgatggccc	aggaccagag	gatcagggtg	tacctgctga	gcatgggcag	3960
	caatgagaac	atccacagca	tccacttctc	tggccatgtg	ttcactgtga	ggaagaagga	4020
	ggagtacaag	atggccctgt	acaacctgta	ccctgggggtg	tttgagactg	tggagatgct	4080
	gccagcaag	gctggcatct	ggagggtgga	gtgcctgatt	ggggagcacc	tgcatgctgg	4140
	catgagcacc	ctgttcctgg	tgtacagcaa	caagtgccag	acccccctgg	gcatggcctc	4200
45	tggccacatc	agggacttcc	agatcactgc	ctctggccag	tatggccagt	gggcccccaa	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	ctgatggtgt	tctttggcaa	4500
	tgtggacagc	tctggcatca	agcacaacat	cttcaacccc	cccatcattg	ccagatacat	4560
	caggctgcac	cccaccact	acagcatcag	gagcaccctg	aggatggagc	tgatgggctg	4620
	tgacctgaac	agctgcagca	tgcccctggg	catggagagc	aaggccatct	ctgatgcccc	4680
5	gatcactgcc	agcagctact	tcaccaacat	gtttgccacc	tggagcccca	gcaaggccag	4740
	gctgcacctg	cagggcagga	gcaatgcctg	gaggccccag	gtcaacaacc	ccaaggagtg	4800
	gctgcagggtg	gacttccaga	agaccatgaa	ggtgactggg	gtgaccaccc	agggggtgaa	4860
	gagcctgctg	accagcatgt	atgtgaagga	gttcctgac	agcagcagcc	aggatggcca	4920
	ccagtggacc	ctgttcttcc	agaatggcaa	ggtgaagggtg	ttccagggca	accaggacag	4980
10	cttcacccct	gtggtgaaca	gcctggaccc	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	5040
	ccccagagc	tgggtgcacc	agattgccct	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	5100
	ggacctgtac	tgacctcgag	gcactgtcct	ttcctaataa	aatgaggaaa	ttgcatcgca	5160
	ttgtctgagt	aggtgtcatt	ctattctggg	gggtgggggtg	gggcaggaca	gcaaggggga	5220
	ggattgggaa	gacaatagca	ggcatgctgg	ggatgcggtg	ggctctatgg	gcactcgaca	5280
15	ggttaatttt	taaaaagcag	tcaaaaagtcc	aagtggccct	tggcagcatt	tactctctct	5340
	gtttgctctg	gttaataatc	tcaggagcac	aaacattcct	ggaggcagga	gaagaaatca	5400
	acatcctgga	cttatcctct	gggcctctcc	ccacccccag	gagaggctca	ggttaatttt	5460
	taaaaagcag	tcaaaaagtcc	aagtggccct	tggcagcatt	tactctctct	gtttgctctg	5520
	gttaataatc	tcaggagcac	aaacattcct	ggaggcagga	gaagaaatca	acatcctgga	5580
20	cttatcctct	gggcctctcc	ccacccccag	gagaggctgt	cgagtggcgg	ccgcaggaac	5640
	ccctagtgat	ggagttggcc	actccctctc	tgcgcgctcg	ctcgctcact	gaggccgggc	5700
	gaccaaaggt	cgcccgcgc	ccgggctttg	cccgggcggc	ctcagtgagc	gagcgagcgc	5760
	gcagagaggg	agtggccaa					5779
	<210>	21					
25	<211>	5962					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	21					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
30	cgctggggcg	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgaccc	ctctcacact	180
	acctaacc	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagtg	240
	gatgtttggag	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaaggtca	300
	gcaggcaggg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	catttttaggg	360
35	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	taactggggg	600
	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	660
40	tacggacgag	gacaggggcc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
	tgaatcgtaa	gtactagcag	ctacaatcca	gctaccattc	tgcttttatt	ttatggttgg	780
	gataaggctg	gattattctg	agtccaagct	aggccctttt	gctaatacatg	ttcatacctc	840
	ttatcttcc	cccacagctc	ctgggcaacg	tgctggctctg	tgtgctggcc	catcactttg	900
	gcaaagaatt	gcgatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	tcctgtgcct	960
45	gctgaggttc	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	agctgagctg	1020
	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	ccccagagt	1080
	gccaagagc	ttcccttcca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	ttgtggagtt	1140
	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaagcc	caggcccccc	tggatggggc	tgctggggcc	1200

	caccatccag	gctgaggtgt	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	tggccagcca	1260
	ccctgtgagc	ctgcatgctg	tgggggtgag	ctactggaag	gcctctgagg	gggctgagta	1320
	tgatgaccag	accagccaga	gggagaagga	ggatgacaag	gtgttccttg	ggggcagcca	1380
	cacctatgtg	tggcaggtgc	tgaaggagaa	tggcccatg	gcctctgacc	ccctgtgcct	1440
5	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	gcctgattgg	1500
	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccaga	ccctgcacaa	1560
	gttcatacctg	ctgtttgctg	tgtttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	aaaccaagaa	1620
	cagcctgatg	caggacaggg	atgctgcctc	tgccagggcc	tggcccaaga	tgacactgt	1680
	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	agtctgtgta	1740
10	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgaggtgcac	agcatcttcc	tggagggcca	1800
	caccttcctg	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	tcaccttcct	1860
	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	acatcagcag	1920
	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaaggtggac	agctgccctg	aggagcccca	1980
	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	ctgactctga	2040
15	gatggatgtg	gtgaggtttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	tcagggtctgt	2100
	ggccaagaag	cacccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	aggactggga	2160
	ctatgcccc	ctggtgctgg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	acctgaacaa	2220
	tggccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggtcagg	ttcatggcct	acactgatga	2280
	aaccttcaag	accagggagg	ccatccagca	tgagtctggc	atcctggggc	ccctgctgta	2340
20	tggggaggtg	ggggacaccc	tgctgatcat	cttcaagaac	caggccagca	ggccctacaa	2400
	catctacccc	catggcatca	ctgatgtgag	gcccctgtac	agcaggaggc	tgcccaaggg	2460
	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctggggag	atcttcaagt	acaagtggac	2520
	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgacccagc	tgccctgacca	gatactacag	2580
	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	attggcccc	tgctgatctg	2640
25	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	ggaatgtgat	2700
	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctggtacctg	actgagaaca	tccagaggtt	2760
	cctgccccac	cctgctgggg	tgacagctga	ggacctgag	ttccaggcca	gcaacatcat	2820
	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	tgcatgaggt	2880
	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	tgttcttctc	2940
30	tggctacacc	ttcaagcaca	agatggtgta	tgaggacacc	ctgacctgt	tcccccttctc	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
35	ggagatcacc	aggaccaccc	tgacgtctga	ccaggaggag	attgactatg	atgacaccat	3300
	ctctgtggag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	accagagccc	3360
	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	ggctgtggga	3420
	ctatggcatg	agcagcagcc	cccattgtgct	gaggaacagg	gcccagtctg	gctctgtgcc	3480
	ccagttcaag	aaggtgggtg	tccaggagtt	cactgatggc	agcttcaccc	agccctgtga	3540
40	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
45	ctctggcctg	attggccccc	tgctggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	ctgcccattg	3900
	caggcagggtg	actgtgcagg	agtttgccct	gttcttcacc	atctttgatg	aaaccaagag	3960
	ctggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcagggcc	ccctgcaaca	tccagatgga	4020
	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggt	ccatgccatc	aatggctaca	tcatggacac	4080

	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	tggtacctgc	tgagcatggg	4140
	cagcaatgag	aacatccaca	gcatccactt	ctctggccat	gtgttctactg	tgaggaagaa	4200
	ggaggagtac	aagatggccc	tgtacaacct	gtaccctggg	gtgtttgaga	ctgtggagat	4260
	gctgcccagc	aaggctggca	tctggagggg	ggagtgcctg	attggggagc	acctgcatgc	4320
5	tggcatgagc	accctgttcc	tggtgtacag	caacaagtgc	cagaccccc	tgggcatggc	4380
	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgctctggc	cagtatggcc	agtgggcccc	4440
	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	aggagccctt	4500
	cagctggatc	aaggtggacc	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	agaccaggg	4560
	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	acagcctgga	4620
10	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	tgttcttttg	4680
	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	ccccccatca	ttgccagata	4740
	catcaggctg	cacccccacc	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	agctgatggg	4800
	ctgtgacctg	aacagctgca	gcatgcccct	gggcatggag	agcaaggcca	tctctgatgc	4860
	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	ccagcaaggc	4920
15	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	caggtcaaca	accccaagga	4980
	gtggctgcag	gtggacttcc	agaagaccat	gaaggtgact	ggggtgacca	cccagggggg	5040
	gaagagcctg	ctgaccagca	tgtatgtgaa	ggagttcctg	atcagcagca	gccaggatgg	5100
	ccaccagtgg	accctgttct	tccagaatgg	caaggtgaag	gtgttccagg	gcaaccagga	5160
	cagcttcacc	cctgtgggtga	acagcctgga	ccccccctg	ctgaccagat	acctgaggat	5220
20	tcacccccag	agctgggtgc	accagattgc	cctgaggatg	gaggtgctgg	gctgtgaggc	5280
	ccaggacctg	tactgacctc	gaggcactgt	cctttcctaa	taaaatgagg	aaattgcatc	5340
	gcattgtctg	agtaggtgtc	attctattct	gggggggtgg	gtggggcagg	acagcaaggg	5400
	ggaggattgg	gaagacaata	gcaggcatgc	tggggatgcg	gtgggctcta	tgggactcgc	5460
	acagggttaat	ttttaaaaag	cagtcaaaaag	tccaagtggc	ccttggcagc	atttactctc	5520
25	tctgtttgct	ctgggttaata	atctcaggag	cacaaacatt	cctggaggga	ggagaagaaa	5580
	tcaacatcct	ggacttatcc	tctgggcctc	tccccacccc	caggagaggc	tcagggttaat	5640
	ttttaaaaag	cagtcaaaaag	tccaagtggc	ccttggcagc	atttactctc	tctgtttgct	5700
	ctgggttaata	atctcaggag	cacaaacatt	cctggaggga	ggagaagaaa	tcaacatcct	5760
	ggacttatcc	tctgggcctc	tccccacccc	caggagaggc	tgtcgagtgg	cggccgcagg	5820
30	aacccttagt	gatggagtgg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgcgc	actgaggccg	5880
	ggcgacccaa	ggtcgcccga	cgcccgggct	ttgcccgggc	ggcctcagtg	agcgagcgag	5940
	cgcgcagaga	gggagtggcc	aa				5962
	<210>	22					
	<211>	5919					
35	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	22					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgcctc	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctcgggca	cctttgggtc	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
40	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgta	ggctcagagg	cacacaggag	180
	tttctgggct	caccctgccc	ccttccaacc	cctcagttcc	catcctccag	cagctgtttg	240
	tgtgctgcct	ctgaagtcca	cactgaacaa	acttcagcct	actcatgtcc	ctaaaatggg	300
	caaacattgc	aagcagcaaa	cagcaaacac	acagccctcc	ctgcctgctg	accttggagc	360
	tggggcagag	gtcagagacc	tctctggggc	catgccacct	ccaacatcca	ctcgaccctt	420
45	tggaatttgc	gtggagagga	gcagaggttg	tcctggcggtg	gtttaggtag	tgtgagaggg	480
	gtcgacgata	ttgctaccag	tggaacagcc	actaaggatt	ctgcagttag	agcagagggc	540
	cagctaagtg	gtactctccc	agagactgtc	tgactcacgc	cacccctccc	accttggaca	600
	caggacgctg	tggtttctga	gccagggtaca	atgactcctt	tcggtaagtg	cagtgggaagc	660

	tgtacactgc	ccaggcaaaag	cgtccggggca	gcgtagggcgg	gcgactcaga	tcccagccag	720
	tggacttagc	ccctgtttgc	tcctccgata	actggggtga	ccttggttaa	tattcaccag	780
	cagcctcccc	cgttgccccct	ctggatccac	tgcttaaata	cggacgagga	cagggccctg	840
	tctcctcagc	ttcaggcacc	accactgacc	tgggacagtg	aatcgtaagt	atgcctttca	900
5	ctgcgagagg	ttctggagag	gcttctgagc	tccccatggc	ccaggcaggc	agcaggtctg	960
	gggcaggagg	gggggttggtg	agtgggtatc	cgctgctga	ggtgcagggc	agatcatcat	1020
	gtgccttgac	tcggggcctg	gcccccccat	ctctgtcttg	caggacaatt	gccgtcttct	1080
	gtctcgtggg	gcacccctct	gctggcaggc	ctgtgctgcc	tggccctgt	ctccctggct	1140
	gaggaccggc	caccatgcag	attgagctga	gcacctgctt	cttcctgtgc	ctgctgaggt	1200
10	tctgcttctc	tgccaccagg	agatactacc	tgggggctgt	ggagctgagc	tgggactaca	1260
	tgcagtctga	cctggggggag	ctgcctgtgg	atgccagggt	cccccccaga	gtgcccaga	1320
	gcttccccct	caacacctct	gtggtgtaca	agaagaccct	gtttgtggag	ttcactgacc	1380
	acctgttcaa	cattgccaaag	cccaggcccc	cctggatggg	cctgctgggc	cccaccatcc	1440
	aggctgaggt	gtatgacact	gtggtgatca	ccctgaagaa	catggccagc	cacctgtga	1500
15	gcctgcatgc	tgtgggggtg	agctactgga	aggcctctga	gggggctgag	tatgatgacc	1560
	agaccagcca	gagggagaag	gaggatgaca	aggtgttccc	tgggggcagc	cacacctatg	1620
	tgtggcagggt	gctgaaggag	aatggcccca	tggcctctga	ccccctgtgc	ctgacctaca	1680
	gctacctgag	ccatgtggac	ctggtgaagg	acctgaactc	tggcctgatt	ggggccctgc	1740
	tgggtgtgcag	ggagggcagc	ctggccaagg	agaagaccca	gacctgcac	aagtcatcc	1800
20	tgctgtttgc	tgtgtttgat	gagggcaaga	gctggcactc	tgaaccaag	aacagcctga	1860
	tgcaggacag	ggatgctgcc	tctgccaggg	cctggcccaa	gatgcacact	gtgaatggct	1920
	atgtgaacag	gagcctgcct	ggcctgattg	gctgccacag	gaagtctgtg	tactggcatg	1980
	tgattggcat	gggcaccacc	cctgaggtgc	acagcatctt	cctggagggc	cacaccttcc	2040
	tggtcaggaa	ccacaggcag	gccagcctgg	agatcagccc	catcaccttc	ctgactgccc	2100
25	agaccctgct	gatggacctg	ggccagttcc	tgctgttctg	ccacatcagc	agccaccagc	2160
	atgatggcat	ggaggcctat	gtgaagggtg	acagctgccc	tgaggagccc	cagctgagga	2220
	tgaagaacaa	tgaggaggct	gaggactatg	atgatgacct	gactgactct	gagatggatg	2280
	tgggtgagggt	tgatgatgac	aacagcccca	gcttcatcca	gatcagggtct	gtggccaaga	2340
	agcaccacca	gacctgggtg	cactacattg	ctgctgagga	ggaggactgg	gactatgccc	2400
30	ccctgggtgct	ggccccctgat	gacaggagct	acaagagcca	gtacctgaac	aatggccccc	2460
	agaggattgg	caggaagtac	aagaagggtca	ggttcatggc	ctacactgat	gaaaccttca	2520
	agaccaggga	ggccatccag	catgagtctg	gcacccctgg	ccccctgctg	tatggggagg	2580
	tgggggacac	cctgctgac	atcttcaaga	accaggccag	caggccctac	aacatctacc	2640
	cccatggcat	cactgatgtg	aggccccctgt	acagcaggag	gctgcccgaag	ggggtgaagc	2700
35	acctgaaggga	cttccccatc	ctgcctgggg	agatcttcaa	gtacaagtgg	actgtgactg	2760
	tggaggatgg	ccccaccaag	tctgacccca	ggtgcctgac	cagatactac	agcagctttg	2820
	tgaacatgga	gagggacctg	gcctctggcc	tgattggccc	cctgctgac	tgctacaagg	2880
	agtctgtgga	ccagaggggc	aaccagatca	tgtctgacaa	gaggaatgtg	atcctgttct	2940
	ctgtgtttga	tgagaacagg	agctgggtacc	tgactgagaa	catccagagg	ttcctgccc	3000
40	accctgctgg	ggtgcagctg	gaggaccctg	agttccaggc	cagcaacatc	atgcacagca	3060
	tcaatggcta	tgtgtttgac	agcctgcagc	tgtctgtgtg	cctgcatgag	gtggcctact	3120
	ggtacatcct	gagcattggg	gccagactg	acttctgtgc	tgtgttcttc	tctggctaca	3180
	ccttcaagca	caagatggtg	tatgaggaca	ccctgaccct	gttccccctc	tctggggaga	3240
	ctgtgttcat	gagcatggag	aacctgggcc	tgtggattct	gggctgccac	aactctgact	3300
45	tcaggaacag	gggcatgact	gccctgctga	aagtctccag	ctgtgacaag	aacactgggg	3360
	actactatga	ggacagctat	gaggacatct	ctgcctacct	gctgagcaag	aacaatgcca	3420
	ttgagcccag	gagcttcagc	cagaaccccc	cagtgtctgaa	gaggcaccag	agggagatca	3480
	ccaggaccac	cctgcagctc	gaccaggagg	agattgacta	tgatgacacc	atctctgtgg	3540

	agatgaagaa	ggaggacttt	gacatctacg	acgaggacga	gaaccagagc	cccaggagct	3600
	tccagaagaa	gaccaggcac	tacttcattg	ctgctgtgga	gaggctgtgg	gactatggca	3660
	tgagcagcag	cccccatgtg	ctgaggaaca	gggcccagtc	tggctctgtg	ccccagttca	3720
	agaaggtggt	gttccaggag	ttcactgatg	gcagcttcac	ccagcccctg	tacagagggg	3780
5	agctgaatga	gcacctgggc	ctgctgggcc	cctacatcag	ggctgaggtg	gaggacaaca	3840
	tcatggtgac	cttcagggaac	caggccagca	ggccctacag	cttctacagc	agcctgatca	3900
	gctatgagga	ggaccagagg	cagggggctg	agcccaggaa	gaactttgtg	aagcccaatg	3960
	aaaccaagac	ctacttctgg	aaggtgcagc	accacatggc	ccccaccaag	gatgagtttg	4020
	actgcaaggc	ctgggcctac	ttctctgatg	tggacctgga	gaaggatgtg	cactctggcc	4080
10	tgattggccc	cctgctggtg	tgccacacca	acaccctgaa	ccctgcccac	ggcaggcagg	4140
	tgactgtgca	ggagtttgcc	ctgttcttca	ccatctttga	tgaaccaag	agctggtact	4200
	tactgagaa	catggagagg	aactgcaggg	ccccctgcaa	catccagatg	gaggacccca	4260
	ccttcaagga	gaactacagg	ttccatgcca	tcaatggcta	catcatggac	accctgcctg	4320
	gcctggtgat	ggcccaggac	cagaggatca	ggtggtacct	gctgagcatg	ggcagcaatg	4380
15	agaacatcca	cagcatccac	ttctctggcc	atgtgttcac	tgtgaggaag	aaggaggagt	4440
	acaagatggc	cctgtacaac	ctgtaccctg	gggtgtttga	gactgtggag	atgctgcca	4500
	gcaaggctgg	catctggagg	gtggagtgcc	tgattgggga	gcacctgcat	gctggcatga	4560
	gcaccctggt	cctggtgtac	agcaacaagt	gccagacccc	cctgggcatg	gcctctggcc	4620
	acatcaggga	cttccagatc	actgcctctg	gccagtatgg	ccagtgggcc	ccaagctgg	4680
20	ccaggctgca	ctactctggc	agcatcaatg	cctggagcac	caaggagccc	ttcagctgga	4740
	tcaagggtgga	cctgctggcc	cccagatca	tccatggcat	caagaccag	ggggccaggc	4800
	agaagttcag	cagcctgtac	atcagccagt	tcatcatcat	gtacagcctg	gatggcaaga	4860
	agtggcagac	ctacaggggc	aacagcactg	gcaccctgat	ggtgttcttt	ggcaatgtgg	4920
	acagctctgg	catcaagcac	aacatcttca	acccccccat	cattgccaga	tacatcaggc	4980
25	tgcacccac	ccactacagc	atcaggagca	ccctgaggat	ggagctgatg	ggctgtgacc	5040
	tgaacagctg	cagcatgccc	ctgggcatgg	agagcaaggc	catctctgat	gccagatca	5100
	ctgccagcag	ctacttcacc	aacatgtttg	ccacctggag	ccccagcaag	gccaggctgc	5160
	acctgcaggg	caggagcaat	gcctggaggc	cccagggtcaa	caaccccaag	gagtggctgc	5220
	aggtggactt	ccagaagacc	atgaagggtga	ctgggggtgac	caccagggg	gtgaagagcc	5280
30	tgctgaccag	catgtatgtg	aaggagttcc	tgatcagcag	cagccaggat	ggccaccagt	5340
	ggaccctggt	cttccagaat	ggcaagggtga	aggtgttcca	gggcaaccag	gacagcttca	5400
	ccccctgtgg	gaacagcctg	gacccccccc	tgctgaccag	atacctgagg	attcaccccc	5460
	agagctgggt	gcaccagatt	gccctgagga	tggagggtgct	gggctgtgag	gcccaggacc	5520
	tgtactgagc	tcgagctgtg	ccttctagtt	gccagccatc	tgttgtttgc	ccctcccccg	5580
35	tgcccttcctt	gaccctggaa	ggtgccactc	ccactgtcct	ttcctaataa	aatgaggaaa	5640
	ttgcatcgca	ttgtctgagt	aggtgtcatt	ctattctggg	gggtgggggtg	gggcaggaca	5700
	gcaaggggga	ggattgggaa	gacaatagca	ggcatgctgg	ggatgcggtg	ggctctatgg	5760
	accggtgcgg	ccgcagggaac	ccctagtgat	ggagttggcc	actccctctc	tgcgcgctcg	5820
	ctcgctcact	gaggccgggc	gaccaaaggt	cgcccgacgc	ccgggctttg	ccggggcggc	5880
40	ctcagtgagc	gagcgagcgc	gcagagaggg	agtggccaa			5919
	<210>	23					
	<211>	5306					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
45	<400>	23					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttaaacgt	cgaccctaaa	180

	atgggcaaac	attgcaagca	gcaaacagca	aactgacctt	ggagctgggg	cagaggctcag	240
	agacctctct	gggcactcga	ccccttgga	tttcggtgga	gaggagcaga	ggtacacagc	300
	cctccctgcc	tgcccatgc	cacctccaac	atctgtcctg	gcgtgggtta	ggtagtgtga	360
	gaggggaatg	actcctttcg	gtaagtgcag	tggaagctgt	acactgccc	ggcaaagcgt	420
5	ccgggcagcg	taggcgggcg	actcagatcc	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgcctc	480
	tccgataact	ggggtgacct	tggttaatat	tcaccagcag	cctccccctg	tgccccctctg	540
	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	600
	actgacctgg	gacagtgaat	cgcgatcgca	ctgcttaaat	acggacgagg	acagggccct	660
	gtctcctcag	cttcaggcac	caccactgac	ctgggacagt	gaatcgcgat	cgccaccatg	720
10	cagattgagc	tgagcacctg	cttcttcctg	tgctgtctga	ggttctgctt	ctctgccacc	780
	aggagatact	acctgggggc	tgtggagctg	agctgggact	acatgcagtc	tgacctgggg	840
	gagctgcctg	tggtatgccag	gttccccccc	agagtgccca	agagcttccc	cttcaacacc	900
	tctgtggtgt	acaagaagac	cctgtttgtg	gagttcactg	accacctgtt	caacattgcc	960
	aagcccaggc	ccccctggat	gggcctgctg	ggccccacca	tccaggctga	ggtgtatgac	1020
15	actgtggtga	tcacctgaa	gaacatggcc	agccaccctg	tgagcctgca	tgctgtgggg	1080
	gtgagctact	ggaaggcctc	tgagggggct	gagtatgatg	accagaccag	ccagagggag	1140
	aaggaggatg	acaaggtgtt	ccctgggggc	agccacacct	atgtgtggca	ggtgtgtaag	1200
	gagaatggcc	ccatggcctc	tgacccccctg	tgctgacct	acagctacct	gagccatgtg	1260
	gacctggtga	aggacctgaa	ctctggcctg	attggggccc	tgctggtgtg	cagggagggc	1320
20	agcctggcca	aggagaagac	ccagaccctg	cacaagttca	tcctgctgtt	tgctgtgttt	1380
	gatgagggca	agagctggca	ctctgaaacc	aagaacagcc	tgatgcagga	cagggatgct	1440
	gcctctgcca	gggcctggcc	caagatgcac	actgtgaatg	gctatgtgaa	caggagcctg	1500
	cctggcctga	ttggctgcca	caggaagtct	gtgtactggc	atgtgattgg	catgggcacc	1560
	acccttgagg	tgacacagcat	cttccctggag	ggccacacct	tcctggtcag	gaaccacagg	1620
25	caggccagcc	tggagatcag	ccccatcacc	ttcctgactg	cccagaccct	gctgatggac	1680
	ctggggccagt	tcctgctgtt	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
30	gtgcactaca	ttgtgtctga	ggaggaggac	tgggactatg	ccccctgggt	gctggccccct	1980
	gatgacagga	gctacaagag	ccagtacctg	aacaatggcc	cccagaggat	tggcaggaag	2040
	tacaagaagg	tcaggttcat	ggcctacact	gatgaaacct	tcaagaccag	ggaggccatc	2100
	cagcatgagt	ctggcatcct	gggccccctg	ctgtatgggg	aggtggggga	cacctgctg	2160
	atcatcttca	agaaccaggc	cagcaggccc	tacaacatct	acccccatgg	catcactgat	2220
35	gtgaggcccc	tgtacagcag	gaggctgccc	aagggggtga	agcacctgaa	ggacttcccc	2280
	atcctgcctg	gggagatctt	caagtacaag	tggactgtga	ctgtggagga	tgccccacc	2340
	aagtctgacc	ccagggtgcct	gaccagatac	tacagcagct	ttgtgaacat	ggagagggac	2400
	ctggcctctg	gcctgattgg	ccccctgctg	atctgtctaca	aggagtctgt	ggaccagagg	2460
	ggcaaccaga	tcatgtctga	caagagggaat	gtgatcctgt	tctctgtgtt	tgatgagaac	2520
40	aggagctggg	acctgactga	gaacatccag	aggttcctgc	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	acacctgac	cctgttcccc	ttctctgggg	agactgtgtt	catgagcatg	2820
45	gagaaccctg	gcctgtggat	tctgggctgc	cacaactctg	acttcaggaa	caggggcatg	2880
	actgccctgc	tgaaagtctc	cagctgtgac	aagaacactg	gggactacta	tgaggacagc	2940
	tatgaggaca	tctctgccta	cctgtctgagc	aagaacaatg	ccattgagcc	caggagcttc	3000
	agccagaacc	ccccagtgtc	gaagaggcac	cagagggaga	tcaccaggac	cacctgcag	3060

	tctgaccagg	aggagattga	ctatgatgac	accatctctg	tggagatgaa	gaaggaggac	3120
	tttgacatct	acgacgagga	cgagaaccag	agccccagga	gcttccagaa	gaagaccagg	3180
	cactacttca	ttgctgctgt	ggagaggctg	tgggactatg	gcatgagcag	cagcccccat	3240
	gtgctgagga	acaggggcca	gtctggctct	gtgccccagt	tcaagaaggt	ggtgttccag	3300
5	gagttcactg	atggcagctt	caccagccc	ctgtacagag	gggagctgaa	tgagcacctg	3360
	ggcctgctgg	gccccctacat	cagggctgag	gtggaggaca	acatcatggt	gaccttcagg	3420
	aaccaggcca	gcaggcccta	cagcttctac	agcagcctga	tcagctatga	ggaggaccag	3480
	aggcaggggg	ctgagcccag	gaagaacttt	gtgaagccca	atgaaaccaa	gacctacttc	3540
	tggaaggtgc	agcaccacat	ggccccacc	aaggatgagt	ttgactgcaa	ggcctgggcc	3600
10	tactttctctg	atgtggacct	ggagaaggat	gtgcactctg	gcctgattgg	ccccctgctg	3660
	gtgtgccaca	ccaacaccct	gaaccctgcc	catggcaggc	aggtgactgt	gcaggagttt	3720
	gccctgttct	tcaccatctt	tgatgaaacc	aagagctggt	acttactga	gaacatggag	3780
	aggaactgca	gggccccctg	caacatccag	atggaggacc	ccaccttcaa	ggagaactac	3840
	aggttccatg	ccatcaatgg	ctacatcatg	gacaccctgc	ctggcctggt	gatggcccag	3900
15	gaccagagga	tcaggtggta	cctgctgagc	atgggcagca	atgagaacat	ccacagcatc	3960
	cactttctctg	gccatgtgtt	cactgtgagg	aagaaggagg	agtacaagat	ggccctgtac	4020
	aacctgtacc	ctgggggtgtt	tgagactgtg	gagatgctgc	ccagcaaggc	tggcatctgg	4080
	agggtggagt	gcctgattgg	ggagcacctg	catgctggca	tgagcaccct	gttcctggtg	4140
	tacagcaaca	agtgccagac	ccccctgggc	atggcctctg	gccacatcag	ggacttccag	4200
20	atcactgcct	ctggccagta	tggccagtgg	gcccccaagc	tggccaggct	gcactactct	4260
	ggcagcatca	atgcctggag	caccaaggag	cccttcagct	ggatcaaggt	ggacctgctg	4320
	gcccccatga	tcatccatgg	catcaagacc	cagggggcca	ggcagaagtt	cagcagcctg	4380
	tacatcagcc	agttcatcat	catgtacagc	ctggatggca	agaagtggca	gacctacagg	4440
	ggcaacagca	ctggcacccct	gatggtgttc	tttggcaatg	tggacagctc	tggcatcaag	4500
25	cacaacatct	tcaaccccc	catcattgcc	agatacatca	ggctgcaccc	caccactac	4560
	agcatcagga	gcaccctgag	gatggagctg	atgggctgtg	acctgaacag	ctgcagcatg	4620
	cccctgggca	tggagagcaa	ggccatctct	gatgccaga	tactgccag	cagctacttc	4680
	accaacatgt	ttgccacctg	gagccccagc	aaggccaggc	tgcacctgca	gggcaggagc	4740
	aatgcctgga	ggccccaggt	caacaacccc	aaggagtggc	tgcaggtgga	cttccagaag	4800
30	accatgaagg	tgactggggg	gaccacccag	ggggtgaaga	gcctgctgac	cagcatgtat	4860
	gtgaaggagt	tcctgatcag	cagcagccag	gatggccacc	agtggaccct	gttcttccag	4920
	aatggcaagg	tgaaggtgtt	ccagggcaac	caggacagct	tcacccctgt	ggtgaacagc	4980
	ctggaccccc	ccctgctgac	cagatacctg	aggattcacc	cccagagctg	ggtgcaccag	5040
	attgccctga	ggatggaggt	gctgggctgt	gaggcccagg	acctgtactg	acctcgagga	5100
35	ataaaggaaa	tttatatttca	ttgcaatagt	gtgttggttt	tttgtgtcac	gtggcgggccg	5160
	caggaacccc	tagtgatgga	gttggccact	ccctctctgc	gcgctcgctc	gtcactgag	5220
	gccggggcgac	caaaggtcgc	ccgacggccg	ggctttgccc	gggcggcctc	agtgagcgag	5280
	cgagcgcgca	gagagggagt	ggccaa				5306
	<210>	24					
40	<211>	5461					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	24					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
45	cgtcggggcg	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgctg	ttttcgactt	tatttgccac	180
	aaaaacccta	tcagatgggc	gtctttatca	tttccattgt	acagatgggg	aaacaggctt	240
	cggggtcggg	gcatagccac	ttactgacga	ctccccaccc	agcaagtggg	tttgaacccg	300

	gaccctctca	cactacctaa	accacgccag	gacaacctct	gctcctctcc	accgaaattc	360
	caaggggtcg	agtggatgtt	ggaggtggca	tgggcccaga	gaggtctctg	acctctgccc	420
	cagctccaag	gtcagcaggc	agggagggtc	gtgtgtttgc	tggttgctgc	ttgcaatgtt	480
	tgccccat	agggacatga	gtaggctgaa	gtttgttcag	tgtggacttc	agaggcagca	540
5	cacaaacagc	tgctggagga	tgggaactga	ggggttgaa	gggggcagg	tgagcccaga	600
	aactcctgtg	tgctctgag	cctgcagacg	cgaaacgtcg	actggacaca	ggacgctgtg	660
	gtttctgagc	cagggggcga	ctcagatccc	agccagtggg	cttagcccct	gtttgtcctc	720
	ccgataactg	gggtgacctt	ggttaatat	caccagcagc	ctccccgtt	gccccctctg	780
	atccactgct	taaatacggg	cgaggacagg	gccctgtctc	ctcagcttca	ggcaccacca	840
10	ctgacctggg	acagtgaatc	gcgatcgcca	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	900
	tcctgtgcct	gctgaggttc	tgcttctctg	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	960
	agctgagctg	ggactacatg	cagtctgacc	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	1020
	ccccagagt	gcccagagc	ttccccctca	acacctctgt	ggtgtacaag	aagacctgt	1080
	ttgtggagtt	cactgaccac	ctgttcaaca	ttgccaagcc	caggcccccc	tggatgggccc	1140
15	tgctgggccc	caccatccag	gctgaggtgt	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	1200
	tggccagcca	ccctgtgagc	ctgcatgctg	tgggggtgag	ctactggaag	gcctctgagg	1260
	gggctgagta	tgatgaccag	accagccaga	gggagaagga	ggatgacaag	gtgttccctg	1320
	ggggcagcca	cacctatgtg	tggcaggtgc	tgaaggagaa	tggccccatg	gcctctgacc	1380
	ccctgtgcct	gacctacagc	tacctgagcc	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	1440
20	gcctgattgg	ggccctgctg	gtgtgcaggg	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccagga	1500
	ccctgcacaa	gttcatcctg	ctgtttgctg	tggttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	1560
	aaaccaagaa	cagcctgatg	caggacaggg	atgctgcctc	tgccaggggc	tggcccaaga	1620
	tgcacactgt	gaatggctat	gtgaacagga	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	1680
	agtctgtgta	ctggcatgtg	attggcatgg	gcaccacccc	tgaggtgcac	agcatcttcc	1740
25	tggagggcca	caccttcctg	gtcaggaacc	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	1800
	tcaccttcct	gactgcccag	accctgctga	tggacctggg	ccagttcctg	ctgttctgcc	1860
	acatcagcag	ccaccagcat	gatggcatgg	aggcctatgt	gaagggtggc	agctgccctg	1920
	aggagcccca	gctgaggatg	aagaacaatg	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	1980
	ctgactctga	gatggatgtg	gtgaggtttg	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	2040
30	tcagggtctgt	ggccaagaag	cacccaaga	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	2100
	aggactggga	ctatgcccc	ctggtgctgg	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	2160
	acctgaacaa	tggccccccag	aggattggca	ggaagtacaa	gaaggtcagg	ttcatggcct	2220
	acactgatga	aaccttcaag	accagggagg	ccatccagca	tgagtctggc	atcctggggc	2280
	ccctgctgta	tggggagggtg	ggggacaccc	tgctgatcat	cttcaagaac	caggccagca	2340
35	ggccctacaa	catctacccc	catggcatca	ctgatgtgag	gccccgttac	agcaggaggc	2400
	tgcccaaggg	ggtgaagcac	ctgaaggact	tccccatcct	gcctggggag	atcttcaagt	2460
	acaagtggac	tgtgactgtg	gaggatggcc	ccaccaagtc	tgaccccagg	tgacctgacca	2520
	gatactacag	cagctttgtg	aacatggaga	gggacctggc	ctctggcctg	attggcccc	2580
	tgctgatctg	ctacaaggag	tctgtggacc	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	2640
40	ggaatgtgat	cctgttctct	gtgtttgatg	agaacaggag	ctggtacctg	actgagaaca	2700
	tccagagggt	cctgcccac	cctgctgggg	tgcagctgga	ggacctgag	ttccaggcca	2760
	gcaacatcat	gcacagcatc	aatggctatg	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	2820
	tgcatgaggt	ggcctactgg	tacatcctga	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	2880
	tgttcttctc	tggctacacc	ttcaagcaca	agatgggtga	tgaggacacc	ctgacctgt	2940
45	tcccccttctc	tggggagact	gtgttcatga	gcatggagaa	ccctggcctg	tggattctgg	3000
	gctgccacaa	ctctgacttc	aggaacaggg	gcatgactgc	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	ctctgttgag	atgaagaagg	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	3300
	accagagccc	caggagcttc	cagaagaaga	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	3360
	ggctgtggga	ctatggcatg	agcagcagcc	cccatgtgct	gaggaacagg	gcccagtctg	3420
5	gctctgtgcc	ccagttcaag	aaggtggtgt	tccaggagtt	cactgatggc	agcttcaccc	3480
	agccccctgta	cagaggggag	ctgaatgagc	acctgggcct	gctgggcccc	tacatcaggg	3540
	ctgaggtgga	ggacaacatc	atggtgacct	tcaggaacca	ggccagcagg	ccctacagct	3600
	tctacagcag	cctgatcagc	tatgaggagg	accagaggca	gggggctgag	cccaggaaga	3660
	acttttgtgaa	gccccaatgaa	accaagacct	acttctggaa	ggtgcagcac	cacatggccc	3720
10	ccaccaagga	tgagtttgac	tgcaaggcct	gggcctactt	ctctgatgtg	gacctggaga	3780
	aggatgtgca	ctctggcctg	attggccccc	tgctggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	3840
	ctgcccattgg	caggcaggtg	actgtgcagg	agttttgccct	gttcttcacc	atctttgatg	3900
	aaaccaagag	ctggtacttc	actgagaaca	tggagaggaa	ctgcaggggc	ccctgcaaca	3960
	tccagatgga	ggacccccacc	ttcaaggaga	actacagggt	ccatgccatc	aatggctaca	4020
15	tcatggacac	cctgcctggc	ctggtgatgg	cccaggacca	gaggatcagg	tggtacctgc	4080
	tgagcatggg	cagcaatgag	aacatccaca	gcatccactt	ctctggccat	gtgttcaactg	4140
	tgaggaagaa	ggaggagtag	aagatggccc	tgtacaacct	gtaccctggg	gtgtttgaga	4200
	ctgtggagat	gctgcccagc	aaggctggca	tctggagggt	ggagtgcctg	attggggagc	4260
	acctgcatgc	tggcatgagc	accctgttcc	tgggtgtacag	caacaagtgc	cagaccccc	4320
20	tgggcatggc	ctctggccac	atcagggact	tccagatcac	tgcctctggc	cagtatggcc	4380
	agtgggcccc	caagctggcc	aggctgcact	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	4440
	aggagccctt	cagctggatc	aaggtggacc	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	4500
	agaccagggg	ggccaggcag	aagttcagca	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	4560
	acagcctgga	tggcaagaag	tggcagacct	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	4620
25	tgttcttttg	caatgtggac	agctctggca	tcaagcacia	catcttcaac	ccccccatca	4680
	ttgccagata	catcaggctg	cacccccacc	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	4740
	agctgatggg	ctgtgacctg	aacagctgca	gcatgcccct	gggcatggag	agcaaggcca	4800
	tctctgatgc	ccagatcact	gccagcagct	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	4860
	ccagcaaggc	caggctgcac	ctgcagggca	ggagcaatgc	ctggaggccc	caggtcaaca	4920
30	accccaagga	gtggctgcag	gtggacttcc	agaagacct	gaaggtgact	ggggtgacca	4980
	cccagggggg	gaagagcctg	ctgaccagca	tgtatgtgaa	ggagtccctg	atcagcagca	5040
	gccaggatgg	ccaccagtgg	accctgttct	tccagaatgg	caaggtgaag	gtgttccagg	5100
	gcaaccagga	cagcttcacc	cctgtggtga	acagcctgga	cccccccctg	ctgaccagat	5160
	acctgaggat	tcacccccag	agctgggtgc	accagattgc	cctgaggatg	gaggtgctgg	5220
35	gctgtgaggc	ccaggacctg	tactgacctc	gaggaataaa	ggaaatttat	tttcattgca	5280
	atagtgtgtt	ggttttttgt	gtcacgtggc	ggccgcagga	acccttagtg	atggagttgg	5340
	ccactccctc	tctgcgcgct	cgctcgctca	ctgaggccgg	gcgaccaaag	gtcgcccgcac	5400
	gcccgggctt	tgcccgggcg	gcctcagtga	gcgagcgagc	gcgagagag	ggagtggcca	5460
	a						5461
40	<210>	25					
	<211>	5327					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	25					
45	ttggccaactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgccccgggc	aaagcccggg	60
	cgctcgggcga	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgaccc	ctctcacact	180
	acctaaccaca	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagtg	240

	gatgttggag	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaaggtca	300
	gcaggcaggg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	catttttaggg	360
	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcaggggtgag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
5	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgactg	gacacaggac	gctgtggttt	ctgagccagg	540
	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gccccgtgtt	gctcctccga	taactggggt	600
	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	ccggttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	660
	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
	tgaatcgcg	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttcct	gtgcctgctg	780
10	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	gagctgggac	840
	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	cagagtgcc	900
	aagagcttcc	ccttcaacac	ctctgtggtg	tacaagaaga	ccctgtttgt	ggagttcact	960
	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	gggccccacc	1020
	atccaggctg	aggtgtatga	cactgtggtg	atcacctga	agaacatggc	cagccacct	1080
15	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaggcct	ctgagggggc	tgagtatgat	1140
	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaaggtgt	tccctggggg	cagccacacc	1200
	tatgtgtggc	aggtgctgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccccct	gtgcctgacc	1260
	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctggtg	aaggacctga	actctggcct	gattggggcc	1320
	ctgctggtgt	gcagggaggg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	gcacaagttc	1380
20	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	caagaacagc	1440
	ctgatgcagg	acagggatgc	tgctctgcc	agggcctggc	ccaagatgca	cactgtgaat	1500
	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acagggaagtc	tgtgtactgg	1560
	catgtgattg	gcatgggcac	cacccttgag	gtgcacagca	tcttcctgga	gggccacacc	1620
	ttcctggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	cttcctgact	1680
25	gcccagaccc	tgctgatgga	cctgggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	cagcagccac	1740
	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	gccccagctg	1800
	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	ctctgagatg	1860
	gatgtggtga	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	gtctgtggcc	1920
	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	ctgggactat	1980
30	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	caagggggtg	2280
35	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	gtggactgtg	2340
	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccaggtgcc	tgaccagata	ctacagcagc	2400
	tttgtgaaca	tggagaggga	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	gatctgctac	2460
	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	tgtgatcctg	2520
	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	gaggttcctg	2580
40	cccaaccctg	ctggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	aggccagcaa	catcatgcac	2640
	agcatcaatg	gctatgtgtt	tgacagcctg	cagctgtctg	tgtgcctgca	tgagggtggc	2700
	tactggtaca	tcctgagcat	tggggcccag	actgacttcc	tgtctgtgtt	cttctctggc	2760
	tacaccttca	agcacaagat	ggtgtatgag	gacaccctga	ccctgttccc	cttctctggg	2820
	gagactgtgt	tcatgagcat	ggagaaccct	ggcctgtgga	ttctgggctg	ccacaactct	2880
45	gacttcagga	acaggggcat	gactgccctg	ctgaaagtct	ccagctgtga	caagaacact	2940
	ggggactact	atgaggacag	ctatgaggac	atctctgcct	acctgctgag	caagaacaat	3000
	gccattgagc	ccaggagctt	cagccagaac	ccccagtg	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	aacaggggccc	agtctggctc	tgtgccccag	3300
	ttcaagaagg	tgggtgttcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagcc	cctgtacaga	3360
5	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	tggccccccac	caaggatgag	3600
	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	tgtgcactct	3660
10	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaacctgct	ccatggcagg	3720
	caggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	caagagctgg	3780
	tactttactg	agaacatgga	gaggaactgc	agggccccct	gcaacatcca	gatggaggac	3840
	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	ggacaccctg	3900
	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgt	acctgctgag	catgggcagc	3960
15	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tcactgtgag	gaagaaggag	4020
	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	ggagatgctg	4080
	cccagcaagg	ctggcatctg	gaggggtggag	tgcctgattg	gggagcacct	gcatgctggc	4140
	atgagcacc	tgttctctgt	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	catggcctct	4200
	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagtg	ggcccccaag	4260
20	ctggccaggc	tgcactactc	tggcagcatc	aatgcctgga	gcaccaagga	gcccttcagc	4320
	tggatcaagg	tggacctgct	ggcccccatg	atcatccatg	gcatcaagac	ccagggggcc	4380
	aggcagaagt	tcagcagcct	gtacatcagc	cagttcatca	tcagtacag	cctggatggc	4440
	aagaagtggc	agacctacag	gggcaacagc	actggcacc	tgatgggtgt	ctttggcaat	4500
	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	cagatacatc	4560
25	aggctgcacc	ccaccacta	cagcatcagg	agcaccctga	ggatggagct	gatgggctgt	4620
	gacctgaaca	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	tgatggccag	4680
	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	caaggccagg	4740
	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	caaggagtgg	4800
	ctgcagggtg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccacca	gggggtgaag	4860
30	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	ggatggccac	4920
	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtgt	tccaggggcaa	ccaggacagc	4980
	ttcaccctg	tgggtgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	gaggattcac	5040
	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	tgaggccag	5100
	gacctgtact	gacctcgagg	aataaaggaa	atttattttc	attgcaatag	tgtgttggtt	5160
35	ttttgtgtca	cgtggcgggc	gcaggaaccc	ctagtgatgg	agttggccac	tccctctctg	5220
	cgcgctcgct	cgctcactga	ggccggggcg	ccaaaggctc	cccagcgccc	gggctttgcc	5280
	cgggcggcct	cagtgagcga	gcgagcgcg	agagaggagg	tggccaa		5327
	<210>	26					
	<211>	5309					
40	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	26					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgccccggg	aaagccccgg	60
	cgctggggcg	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
45	gccaaactcca	tacttagggg	ttcctgcggc	cgcacgctc	tgcaggctca	gaggcacaca	180
	ggagtttctg	ggctcaccct	gcccccttcc	aaccctcag	ttcccatcct	ccagcagctg	240
	tttgtgtgct	gcctctgaag	tccacactga	acaaacttca	gcctactcat	gtccctaaaa	300
	tgggcaaaca	ttgcaagcag	caaacagcaa	acacacagcc	ctccctgcct	gctgaccttg	360

	gagctggggc	agaggtcaga	gacctctctg	ggcccatgcc	acctccaaca	tccactcgac	420
	cccttggaat	ttcgggtggag	aggagcagag	gttgtcctgg	cgtggtttag	gtagtgtgag	480
	aggggtcgac	tggacacagg	acgctgtggt	ttctgagcca	gggggcgact	cagatcccgag	540
	ccagtggact	tagccccctgt	ttgctcctcc	gataactggg	gtgaccttgg	ttaatatcca	600
5	ccagcagcct	cccccgttgc	ccctctggat	ccactgctta	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
10	acctctgtgg	tgtacaagaa	gacctgtttt	gtggagttca	ctgaccacct	gttcaacatt	960
	gccaaagcca	ggccccctcg	gatgggcctg	ctggggccca	ccatccaggc	tgagggtgat	1020
	gacactgtgg	tgatcacccct	gaagaacatg	gccagccacc	ctgtgagcct	gcatgctgtg	1080
	ggggtgagct	actggaaggc	ctctgagggg	gctgagtatg	atgaccagac	cagccagagg	1140
	gagaaggagg	atgacaaggt	gttccctggg	ggcagccaca	cctatgtgtg	gcagggtgctg	1200
15	aaggagaatg	gccccatggc	ctctgacccc	ctgtgcctga	cctacagcta	cctgagccat	1260
	gtggacctgg	tgaaggacct	gaactctggc	ctgattgggg	ccctgctggg	gtgcaggagg	1320
	ggcagcctgg	ccaaggagaa	gaccagacc	ctgcacaagt	tcctcctgct	gtttgctgtg	1380
	tttgatgagg	gcaagagctg	gcactctgaa	accaagaaca	gcctgatgca	ggacagggat	1440
	gctgcctctg	ccagggcctg	gcccgaagatg	cacactgtga	atggctatgt	gaacaggagc	1500
20	ctgcctggcc	tgattggctg	ccacaggaag	tctgtgtact	ggcatgtgat	tggcatgggc	1560
	accacccctg	aggtgcacag	catcttcctg	gagggccaca	ccttcctggg	caggaaccac	1620
	aggcaggcca	gcctggagat	cagccccatc	accttcctga	ctgcccagac	cctgctgatg	1680
	gacctgggcc	agttcctgct	gttctgccac	atcagcagcc	accagcatga	tggcatggag	1740
	gcctatgtga	aggtggacag	ctgccctgag	gagccccagc	tgaggatgaa	gaacaatgag	1800
25	gaggctgagg	actatgatga	tgacctgact	gactctgaga	tggatgtggg	gaggtttgat	1860
	gatgacaaca	gccccagctt	catccagatc	aggtctgtgg	ccaagaagca	ccccaagacc	1920
	tgggtgcact	acattgctgc	tgaggaggag	gactgggact	atgccccctt	ggtgctggcc	1980
	cctgatgaca	ggagctacaa	gagccagtac	ctgaacaatg	gccccagag	gattggcagg	2040
	aagtacaaga	aggtcagggt	catggcctac	actgatgaaa	ccttcaagac	cagggaggcc	2100
30	atccagcatg	agtctggcat	cctgggcccc	ctgctgtatg	gggagggtggg	ggacaccctg	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
35	gacctggcct	ctggcctgat	tggccccctg	ctgatctgct	acaaggagtc	tgtggaccag	2460
	aggggcaacc	agatcatgtc	tgacaagagg	aatgtgatcc	tgttctctgt	gtttgatgag	2520
	aacaggagct	ggtacctgac	tgagaacatc	cagaggttcc	tgcccaacct	tgctgggggtg	2580
	cagctggagg	accctgagtt	ccaggccagc	aacatcatgc	acagcatcaa	tggctatgtg	2640
	tttgacagcc	tgcagctgtc	tgtgtgcctg	catgagggtg	cctactggta	catcctgagc	2700
40	attggggccc	agactgactt	cctgtctgtg	ttcttctctg	gctacacctt	caagcacaag	2760
	atgggtgatg	aggacaccct	gacctgttcc	cccttctctg	gggagactgt	gttcatgagc	2820
	atggagaacc	ctggcctgtg	gattctgggc	tgccacaact	ctgacttcag	gaacaggggc	2880
	atgactgccc	tgctgaaagt	ctccagctgt	gacaagaaca	ctgggggacta	ctatgaggac	2940
	agctatgagg	acatctctgc	ctacctgctg	agcaagaaca	atgccattga	gcccaggagc	3000
45	ttcagccaga	acccccaggt	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
	caggagttca	ctgatggcag	cttcacccag	cccctgtaca	gaggggagct	gaatgagcac	3360
	ctgggcctgc	tggggcccta	catcagggct	gaggtggagg	acaacatcat	ggtgaccttc	3420
	aggaaccagg	ccagcaggcc	ctacagcttc	tacagcagcc	tgatcagcta	tgaggaggac	3480
5	cagaggcagg	gggctgagcc	caggaagaac	tttgtgaagc	ccaatgaaac	caagacctac	3540
	ttctggaagg	tgcagcacca	catggccccc	accaaggatg	agtttgactg	caaggcctgg	3600
	gcctacttct	ctgatgtgga	cctggagaag	gatgtgact	ctggcctgat	tggccccctg	3660
	ctggtgtgcc	acaccaaac	cctgaaccct	gcccattggca	ggcaggtgac	tgtgcaggag	3720
	tttgccctgt	tcttcacat	ctttgatgaa	accaagagct	ggtacttcac	tgagaacatg	3780
10	gagaggaact	gcagggcccc	ctgcaacatc	cagatggagg	acccacctt	caaggagaac	3840
	tacaggttcc	atgccatcaa	tggctacatc	atggacaccc	tgcctggcct	ggtgatggcc	3900
	caggaccaga	ggatcagggtg	gtacctgctg	agcatgggca	gcaatgagaa	catccacagc	3960
	atccacttct	ctggccatgt	gttcaactgtg	aggaagaagg	aggagtacaa	gatggccctg	4020
	tacaacctgt	accctgggggt	gtttgagact	gtggagatgc	tgccagcaa	ggctggcatc	4080
15	tggaggggtg	agtgcctgat	tggggagcac	ctgcatgctg	gcatgagcac	cctgttctctg	4140
	gtgtacagca	acaagtgcc	gacccccctg	ggcatggcct	ctggccacat	cagggacttc	4200
	cagatcactg	cctctggcca	gtatggccag	tggggcccca	agctggccag	gctgcactac	4260
	tctggcagca	tcaatgcctg	gagcaccaag	gagcccttca	gctggatcaa	ggtggacctg	4320
	ctggccccca	tgatcatcca	tggcatcaag	acccaggggg	ccaggcagaa	gttcagcagc	4380
20	ctgtacatca	gccagttcat	catcatgtac	agcctggatg	gcaagaagtg	gcagacctac	4440
	aggggcaaca	gcactggcac	cctgatgggtg	ttctttggca	atgtggacag	ctctggcatc	4500
	aagcacaaca	tcttcaaccc	ccccatcatt	gccagataca	tcaggctgca	ccccaccac	4560
	tacagcatca	ggagcacccct	gaggatggag	ctgatgggct	gtgacctgaa	cagctgcagc	4620
	atgccccctg	gcatggagag	caaggccatc	tctgatgccc	agatcactgc	cagcagctac	4680
25	ttcaccaaca	tgtttgccac	ctggagcccc	agcaaggcca	ggctgcacct	gcagggcagg	4740
	agcaatgcct	ggaggcccca	ggtcaacaac	cccaaggagt	ggctgcagggt	ggacttccag	4800
	aagaccatga	aggtgactgg	ggtgaccacc	caggggggtga	agagcctgct	gaccagcatg	4860
	tatgtgaagg	agttcctgat	cagcagcagc	caggatggcc	accagtggac	cctgttcttc	4920
	cagaatggca	aggtgaagggt	gttccagggtc	aaccaggaca	gcttcacccc	tgtggtgaac	4980
30	agcctggacc	ccccctgct	gaccagatac	ctgaggattc	acccccagag	ctgggtgcac	5040
	cagattgccc	tgaggatgga	ggtgctgggc	tgtgaggccc	aggacctgta	ctgacctcga	5100
	ggaataaagg	aaatttat	tcatgtcaat	agtgtgttg	ttttttgtgt	cacgtggcgg	5160
	ccgcaggaac	ccctagtgat	ggagttggcc	actccctctc	tgcgcgctcg	ctcgcctact	5220
	gaggccgggc	gaccaaagggt	cgcccagcgc	ccgggctttg	cccgggcggc	ctcagtgagc	5280
35	gagcgagcgc	gcagagaggg	agtggccaa				5309
	<210>	27					
	<211>	5532					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
40	<400>	27					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctcgggca	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tacttagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgaccc	ctctcacact	180
	acctaaccaca	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagtg	240
45	gatgttggag	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaagggtca	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
	gaccttggtt	aataattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	660
	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
5	tgaatcgtaa	gtatgccttt	cactgcgaga	ggttctggag	aggcttctga	gctcccatg	780
	gcccaggcag	gcagcaggtc	tggggcagga	gggggggtgt	ggagtgcctt	gactcggggc	840
	ctggcccccc	catctctgtc	ttgcaggaca	attgccgtct	tctgtctcgt	ggggcatcct	900
	cctgctggca	ggcctgtgct	gcctgggtccc	tgcgatcgcc	accatgcaga	ttgagctgag	960
	cacctgcttc	ttcctgtgcc	tgctgagggt	ctgcttctct	gccaccagga	gatactacct	1020
10	gggggctgtg	gagctgagct	gggactacat	gcagtctgac	ctggggggagc	tgctgttgga	1080
	tgccagggttc	ccccccagag	tgcccaagag	cttccccttc	aacacctctg	tggtgtacaa	1140
	gaagaccctg	tttgtggagt	tactgacca	cctgttcaac	attgccaagc	ccaggcccc	1200
	ctggatgggc	ctgctgggcc	ccaccatcca	ggctgagggt	tatgacactg	tggtgatcac	1260
	cctgaagaac	atggccagcc	accctgtgag	cctgcatgct	gtgggggtga	gctactggaa	1320
15	ggcctctgag	ggggctgagt	atgatgacca	gaccagccag	agggagaagg	aggatgacaa	1380
	ggtgttccct	gggggcagcc	acacctatgt	gtggcagggt	ctgaaggaga	atggccccat	1440
	ggcctctgac	cccctgtgcc	tgacctacag	ctacctgagc	catgtggacc	tggtgaagga	1500
	cctgaactct	ggcctgattg	gggccctgct	ggtgtgcagg	gagggcagcc	tgccaagga	1560
	gaagaccag	accctgcaca	agttcatcct	gctgtttgct	gtgtttgatg	agggaagag	1620
20	ctggcactct	gaaaccaaga	acagcctgat	gcaggacagg	gatgctgcct	ctgccagggc	1680
	ctggcccaag	atgcacactg	tgaatggcta	tgtgaacagg	agcctgcctg	gcctgattgg	1740
	ctgccacagg	aagtctgtgt	actggcatgt	gattggcatg	ggcaccaccc	ctgagggtgca	1800
	cagcatcttc	ctggagggcc	acaccttcct	ggtcagggaac	cacaggcagg	ccagcctgga	1860
	gatcagcccc	atcaccttcc	tgactgcccc	gacctgctg	atggacctgg	gccagttcct	1920
25	gctgttctgc	cacatcagca	gccaccagca	tgatggcatg	gaggcctatg	tgaagggtgga	1980
	cagctgccct	gaggagcccc	agctgaggat	gaagaacaat	gaggaggctg	aggactatga	2040
	tgatgacctg	actgactctg	agatggatgt	ggtgagggtt	gatgatgaca	acagccccag	2100
	cttcatccag	atcagggtctg	tggccaagaa	gcacccaag	acctgggtgc	actacattgc	2160
	tgctgaggag	gaggactggg	actatgcccc	cctgggtgctg	gcccctgatg	acaggagcta	2220
30	caagagccag	tacctgaaca	atggccccca	gaggattggc	aggaagtaca	agaaggctcag	2280
	gttcatggcc	tacactgatg	aaaccttcaa	gaccagggag	gcatccagc	atgagtctgg	2340
	catcctgggc	cccctgctgt	atggggagggt	gggggacacc	ctgctgatca	tcttcaagaa	2400
	ccaggccagc	aggccctaca	acatctaccc	ccatggcatc	actgatgtga	ggccccctgta	2460
	cagcaggagg	ctgcccaggg	gggtgaagca	cctgaaggac	ttccccatcc	tgcttgggga	2520
35	gatcttcaag	tacaagtgga	ctgtgactgt	ggaggatggc	cccaccaagt	ctgacccag	2580
	gtgcctgacc	agatactaca	gcagctttgt	gaacatggag	agggacctgg	cctctggcct	2640
	gattggcccc	ctgctgatct	gctacaagga	gtctgtggac	cagaggggca	accagatcat	2700
	gtctgacaag	aggaatgtga	tctgtttctc	tgtgtttgat	gagaacagga	gctggtacct	2760
	gactgagaac	atccagaggt	tctgccccaa	ccctgctggg	gtgcagctgg	aggacctga	2820
40	gttccaggcc	agcaacatca	tgcacagcat	caatggctat	gtgtttgaca	gcctgcagct	2880
	gtctgtgtgc	ctgcatgagg	tggcctactg	gtacatcctg	agcattgggg	cccagactga	2940
	cttctgtct	gtgttcttct	ctggctacac	cttcaagcac	aagatggtgt	atgaggacac	3000
	cctgaccctg	ttcccccttct	ctggggagac	tgtgttcatg	agcatggaga	accttggcct	3060
	gtggattctg	ggctgccaca	actctgactt	cagggaacagg	ggcatgactg	ccctgctgaa	3120
45	agtctccagc	tgtgacaaga	acactgggga	ctactatgag	gacagctatg	aggacatctc	3180
	tgccctacctg	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	aggctgtggg	actatggcat	gagcagcagc	cccatgtg	tgaggaacag	3480
	ggcccagtct	ggctctgtgc	cccagttcaa	gaaggtgggt	ttccaggagt	tactgatgg	3540
	cagcttcacc	cagcccctgt	acagagggga	gctgaatgag	cacctgggcc	tgctggggcc	3600
5	ctacatcagg	gctgaggtgg	aggacaacat	catggtgacc	ttcaggaacc	agggcagcag	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	ctgctgggtg	gccacaccaa	3900
10	cacctgaac	cctgcccattg	gcaggcaggt	gactgtgcag	gagtttgccc	tggtcttcac	3960
	catctttgat	gaaaccaaga	gctggtactt	cactgagaac	atggagagga	actgcagggc	4020
	cccctgcaac	atccagatgg	aggaccccac	cttcaaggag	aactacaggt	tccatgccat	4080
	caatggctac	atcatggaca	ccctgcctgg	cctgggtgatg	gcccaggacc	agaggatcag	4140
	gtggtacctg	ctgagcatgg	gcagcaatga	gaacatccac	agcatccact	tctctggcca	4200
15	tgtgttcact	gtgaggaaga	aggaggagta	caagatggcc	ctgtacaacc	tgtaccctgg	4260
	ggtgtttgag	actgtggaga	tgctgcccag	caaggctggc	atctggaggg	tgagtgacct	4320
	gattggggag	cacctgcattg	ctggcatgag	cacctgttc	ctggtgtaca	gcaacaagtg	4380
	ccagaccccc	ctgggcatgg	cctctggcca	catcagggac	ttccagatca	ctgcctctgg	4440
	ccagtatggc	cagtggggcc	ccaagctggc	caggctgcac	tactctggca	gcatcaatgc	4500
20	ctggagcacc	aaggagccct	tcagctggat	caaggctggc	ctgctggccc	ccatgatcat	4560
	ccatggcatc	aagaccaggg	gggcccaggca	gaagttcagc	agcctgtaca	tcagccagtt	4620
	catcatcatg	tacagcctgg	atggcaagaa	gtggcagacc	tacaggggca	acagcactgg	4680
	cacctgatg	gtgttctttg	gcaatgtgga	cagctctggc	atcaagcaca	acatcttcaa	4740
	cccccccatc	attgccagat	acatcaggct	gcaccccacc	cactacagca	tcaggagcac	4800
25	cctgaggatg	gagctgatgg	gctgtgacct	gaacagctgc	agcatgcccc	tgggcatgga	4860
	gagcaaggcc	atctctgatg	cccagatcac	tgccagcagc	tacttcacca	acatgtttgc	4920
	cacctggagc	cccagcaagg	ccaggctgca	cctgcagggc	aggagcaatg	cctggaggcc	4980
	ccagggtcaac	aaccccaagg	agtggctgca	ggtggacttc	cagaagacca	tgaagggtgac	5040
	tgggggtgacc	accagggggg	tgaagagcct	gctgaccagc	atgtatgtga	aggagtccct	5100
30	gatcagcagc	agccaggatg	gccaccagtg	gacctgttc	ttccagaatg	gcaagggtgaa	5160
	ggtgttccag	ggcaaccagg	acagcttcac	ccctgtgggtg	aacagcctgg	acccccccct	5220
	gctgaccaga	tacctgagga	ttcacccccca	gagctgggtg	caccagattg	ccctgaggat	5280
	ggaggtgctg	ggctgtgagg	cccaggacct	gtactgacct	cgaggaataa	aggaaattta	5340
	ttttcattgc	aatagtgtgt	tggtttttttg	tgctacgtgg	cgcccgagg	aacccttagt	5400
35	gatggagtgtg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgtc	actgaggccg	ggcgacaaaa	5460
	ggtcgcccga	cgcccgggct	ttgcccgggc	ggcctcagtg	agcgagcgag	cgcgagagaa	5520
	gggagtggcc	aa					5532
	<210>	28					
	<211>	5877					
40	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	28					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
45	gccaactcca	tacttagggg	ttcctgcggc	cgacgcgtg	ttttcgacc	ctctcacact	180
	acctaaacca	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagtg	240
	gatgttggag	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgcccagc	tccaagggtca	300
	gcaggcaggg	agggtgtgtg	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	cattttaggg	360

	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcagggtag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgacag	gttaattttt	aaaaagcagt	caaaagtcca	540
	agtggccctt	ggcagcattt	actctctctg	tttgctctgg	ttaataatct	caggagcaca	600
5	aacattcctg	gaggcaggag	aagaaatcaa	catcctggac	ttatcctctg	ggcctctccc	660
	cacccccagg	agaggctcag	gttaattttt	aaaaagcagt	caaaagtcca	agtggccctt	720
	ggcagcattt	actctctctg	tttgctctgg	ttaataatct	caggagcaca	aacattcctg	780
	gaggcaggag	aagaaatcaa	catcctggac	ttatcctctg	ggcctctccc	cacccccagg	840
	agaggctgtc	gactggacac	aggacgctgt	ggtttctgag	ccagggggcg	actcagatcc	900
10	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgctcc	tccgataact	ggggtgacct	tgggttaatat	960
	tcaccagcag	cctccccctg	tgccccctctg	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	1020
	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	actgacctgg	gacagtgaat	cgtaagtatg	1080
	cctttcactg	cgagagggtt	tggagaggct	tctgagctcc	ccatggccca	ggcaggcagc	1140
	aggctctggg	caggaggggg	gttgtggagt	gccttgactc	ggggcctggc	cccccatct	1200
15	ctgtcttgca	ggacaattgc	cgtcttctgt	ctcgtggggc	atcctcctgc	tggcaggcct	1260
	gtgctgcctg	gtccctgcga	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttcc	1320
	gtgcctgctg	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	1380
	gagctgggac	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	1440
	cagagtgcc	aagagcttcc	ccttcaacac	ctctgtgggt	tacaagaaga	ccctgtttgt	1500
20	ggagttcact	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	1560
	gggccccacc	atccaggctg	agggtgatga	cactgtgggt	atcacccctga	agaacatggc	1620
	cagccaccct	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaaggcct	ctgagggggc	1680
	tgagtatgat	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaagggtg	tccttggggg	1740
	cagccacacc	tatgtgtggc	agggtgctgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccct	1800
25	gtgcctgacc	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctgggt	aaggacctga	actctggcct	1860
	gattggggcc	ctgctgggtg	gcagggaggg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	1920
	gcacaagttc	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	1980
	caagaacagc	ctgatgcagg	acagggatgc	tgcccttgcc	agggcctggc	ccaagatgca	2040
	cactgtgaat	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	2100
30	tgtgtactgg	catgtgattg	gcatggggcac	cacccctgag	gtgcacagca	tcttcttgga	2160
	gggccacacc	ttcctgggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	2220
	cttctgact	gcccagaccc	tgctgatgga	cctggggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	2280
	cagcagccac	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	2340
	gccccagctg	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	2400
35	ctctgagatg	gatgtgggtga	ggttttagatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	2460
	gtctgtggcc	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	2520
	ctgggactat	gccccctg	tgctggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	2580
	gaacaatggc	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcaggttca	tggcctacac	2640
	tgatgaaacc	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	2700
40	gctgtatggg	gagggtggggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	2760
	ctacaacatc	tacccccatg	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
45	gatctgctac	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	3060
	tgtgatcctg	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	3120
	gaggttcctg	cccaaccctg	ctgggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	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	tcctgagcat	ggagaaccct	ggcctgtgga	ttctgggctg	3420
	ccacaactct	gacttcagga	acaggggcat	gactgccctg	ctgaaagtct	ccagctgtga	3480
5	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
10	gtgggactat	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacagggccc	agtctggctc	3840
	tgtgccccag	ttcaagaagg	tgggtgttcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagacc	3900
	cctgtacaga	ggggagctga	atgagcacct	gggcctgctg	ggccccctaca	tcagggctga	3960
	ggtggaggac	aacatcatgg	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	4020
	cagcagcctg	atcagctatg	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	4080
15	tgtgaagccc	aatgaaacca	agacctactt	ctggaagggtg	cagcaccaca	tggcccccac	4140
	caaggatgag	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	4200
	tgtgcactct	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaacctgc	4260
	ccatggcagg	caggtgactg	tgcaggagtt	tgcctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	4320
	caagagctgg	tacttcactg	agaacatgga	gaggaactgc	agggccccct	gcaacatcca	4380
20	gatggaggac	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	4440
	ggacaccctg	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcaggtggt	acctgctgag	4500
	catgggcagc	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tactgtgag	4560
	gaagaaggag	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	4620
	ggagatgctg	cccagcaagg	ctggcatctg	gaggggtggag	tgcctgattg	gggagcacct	4680
25	gcatgctggc	atgagcaccc	tgttcctggt	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	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	tcattgtacag	4980
30	cctggatggc	aagaagtggc	agacctacag	gggcaacagc	actggcaccc	tgatggtgtt	5040
	ctttggcaat	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	5100
	cagatacatc	aggctgcacc	ccacccta	cagcatcagg	agcacctga	ggatggagct	5160
	gatgggctgt	gacctgaaca	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	5220
	tgatgccag	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	5280
35	caaggccagg	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	5340
	caaggagtgg	ctgcagggtg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccacca	5400
	gggggtgaag	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	5460
	ggatggccac	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	5520
	ccaggacagc	ttcaccctctg	tggatgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	5580
40	gaggattcac	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	5640
	tgaggcccag	gacctgtact	gacctcgagg	aataaaggaa	atttattttc	attgcaatag	5700
	tgtgttggtt	ttttgtgtca	cgtggcggcc	gcaggaaacc	ctagtgtatg	agttggccac	5760
	tcctctctg	cgcgctcgct	cgtcactga	ggccgggcga	ccaaaggtcg	cccgcgccc	5820
	gggctttgcc	cgggcggcct	cagtgcgcga	gcgagcgcg	agagaggag	tggccaa	5877
45	<210>	29					
	<211>	6054					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					

<400> 29

	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcga	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgaccc	ctctcacact	180
5	acctaaacca	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagtg	240
	gatgttggag	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaaggtca	300
	gcaggcaggg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	catttttaggg	360
	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcagggtag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
10	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgacag	gttaattttt	aaaaagcagt	caaaagtcca	540
	agtggccctt	ggcagcattt	actctctctg	tttgctctgg	ttaataatct	caggagcaca	600
	aacattcctg	gaggcaggag	aagaaatcaa	catcctggac	ttatcctctg	ggcctctccc	660
	cacccccagg	agaggctcag	gttaattttt	aaaaagcagt	caaaagtcca	agtggccctt	720
	ggcagcattt	actctctctg	tttgctctgg	ttaataatct	caggagcaca	aacattcctg	780
15	gaggcaggag	aagaaatcaa	catcctggac	ttatcctctg	ggcctctccc	cacccccagg	840
	agaggctgtc	gactggacac	aggacgctgt	ggtttctgag	ccagggggcg	actcagatcc	900
	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgctcc	tccgataact	ggggtgacct	tggttaatat	960
	tcaccagcag	cctcccccg	tgcccctctg	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	1020
	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	actgacctgg	gacagtgaat	cgtaagtatg	1080
20	cctttcactg	cgagaggttc	tggagaggct	tctgagctcc	ccatggccca	ggcaggcagc	1140
	aggtctgggg	caggaggggg	gttgtggagt	gccttgactc	ggggcctggc	cccccatct	1200
	ctgtcttgca	ggacaattgc	cgtcttctgt	ctcgtggggc	atcctcctgc	tggcaggcct	1260
	gtgctgcctg	gtccctgcga	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttctt	1320
	gtgcctgctg	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	1380
25	gagctgggac	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	1440
	cagagtggcc	aagagcttcc	ccttcaacac	ctctgtgggt	tacaagaaga	ccctgtttgt	1500
	ggagttcact	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	1560
	gggccccacc	atccaggctg	aggtgtatga	cactgtgggt	atcacccctga	agaacatggc	1620
	cagccaccct	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaggcct	ctgagggggc	1680
30	tgagtatgat	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaagggtg	tccttggggg	1740
	cagccacacc	tatgtgtggc	aggtgctgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccctt	1800
	gtgcctgacc	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctggtg	aaggacctga	actctggcct	1860
	gattggggcc	ctgctgggtg	gcagggaggg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	1920
	gcacaagttc	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	1980
35	caagaacagc	ctgatgcagg	acagggatgc	tgccctctgc	agggcctggc	ccaagatgca	2040
	cactgtgaat	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	2100
	tgtgtactgg	catgtgattg	gcatgggcac	cacccctgag	gtgcacagca	tcttcttgga	2160
	gggccacacc	ttcctgggtc	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	2220
	cttctgact	gcccagaccc	tgctgatgga	cctggggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	2280
40	cagcagccac	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccttgagga	2340
	gccccagctg	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	2400
	ctctgagatg	gatgtgggtg	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	2460
	gtctgtggcc	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	2520
	ctgggactat	gccccctgg	tgctggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	2580
45	gaacaatggc	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcagggttca	tggcctacac	2640
	tgatgaaacc	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	2700
	gctgtatggg	gagggtgggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	2760
	ctacaacatc	tacccccatg	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	2820

	caagggggtg	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	2880
	gtggactgtg	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccaggtgcc	tgaccagata	2940
	ctacagcagc	tttgtgaaca	tggagaggga	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	3000
	gatctgctac	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	3060
5	tgtgatcctg	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	3120
	gaggttcctg	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
10	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
15	caccatctct	gtggagatga	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	3720
	gagccccagg	agcttccaga	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tggagaggct	3780
	gtgggactat	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacagggccc	agtctggctc	3840
	tgtgccccag	ttcaagaagg	tgggtgtcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagcc	3900
	cctgtacaga	ggggagctga	atgagcacct	ggcctgctg	ggccccata	tcagggtga	3960
20	ggtggaggac	aacatcatgg	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	4020
	cagcagcctg	atcagctatg	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	4080
	tgtgaagccc	aatgaaacca	agacctactt	ctggaagggt	cagcaccaca	tggccccac	4140
	caaggatgag	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	4200
	tgtgcactct	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaaccctgc	4260
25	ccatggcagg	cagggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	4320
	caagagctgg	tacttcactg	agaacatgga	gaggaactgc	agggccccct	gcaacatcca	4380
	gatggaggac	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	4440
	ggacaccctg	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgg	acctgctgag	4500
	catgggcagc	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tcactgtgag	4560
30	gaagaaggag	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	4620
	ggagatgctg	cccagcaagg	ctggcatctg	gagggtggag	tgcctgattg	gggagcacct	4680
	gcatgctggc	atgagcaccc	tgttcctggg	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	4740
	catggcctct	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagtg	4800
	ggcccccaag	ctggccaggc	tgcactactc	tggcagcatc	aatgcctgga	gcaccaagga	4860
35	gcccttcagc	tggatcaagg	tggacctgct	ggcccccatg	atcatccatg	gcatcaagac	4920
	ccagggggcc	aggcagaagt	tcagcagcct	gtacatcagc	cagttcatca	tcatgtacag	4980
	cctggatggc	aagaagtggc	agacctacag	gggcaacagc	actggcaccc	tgatggtgtt	5040
	ctttggcaat	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	5100
	cagatacatc	aggctgcacc	ccaccacta	cagcatcagg	agcacccctga	ggatggagct	5160
40	gatgggctgt	gacctgaaca	gctgcagcat	gccctggggc	atggagagca	aggccatctc	5220
	tgatgcccag	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	5280
	caaggccagg	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	5340
	caaggagtgg	ctgcagggtg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccacca	5400
	gggggtgaag	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	5460
45	ggatggccac	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	5520
	ccaggacagc	ttcacccctg	tggatgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	5580
	gaggattcac	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	5640
	tgaggcccag	gacctgtact	gacctcgagg	tgtgccttct	agttgccagc	catctgttgt	5700

	ttgccccctcc	cccgtgcctt	ccttgaccct	ggaaggtgcc	actcccactg	tcctttccta	5760
	ataaaatgag	gaaattgcat	cgcattgtct	gagtaggtgt	cattctattc	tggtgggttg	5820
	ggtggggcag	gacagcaagg	gggaggattg	ggaagacaat	agcaggcatg	ctgggggatgc	5880
	ggtgggctct	atgggcacgt	ggcggccgca	ggaaccctta	gtgatggagt	tgggcactcc	5940
5	ctctctgcgc	gctcgcctgc	tcactgaggc	cgggcgacca	aaggtcgccc	gacgcccggg	6000
	ctttgcccgg	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgcaga	gagggagtgg	ccaa	6054
	<210>	30					
	<211>	6054					
	<212>	ДНК					
10	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	30					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgcctc	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctcgggca	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgcag	agagggagtg	120
	gccaaactca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgaccc	ctctcacact	180
15	acctaaacca	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	gcagggtag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
20	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
25	caaacagaga	gagtaaatgc	tgccaagggc	cacttggact	tttgactgct	ttttaaaaaat	840
	taacctgggtc	gactggacac	aggacgctgt	ggtttctgag	ccagggggcg	actcagatcc	900
	cagccagtgg	acttagcccc	tgtttgtctc	tccgataact	ggggtgacct	tggttaatat	960
	tcaccagcag	cctccccctg	tgcccctctg	gatccactgc	ttaaatacgg	acgaggacag	1020
	ggccctgtct	cctcagcttc	aggcaccacc	actgacctgg	gacagtgaat	cgtaagtatg	1080
30	cctttcactg	cgagagggtc	tgagagaggc	tctgagctcc	ccatggccca	ggcaggcagc	1140
	aggctctgggg	caggaggggg	gttgtggagt	gccttgactc	ggggcctggc	cccccatct	1200
	ctgtcttgca	ggacaattgc	cgtcttctgt	ctcgtggggc	atcctcctgc	tggcaggcct	1260
	gtgctgcctg	gtccctgcga	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttctc	1320
	gtgcctgctg	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	1380
35	gagctgggac	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	1440
	cagagtggcc	aagagcttcc	ccttcaacac	ctctgtggtg	tacaagaaga	ccctgtttgt	1500
	ggagttcact	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	1560
	gggccccacc	atccaggctg	agggtgatga	cactgtgggt	atcacctga	agaacatggc	1620
	cagccaccct	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaggcct	ctgagggggc	1680
40	tgagtatgat	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaaggtgt	tccttggggg	1740
	cagccacacc	tatgtgtggc	agggtgctga	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccctc	1800
	gtgcctgacc	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctgggt	aaggacctga	actctggcct	1860
	gattggggcc	ctgctgggtg	gcagggaggg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	1920
	gcacaagttc	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	1980
45	caagaacagc	ctgatgcagg	acagggatgc	tgctctgcc	agggcctggc	ccaagatgca	2040
	cactgtgaat	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	2100
	tgtgtactgg	catgtgattg	gcattgggac	caccctctgag	gtgcacagca	tcttcttgga	2160
	gggccacacc	ttcctgggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	2220

	cttctgact	gcccagaccc	tgtgatgga	cctgggcccag	ttctgtgtgt	tctgccacat	2280
	cagcagccac	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	2340
	gccccagctg	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	2400
	ctctgagatg	gatgtggtga	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	2460
5	gtctgtggcc	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	2520
	ctgggactat	gcccccttg	tgtggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	2580
	gaacaatggc	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcaggttca	tggcctacac	2640
	tgatgaaacc	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	2700
	gctgtatggg	gagggtggggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	2760
10	ctacaacatc	tacccccatg	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	2820
	caaggggggtg	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	2880
	gtggactgtg	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccagggtgcc	tgaccagata	2940
	ctacagcagc	tttgtgaaca	tggagagggg	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	3000
	gatctgctac	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	3060
15	tgtgatcctg	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	3120
	gaggttctctg	cccaaccctg	ctggggtgca	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
20	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	ccccagtg	tgaagaggca	3600
	ccagaggggag	atcaccagga	ccaccctgca	gtctgaccag	gaggagattg	actatgatga	3660
25	caccatctct	gtggagatga	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	3720
	gagccccagg	agcttccaga	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tggagaggct	3780
	gtgggactat	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacaggggcc	agtctggctc	3840
	tgtgccccag	ttcaagaagg	tgggtgtcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagcc	3900
	cctgtacaga	ggggagctga	atgagcacct	gggcctgctg	ggcccctaca	tcagggtgga	3960
30	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	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaacctgc	4260
35	ccatggcagg	cagggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	4320
	caagagctgg	tacttactg	agaacatgga	gaggaactgc	aggggcccct	gcaacatcca	4380
	gatggaggac	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	4440
	ggacaccctg	cctggcctgg	tgatggcca	ggaccagagg	atcagggtgg	acctgctgag	4500
	catgggcagc	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tcactgtgag	4560
40	gaagaaggag	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	4620
	ggagatgctg	cccagcaagg	ctggcatctg	gagggtggag	tgccctgattg	gggagcacct	4680
	gcatgctggc	atgagcaccc	tgttcctggg	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	4740
	catggcctct	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagtg	4800
	ggcccccaag	ctggccaggc	tgcactactc	tggcagcatc	aatgcctgga	gcaccaagga	4860
45	gcccttcagc	tggatcaagg	tggacctgct	ggcccccatg	atcatccatg	gcatcaagac	4920
	ccagggggcc	aggcagaagt	tcagcagcct	gtacatcagc	cagttcatca	tcagtacag	4980
	cctggatggc	aagaagtggc	agacctacag	gggcaacagc	actggcacc	tgatgggtgtt	5040
	ctttggcaat	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	5100

	cagatacatc	aggctgcacc	ccacccta	cagcatcagg	agcaccctga	ggatggagct	5160
	gatgggctgt	gacctgaaca	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	5220
	tgatgccag	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	5280
	caaggccagg	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	5340
5	caaggagtgg	ctgcagggtg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactggg	tgaccacca	5400
	gggggtgaag	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	5460
	ggatggccac	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccaggggca	5520
	ccaggacagc	ttcacccctg	tggatgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	5580
	gaggattcac	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	5640
10	tgaggccag	gacctgtact	gacctcgagg	tgtgcccttct	agttgccagc	catctgttgt	5700
	ttgcccctcc	cccgtgcctt	ccttgaccct	ggaagggtgc	actcccactg	tcctttccta	5760
	ataaaatgag	gaaattgcat	cgcattgtct	gagtaggtgt	cattctattc	tggggggtgg	5820
	ggtggggcag	gacagcaagg	gggaggattg	ggaagacaat	agcaggcatg	ctggggatgc	5880
	ggtgggctct	atgggcacgt	ggcgccgca	ggaacccta	gtgatggagt	tgccactcc	5940
15	ctctctgcgc	gctcgctcgc	tactgaggc	cggcgacca	aaggtcgccc	gacggccggg	6000
	ctttgcccgg	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgaga	gaggagtg	ccaa	6054
	<210>	31					
	<211>	5504					
	<212>	ДНК					
20	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	31					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctgggcca	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagt	120
	gccaaactcca	tacttagggg	ttcctgcggc	cgacgcgtg	tttcgaccc	ctctcacact	180
25	acctaaacca	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagt	240
	gatgttgagg	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaaggatca	300
	gcaggcaggg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	cattttagg	360
	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcagggtgag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
30	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgactg	gacacaggac	gctgtggttt	ctgagccagg	540
	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	taactggggt	600
	gaccttgggt	aataattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	660
	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	720
	tgaatcgca	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttcct	gtgcctgctg	780
35	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	gagctgggac	840
	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	cagagtgcct	900
	aagagcttcc	ccttcaaacac	ctctgtgggtg	tacaagaaga	ccctgtttgt	ggagttcact	960
	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	gggcccacc	1020
	atccaggctg	aggtgtatga	cactgtgggtg	atcacctga	agaacatggc	cagccacct	1080
40	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaaggcct	ctgagggggc	tgagtatgat	1140
	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaagggtg	tccttggggg	cagccacacc	1200
	tatgtgtggc	aggtgctgaa	ggagaatggc	ccatggcct	ctgaccccct	gtgcctgacc	1260
	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctgggtg	aaggacctga	actctggcct	gattggggcc	1320
	ctgctgggtg	gcagggagg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	gcacaagtcc	1380
45	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	caagaacagc	1440
	ctgatgcagg	acagggatgc	tgccctctgcc	agggcctggc	ccaagatgca	cactgtgaat	1500
	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	tgtgtactgg	1560
	catgtgattg	gcatgggcac	caccctgag	gtgcacagca	tcttcttggg	gggcccaccc	1620

	ttcctggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	cttctgact	1680
	gcccagaccc	tgctgatgga	cctgggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	cagcagccac	1740
	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	gccccagctg	1800
	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	ctctgagatg	1860
5	gatgtggtga	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	gtctgtggcc	1920
	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	ctgggactat	1980
	gcccccttg	tgctggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	gaacaatggc	2040
	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcaggttca	tggcctacac	tgatgaaacc	2100
	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	gctgtatggg	2160
10	gaggtggggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	ctacaacatc	2220
	tacccccatg	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	caagggggtg	2280
	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	gtggactgtg	2340
	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccaggtgcc	tgaccagata	ctacagcagc	2400
	tttgtgaaca	tggagaggga	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	gatctgctac	2460
15	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	tgtgatcctg	2520
	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	gaggttcctg	2580
	cccaaccctg	ctggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	aggccagcaa	catcatgcac	2640
	agcatcaatg	gctatgtgtt	tgacagcctg	cagctgtctg	tgtgcctgca	tgaggtggcc	2700
	tactgggtaca	tcctgagcat	tggggcccag	actgacttcc	tgtctgtgtt	cttctctggc	2760
20	tacaccttca	agcacaagat	ggtgtatgag	gacaccctga	ccctgttccc	cttctctggg	2820
	gagactgtgt	tcctgagcat	ggagaaccct	ggcctgtgga	ttctgggctg	ccacaactct	2880
	gacttcagga	acaggggcat	gactgccctg	ctgaaagtct	ccagctgtga	caagaacact	2940
	ggggactact	atgaggacag	ctatgaggac	atctctgcct	acctgctgag	caagaacaat	3000
	gccattgagc	ccaggagctt	cagccagaa	ccccagtg	tgaagaggca	ccagagggag	3060
25	atcaccagga	ccaccctgca	gtctgaccag	gaggagattg	actatgatga	caccatctct	3120
	gtggagatga	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	gagccccagg	3180
	agcttccaga	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tggagaggct	gtgggactat	3240
	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacaggggcc	agtctggctc	tgtgccccag	3300
	ttcaagaagg	tgggtgtcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagacc	cctgtacaga	3360
30	ggggagctga	atgagcacct	gggcctgctg	ggccccctaca	tcagggctga	ggtggaggac	3420
	aacatcatgg	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	cagcagcctg	3480
	atcagctatg	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	tgtgaagccc	3540
	aatgaaacca	agacctactt	ctggaagggtg	cagcaccaca	tggcccccac	caaggatgag	3600
	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	tgtgcactct	3660
35	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaaccctgc	ccatggcagg	3720
	caggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	caagagctgg	3780
	tacttcaactg	agaacatgga	gaggaactgc	agggccccct	gcaacatcca	gatggaggac	3840
	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	ggacaccctg	3900
	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgt	acctgctgag	catgggcagc	3960
40	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tcactgtgag	gaagaaggag	4020
	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	ggagatgctg	4080
	cccagcaagg	ctggcatctg	gaggggtggag	tgctgattg	gggagcacct	gcatgctggc	4140
	atgagcacc	tgcttctggt	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	catggcctct	4200
	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagtg	ggcccccaag	4260
45	ctggccaggc	tgcactactc	tggcagcatc	aatgcctgga	gcaccaagga	gcccttcagc	4320
	tggatcaagg	tggacctgct	ggcccccatg	atcatccatg	gcatcaagac	ccagggggcc	4380
	aggcagaagt	tcagcagcct	gtacatcagc	cagttcatca	tcatgtacag	cctggatggc	4440
	aagaagtggc	agacctacag	gggcaacagc	actggcaccc	tgatggtgtt	ctttggcaat	4500

	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	cagatacatc	4560
	aggctgcacc	ccaccacta	cagcatcagg	agcaccctga	ggatggagct	gatgggctgt	4620
	gacctgaaca	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	tgatgccag	4680
	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	caaggccagg	4740
5	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	caaggagtgg	4800
	ctgcagggtg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccacca	gggggtgaag	4860
	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	ggatggccac	4920
	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	ccaggacagc	4980
	ttcacccttg	tggatgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	gaggattcac	5040
10	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	tgaggccccag	5100
	gacctgtact	gacctcgagg	tgtgccttct	agttgccagc	catctgttgt	ttgcccctcc	5160
	cccgctgcctt	ccttgaccct	ggaagggtgcc	actcccactg	tcctttccta	ataaaatgag	5220
	gaaattgcat	cgcatgtgtc	gagtaggtgt	cattctattc	tgggggggtg	ggtggggcag	5280
	gacagcaagg	gggaggattg	ggaagacaat	agcaggcatg	ctggggatgc	ggtgggctct	5340
15	atgggacagt	ggcgcccgca	ggaaccccta	gtgatggagt	tggccactcc	ctctctgcgc	5400
	gctcgctcgc	tactgaggc	cgggcgacca	aaggtcgccc	gacggccggg	ctttgcccgg	5460
	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgcaga	gagggagtgg	ccaa		5504
	<210>	32					
	<211>	5507					
20	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	32					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgccccggg	aaagccccgg	60
	cgctcgggcg	cctttgggtc	ccgggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagt	120
25	gccaactcca	tactagggg	ttcctgcggc	cgcacgctg	ttttcgaccc	ctctcacact	180
	acctaacc	cgccaggaca	acctctgctc	ctctccaccg	aaattccaag	gggtcgagt	240
	gatgttgag	gtggcatggg	cccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaaggcca	300
	gcaggcagg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	cattttagg	360
	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagctgct	420
30	ggaggatggg	aactgagggg	ttggaagggg	gcagggtgag	cccagaaact	cctgtgtgcc	480
	tctgagcctg	cagacgcgaa	acgtcgacga	tcttgctacc	agtggaacag	ccactaagga	540
	ttctgcagt	agagcagagg	gccagctaag	tggtagctctc	ccagagactg	tctgactcac	600
	gccacccct	ccaccttgga	cacaggacgc	tgtggtttct	gagccaggta	caatgactcc	660
	tttcggtaag	tgagtgga	gctgtacact	gcccaggcaa	agcgtccggg	cagcgtaggc	720
35	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	taactggggt	780
	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	actgcttaaa	840
	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	cctgggacag	900
	tgaatcgca	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttcct	gtgcctgctg	960
	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	gagctgggac	1020
40	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	cagagtgcc	1080
	aagagcttcc	ccttcaacac	ctctgtgggt	tacaagaaga	ccctgtttgt	ggagttcact	1140
	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	gggccccacc	1200
	atccaggctg	aggtgtatga	cactgtgggt	atcacccctga	agaacatggc	cagccacct	1260
	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaggcct	ctgagggggc	tgagtatgat	1320
45	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaagggtg	tccctggggg	cagccacacc	1380
	tatgtgtggc	aggtgttgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccct	gtgcctgacc	1440
	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctgggt	aaggacctga	actctggcct	gattggggcc	1500
	ctgctgggtg	gcaggggagg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	gcacaagttc	1560

	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	caagaacagc	1620
	ctgatgcagg	acagggatgc	tgccctctgcc	agggcctggc	ccaagatgca	cactgtgaat	1680
	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	tgtgtactgg	1740
	catgtgattg	gcatgggcac	cacccttgag	gtgcacagca	tcttcttgga	gggccacacc	1800
5	ttcctgggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	cttctgact	1860
	gcccagaccc	tgctgatgga	cctgggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	cagcagccac	1920
	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	gcccagctg	1980
	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	ctctgagatg	2040
	gatgtgggtga	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	gtctgtggcc	2100
10	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	ctgggactat	2160
	gcccccttg	tgctggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	gaacaatggc	2220
	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcaggttca	tggcctacac	tgatgaaacc	2280
	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	gctgtatggg	2340
	gaggtggggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	ctacaacatc	2400
15	tacccccatg	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	caagggggtg	2460
	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	gtggactgtg	2520
	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccaggtgcc	tgaccagata	ctacagcagc	2580
	tttgtgaaca	tggagaggga	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	gatctgctac	2640
	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	tgtgatcctg	2700
20	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	gaggttcctg	2760
	cccaaccctg	ctggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	aggccagcaa	catcatgcac	2820
	agcatcaatg	gctatgtgtt	tgacagcctg	cagctgtctg	tgtgcctgca	tgagggtggcc	2880
	tactggtaca	tcctgagcat	tggggccag	actgacttcc	tgtctgtgtt	cttctctggc	2940
	tacaccttca	agcacaagat	ggtgtatgag	gacaccctga	ccctgttccc	cttctctggg	3000
25	gagactgtgt	tcatgagcat	ggagaaccct	ggcctgtgga	ttctgggctg	ccacaactct	3060
	gacttcagga	acaggggcat	gactgccctg	ctgaaagtct	ccagctgtga	caagaacact	3120
	ggggactact	atgaggacag	ctatgaggac	atctctgcct	acctgctgag	caagaacaat	3180
	gccattgagc	ccaggagctt	cagccagaa	ccccagtg	tgaagaggca	ccagagggag	3240
	atcaccagga	ccaccctgca	gtctgaccag	gaggagattg	actatgatga	caccatctct	3300
30	gtggagatga	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	gagccccagg	3360
	agcttccaga	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tggagaggct	gtgggactat	3420
	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacaggggccc	agtctggctc	tgtgccccag	3480
	ttcaagaagg	tgggtgttcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagcc	cctgtacaga	3540
	ggggagctga	atgagcacct	gggcctgctg	ggccccctaca	tcagggctga	ggtggaggac	3600
35	aacatcatgg	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	cagcagcctg	3660
	atcagctatg	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	tgtgaagccc	3720
	aatgaaacca	agacctactt	ctggaagggtg	cagcaccaca	tggccccccac	caaggatgag	3780
	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	tgtgcactct	3840
	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaaacacc	tgaaccctgc	ccatggcagg	3900
40	cagggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	caagagctgg	3960
	tacttcaactg	agaacatgga	gaggaactgc	agggccccct	gcaacatcca	gatggaggac	4020
	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	ggacaccctg	4080
	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgt	acctgctgag	catgggcagc	4140
	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tactgtgag	gaagaaggag	4200
45	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	ggagatgctg	4260
	cccagcaagg	ctggcatctg	gaggggtggag	tgctgattg	gggagcacct	gcatgctggc	4320
	atgagcacc	tgttcttggt	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	catggcctct	4380
	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagtg	ggcccccaag	4440

	ctggccaggc	tgcactactc	tggcagcatc	aatgcctgga	gcaccaagga	gcccttcagc	4500
	tggatcaagg	tggacctgct	ggcccccatg	atcatccatg	gcatcaagac	ccaggggggc	4560
	aggcagaagt	tcagcagcct	gtacatcagc	cagttcatca	tcatgtacag	cctggatggc	4620
	aagaagtggc	agacctacag	gggcaacagc	actggcaccc	tgatggtgtt	ctttggcaat	4680
5	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	cagatacatc	4740
	aggctgcacc	ccaccacta	cagcatcagg	agcaccctga	ggatggagct	gatgggctgt	4800
	gacctgaaca	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	tgatgccag	4860
	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	caaggccagg	4920
	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	caaggagtgg	4980
10	ctgcaggtgg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccacca	gggggtgaag	5040
	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	ggatggccac	5100
	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	ccaggacagc	5160
	ttcacccctg	tgggtgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	gaggattcac	5220
	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	tgaggcccag	5280
15	gacctgtact	gacctcgagg	aataaaggaa	atttattttc	attgcaatag	tgtgttggtt	5340
	ttttgtgtca	cgtggcgggc	gcaggaaccc	ctagtgatgg	agttggccac	tcctctctg	5400
	cgcgctcgct	cgctcactga	ggccggggcg	ccaaaggctg	cccagcgccc	gggctttgcc	5460
	cgggcggcct	cagtgagcga	gcgagcgcg	agagagggag	tggccaa		5507
	<210>	33					
20	<211>	5311					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	33					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
25	cgctggggcg	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgctg	ttttcgacgc	agagaggtct	180
	ctgacctctg	ccccagctcc	aaggctcagca	ggcagggagg	gctgtgtgtt	tgctgtttgc	240
	tgcttgcaat	gtttgccccat	tttagggaca	tgagtaggct	gaagtttggt	cagtgtggac	300
	ttcagaggca	gcacacaaac	agccagagag	gtctctgacc	tctgccccag	ctccaaggtc	360
30	agcaggcagg	gagggctgtg	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccatttttagg	420
	gacatgagta	ggctgaagtt	tgttcagtgt	ggacttcaga	ggcagcacac	aaacagcacg	480
	cgaaacgtcg	actggacaca	ggacgctgtg	gtttctgagc	cagggggcg	ctcagatccc	540
	agccagtgga	cttagcccct	gtttgctcct	ccgataactg	gggtgacctt	ggttaatatt	600
	caccagcagc	ctcccccggt	gcccctctgg	atccactgct	taaatacgga	cgaggacagg	660
35	gccctgtctc	ctcagcttca	ggcaccacca	ctgacctggg	acagtgaatc	gcgatcgcca	720
	ccatgcagat	tgagctgagc	acctgcttct	tcctgtgcct	gctgagggtc	tgcttctctg	780
	ccaccaggag	atactacctg	ggggctgtgg	agctgagctg	ggactacatg	cagtctgacc	840
	tgggggagct	gcctgtggat	gccaggttcc	ccccagagt	gccaagagc	ttcccttca	900
	acacctctgt	ggtgtacaag	aagaccctgt	ttgtggagtt	cactgaccac	ctgttcaaca	960
40	ttgccaaagg	caggcccccc	tggatggggc	tgctggggcc	caccatccag	gctgaggtgt	1020
	atgacactgt	ggtgatcacc	ctgaagaaca	tggccagcca	cctgtgagc	ctgcatgctg	1080
	tgggggtgag	ctactggaag	gcctctgagg	gggctgagta	tgatgaccag	accagccaga	1140
	gggagaagga	ggatgacaag	gtgttccctg	ggggcagcca	cacctatgtg	tggcaggtgc	1200
	tgaaggagaa	tggccccatg	gcctctgacc	ccctgtgcct	gacctacagc	tacctgagcc	1260
45	atgtggacct	ggtgaaggac	ctgaactctg	gcctgattgg	ggccctgctg	gtgtgcaggg	1320
	agggcagcct	ggccaaggag	aagaccacga	ccctgcacaa	gttcatcctg	ctgtttgctg	1380
	tgtttgatga	gggcaagagc	tggcactctg	aaaccaagaa	cagcctgatg	caggacaggg	1440
	atgctgcctc	tgccaggggc	tggcccaaga	tgcacactgt	gaatggctat	gtgaacagga	1500

	gcctgcctgg	cctgattggc	tgccacagga	agtctgtgta	ctggcatgtg	attggcatgg	1560
	gcaccacccc	tgaggtgcac	agcatcttcc	tggagggcc	caccttcctg	gtcaggaacc	1620
	acaggcaggc	cagcctggag	atcagcccca	tcaccttcct	gactgcccag	accctgctga	1680
	tggacctggg	ccagttcctg	ctgtttctgcc	acatcagcag	ccaccagcat	gatggcatgg	1740
5	aggcctatgt	gaaggtggac	agctgccctg	aggagcccca	gctgaggatg	aagaacaatg	1800
	aggaggctga	ggactatgat	gatgacctga	ctgactctga	gatggatgtg	gtgaggtttg	1860
	atgatgacaa	cagccccagc	ttcatccaga	tcaggtctgt	ggccaagaag	cacccaaga	1920
	cctgggtgca	ctacattgct	gctgaggagg	aggactggga	ctatgcccc	ctggtgctgg	1980
	cccctgatga	caggagctac	aagagccagt	acctgaacaa	tggccccag	aggattggca	2040
10	ggaagtacaa	gaaggtcagg	ttcatggcct	acactgatga	aaccttcaag	accagggagg	2100
	ccatccagca	tgagtctggc	atcctgggcc	ccctgctgta	tggggagggtg	ggggacaccc	2160
	tgctgatcat	cttcaagaac	caggccagca	ggccctacaa	catctacccc	catggcatca	2220
	ctgatgtgag	gccccctgtac	agcaggaggc	tgcccaaggg	ggtgaagcac	ctgaaggact	2280
	tccccatcct	gcctggggag	atcttcaagt	acaagtggac	tgtgactgtg	gaggatggcc	2340
15	ccaccaagtc	tgacccccagg	tgccctgacca	gatactacag	cagctttgtg	aacatggaga	2400
	gggacctggc	ctctggcctg	attggccccc	tgctgatctg	ctacaaggag	tctgtggacc	2460
	agaggggcaa	ccagatcatg	tctgacaaga	ggaatgtgat	cctgttctct	gtgtttgatg	2520
	agaacaggag	ctggtacctg	actgagaaca	tccagagggt	cctgcccac	cctgctgggg	2580
	tgcagctgga	ggaccctgag	ttccaggcca	gcaacatcat	gcacagcatc	aatggctatg	2640
20	tgtttgacag	cctgcagctg	tctgtgtgcc	tgcatgaggt	ggcctactgg	tacatcctga	2700
	gcattggggc	ccagactgac	ttcctgtctg	tgttcttctc	tggctacacc	ttcaagcaca	2760
	agatggtgta	tgaggacacc	ctgaccctgt	tccccttctc	tggggagact	gtgttcatga	2820
	gcatggagaa	ccctggcctg	tggattcttg	gctgccacaa	ctctgacttc	aggaacaggg	2880
	gcatgactgc	cctgctgaaa	gtctccagct	gtgacaagaa	cactggggac	tactatgagg	2940
25	acagctatga	ggacatctct	gcctacctgc	tgagcaagaa	caatgccatt	gagcccagga	3000
	gcttcagcca	gaacccccca	gtgctgaaga	ggcaccagag	ggagatcacc	aggaccaccc	3060
	tgcagtctga	ccaggaggag	attgactatg	atgacaccat	ctctgtggag	atgaagaagg	3120
	aggactttga	catctacgac	gaggacgaga	accagagccc	caggagcttc	cagaagaaga	3180
	ccaggcacta	cttcattgct	gctgtggaga	ggctgtggga	ctatggcatg	agcagcagcc	3240
30	cccatgtgct	gaggaacagg	gcccagtctg	gctctgtgcc	ccagttcaag	aaggtggtgt	3300
	tccaggagtt	cactgatggc	agcttcaccc	agcccctgta	cagaggggag	ctgaatgagc	3360
	acctgggcct	gctgggcccc	tacatcaggg	ctgaggtgga	ggacaacatc	atggtgacct	3420
	tcaggaacca	ggccagcagg	ccctacagct	tctacagcag	cctgatcagc	tatgaggagg	3480
	accagaggca	gggggctgag	cccaggaaga	acttttgtgaa	gccaatgaa	accaagacct	3540
35	acttctggaa	ggtgcagcac	cacatggccc	ccaccaagga	tgagtttgac	tgcaaggcct	3600
	gggcctactt	ctctgatgtg	gacctggaga	aggatgtgca	ctctggcctg	attggccccc	3660
	tgctgggtgtg	ccacaccaac	accctgaacc	ctgcccattg	caggcagggtg	actgtgcagg	3720
	agtttgccct	gttcttcacc	atctttgatg	aaaccaagag	ctggtacttc	actgagaaca	3780
	tggagaggaa	ctgcagggcc	ccctgcaaca	tccagatgga	ggacccacc	ttcaaggaga	3840
40	actacagggt	ccatgccatc	aatggctaca	tcatggacac	cctgcctggc	ctggtgatgg	3900
	cccaggacca	gaggatcagg	tggtacctgc	tgagcatggg	cagcaatgag	aacatccaca	3960
	gcatccactt	ctctggccat	gtgttccactg	tgaggaagaa	ggaggagtac	aagatggccc	4020
	tgtacaacct	gtaccctggg	gtgtttgaga	ctgtggagat	gctgcccagc	aaggctggca	4080
	tctggagggg	ggagtgcctg	attggggagc	acctgcatgc	tggcatgagc	accctgttcc	4140
45	tgggtgtacag	caacaagtgc	cagacccccc	tgggcatggc	ctctggccac	atcagggact	4200
	tccagatcac	tgccctctggc	cagtatggcc	agtgggcccc	caagctggcc	aggctgcact	4260
	actctggcag	catcaatgcc	tggagcacca	aggagccctt	cagctggatc	aaggtggacc	4320
	tgctggcccc	catgatcatc	catggcatca	agaccagggg	ggccaggcag	aagttcagca	4380

	gcctgtacat	cagccagttc	atcatcatgt	acagcctgga	tggcaagaag	tggcagacct	4440
	acaggggcaa	cagcactggc	accctgatgg	tgttctttgg	caatgtggac	agctctggca	4500
	tcaagcaca	catcttcaac	cccccatca	ttgccagata	catcaggctg	cacccaccc	4560
	actacagcat	caggagcacc	ctgaggatgg	agctgatggg	ctgtgacctg	aacagctgca	4620
5	gcatgcccct	gggcatggag	agcaaggcca	tctctgatgc	ccagatcact	gccagcagct	4680
	acttcaccaa	catgtttgcc	acctggagcc	ccagcaaggc	caggctgcac	ctgcagggca	4740
	ggagcaatgc	ctggaggccc	cagggtcaaca	acccaagga	gtggctgcag	gtggacttcc	4800
	agaagaccat	gaaggtgact	ggggtgacca	cccagggggt	gaagagcctg	ctgaccagca	4860
	tgtatgtgaa	ggagtctctg	atcagcagca	gccaggatgg	ccaccagtgg	accctgttct	4920
10	tccagaatgg	caaggtgaag	gtgttccagg	gcaaccagga	cagcttcacc	cctgtggtga	4980
	acagcctgga	cccccccctg	ctgaccagat	acctgaggat	tcacccccag	agctgggtgc	5040
	accagattgc	cctgaggatg	gaggtgctgg	gctgtgaggc	ccaggacctg	tactgacctc	5100
	gaggaataaa	ggaaatttat	tttcattgca	atagtgtgtt	ggttttttgt	gtcacgtggc	5160
	ggccgcagga	accctagtag	atggagttgg	ccactccctc	tctgcgcgct	cgctcgctca	5220
15	ctgaggccgg	gcgaccaaag	gtcgcgccgac	gcccgggctt	tgcccgggcg	gcctcagtga	5280
	gcgagcgagc	gcgagagag	ggagtggcca	a			5311
	<210>	34					
	<211>	5156					
	<212>	ДНК					
20	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	34					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgtcgggcca	cctttgggtc	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	tttcgacca	gagaggtctc	180
25	tgacctctgc	cccagctcca	aggtcagcag	gcagggaggg	ctgtgtgttt	gctgtttgct	240
	gcttgcaatg	tttgccatt	ttaggacat	gagtaggctg	aagtttgttc	agtgtggact	300
	tcagaggcag	cacacaaaca	gcacgcgaaa	cgtcgactgg	acacaggacg	ctgtggtttc	360
	tgagccaggg	ggcgactcag	atcccagcca	gtggacttag	cccctgtttg	ctcctccgat	420
	aactgggggtg	accttggtta	atattcacca	gcagcctccc	ccgttgcccc	tctggatcca	480
30	ctgcttaaat	acggacgagg	acagggccct	gtctcctcag	cttcaggcac	caccactgac	540
	ctgggacagt	gaatcgcgat	cgccaccatg	cagattgagc	tgagcacctg	cttcttcctg	600
	tgacctgctga	ggttctgctt	ctctgccacc	aggagatact	acctgggggc	tgtggagctg	660
	agctgggact	acatgcagtc	tgacctgggg	gagctgcctg	tggatgccag	gttccccccc	720
	agagtgcca	agagcttccc	cttcaacacc	tctgtggtgt	acaagaagac	cctgtttgtg	780
35	gagttcactg	accacctgtt	caacattgcc	aagcccaggc	ccccctggat	gggcctgctg	840
	ggccccacca	tccaggctga	ggtgtatgac	actgtggtga	tcaccctgaa	gaacatggcc	900
	agccaccctg	tgagcctgca	tgctgtgggg	gtgagctact	ggaaggcctc	tgagggggct	960
	gagtatgatg	accagaccag	ccagagggag	aaggaggatg	acaaggtgtt	ccctgggggc	1020
	agccacacct	atgtgtggca	ggtgctgaag	gagaatggcc	ccatggcctc	tgacccctg	1080
40	tgacctgacct	acagctacct	gagccatgtg	gacctggtga	aggacctgaa	ctctggcctg	1140
	attggggccc	tgctggtgtg	cagggagggc	agcctggcca	aggagaagac	ccagaccctg	1200
	cacaagttca	tcctgctgtt	tgctgtgttt	gatgagggca	agagctggca	ctctgaaacc	1260
	aagaacagcc	tgatgcagga	cagggatgct	gcctctgcc	gggcctggcc	caagatgcac	1320
	actgtgaatg	gctatgtgaa	caggagcctg	cctggcctga	ttggctgcc	caggaagtct	1380
45	gtgtactggc	atgtgattgg	catgggcacc	accctgagg	tgcacagcat	cttccctggag	1440
	ggccacacct	tcctggtcag	gaaccacagg	caggccagcc	tggagatcag	ccccatcacc	1500
	ttcctgactg	cccagaccct	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	agaagcaccc	caagacctgg	gtgcactaca	ttgctgctga	ggaggaggac	1800
	tgggactatg	cccccttgt	gctggcccct	gatgacagga	gctacaagag	ccagtacctg	1860
5	aacaatggcc	cccagaggat	tggcaggaag	tacaagaagg	tcaggttcat	ggcctacact	1920
	gatgaaacct	tcaagaccag	ggaggccatc	cagcatgagt	ctggcatcct	gggccccctg	1980
	ctgtatgggg	aggtggggga	cacctgtctg	atcatcttca	agaaccaggc	cagcaggccc	2040
	tacaacatct	acccccatgg	catcactgat	gtgaggcccc	tgtacagcag	gaggctgccc	2100
	aagggggtga	agcacctgaa	ggacttcccc	atcctgcctg	gggagatctt	caagtacaag	2160
10	tggactgtga	ctgtggagga	tggccccacc	aagtctgacc	ccagggtgcct	gaccagatac	2220
	tacagcagct	ttgtgaacat	ggagagggac	ctggcctctg	gcctgattgg	ccccctgctg	2280
	atctgctaca	aggagtctgt	ggaccagagg	ggcaaccaga	tcatgtctga	caagaggaat	2340
	gtgatcctgt	tctctgtgtt	tgatgagaac	aggagctggt	acctgactga	gaacatccag	2400
	aggttctctg	ccaaccctgc	tggggtgcag	ctggaggacc	ctgagttcca	ggccagcaac	2460
15	atcatgcaca	gcatcaatgg	ctatgtgttt	gacagcctgc	agctgtctgt	gtgcctgcat	2520
	gaggtggcct	actggtacat	cctgagcatt	ggggcccaga	ctgacttcct	gtctgtgttc	2580
	ttctctggct	acaccttcaa	gcacaagatg	gtgtatgagg	acaccctgac	cctgttcccc	2640
	ttctctgggg	agactgtgtt	catgagcatg	gagaaccctg	gcctgtggat	tctgggctgc	2700
	cacaactctg	acttcaggaa	caggggcatg	actgccctgc	tgaagttctc	cagctgtgac	2760
20	aagaacactg	gggactacta	tgaggacagc	tatgaggaca	tctctgccta	cctgctgagc	2820
	aagaacaatg	ccattgagcc	caggagcttc	agccagaacc	ccccagtgtc	gaagaggcac	2880
	cagagggaga	tcaccaggac	cacctgcag	tctgaccagg	aggagattga	ctatgatgac	2940
	accatctctg	tggagatgaa	gaaggaggac	tttgacatct	acgacgagga	cgagaaccag	3000
	agccccagga	gcttccagaa	gaagaccagg	cactacttca	ttgctgctgt	ggagaggctg	3060
25	tgggactatg	gcatgagcag	cagcccccat	gtgctgagga	acagggccca	gtctggctct	3120
	gtgccccagt	tcaagaaggt	ggtgttccag	gagttcactg	atggcagctt	caccagccc	3180
	ctgtacagag	gggagctgaa	tgagcacctg	ggcctgctgg	gcccctacat	cagggtgag	3240
	gtggaggaca	acatcatggt	gaccttcagg	aaccaggcca	gcaggcccta	cagcttctac	3300
	agcagcctga	tcagctatga	ggaggaccag	aggcaggggg	ctgagcccag	gaagaacttt	3360
30	gtgaagccca	atgaaaccaa	gacctacttc	tgggaaggtgc	agcaccacat	ggccccacc	3420
	aaggatgagt	ttgactgcaa	ggcctggggc	tacttctctg	atgtggacct	ggagaaggat	3480
	gtgcactctg	gcctgattgg	ccccctgctg	gtgtgccaca	ccaacaccct	gaacctgccc	3540
	catggcaggc	aggtgactgt	gcaggagtgt	gccctgttct	tcaccatctt	tgatgaaacc	3600
	aagagctggt	acttactga	gaacatggag	aggaactgca	gggccccctg	caacatccag	3660
35	atggaggacc	ccaccttcaa	ggagaactac	aggttccatg	ccatcaatgg	ctacatcatg	3720
	gacaccctgc	ctggcctggt	gatggcccag	gaccagagga	tcagggtgta	cctgctgagc	3780
	atgggcagca	atgagaacat	ccacagcatc	cacttctctg	gccatgtgtt	cactgtgagg	3840
	aagaaggagg	agtacaagat	ggccctgtac	aacctgtacc	ctggggtgtt	tgagactgtg	3900
	gagatgctgc	ccagcaaggc	tggcatctgg	aggggtggagt	gcctgattgg	ggagcacctg	3960
40	catgctggca	tgagcaccct	gttcctgggtg	tacagcaaca	agtgccagac	ccccctgggc	4020
	atggcctctg	gccacatcag	ggacttccag	atcactgcct	ctggccagta	tggccagtgg	4080
	gcccccaagc	tggccaggct	gcactactct	ggcagcatca	atgcctggag	caccaaggag	4140
	cccttcagct	ggatcaaggt	ggacctgctg	gcccccatga	tcatccatgg	catcaagacc	4200
	cagggggcca	ggcagaagtt	cagcagcctg	tacatcagcc	agttcatcat	catgtacagc	4260
45	ctggatggca	agaagtggca	gacctacagg	ggcaacagca	ctggcaccct	gatggtgttc	4320
	tttggcaatg	tggacagctc	tggcatcaag	cacaacatct	tcaaccccc	catcattgcc	4380
	agatacatca	ggctgcaccc	caccactac	agcatcagga	gcaccctgag	gatggagctg	4440
	atgggctgtg	acctgaacag	ctgcagcatg	cccctgggca	tggagagcaa	ggccatctct	4500

	gatgcccaga	tcactgccag	cagctacttc	accaacatgt	ttgccacctg	gagccccagc	4560
	aaggccaggc	tgcacctgca	gggcaggagc	aatgcctgga	ggccccaggt	caacaacccc	4620
	aaggagtggc	tgcaggtgga	cttccagaag	accatgaagg	tgactggggg	gaccaccag	4680
	ggggtgaaga	gcctgctgac	cagcatgtat	gtgaaggagt	tcctgatcag	cagcagccag	4740
5	gatggccacc	agtggaccct	gttcttccag	aatggcaagg	tgaagggtgt	ccagggcaac	4800
	caggacagct	tcacccctgt	ggtgaacagc	ctggaccccc	ccctgctgac	cagataacctg	4860
	aggattcacc	cccagagctg	ggtgcaccag	attgccctga	ggatggaggt	gctgggctgt	4920
	gaggcccagg	acctgtactg	acctcgagga	ataaaggaaa	tttattttca	ttgcaatagt	4980
	gtgttggttt	tttgtgtcac	gtggcgggcg	caggaacccc	tagtgatgga	gttggccact	5040
10	ccctctctgc	gcgctcgctc	gctcactgag	gccggggcgac	caaaggctgc	ccgacgcccg	5100
	ggctttgccc	gggcggcctc	agtgagcgag	cgagcgcgca	gagagggagt	ggccaa	5156
	<210>	35					
	<211>	5178					
	<212>	ДНК					
15	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	35					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgtcgggcca	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgacgcgtg	ttttcgactg	tttgctgttt	180
20	gctgcttgca	atgtttgccc	attttagggg	catgtttgct	gtttgctgct	tgcaatgttt	240
	gcccatttta	gggacatgtt	tgctgtttgc	tgcttgcaat	gtttgccc	tttagggaca	300
	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccattttagg	gacaacgcga	aacgtcgact	360
	ggacacagga	cgctgtggtt	tctgagccag	ggggcgactc	agatcccagc	cagtggactt	420
	agccccctgt	tgctcctccg	ataactgggg	tgaccttggt	taatattcac	cagcagcctc	480
25	ccccgttgcc	cctctggatc	cactgcttaa	atacgagcga	ggacagggcc	ctgtctcctc	540
	agcttcaggc	accaccactg	acctgggaca	gtgaatcgcg	atcgccacca	tgcaagattga	600
	gctgagcacc	tgcttcttcc	tgtgcctgct	gaggttctgc	ttctctgcca	ccaggagata	660
	ctacctgggg	gctgtggagc	tgagctggga	ctacatgcag	tctgacctgg	gggagctgcc	720
	tgtggatgcc	agggtccccc	ccagagtgcc	caagagcttc	cccttcaaca	cctctgtggt	780
30	gtacaagaag	accctgtttg	tggagttcac	tgaccacctg	ttcaacattg	ccaagcccag	840
	gcccccttgg	atgggcctgc	tgggccccac	catccaggct	gagggtgatg	acactgtggt	900
	gatcacccctg	aagaacatgg	ccagccaccc	tgtgagcctg	catgctgtgg	gggtgagcta	960
	ctggaaggcc	tctgaggggg	ctgagtatga	tgaccagacc	agccagaggg	agaaggagga	1020
	tgacaagggtg	ttccctgggg	gcagccacac	ctatgtgtgg	cagggtgctga	aggagaatgg	1080
35	ccccatggcc	tctgaccccc	tgtgcctgac	ctacagctac	ctgagccatg	tggacctggt	1140
	gaaggacctg	aactctggcc	tgattggggc	cctgctggtg	tgacgggagg	gcagcctggc	1200
	caaggagaag	accagacccc	tgacacaagt	catcctgctg	tttgctgtgt	ttgatgaggg	1260
	caagagctgg	cactctgaaa	ccaagaacag	cctgatgcag	gacagggatg	ctgcctctgc	1320
	cagggcctgg	ccaagatgc	acactgtgaa	tggctatgtg	aacaggagcc	tgcttggcct	1380
40	gattggctgc	cacaggaagt	ctgtgtactg	gcatgtgatt	ggcatgggca	ccacccttga	1440
	ggtgcacagc	atcttcctgg	agggccacac	cttcctggtc	aggaaccaca	ggcaggccag	1500
	cctggagatc	agccccatca	ccttcctgac	tgcccagacc	ctgctgatgg	acctgggcca	1560
	gttcctgctg	ttctgccaca	tcagcagcca	ccagcatgat	ggcatggagg	cctatgtgaa	1620
	ggtggacagc	tgccctgagg	agccccagct	gaggatgaag	aacaatgagg	aggctgagga	1680
45	ctatgatgat	gacctgactg	actctgagat	ggatgtggtg	aggtttgatg	atgacaacag	1740
	ccccagcttc	atccagatca	ggtctgtggc	caagaagcac	ccaagacct	gggtgcacta	1800
	cattgctgct	gaggaggagg	actgggacta	tgccccctg	gtgctggccc	ctgatgacag	1860
	gagctacaag	agccagtacc	tgaacaatgg	ccccagagg	attggcagga	agtacaagaa	1920

	ggtcagggttc	atggcctaca	ctgatgaaac	cttcaagacc	agggaggcca	tccagcatga	1980
	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	ggagggtggg	gacaccctgc	tgatcatctt	2040
	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	ctacccccat	ggcatcactg	atgtgaggcc	2100
	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaagggggt	gaagcacctg	aaggacttcc	ccatcctgcc	2160
5	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	gactgtggag	gatggcccca	ccaagtctga	2220
	ccccagggtgc	ctgaccagat	actacagcag	ctttgtgaac	atggagaggg	acctggcctc	2280
	tggcctgatt	ggccccctgc	tgatctgcta	caaggagtct	gtggaccaga	ggggcaacca	2340
	gatcatgtct	gacaagagga	atgtgatcct	gttctctgtg	tttgatgaga	acaggagctg	2400
	gtacctgact	gagaacatcc	agaggttcct	gccaaccct	gctggggtgc	agctggagga	2460
10	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	cagcatcaat	ggctatgtgt	ttgacagcct	2520
	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgagggtgg	ctactggtac	atcctgagca	ttggggccca	2580
	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	ctacaccttc	aagcacaaga	tgggtgatga	2640
	ggacaccctg	accctgttcc	ccttctctgg	ggagactgtg	ttcatgagca	tggagaacct	2700
	tggcctgtgg	attctgggct	gccacaactc	tgacttcagg	aacaggggca	tgactgcctc	2760
15	gctgaaagtc	tccagctgtg	acaagaacac	tggggactac	tatgaggaca	gctatgagga	2820
	catctctgcc	tacctgctga	gcaagaacaa	tgccattgag	cccaggagct	tcagccagaa	2880
	ccccccagtg	ctgaagaggc	accagagggg	gatcaccagg	accaccctgc	agtctgacca	2940
	ggaggagatt	gactatgatg	acaccatctc	tgtggagatg	aagaaggagg	actttgacat	3000
	ctacgacgag	gacgagaacc	agagccccag	gagcttccag	aagaagacca	ggcactactt	3060
20	cattgctgct	gtggagaggc	tgtgggacta	tggcatgagc	agcagcccc	atgtgctgag	3120
	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	gttcaagaag	gtgggtgttc	aggagtccac	3180
	tgatggcagc	ttcaccacgc	ccctgtacag	aggggagctg	aatgagcacc	tgggcctgct	3240
	gggcccctac	atcagggtctg	aggtggagga	caacatcatg	gtgaccttca	ggaaccaggc	3300
	cagcaggccc	tacagcttct	acagcagcct	gatcagctat	gaggaggacc	agaggcaggg	3360
25	ggctgagccc	aggaagaact	ttgtgaagcc	caatgaaacc	aagacctact	tctggaaggt	3420
	gcagcaccac	atggccccca	ccaaggatga	gtttgactgc	aaggcctggg	cctacttctc	3480
	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	tggcctgatt	ggccccctgc	tgggtgtgcca	3540
	caccaacacc	ctgaaccctg	cccattggcag	gcagggtgact	gtgcaggagt	ttgccctgtt	3600
	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	gtactttact	gagaacatgg	agaggaactg	3660
30	caggggcccc	tgcaacatcc	agatggagga	ccccaccttc	aaggagaact	acaggttcca	3720
	tgccatcaat	ggctacatca	tggacaccct	gcctggcctg	gtgatggccc	aggaccagag	3780
	gatcagggtg	tacctgctga	gcatgggcag	caatgagaac	atccacagca	tccacttctc	3840
	tggccatgtg	ttcactgtga	ggaagaagga	ggagtacaag	atggccctgt	acaacctgta	3900
	ccctgggggtg	tttgagactg	tggagatgct	gcccagcaag	gctggcatct	ggagggtgga	3960
35	gtgcctgatt	ggggagcacc	tgcattgctg	catgagcacc	ctgttctctg	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
40	ccagttcatc	atcatgtaca	gcctggatgg	caagaagtgg	cagacctaca	ggggcaacag	4320
	cactggcacc	ctgatgggtg	tctttggcaa	tgtggacagc	tctggcatca	agcacaacat	4380
	cttcaacccc	cccatcattg	ccagatacat	caggctgcac	cccaccact	acagcatcag	4440
	gagcaccctg	aggatggagc	tgatgggctg	tgacctgaac	agctgcagca	tggccctggg	4500
	catggagagc	aaggccatct	ctgatgcccc	gatcactgcc	agcagctact	tcaccaacat	4560
45	gtttgccacc	tggagcccca	gcaaggccag	gctgcacctg	cagggcagga	gcaatgcctg	4620
	gaggccccag	gtcaacaacc	ccaaggagtg	gctgcagggt	gacttccaga	agaccatgaa	4680
	ggtgactggg	gtgaccaccc	agggggtgaa	gagcctgctg	accagcatgt	atgtgaagga	4740
	gttcctgata	agcagcagcc	aggatggcca	ccagtggacc	ctgttcttcc	agaatggcaa	4800

	ggtgaagggtg	ttccagggca	accaggacag	cttcacccct	gtggtgaaca	gcctggaccc	4860
	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	ccccagagc	tgggtgcacc	agattgccct	4920
	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	ggacctgtac	tgacctcgag	gaataaagga	4980
	aatttatattt	cattgcaata	gtgtgttggg	tttttgtgtc	acgtggcggc	cgcaggaacc	5040
5	cctagtgatg	gagttggcca	ctccctctct	gcgcgtcgc	tcgctcactg	aggccgggcg	5100
	accaaagggtc	gccccgacgc	cgggctttgc	cggggcggcc	tcagtgagcg	agcgagcgcg	5160
	cagagagggga	gtggccaa					5178
	<210>	36					
	<211>	5160					
10	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	36					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	cgcggcgggc	aaagcccggg	60
	cgtcggggcga	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
15	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgacgcggtt	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	ttagcccctg	tttgcctctc	420
20	cgataactgg	ggtgaccttg	gttaatatattc	accagcagcc	tccccggtg	cccctctgga	480
	tccactgctt	aaatacggac	gaggacaggg	ccctgtctcc	tcagcttcag	gcaccaccac	540
	tgacctggga	cagtgaatcg	cgatcgccac	catgcagatt	gagctgagca	cctgcttctt	600
	cctgtgcctg	ctgaggttct	gcttctctgc	caccaggaga	tactacctgg	gggctgtgga	660
	gctgagctgg	gactacatgc	agtctgacct	gggggagctg	cctgtggatg	ccagggtccc	720
25	ccccagagtg	cccaagagct	tccccttcaa	cacctctgtg	gtgtacaaga	agaccctggt	780
	tgtggagttc	actgaccacc	tgttcaacat	tgccaagccc	aggccccct	ggatgggcct	840
	gctggggccc	accatccagg	ctgaggtgta	tgacactgtg	gtgatcacc	tgaagaacat	900
	ggccagccac	cctgtgagcc	tgcatgctgt	gggggtgagc	tactggaagg	cctctgaggg	960
	ggctgagtat	gatgaccaga	ccagccagag	ggagaaggag	gatgacaagg	tggtccctgg	1020
30	gggcagccac	acctatgtgt	ggcaggtgct	gaaggagaat	ggcccatgg	cctctgaccc	1080
	cctgtgcctg	acctacagct	acctgagcca	tgtggacctg	gtgaaggacc	tgaactctgg	1140
	cctgattggg	gccctgctgg	tgtgcaggga	gggcagcctg	gccaaggaga	agaccagac	1200
	cctgcacaag	ttcatcctgc	tgtttgctgt	gtttgatgag	ggcaagagct	ggcactctga	1260
	aaccaagaac	agcctgatgc	aggacaggga	tgctgcctct	gccagggcct	ggccaagat	1320
35	gcacactgtg	aatggctatg	tgaacaggag	cctgcctggc	ctgattggct	gccacaggaa	1380
	gtctgtgtac	tggcatgtga	ttggcatggg	caccaccct	gaggtgcaca	gcattctcct	1440
	ggagggccac	accttcctgg	tcaggaacca	caggcaggcc	agcctggaga	tcagccccat	1500
	caccttcctg	actgccaga	ccctgctgat	ggacctgggc	cagttcctgc	tgttctgcca	1560
	catcagcagc	caccagcatg	atggcatgga	ggcctatgtg	aagggtggaca	gctgcctga	1620
40	ggagccccag	ctgaggatga	agaacaatga	ggaggctgag	gactatgatg	atgacctgac	1680
	tgactctgag	atggatgtgg	tgagggtttga	tgatgacaac	agccccagct	tcattccagat	1740
	caggctctgtg	gccaagaagc	acccaagac	ctgggtgcac	tacattgctg	ctgaggagga	1800
	ggactgggac	tatgcccccc	tggtgctggc	ccctgatgac	aggagctaca	agagccagta	1860
	cctgaacaat	ggccccccaga	ggattggcag	gaagtacaag	aaggtcaggt	tcattggccta	1920
45	cactgatgaa	accttcaaga	ccagggaggc	catccagcat	gagtcaggca	tcctggggcc	1980
	cctgctgtat	ggggagggtg	gggacaccct	gctgatcatc	ttcaagaacc	aggccagcag	2040
	gccctacaac	atctaccccc	atggcatcac	tgatgtgagg	cccctgtaca	gcaggaggct	2100
	gccaagggg	gtgaagcacc	tgaaggactt	ccccatcctg	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	ctgtttctctg	tgtttgatga	gaacaggagc	tggtagctga	ctgagaacat	2400
5	ccagaggttc	ctgccccacc	ctgctggggt	gcagctggag	gaccctgagt	tccaggccag	2460
	caacatcatg	cacagcatca	atggctatgt	gtttgacagc	ctgcagctgt	ctgtgtgcct	2520
	gcacagagtg	gcctactggg	acatcctgag	cattggggcc	cagactgact	tcctgtctgt	2580
	gttctttctct	ggctacacct	tcaagcacia	gatgggtgtat	gaggacaccc	tgaccctgtt	2640
	cccccttctct	ggggagactg	tgttcatgag	catggagaac	cctggcctgt	ggattctggg	2700
10	ctgccacaa	tctgacttca	ggaacagggg	catgactgcc	ctgctgaaag	tctccagctg	2760
	tgacaagaac	actggggact	actatgagga	cagctatgag	gacatctctg	cctacctgct	2820
	gagcaagaac	aatgccattg	agcccaggag	cttcagccag	aacccccag	tgctgaagag	2880
	gcaccagagg	gagatcacca	ggaccaccct	gcagtctgac	caggaggaga	ttgactatga	2940
	tgacaccatc	tctgtggaga	tgaagaagga	ggactttgac	atctacgacg	aggacgagaa	3000
15	ccagagcccc	aggagcttcc	agaagaagac	caggcactac	ttcattgctg	ctgtggagag	3060
	gctgtgggac	tatggcatga	gcagcagccc	ccatgtgctg	aggaacaggg	cccagtctgg	3120
	ctctgtgccc	cagttcaaga	aggtggtgtt	ccaggagttc	actgatggca	gcttcaccca	3180
	gccccgttac	agaggggagc	tgaatgagca	cctgggcctg	ctgggcccct	acacagggc	3240
	tgaggtggag	gacaacatca	tggtagcctt	caggaaccag	gccagcaggc	cctacagctt	3300
20	ctacagcagc	ctgatcagct	atgaggagga	ccagaggcag	ggggctgagc	ccaggaagaa	3360
	ctttgtgaag	cccaatgaaa	ccaagaccta	cttctggaag	gtgcagcacc	acatggcccc	3420
	caccaaggat	gagtttgact	gcaaggcctg	ggcctacttc	tctgatgtgg	acctggagaa	3480
	ggatgtgcac	tctggcctga	ttggccccct	gctggtgtgc	cacaccaaca	ccctgaaccc	3540
	tgccccatggc	aggcagggtga	ctgtgcagga	gtttgccctg	ttcttcacca	tctttgatga	3600
25	aaccaagagc	tggtagcttca	ctgagaacat	ggagagggaac	tgaggggccc	cctgcaacat	3660
	ccagatggag	gacccccacct	tcaaggagaa	ctacagggttc	catgccatca	atggctacat	3720
	catggacacc	ctgcctggcc	tggtagtgcc	ccaggaccag	aggatcaggt	ggtacctgct	3780
	gagcatgggc	agcaatgaga	acatccacag	catccacttc	tctggccatg	tgttcactgt	3840
	gaggaagaag	gaggagtaca	agatggccct	gtacaacctg	taccctgggg	tgtttgagac	3900
30	tgtggagatg	ctgcccagca	aggctggcat	ctggagggtg	gagtgcctga	ttggggagca	3960
	cctgcatgct	ggcatgagca	ccctgttcct	ggtgtacagc	aacaagtgcc	agacccccct	4020
	gggcatggcc	tctggccaca	tcagggactt	ccagatcact	gcctctggcc	agtatggcca	4080
	gtggggcccc	aagctggcca	ggctgcacta	ctctggcagc	atcaatgcct	ggagcaccaa	4140
	ggagcccttc	agctggatca	aggtggacct	gctggcccc	atgatcatcc	atggcatcaa	4200
35	gacccagggg	gccaggcaga	agttcagcag	cctgtacatc	agccagtcca	tcatcatgta	4260
	cagcctggat	ggcaagaagt	ggcagacct	caggggcaac	agcactggca	ccctgatggg	4320
	gttctttggc	aatgtggaga	gctctggcat	caagcacaac	atcttcaacc	ccccatcat	4380
	tgccagatac	atcaggctgc	acccaccca	ctacagcatc	aggagacccc	tgaggatgga	4440
	gctgatgggc	tgtgacctga	acagctgcag	catgccccctg	ggcatggaga	gcaaggccat	4500
40	ctctgatgcc	cagatcactg	ccagcagcta	cttcaccaac	atgtttgcca	cctggagccc	4560
	cagcaaggcc	aggctgcacc	tgacggggcag	gagcaatgcc	tggaggcccc	aggtcaacaa	4620
	ccccaggag	tggctgcagg	tggacttcca	gaagaccatg	aaggtagctg	gggtgaccac	4680
	ccaggggggtg	aagagcctgc	tgaccagcat	gtatgtgaag	gagttcctga	tcagcagcag	4740
	ccaggatggc	caccagtggg	ccctgttctt	ccagaatggc	aaggtagaag	tgttccaggg	4800
45	caaccaggac	agcttcaccc	ctgtgggtgaa	cagcctggac	ccccccctgc	tgaccagata	4860
	cctgaggatt	cacccccaga	gctgggtgca	ccagattgcc	ctgaggatgg	aggtgctggg	4920
	ctgtgaggcc	caggacctgt	actgacctcg	aggaataaag	gaaatttatt	ttcattgcaa	4980
	tagtgtgttg	gttttttgtg	tcacgtggcg	gccgcaggaa	cccctagtga	tgaggttggc	5040

	cactccctct ctgcgcgctc gctcgcctcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgcag	5100
	cccgggcttt gcccggggcg cctcagtgag cgagcgagcg cgagagagg gagtggccaa	5160
	<210> 37	
	<211> 5383	
5	<212> ДНК	
	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
	<400> 37	
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctc ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgtcggggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg	120
10	gccaaactcca tacttagggg ttcttgccgc cgacgcgtg ttttcgactg tttgctgttt	180
	gctgcttgca atgtttgccc atttttaggga catgtttgct gtttgctgct tgcaatgttt	240
	gcccattttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
	tggttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccattttagg gacaacgcga aacgtcgact	360
	ggacacagga cgctgtggtt tctgagccag ggggcgactc agatcccagc cagtggactt	420
15	agccccctgtt tgctcctccg ataactgggg tgaccttggg taatattcac cagcagcctc	480
	ccccgttgcc cctctggatc cactgcttaa atacggacga ggacagggcc ctgtctcctc	540
	agcttcaggc accaccactg acctgggaca gtgaatcgta agtatgcctt tactgcgag	600
	aggttctgga gaggttctg agctcccat ggcccaggca ggagcaggt ctggggcagg	660
	aggggggttg tggagtgcct tgactcgggg cctggccccc ccattctctgt ctgacaggac	720
20	aattgccgtc ttctgtctcg tggggcatcc tctgctggc aggcctgtgc tgacctgtcc	780
	ctgcgatcgc caccatgcag attgagctga gcacctgctt cttcctgtgc ctgctgaggt	840
	tctgcttctc tgccaccagg agatactacc tgggggctgt ggagctgagc tgggactaca	900
	tgacgtctga cctgggggag ctgcctgtgg atgccagggt cccccccaga gtgccaaga	960
	gcttccccctt caacacctct gtggtgtaca agaagacctt gtttggtggg ttcactgacc	1020
25	acctgttcaa cattgccaaag cccaggcccc 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
	tgtggcagggt gctgaaggag aatggcccca tggcctctga cccctgtgc ctgacctaca	1320
30	gctacctgag ccattgtggc ctggtgaagg acctgaactc tggcctgatt ggggcctgc	1380
	tggtgtgcag ggagggcagc ctggccaagg agaagacca gacctgcac aagttcatcc	1440
	tgctgtttgc tgtgtttgat gagggcaaga gctggcactc tgaaaccaag aacagcctga	1500
	tgacaggacag ggatgctgcc tctgccaggg cctggcccaa gatgcacact gtgaatggct	1560
	atgtgaacag gagcctgcct ggccgtgatt gctgccacag gaagtctgtg tactggcatg	1620
35	tgattggcat gggcaccacc cctgaggtgc acagcatctt cctggagggc cacaccttcc	1680
	tggtcaggaa ccacaggcag gccagcctgg agatcagccc catcaccttc ctgactgccc	1740
	agacctgtct gatggacctg ggccagttcc tgctgttctg ccacatcagc agccaccagc	1800
	atgatggcat ggaggcctat gtgaagggtg acagctgccc tgaggagccc cagctgagga	1860
	tgaagaacaa tgaggaggct gaggactatg atgatgacct gactgactct gagatggatg	1920
40	tggtgaggtt tgatgatgac aacagcccca gcttcatcca gatcaggtct gtggccaaga	1980
	agcaccacca gacctgggtg cactacattg ctgctgagga ggaggactgg gactatgccc	2040
	ccctgggtgct gggccctgat gacaggagct acaagagcca gtacctgaac aatggccccc	2100
	agaggattgg caggaagtac aagaagggtc gggttcatggc ctacactgat gaaaccttca	2160
	agaccaggga ggccatccag catgagtctg gcatcctggg cccctgctg tatggggagg	2220
45	tgggggacac cctgctgatc atcttcaaga accaggccag caggccctac aacatctacc	2280
	cccatggcat cactgatgtg agggccctgt acagcaggag gctgccaag ggggtgaagc	2340
	acctgaagga cttccccatc ctgcctgggg agatcttcaa gtacaagtgg actgtgactg	2400
	tggaggatgg cccacccaag tctgacccca ggtgcctgac cagatactac agcagctttg	2460

	tgaacatgga	gagggacctg	gcctctggcc	tgattggccc	cctgctgata	tgctacaagg	2520
	agtctgtgga	ccagaggggc	aaccagatca	tgtctgacaa	gaggaatgtg	atcctgttct	2580
	ctgtgtttga	tgagaacagg	agctgggtacc	tgactgagaa	catccagagg	ttcctgcccc	2640
	accctgctgg	ggtgcagctg	gaggaccctg	agttccaggc	cagcaacatc	atgcacagca	2700
5	tcaatggcta	tgtgtttgac	agcctgcagc	tgtctgtgtg	cctgcatgag	gtggcctact	2760
	ggtacatcct	gagcattggg	gcccagactg	acttccctgtc	tgtgttcttc	tctggctaca	2820
	ccttcaagca	caagatggtg	tatgaggaca	ccctgaccct	gttccccttc	tctggggaga	2880
	ctgtgttcat	gagcatggag	aaccctggcc	tgtggattct	gggctgccac	aactctgact	2940
	tcaggaacag	gggcatgact	gccctgctga	aagtctccag	ctgtgacaag	aacactgggg	3000
10	actactatga	ggacagctat	gaggacatct	ctgcctacct	gctgagcaag	aacaatgcca	3060
	ttgagcccag	gagcttcagc	cagaaccccc	cagtgtctgaa	gaggcaccag	aggagatca	3120
	ccaggaccac	cctgcagtct	gaccaggagg	agattgacta	tgatgacacc	atctctgtgg	3180
	agatgaagaa	ggaggacttt	gacatctacg	acgaggacga	gaaccagagc	cccaggagct	3240
	tccagaagaa	gaccaggcac	tacttcattg	ctgctgtgga	gaggctgtgg	gactatggca	3300
15	tgagcagcag	cccccatgtg	ctgaggaaca	gggcccagtc	tggctctgtg	ccccagttca	3360
	agaaggtggt	gttccaggag	ttcactgatg	gcagcttcac	ccagcccctg	tacagagggg	3420
	agctgaatga	gcacctgggc	ctgctgggcc	cctacatcag	ggctgagggtg	gaggacaaca	3480
	tcatggtgac	cttcaggaac	caggccagca	ggccctacag	cttctacagc	agcctgatca	3540
	gctatgagga	ggaccagagg	cagggggctg	agcccaggaa	gaactttgtg	aagcccaatg	3600
20	aaaccaagac	ctacttcttg	aaggtgcagc	accacatggc	ccccaccaag	gatgagtttg	3660
	actgcaaggc	ctgggcctac	ttctctgatg	tggacctgga	gaaggatgtg	cactctggcc	3720
	tgattggccc	cctgctggtg	tgccacacca	acaccctgaa	ccctgcccac	ggcaggcagg	3780
	tgactgtgca	ggagtttgcc	ctgttcttca	ccatctttga	tgaaccaag	agctggtact	3840
	tcaactgagaa	catggagagg	aactgcaggg	ccccctgcaa	catccagatg	gaggaccccc	3900
25	ccttcaagga	gaactacagg	ttccatgcca	tcaatggcta	catcatggac	accctgcctg	3960
	gcctggtgat	ggcccaggac	cagaggatca	ggtggtacct	gctgagcatg	ggcagcaatg	4020
	agaacatcca	cagcatccac	ttctctggcc	atgtgttcac	tgtgaggaag	aaggaggagt	4080
	acaagatggc	cctgtacaac	ctgtaccctg	gggtgtttga	gactgtggag	atgctgcccc	4140
	gcaaggctgg	catctggagg	gtggagtgcc	tgattgggga	gcacctgcat	gctggcatga	4200
30	gcaccctgtt	cctggtgtac	agcaacaagt	gccagacccc	cctgggcatg	gcctctggcc	4260
	acatcaggga	cttccagatc	actgcctctg	gccagtatgg	ccagtgggcc	cccaagctgg	4320
	ccaggctgca	ctactctggc	agcatcaatg	cctggagcac	caaggagccc	ttcagctgga	4380
	tcaaggtgga	cctgctggcc	cccatgatca	tccatggcat	caagaccag	ggggccaggc	4440
	agaagttcag	cagcctgtac	atcagccagt	tcatcatcat	gtacagcctg	gatggcaaga	4500
35	agtggcagac	ctacaggggc	aacagcactg	gcaccctgat	ggtgttcttt	ggcaatgtgg	4560
	acagctctgg	catcaagcac	aacatcttca	acccccccat	cattgccaga	tacatcaggc	4620
	tgacccccac	ccactacagc	atcaggagca	ccctgaggat	ggagctgatg	ggctgtgacc	4680
	tgaacagctg	cagcatgccc	ctgggcatgg	agagcaaggc	catctctgat	gccagatca	4740
	ctgccagcag	ctacttcacc	aacatgtttg	ccacctggag	ccccagcaag	gccaggctgc	4800
40	acctgcaggg	caggagcaat	gcctggaggc	cccagggtcaa	caaccccaag	gagtggctgc	4860
	aggtggactt	ccagaagacc	atgaaggtga	ctgggggtgac	caccagggg	gtgaagagcc	4920
	tgctgaccag	catgtatgtg	aaggagtacc	tgatcagcag	cagccaggat	ggccaccagt	4980
	ggaccctgtt	cttccagaat	ggcaaggtga	aggtgttcca	gggcaaccag	gacagcttca	5040
	cccctgtggt	gaacagcctg	gacccccccc	tgctgaccag	atacctgagg	attcaccccc	5100
45	agagctgggt	gcaccagatt	gccctgagga	tggagggtgct	gggctgtgag	gcccaggacc	5160
	tgtactgacc	tcgaggaata	aaggaaattt	attttcattg	caatagtgtg	ttggtttttt	5220
	gtgtcacgtg	gcggccgcag	gaacccctag	tgatggagtt	ggccactccc	tctctgcgcg	5280
	ctcgctcgct	cactgaggcc	gggcgaccaa	aggtcgcccg	acgccggggc	tttgcccggg	5340

	cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcacag agggagtggc caa	5383
	<210> 38	
	<211> 5728	
	<212> ДНК	
5	<213> Аденоассоциированный вирус 2	
	<400> 38	
	ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg	60
	cgctcgggcga cctttggctg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgacg agagggagtg	120
	gccaactcca tctactagggg ttcttgcggc cgcacgcgtg ttttcgactg tttgctgttt	180
10	gctgcttgca atgtttgccc atttttaggga catgtttgct gtttgctgct tgcaatgttt	240
	gcccatttta gggacatgtt tgctgtttgc tgcttgcaat gtttgcccat tttagggaca	300
	tgtttgctgt ttgctgcttg caatgtttgc ccatttttagg gacaacgcga aacgtcgaca	360
	ggttaatttt taaaaagcag tcaaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct	420
	gtttgctctg gttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca	480
15	acatcctgga cttatcctct gggcctctcc ccacccccag gagaggctca ggtaattttt	540
	taaaaagcag tcaaaaagtcc aagtggccct tggcagcatt tactctctct gtttgctctg	600
	gttaataatc tcaggagcac aaacattcct ggaggcagga gaagaaatca acatcctgga	660
	cttatcctct gggcctctcc ccacccccag gagaggctgt cgactggaca caggacgctg	720
	tggtttctga gccagggggc gactcagatc ccagccagtg gacttagccc ctgtttgctc	780
20	ctccgataac tggggtgacc ttggttaata ttcaccagca gcctcccccg ttgccctctc	840
	ggatccactg cttaaatacg gacgaggaca gggccctgtc tcctcagctt caggcaccac	900
	cactgacctg ggacagtga tctgtaagtat gcctttcact gcgagagggt ctggagaggc	960
	ttctgagctc cccatggccc aggcaggcag caggctctggg gcaggagggg ggttgaggag	1020
	tgccttgact cggggccttg cccccccatc tctgtcttgc aggacaattg ccgtcttctg	1080
25	tctcgagggg catcctctg ctggcaggcc tgtgctgcct ggtccctgcg atcgccacca	1140
	tgcagattga gctgagcacc tgcttcttcc tgtgctgct gaggttctgc ttctctgcca	1200
	ccaggagata ctacctgggg gctgtggagc tgagctggga ctacatgcag tctgacctgg	1260
	gggagctgcc tgtggatgcc aggttcccc ccagagtgcc caagagcttc cccttcaaca	1320
	cctctgtggg gtacaagaag accctgtttg tggagttcac tgaccacctg ttcaacattg	1380
30	ccaagcccag gccccctgg atgggcctgc tgggccccac catccaggct gaggtgtatg	1440
	acactgtggg gatcacctg aagaacatgg ccagccaccc tgtgagcctg catgctgtgg	1500
	gggtgagcta ctggaaggcc tctgaggggg ctgagtatga tgaccagacc agccagaggg	1560
	agaaggagga tgacaagggt ttccctgggg gcagccacac ctatgtgtgg cagggtctga	1620
	aggagaatgg ccccatggcc tctgaccccc tgtgcctgac ctacagctac ctgagccatg	1680
35	tggacctggg gaaggacctg aactctggcc tgattggggc cctgctggtg tgcaggaggg	1740
	gcagcctggc caaggagaag acccagaccc tgcacaagtt catcctgctg tttgctgtgt	1800
	ttgatgaggg caagagctgg cactctgaaa ccaagaacag cctgatgcag gacagggatg	1860
	ctgcctctgc cagggcctgg cccaagatgc aactgtgaa tggctatgtg aacaggagcc	1920
	tgcctggcct gattggctgc cacaggaaagt ctgtgtactg gcatgtgatt ggcattggca	1980
40	ccacccctga ggtgcacagc atcttcctgg agggccacac cttcctggtc aggaaccaca	2040
	ggcaggccag cctggagatc agccccatca cttcctgac tgcccagacc ctgctgatgg	2100
	acctgggcca gttcctgctg ttctgccaca tcagcagcca ccagcatgat ggcatggagg	2160
	cctatgtgaa ggtggacagc tgccctgagg agccccagct gaggatgaag aacaatgagg	2220
	aggctgagga ctatgatgat gacctgactg actctgagat ggatgtgggt aggtttgatg	2280
45	atgacaacag cccagcttc atccagatca ggtctgtggc caagaagcac cccaagacct	2340
	gggtgcacta cattgctgct gaggaggagg actgggacta tgccccctg gtgctggccc	2400
	ctgatgacag gagctacaag agccagtacc tgaacaatgg ccccagagg attggcagga	2460
	agtacaagaa ggtcagggtt atggcctaca ctgatgaaac cttcaagacc agggaggcca	2520

	tccagcatga	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	ggaggtgggg	gacaccctgc	2580
	tgatcatctt	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	ctacccccat	ggcatcactg	2640
	atgtgaggcc	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaagggggt	gaagcacctg	aaggacttcc	2700
	ccatcctgcc	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	gactgtggag	gatggcccca	2760
5	ccaagtctga	ccccagggtg	ctgaccagat	actacagcag	ctttgtgaac	atggagaggg	2820
	acctggcctc	tggcctgatt	ggccccctgc	tgatctgcta	caaggagtct	gtggaccaga	2880
	ggggcaacca	gatcatgtct	gacaagagga	atgtgatcct	gttctctgtg	tttgatgaga	2940
	acaggagctg	gtacctgact	gagaacatcc	agaggttcct	gccaaccct	gctggggtgc	3000
	agctggagga	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	cagcatcaat	ggctatgtgt	3060
10	ttgacagcct	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgagggtgg	ctactggtac	atcctgagca	3120
	ttggggccca	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	ctacaccttc	aagcacaaga	3180
	tgggtgatga	ggacaccctg	accctgttcc	ccttctctgg	ggagactgtg	ttcatgagca	3240
	tggagaacct	tggcctgtgg	attctgggct	gccacaactc	tgacttcagg	aacaggggca	3300
	tgactgccct	gctgaaagtc	tccagctgtg	acaagaacac	tggggactac	tatgaggaca	3360
15	gctatgagga	catctctgcc	tacctgctga	gcaagaacaa	tgccattgag	cccaggagct	3420
	tcagccagaa	ccccccagtg	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
20	atgtgctgag	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	gttcaagaag	gtggtgttcc	3720
	aggagtccac	tgatggcagc	ttcaccacgc	ccctgtacag	aggggagctg	aatgagcacc	3780
	tgggcctgct	gggccccctac	atcagggctg	agggtggagga	caacatcatg	gtgaccttca	3840
	ggaaccaggc	cagcaggccc	tacagcttct	acagcagcct	gatcagctat	gaggaggacc	3900
	agaggcaggg	ggctgagccc	aggaagaact	ttgtgaagcc	caatgaaacc	aagacctact	3960
25	tctggaaggt	gcagcaccac	atggccccca	ccaaggatga	gtttgactgc	aaggcctggg	4020
	cctacttctc	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	tggcctgatt	ggccccctgc	4080
	tgggtgtgcca	caccaacacc	ctgaaccctg	cccatggcag	gcaggtgact	gtgcaggagt	4140
	ttgccctgtt	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	gtacttcact	gagaacatgg	4200
	agaggaactg	cagggcccc	tgcaacatcc	agatggagga	ccccaccttc	aaggagaact	4260
30	acaggttcca	tgccatcaat	ggctacatca	tggacaccct	gcctggcctg	gtgatggccc	4320
	aggaccagag	gatcagggtg	tacctgctga	gcatgggcag	caatgagaac	atccacagca	4380
	tccacttctc	tggccatgtg	ttcactgtga	ggaagaagga	ggagtacaag	atggccctgt	4440
	acaacctgta	ccctgggggtg	tttgagactg	tggagatgct	gccagcaag	gctggcatct	4500
	ggagggtgga	gtgcctgatt	ggggagcacc	tgcatgctgg	catgagcacc	ctgttctctg	4560
35	tgtacagcaa	caagtgccag	acccccctgg	gcatggcctc	tggccacatc	agggacttcc	4620
	agatcactgc	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
40	ggggcaacag	cactggcacc	ctgatgggtg	tctttggcaa	tgtggacagc	tctggcatca	4920
	agcacaacat	cttcaacccc	cccattcattg	ccagatacat	caggctgcac	cccaccact	4980
	acagcatcag	gagcaccctg	aggatggagc	tgatgggctg	tgacctgaac	agctgcagca	5040
	tggccctggg	catggagagc	aaggccatct	ctgatgcccc	gatcactgcc	agcagctact	5100
	tcaccaacat	gtttgccacc	tggagcccca	gcaaggccag	gctgcacctg	cagggcagga	5160
45	gcaatgcctg	gaggccccag	gtcaacaacc	ccaaggagtg	gctgcagggtg	gacttccaga	5220
	agaccatgaa	ggtgactggg	gtgaccaccc	agggggtgaa	gagcctgctg	accagcatgt	5280
	atgtgaagga	gttcctgata	agcagcagcc	aggatggcca	ccagtggacc	ctgttcttcc	5340
	agaatggcaa	ggtgaagggtg	ttccaggggca	accaggacag	cttcaccct	gtggtgaaca	5400

	gcctggaccc	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	ccccagagc	tgggtgcacc	5460
	agattgccct	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	ggacctgtac	tgacctcgag	5520
	gaataaagga	aatttatattt	cattgcaata	gtgtgttggt	tttttgtgtc	acgtggcggc	5580
	cgcaggaacc	cctagtgatg	gagttggcca	ctccctctct	gcgcgctcgc	tcgctcactg	5640
5	aggccgggcg	accaaaggtc	gcccagcgcc	cgggctttgc	ccgggcggcc	tcagtgagcg	5700
	agcgagcgcg	cagagaggga	gtggccaa				5728
	<210>	39					
	<211>	5905					
	<212>	ДНК					
10	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	39					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgtcggggcg	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgagc	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgactg	tttgctgttt	180
15	gctgcttgca	atgtttgccc	attttaggga	catgtttgct	gtttgctgct	tgcaatgttt	240
	gcccatttta	gggacatgtt	tgctgtttgc	tgcttgcaat	gtttgcccac	tttagggaca	300
	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccattttagg	gacaacgcga	aacgtcgaca	360
	ggttaatttt	taaaaagcag	tcaaaagtcc	aagtggccct	tggcagcatt	tactctctct	420
	gtttgctctg	gttaataatc	tcaggagcac	aaacattcct	ggaggcagga	gaagaaatca	480
20	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
	tggttttctga	gccagggggc	gactcagatc	ccagccagtg	gacttagccc	ctgtttgctc	780
25	ctccgataac	tggggtgacc	ttgggttaata	ttcaccagca	gcctcccccg	ttgccctctc	840
	ggatccactg	cttaataacg	gacgaggaca	gggccctgtc	tcctcagctt	caggcaccac	900
	cactgacctg	ggacagtga	tcgtaagtat	gcctttcact	gcgagagggt	ctggagaggc	960
	ttctgagctc	cccatggccc	aggcaggcag	caggctctgg	gcaggagggg	ggttggtggag	1020
	tgccttgact	cggggccttg	cccccccatc	tctgtccttg	aggacaattg	ccgtcttctg	1080
30	tctcgtgggg	catcctcctg	ctggcaggcc	tgtgctgcct	ggtccctgcg	atcgccacca	1140
	tgcagattga	gctgagcacc	tgcttcttcc	tgtgcctgct	gaggttctgc	ttctctgcca	1200
	ccaggagata	ctacctgggg	gctgtggagc	tgagctggga	ctacatgcag	tctgacctgg	1260
	gggagctgcc	tgtggatgcc	aggttccccc	ccagagtgcc	caagagcttc	cccttcaaca	1320
	cctctgtggt	gtacaagaag	accctgtttg	tggagtacac	tgaccacctg	ttcaacattg	1380
35	ccaagcccag	gcccccttg	atgggcctgc	tgggccccac	catccaggct	gagggtgatg	1440
	acactgtggt	gatcacctcg	aagaacatgg	ccagccaccc	tgtgagcctg	catgctgtgg	1500
	gggtgagcta	ctggaaggcc	tctgaggggg	ctgagtatga	tgaccagacc	agccagaggg	1560
	agaaggagga	tgacaagggt	ttccctgggg	gcagccacac	ctatgtgtgg	cagggtctga	1620
	aggagaatgg	ccccatggcc	tctgaccccc	tgtgcctgac	ctacagctac	ctgagccatg	1680
40	tggacctggg	gaaggacctg	aactctggcc	tgattggggc	cctgctgggt	tgcagggagg	1740
	gcagcctggc	caaggagaag	accagagccc	tgcacaagtt	catcctgctg	tttgctgtgt	1800
	ttgatgaggg	caagagctgg	cactctgaaa	ccaagaacag	cctgatgcag	gacagggatg	1860
	ctgcctctgc	cagggccttg	cccaagatgc	acactgtgaa	tggctatgtg	aacaggagcc	1920
	tgcctggcct	gattggctgc	cacaggaagt	ctgtgtactg	gcatgtgatt	ggcatgggca	1980
45	ccaccctga	ggtgcacagc	atcttccttg	agggccacac	cttcctgggt	aggaaccaca	2040
	ggcaggccag	cctggagatc	agccccatca	ccttcctgac	tgcccagacc	ctgctgatgg	2100
	acctggggca	gttcctgctg	ttctgccaca	tcagcagcca	ccagcatgat	ggcatggagg	2160
	cctatgtgaa	ggtggacagc	tgccctgagg	agccccagct	gaggatgaag	aacaatgagg	2220

	aggctgagga	ctatgatgat	gacctgactg	actctgagat	ggatgtggtg	aggtttgatg	2280
	atgacaacag	ccccagcttc	atccagatca	ggtctgtggc	caagaagcac	cccaagacct	2340
	gggtgcacta	cattgctgct	gaggaggagg	actgggacta	tgccccctg	gtgctggccc	2400
	ctgatgacag	gagctacaag	agccagtacc	tgaacaatgg	ccccagagg	attggcagga	2460
5	agtacaagaa	ggtcaggttc	atggcctaca	ctgatgaaac	cttcaagacc	agggaggcca	2520
	tccagcatga	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	ggagggtggg	gacacctgc	2580
	tgatcatctt	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	ctacccccat	ggcatcactg	2640
	atgtgaggcc	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaagggggt	gaagcacctg	aaggacttcc	2700
	ccatcctgcc	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	gactgtggag	gatggcccca	2760
10	ccaagtctga	ccccaggtgc	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	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	cagcatcaat	ggctatgtgt	3060
15	ttgacagcct	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgagggtgg	ctactggtac	atcctgagca	3120
	ttggggccca	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	ctacaccttc	aagcacaaga	3180
	tgggtgatga	ggacacctgc	accctgttcc	ccttctctgg	ggagactgtg	ttcatgagca	3240
	tggagaaccc	tggcctgtgg	attctgggct	gccacaactc	tgacttcagg	aacaggggca	3300
	tgactgccct	gctgaaagtc	tccagctgtg	acaagaacac	tggggactac	tatgaggaca	3360
20	gctatgagga	catctctgcc	tacctgctga	gcaagaacaa	tgccattgag	cccaggagct	3420
	tcagccagaa	ccccccagtg	ctgaagaggc	accagaggga	gatcaccagg	accacctgc	3480
	agtctgacca	ggaggagatt	gactatgatg	acaccatctc	tgtggagatg	aagaaggagg	3540
	actttgacat	ctacgacgag	gacgagaacc	agagccccag	gagcttccag	aagaagacca	3600
	ggcactactt	cattgctgct	gtggagaggc	tgtgggacta	tggcatgagc	agcagcccc	3660
25	atgtgctgag	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	gttcaagaag	gtgggtgttc	3720
	aggagttcac	tgatggcagc	ttcaccacag	ccctgtacag	aggggagctg	aatgagcacc	3780
	tgggcctgct	gggcccctac	atcagggctg	aggtggagga	caacatcatg	gtgaccttca	3840
	ggaaccaggc	cagcaggccc	tacagcttct	acagcagcct	gatcagctat	gaggaggacc	3900
	agaggcaggg	ggctgagccc	aggaagaact	ttgtgaagcc	caatgaaacc	aagacctact	3960
30	tctggaaggt	gcagcaccac	atggccccca	ccaaggatga	gtttgactgc	aaggcctggg	4020
	cctacttctc	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	tggcctgatt	ggccccctgc	4080
	tgggtgtgcca	caccaacacc	ctgaaccctg	cccatggcag	gcaggtgact	gtgcaggagt	4140
	ttgccctggt	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	gtacttcact	gagaacatgg	4200
	agaggaactg	cagggccccc	tgcaacatcc	agatggagga	ccccaccttc	aaggagaact	4260
35	acagggttcca	tgccatcaat	ggctacatca	tggacaccct	gcctggcctg	gtgatggccc	4320
	aggaccagag	gatcagggtg	tacctgctga	gcatgggcag	caatgagaac	atccacagca	4380
	tccacttctc	tggccatgtg	ttcactgtga	ggaagaagga	ggagtacaag	atggccctgt	4440
	acaacctgta	ccctgggggtg	tttgagactg	tggagatgct	gccagcaag	gctggcatct	4500
	ggagggtgga	gtgcctgatt	ggggagcacc	tgcatgctgg	catgagcacc	ctgttctctg	4560
40	tgtacagcaa	caagtgccag	acccccctgg	gcatggcctc	tggccacatc	agggacttcc	4620
	agatcactgc	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
45	ggggcaacag	cactggcacc	ctgatggtgt	tctttggcaa	tgtggacagc	tctggcatca	4920
	agcacaacat	cttcaacccc	cccatcattg	ccagatacat	caggctgcac	cccaccact	4980
	acagcatcag	gagcaccctg	aggatggagc	tgatgggctg	tgacctgaac	agctgcagca	5040
	tgccccctggg	catggagagc	aaggccatct	ctgatgcccc	gatcactgcc	agcagctact	5100

	tcaccaacat	gtttgccacc	tggagcccca	gcaaggccag	gctgcacctg	cagggcagga	5160
	gcaatgcctg	gaggcccccag	gtcaacaacc	ccaaggagtg	gctgcagggtg	gacttccaga	5220
	agaccatgaa	ggtgactggg	gtgaccaccc	agggggtgaa	gagcctgctg	accagcatgt	5280
	atgtgaagga	gttcctgata	agcagcagcc	aggatggcca	ccagtggacc	ctgttcttcc	5340
5	agaatggcaa	ggtgaagggtg	ttccagggca	accaggacag	cttcacccct	gtggtgaaca	5400
	gcctggaccc	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	ccccagagc	tgggtgcacc	5460
	agattgccct	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	ggacctgtac	tgacctcgag	5520
	gtgtgccttc	tagttgccag	ccatctgttg	tttgcccctc	ccccgtgcct	tccttgaccc	5580
	tggaagggtgc	cactcccact	gtccttttct	aataaaatga	ggaaattgca	tcgcattgtc	5640
10	tgagtaggtg	tcattctatt	ctgggggggtg	gggtggggca	ggacagcaag	ggggaggatt	5700
	gggaagacaa	tagcaggcat	gctgggggatg	cggtgggctc	tatgggcacg	tggcggccgc	5760
	aggaacccct	agtgatggag	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	5820
	ccgggcgacc	aaaggctcgcc	cgacgcccgg	gctttgcccg	ggcggcctca	gtgagcgagc	5880
	gagcgcgag	agagggagtg	gccaa				5905
15	<210>	40					
	<211>	5355					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	40					
20	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgactg	tttgctgttt	180
	gctgcttgca	atgtttgccc	atttttagga	catgtttgct	gtttgctgct	tgcaatgttt	240
	gcccatttta	gggacatggt	tgctgtttgc	tgcttgcaat	gtttgcccct	tttagggaca	300
25	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccatttttag	gacaacgcga	aacgtcgact	360
	ggacacagga	cgctgtggtt	tctgagccag	ggggcgactc	agatcccagc	cagtggactt	420
	agcccctggt	tgctcctccg	ataactgggg	tgaccttggt	taatattcac	cagcagcctc	480
	ccccgttgcc	cctctggatc	cactgcttaa	atacggacga	ggacagggcc	ctgtctcctc	540
	agcttcaggc	accaccactg	acctgggaca	gtgaatcgcg	atcgccacca	tgacagattga	600
30	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	gagggtgatg	acactgtggt	900
35	gatcacccctg	aagaacatgg	ccagccaccc	tgtgagcctg	catgctgtgg	gggtgagcta	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	cctgctgggtg	tgcaaggagg	gcagcctggc	1200
40	caaggagaag	accagacccc	tgacacaagt	catcctgctg	tttgctgtgt	ttgatgaggg	1260
	caagagctgg	cactctgaaa	ccaagaacag	cctgatgcag	gacaggggatg	ctgcctctgc	1320
	cagggcctgg	cccaagatgc	acactgtgaa	tggctatgtg	aacaggagcc	tgccctggcct	1380
	gattggctgc	cacaggaagt	ctgtgtactg	gcatgtgatt	ggcatgggca	ccacccttga	1440
	ggtgcacagc	atcttcctgg	agggccacac	cttcctggtc	aggaaccaca	ggcaggccag	1500
45	cctggagatc	agccccatca	ccttcctgac	tgcccagacc	ctgctgatgg	acctgggcca	1560
	gttcctgctg	ttctgccaca	tcagcagcca	ccagcatgat	ggcatggagg	cctatgtgaa	1620
	ggtggacagc	tgccctgagg	agccccagct	gaggatgaag	aacaatgagg	aggctgagga	1680
	ctatgatgat	gacctgactg	actctgagat	ggatgtgggtg	aggtttgatg	atgacaacag	1740

	ccccagcttc	atccagatca	ggtctgtggc	caagaagcac	cccaagacct	gggtgcacta	1800
	cattgctgct	gaggaggagg	actgggacta	tgccccctg	gtgctggccc	ctgatgacag	1860
	gagctacaag	agccagtacc	tgaacaatgg	ccccagagg	attggcagga	agtacaagaa	1920
	ggtcagggttc	atggcctaca	ctgatgaaac	cttcaagacc	agggaggcca	tccagcatga	1980
5	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	ggaggtgggg	gacaccctgc	tgatcatctt	2040
	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	ctacccccat	ggcatcactg	atgtgaggcc	2100
	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaagggggt	gaagcacctg	aaggacttcc	ccatcctgcc	2160
	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	gactgtggag	gatggcccca	ccaagtctga	2220
	ccccagggtgc	ctgaccagat	actacagcag	ctttgtgaac	atggagaggg	acctggcctc	2280
10	tggcctgatt	ggccccctgc	tgatctgcta	caaggagtct	gtggaccaga	ggggcaacca	2340
	gatcatgtct	gacaagagga	atgtgaccc	gttctctgtg	tttgatgaga	acaggagctg	2400
	gtacctgact	gagaacatcc	agaggttcct	gccccaccct	gctgggggtgc	agctggagga	2460
	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	cagcatcaat	ggctatgtgt	ttgacagcct	2520
	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgaggtggc	ctactggtac	atcctgagca	ttggggccca	2580
15	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	ctacaccttc	aagcacaaga	tgggtgatga	2640
	ggacaccctg	accctgttcc	ccttctctgg	ggagactgtg	ttcatgagca	tggagaacct	2700
	tggcctgtgg	attctgggct	gccacaactc	tgacttcagg	aacaggggca	tgactgcctt	2760
	gctgaaagtc	tccagctgtg	acaagaacac	tggggactac	tatgaggaca	gctatgagga	2820
	catctctgcc	tacctgctga	gcaagaacaa	tgccattgag	cccaggagct	tcagccagaa	2880
20	ccccccagtg	ctgaagaggc	accagaggga	gatcaccagg	accaccctgc	agtctgacca	2940
	ggaggagatt	gactatgatg	acaccatctc	tgtggagatg	aagaaggagg	actttgacat	3000
	ctacgacgag	gacgagaacc	agagccccag	gagcttcag	aagaagacca	ggcactactt	3060
	cattgctgct	gtggagaggc	tgtgggacta	tggcatgagc	agcagcccc	atgtgctgag	3120
	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	gttcaagaag	gtggtgttcc	aggagtccac	3180
25	tgatggcagc	ttcaccagc	ccctgtacag	aggggagctg	aatgagcacc	tgggcctgct	3240
	gggccccctac	atcagggtcg	agggtggagga	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
30	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	tggcctgatt	ggccccctgc	tgggtgtgcca	3540
	caccaacacc	ctgaaccctg	cccatggcag	gcaggtgact	gtgcaggagt	ttgccctgtt	3600
	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	gtacttcact	gagaacatgg	agaggaactg	3660
	cagggccccc	tgcaacatcc	agatggagga	ccccaccttc	aaggagaact	acaggttcca	3720
	tgccatcaat	ggctacatca	tggacaccct	gcctggcctg	gtgatggccc	aggaccagag	3780
35	gatcagggtg	tacctgctga	gcatgggcag	caatgagaac	atccacagca	tccacttctc	3840
	tggccatgtg	ttcactgtga	ggaagaagga	ggagtacaag	atggccctgt	acaacctgta	3900
	ccctgggggtg	tttgagactg	tggagatgct	gccagcaag	gctggcatct	ggagggtgga	3960
	gtgcctgatt	ggggagcacc	tgcattgctg	catgagcacc	ctgttctctg	tgtacagcaa	4020
	caagtgccag	acccccctgg	gcatggcctc	tggccacatc	agggacttcc	agatcactgc	4080
40	ctctggccag	tatggccagt	gggcccccaa	gctggccagg	ctgcactact	ctggcagcat	4140
	caatgcctgg	agcaccaagg	agcccttcag	ctggatcaag	gtggacctgc	tggcccccat	4200
	gatcatccat	ggcatcaaga	cccagggggc	caggcagaag	ttcagcagcc	tgtacatcag	4260
	ccagttcatc	atcatgtaca	gcctggatgg	caagaagtgg	cagacctaca	ggggcaacag	4320
	cactggcacc	ctgatgggtg	tcttttgcaa	tgtggacagc	tctggcatca	agcacaacat	4380
45	cttcaacccc	cccatcattg	ccagatacat	caggctgcac	cccaccact	acagcatcag	4440
	gagcacccctg	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	aggggggtgaa	gagcctgctg	accagcatgt	atgtgaagga	4740
	gttcctgata	agcagcagcc	aggatggcca	ccagtggacc	ctgttcttcc	agaatggcaa	4800
	ggtgaagggtg	ttccagggca	accaggacag	cttcacccct	gtggtgaaca	gcctggaccc	4860
5	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	ccccagagc	tgggtgcacc	agattgcctt	4920
	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	ggacctgtac	tgacctcgag	gtgtgccttc	4980
	tagttgccag	ccatctgttg	tttgccctc	ccccgtgcct	tccttgaccc	tggaagggtgc	5040
	cactcccact	gtccttttct	aataaaaatga	ggaaattgca	tgcattgtc	tgagtaggtg	5100
	tcattctatt	ctgggggggtg	gggtggggca	ggacagcaag	ggggaggatt	gggaagacaa	5160
10	tagcaggcat	gctgggggatg	cggtgggctc	tatgggcacg	tggcggccgc	aggaaccctt	5220
	agtgatggag	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgggcgacc	5280
	aaaggtcgcc	cgacgcccgg	gctttgcccg	ggcggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgcag	5340
	agagggagtg	gcca					5355
	<210>	41					
15	<211>	5618					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	41					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
20	cgtcggggcg	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgcag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tacttagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	ttttcgacca	gagaggtctc	180
	tgacctctgc	cccagctcca	aggtcagcag	gcagggaggg	ctgtgtgttt	gctgtttgct	240
	gcttgcaatg	tttgccatt	ttagggacat	gagtaggctg	aagtttgttc	agtgtggact	300
	tcagaggcgag	cacacaaaca	gccagagagg	tctctgacct	ctgccccagc	tccaagggtca	360
25	gcaggcgagg	agggctgtgt	gtttgctgtt	tgctgcttgc	aatgtttgcc	catttttaggg	420
	acatgagtag	gctgaagttt	gttcagtgtg	gacttcagag	gcagcacaca	aacagccaga	480
	gaggtctctg	acctctgccc	cagctccaag	gtcagcaggc	agggagggct	gtgtgtttgc	540
	tgtttgctgc	ttgcaatgtt	tgccccattt	agggacatga	gtaggctgaa	gtttgttcag	600
	tgtggacttc	agaggcagca	cacaaacagc	cagagaggtc	tctgacctct	gccccagctc	660
30	caaggtcagc	aggcaggggag	ggctgtgtgt	ttgctgtttg	ctgcttgcaa	tgtttgccca	720
	tttttagggac	atgagtaggc	tgaagtttgt	tcagtgtgga	cttcagaggc	agcacacaaa	780
	cagcacgcga	aacgtcgact	ggacacagga	cgctgtgggt	tctgagccag	ggggcgactc	840
	agatcccagc	cagtggactt	agcccctgtt	tgctcctccg	ataactgggg	tgaccttggt	900
	taatattcac	cagcagcctc	ccccgttgcc	cctctggatc	cactgcttaa	atacgacga	960
35	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
	cccttcaaca	cctctgtggt	gtacaagaag	accctgtttg	tggagttcac	tgaccacctg	1260
40	ttcaacattg	ccaagcccag	gccccctgg	atgggcctgc	tgggccccac	catccaggct	1320
	gaggtgtatg	acactgtggt	gatcaccctg	aagaacatgg	ccagccaccc	tgtgagcctg	1380
	catgctgtgg	gggtgagcta	ctggaaggcc	tctgaggggg	ctgagtatga	tgaccagacc	1440
	agccagaggg	agaaggagga	tgacaagggtg	ttccctgggg	gcagccacac	ctatgtgtgg	1500
	caggtgctga	aggagaatgg	ccccatggcc	tctgaccccc	tgtgcctgac	ctacagctac	1560
45	ctgagccatg	tggacctggt	gaaggacctg	aactctggcc	tgattggggc	cctgctggtg	1620
	tgcagggagg	gcagcctggc	caaggagaaag	accagaccc	tgcacaagtt	catcctgctg	1680
	tttgctgtgt	ttgatgaggg	caagagctgg	cactctgaaa	ccaagaacag	cctgatgcag	1740
	gacaggggatg	ctgcctctgc	cagggcctgg	cccaagatgc	acactgtgaa	tggctatgtg	1800

	aacaggagcc	tgccctggcct	gattggctgc	cacaggaagt	ctgtgtactg	gcatgtgatt	1860
	ggcatgggca	ccaccctga	ggtgcacagc	atcttcctgg	agggccacac	cttcctggtc	1920
	aggaaccaca	ggcaggccag	cctggagatc	agcccatca	ccttcctgac	tgcccagacc	1980
	ctgctgatgg	acctgggcca	gttcctgctg	ttctgccaca	tcagcagcca	ccagcatgat	2040
5	ggcatggagg	cctatgtgaa	ggtggacagc	tgccctgagg	agccccagct	gaggatgaag	2100
	aacaatgagg	aggctgagga	ctatgatgat	gacctgactg	actctgagat	ggatgtgggtg	2160
	aggtttgatg	atgacaacag	ccccagcttc	atccagatca	ggtctgtggc	caagaagcac	2220
	cccaagacct	gggtgcacta	cattgctgct	gaggaggagg	actgggacta	tgccccctg	2280
	gtgctggccc	ctgatgacag	gagctacaag	agccagtacc	tgaacaatgg	ccccagagg	2340
10	attggcagga	agtacaagaa	ggtcagggttc	atggcctaca	ctgatgaaac	cttcaagacc	2400
	agggaggcca	tccagcatga	gtctggcatc	ctgggcccc	tgctgtatgg	ggagggtgggg	2460
	gacaccctgc	tgatcatctt	caagaaccag	gccagcaggc	cctacaacat	ctacccccat	2520
	ggcatcactg	atgtgaggcc	cctgtacagc	aggaggctgc	ccaaggggg	gaagcacctg	2580
	aaggacttcc	ccatcctgcc	tggggagatc	ttcaagtaca	agtggactgt	gactgtggag	2640
15	gatggcccca	ccaagtctga	ccccagggtgc	ctgaccagat	actacagcag	ctttgtgaac	2700
	atggagaggg	acctggcctc	tggcctgatt	ggccccctgc	tgatctgcta	caaggagtct	2760
	gtggaccaga	ggggcaacca	gatcatgtct	gacaagagga	atgtgatcct	gttctctgtg	2820
	tttgatgaga	acaggagctg	gtacctgact	gagaacatcc	agaggttcct	gccaaccct	2880
	gctgggggtgc	agctggagga	ccctgagttc	caggccagca	acatcatgca	cagcatcaat	2940
20	ggctatgtgt	ttgacagcct	gcagctgtct	gtgtgcctgc	atgagggtggc	ctactggtac	3000
	atcctgagca	ttggggccca	gactgacttc	ctgtctgtgt	tcttctctgg	ctacaccttc	3060
	aagcacaaga	tgggtgtatga	ggacaccctg	accctgttcc	ccttctctgg	ggagactgtg	3120
	ttcatgagca	tggagaaccc	tggcctgtgg	attctgggct	gccacaactc	tgacttcagg	3180
	aacaggggca	tgactgccct	gctgaaaagtc	tccagctgtg	acaagaacac	tggggactac	3240
25	tatgaggaca	gctatgagga	catctctgcc	tacctgctga	gcaagaacaa	tgccattgag	3300
	cccaggagct	tcagccagaa	ccccccagtg	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
30	agcagccccc	atgtgctgag	gaacagggcc	cagtctggct	ctgtgcccc	gttcaagaag	3600
	gtgggtgttcc	aggagttcac	tgatggcagc	ttcaccagc	ccctgtacag	aggggagctg	3660
	aatgagcacc	tgggcctgct	ggggccctac	atcagggtctg	aggtggagga	caacatcatg	3720
	gtgaccttca	ggaaccaggc	cagcaggccc	tacagcttct	acagcagcct	gatcagctat	3780
	gaggaggacc	agaggcaggg	ggctgagccc	aggaagaact	ttgtgaagcc	caatgaaacc	3840
35	aagacctact	tctggaagg	gcagcaccac	atggccccc	ccaaggatga	gtttgactgc	3900
	aaggcctggg	cctacttctc	tgatgtggac	ctggagaagg	atgtgcactc	tggcctgatt	3960
	ggccccctgc	tgggtgtgcca	caccaacacc	ctgaaccctg	cccattggcag	gcagggtgact	4020
	gtgcaggagt	ttgccctgtt	cttcaccatc	tttgatgaaa	ccaagagctg	gtacttctact	4080
	gagaacatgg	agaggaactg	caggggcccc	tgcaacatcc	agatggagga	ccccaccttc	4140
40	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	gccagcaag	4380
	gctggcatct	ggagggtgga	gtgcctgatt	ggggagcacc	tgcatgctgg	catgagcacc	4440
45	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	ccagttcatc	atcatgtaca	gcctggatgg	caagaagtgg	4740
	cagacctaca	ggggcaacag	cactggcacc	ctgatgggtg	tctttggcaa	tgtggacagc	4800
	tctggcatca	agcacaacat	cttcaacccc	cccatcattg	ccagatacat	caggctgcac	4860
	cccacccact	acagcatcag	gagcacccctg	aggatggagc	tgatgggctg	tgacctgaac	4920
5	agctgcagca	tgcccctggg	catggagagc	aaggccatct	ctgatgcca	gatcactgcc	4980
	agcagctact	tcaccaacat	gtttgccacc	tggagcccca	gcaaggccag	gctgcacctg	5040
	cagggcgagg	gcaatgcctg	gaggccccag	gtcaacaacc	ccaaggagtg	gctgcagggtg	5100
	gacttccaga	agaccatgaa	ggtgactggg	gtgaccaccc	aggggggtgaa	gagcctgctg	5160
	accagcatgt	atgtgaagga	gttcctgatc	agcagcagcc	aggatggcca	ccagtggacc	5220
10	ctgttcttcc	agaatggcaa	ggtgaagggtg	ttccagggca	accaggacag	cttcacccct	5280
	gtgggtgaaca	gcctggaccc	ccccctgctg	accagatacc	tgaggattca	ccccagagc	5340
	tgggtgcacc	agattgccct	gaggatggag	gtgctgggct	gtgaggccca	ggacctgtac	5400
	tgacctcgag	gaataaagga	aatttatttt	cattgcaata	gtgtgttgg	ttttgtgtc	5460
	acgtggcggc	cgcaggaacc	cctagtgatg	gagttggcca	ctccctctct	gcgcgctcgc	5520
15	tcgctcactg	aggccggggc	accaaagggtc	gcccagacgc	cgggctttgc	ccgggcggcc	5580
	tcagtgagcg	agcgagcgcg	cagagaggga	gtggccaa			5618
	<210>	42					
	<211>	5993					
	<212>	ДНК					
20	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	42					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggcg	cctttgggtcg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgctg	tttaaactgc	gacagggttaa	180
25	tttttaaaaa	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	240
	tctgggttaat	aatctcagga	gcacaaacat	tcctggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	300
	tggacttatc	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctcagggttaa	tttttaaaaa	360
	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	tctgggttaat	420
	aatctcagga	gcacaaacat	tcctggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	tggacttatc	480
30	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctgtcgactg	gacacaggac	gctgtggttt	540
	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	600
	taactggggg	gaccttggtt	aataattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	660
	actgcttaaa	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	720
	cctgggacag	tgaatcgcg	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttctc	780
35	gtgcctgctg	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	840
	gagctgggac	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	900
	cagagtgcc	aagagcttcc	ccttcaacac	ctctgtgggtg	tacaagaaga	ccctgtttgt	960
	ggagttcact	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	1020
	gggccccacc	atccaggctg	aggtgtatga	cactgtgggtg	atcacctga	agaacatggc	1080
40	cagccaccct	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaggcct	ctgagggggc	1140
	tgagtatgat	gaccagacca	gccagagggg	gaaggaggat	gacaagggtg	tccttggggg	1200
	cagccacacc	tatgtgtggc	aggtgctgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccct	1260
	gtgcctgacc	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctgggtg	aaggacctga	actctggcct	1320
	gattggggcc	ctgctgggtg	gcagggaggg	cagcctggcc	aaggagaaga	cccagaccct	1380
45	gcacaagttc	atcctgctgt	ttgctgtgtt	tgatgagggc	aagagctggc	actctgaaac	1440
	caagaacagc	ctgatgcagg	acagggatgc	tgccctcgcc	agggcctggc	ccaagatgca	1500
	cactgtgaat	ggctatgtga	acaggagcct	gcctggcctg	attggctgcc	acaggaagtc	1560
	tgtgtactgg	catgtgattg	gcatggggcac	caccctgag	gtgcacagca	tcttcttgga	1620

	gggccacacc	ttcctggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	1680
	cttcctgact	gcccagaccc	tgctgatgga	cctgggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	1740
	cagcagccac	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	1800
	gccccagctg	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	1860
5	ctctgagatg	gatgtggtga	ggtttgatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	1920
	gtctgtggcc	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	1980
	ctgggactat	gcccccttg	tgctggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	2040
	gaacaatggc	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcaggttca	tggcctacac	2100
	tgatgaaacc	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	2160
10	gctgtatggg	gaggtggggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	2220
	ctacaacatc	tacccccatg	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	2280
	caagggggtg	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	2340
	gtggactgtg	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccaggtgcc	tgaccagata	2400
	ctacagcagc	tttgtgaaca	tggagaggga	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	2460
15	gatctgctac	aaggagtctg	tggaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	2520
	tgtgatcctg	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	2580
	gaggttcctg	cccaaccctg	ctggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	aggccagcaa	2640
	catcatgcac	agcatcaatg	gctatgtgtt	tgacagcctg	cagctgtctg	tgtgcctgca	2700
	tgagggtggcc	tactggtaca	tcctgagcat	tggggcccag	actgacttcc	tgtctgtgtt	2760
20	cttctctggc	tacaccttca	agcacaagat	ggtgtatgag	gacaccctga	ccctgttccc	2820
	cttctctggg	gagactgtgt	tcattgagcat	ggagaaccct	ggcctgtgga	ttctgggctg	2880
	ccacaactct	gacttcagga	acaggggcat	gactgccctg	ctgaaagtct	ccagctgtga	2940
	caagaacact	ggggactact	atgaggacag	ctatgaggac	atctctgcct	acctgctgag	3000
	caagaacaat	gccattgagc	ccaggagctt	cagccagaac	ccccagtgcc	tgaagaggca	3060
25	ccagagggag	atcaccagga	ccaccctgca	gtctgaccag	gaggagattg	actatgatga	3120
	caccatctct	gtggagatga	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	3180
	gagccccagg	agcttccaga	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tggagaggct	3240
	gtgggactat	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacagggccc	agtctggctc	3300
	tgtgccccag	ttcaagaagg	tggtgttcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagacc	3360
30	cctgtacaga	ggggagctga	atgagcacct	gggcctgctg	ggccccata	tcagggtgta	3420
	ggtggaggac	aacatcatgg	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	3480
	cagcagcctg	atcagctatg	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	3540
	tgtgaagccc	aatgaaacca	agacctactt	ctggaagggtg	cagcaccaca	tggccccac	3600
	caaggatgag	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	3660
35	tgtgcactct	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaacctgct	3720
	ccatggcagg	caggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	3780
	caagagctgg	tacttcactg	agaacatgga	gaggaactgc	aggggccccct	gcaacatcca	3840
	gatggaggac	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	3900
	ggacaccctg	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgg	acctgctgag	3960
40	catgggcagc	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tactgtgag	4020
	gaagaaggag	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	4080
	ggagatgctg	cccagcaagg	ctggcatctg	gagggtggag	tgccctgattg	gggagcacct	4140
	gcatgctggc	atgagcacc	tgcttctggt	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	4200
	catggcctct	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagt	4260
45	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	ccaccacta	cagcatcagg	agcaccctga	ggatggagct	4620
	gatgggctgt	gacctgaaca	gctgcagcat	gcccctgggc	atggagagca	aggccatctc	4680
	tgatgcccag	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	4740
5	caaggccagg	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	4800
	caaggagtgg	ctgcagggtg	acttccagaa	gaccatgaag	gtgactgggg	tgaccaccca	4860
	gggggtgaag	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	4920
	ggatggccac	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	4980
	ccaggacagc	ttcaccctcg	tggatgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	5040
10	gaggattcac	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	5100
	tgaggcccag	gacctgtact	gacctcgagg	aataaaggaa	atttatcttc	attgcaatag	5160
	tgtgttgggt	ttttgtgtca	cgtgccctct	cacactacct	aaaccacgcc	aggacaacct	5220
	ctgctcctct	ccaccgaaat	tccaaggggt	cgagtggatg	ttggagggtg	catgggcccc	5280
	gagaggtctc	tgacctctgc	cccagctcca	aggtcagcag	gcagggaggg	ctgtgtgttt	5340
15	gctgtttgct	gcttgcaatg	tttgcccatt	ttagggacat	gagtaggctg	aagtttgctc	5400
	agtgtggact	tcagaggcag	cacacaaaca	gctgctggag	gatgggaact	gaggggttgg	5460
	aagggggcag	ggtgagccca	gaaactcctg	tgtgcctctg	agcctgcagc	cctctcacac	5520
	tacctaaacc	acgccaggac	aacctctgct	cctctccacc	gaaattccaa	ggggtcgagt	5580
	ggatgttgga	ggtggcatgg	gccagagag	gtctctgacc	tctgccccag	ctccaaggtc	5640
20	agcaggcagg	gagggctgtg	tgtttgctgt	ttgctgcttg	caatgtttgc	ccatttttagg	5700
	gacatgagta	ggctgaagtt	tgttcagtgt	ggacttcaga	ggcagcacac	aaacagctgc	5760
	tggaggatgg	gaactgaggg	gttggaaggg	ggcagggtga	gccagaaaac	tcctgtgtgc	5820
	ctctgagcct	gcagcacgtg	gcggccgcag	gaacccttag	tgatggagtt	ggccactccc	5880
	tctctgcgcg	ctcgctcgct	cactgaggcc	gggcgaccaa	aggtcgcccc	acgcccgggc	5940
25	tttgcccggg	cggcctcagt	gagcgagcga	gcgcgcagag	agggagtggc	caa	5993
	<210>	43					
	<211>	5337					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
30	<400>	43					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
	cgctggggca	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagtg	120
	gccaaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	tttaaactgc	gacagggttaa	180
	tttttaaaaa	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	240
35	tctgggttaat	aatctcagga	gcacaaacat	tcctggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	300
	tggacttata	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctcagggttaa	tttttaaaaa	360
	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	tctgggttaat	420
	aatctcagga	gcacaaacat	tcctggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	tggacttata	480
	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctgtcgactg	gacacaggac	gctgtgggtt	540
40	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	gcccctgttt	gctcctccga	600
	taactggggg	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	660
	actgcttaaa	tacggacgag	gacagggccc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	720
	cctgggacag	tgaatcgcg	tcgccaccat	gcagattgag	ctgagcacct	gcttcttctc	780
	gtgcctgctg	aggttctgct	tctctgccac	caggagatac	tacctggggg	ctgtggagct	840
45	gagctgggac	tacatgcagt	ctgacctggg	ggagctgcct	gtggatgcca	ggttcccccc	900
	cagagtgcc	aagagcttcc	ccttcaaac	ctctgtgggt	tacaagaaga	ccctgtttgt	960
	ggagttcact	gaccacctgt	tcaacattgc	caagcccagg	ccccctgga	tgggcctgct	1020
	gggccccacc	atccaggctg	aggtgtatga	cactgtgggt	atcacctga	agaacatggc	1080

	cagccaccct	gtgagcctgc	atgctgtggg	ggtgagctac	tggaaggcct	ctgagggggc	1140
	tgagtatgat	gaccagacca	gccagaggga	gaaggaggat	gacaagggtgt	tccctggggg	1200
	cagccacacc	tatgtgtggc	aggtgctgaa	ggagaatggc	cccatggcct	ctgacccct	1260
	gtgcctgacc	tacagctacc	tgagccatgt	ggacctgggt	aaggacctga	actctggcct	1320
5	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	tcttcctgga	1620
10	gggccacacc	ttcctgggtca	ggaaccacag	gcaggccagc	ctggagatca	gccccatcac	1680
	cttcctgact	gcccagaccc	tgctgatgga	cctgggccag	ttcctgctgt	tctgccacat	1740
	cagcagccac	cagcatgatg	gcatggaggc	ctatgtgaag	gtggacagct	gccctgagga	1800
	gccccagctg	aggatgaaga	acaatgagga	ggctgaggac	tatgatgatg	acctgactga	1860
	ctctgagatg	gatgtgggtga	ggttt gatga	tgacaacagc	cccagcttca	tccagatcag	1920
15	gtctgtggcc	aagaagcacc	ccaagacctg	ggtgcactac	attgctgctg	aggaggagga	1980
	ctgggactat	gcccccttg	tgctggcccc	tgatgacagg	agctacaaga	gccagtacct	2040
	gaacaatggc	ccccagagga	ttggcaggaa	gtacaagaag	gtcaggttca	tggcctacac	2100
	tgatgaaacc	ttcaagacca	gggaggccat	ccagcatgag	tctggcatcc	tgggccccct	2160
	gctgtatggg	gaggtggggg	acaccctgct	gatcatcttc	aagaaccagg	ccagcaggcc	2220
20	ctacaacatc	tacccccatg	gcatcactga	tgtgaggccc	ctgtacagca	ggaggctgcc	2280
	caagggggtg	aagcacctga	aggacttccc	catcctgcct	ggggagatct	tcaagtacaa	2340
	gtggactgtg	actgtggagg	atggccccac	caagtctgac	cccagggtgcc	tgaccagata	2400
	ctacagcagc	tttgtgaaca	tgagagggga	cctggcctct	ggcctgattg	gccccctgct	2460
	gatctgctac	aaggagtctg	tggaaccagag	gggcaaccag	atcatgtctg	acaagaggaa	2520
25	tgtgatcctg	ttctctgtgt	ttgatgagaa	caggagctgg	tacctgactg	agaacatcca	2580
	gaggttcctg	cccaaccctg	ctggggtgca	gctggaggac	cctgagttcc	aggccagcaa	2640
	catcatgcac	agcatcaatg	gctatgtgtt	tgacagcctg	cagctgtctg	tgtgcctgca	2700
	tgagggtggc	tactggtaca	tctgagcat	tggggcccg	actgacttcc	tgtctgtgtt	2760
	cttctctggc	tacaccttca	agcacaagat	ggtgtatgag	gacaccctga	ccctgttccc	2820
30	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	ccccagtg	tgaagaggca	3060
	ccagagggag	atcaccagga	ccaccctgca	gtctgaccag	gaggagattg	actatgatga	3120
35	caccatctct	gtggagatga	agaaggagga	ctttgacatc	tacgacgagg	acgagaacca	3180
	gagccccagg	agcttccaga	agaagaccag	gcactacttc	attgctgctg	tgagaggct	3240
	gtgggactat	ggcatgagca	gcagccccca	tgtgctgagg	aacagggccc	agtctggctc	3300
	tgtgccccag	ttcaagaagg	tggtgttcca	ggagttcact	gatggcagct	tcaccagcc	3360
	cctgtacaga	ggggagctga	atgagcacct	gggcctgctg	ggccctaca	tcagggtgga	3420
40	ggtggaggac	aacatcatgg	tgaccttcag	gaaccaggcc	agcaggccct	acagcttcta	3480
	cagcagcctg	atcagctatg	aggaggacca	gaggcagggg	gctgagccca	ggaagaactt	3540
	tgtgaagccc	aatgaaacca	agacctactt	ctggaagggt	cagcaccaca	tggccccac	3600
	caaggatgag	tttgactgca	aggcctgggc	ctacttctct	gatgtggacc	tggagaagga	3660
	tgtgcactct	ggcctgattg	gccccctgct	ggtgtgccac	accaacaccc	tgaacctg	3720
45	ccatggcagg	caggtgactg	tgcaggagtt	tgccctgttc	ttcaccatct	ttgatgaaac	3780
	caagagctgg	tacttcactg	agaacatgga	gaggaaactgc	agggccccct	gcaacatcca	3840
	gatggaggac	cccaccttca	aggagaacta	caggttccat	gccatcaatg	gctacatcat	3900
	ggacaccctg	cctggcctgg	tgatggccca	ggaccagagg	atcagggtgg	acctgctgag	3960

	catgggcagc	aatgagaaca	tccacagcat	ccacttctct	ggccatgtgt	tactgtgag	4020
	gaagaaggag	gagtacaaga	tggccctgta	caacctgtac	cctgggggtgt	ttgagactgt	4080
	ggagatgctg	cccagcaagg	ctggcatctg	gagggtggag	tgcctgattg	gggagcacct	4140
	gcatgctggc	atgagcaccc	tgttcctggg	gtacagcaac	aagtgccaga	ccccctggg	4200
5	catggcctct	ggccacatca	gggacttcca	gatcactgcc	tctggccagt	atggccagtg	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	tgatgggtgt	4500
10	ctttggcaat	gtggacagct	ctggcatcaa	gcacaacatc	ttcaaccccc	ccatcattgc	4560
	cagatacatc	aggctgcacc	ccaccacta	cagcatcagg	agcacctga	ggatggagct	4620
	gatgggctgt	gacctgaaca	gctgcagcat	ggccctgggc	atggagagca	aggccatctc	4680
	tgatgcccag	atcactgcca	gcagctactt	caccaacatg	tttgccacct	ggagccccag	4740
	caaggccagg	ctgcacctgc	agggcaggag	caatgcctgg	aggccccagg	tcaacaaccc	4800
15	caaggagtgg	ctgcagggtg	acttccagaa	gacctgaag	gtgactgggg	tgaccacca	4860
	gggggtgaag	agcctgctga	ccagcatgta	tgtgaaggag	ttcctgatca	gcagcagcca	4920
	ggatggccac	cagtggaccc	tgttcttcca	gaatggcaag	gtgaagggtg	tccagggcaa	4980
	ccaggacagc	ttcaccctcg	tggatgaacag	cctggacccc	cccctgctga	ccagatacct	5040
	gaggattcac	ccccagagct	gggtgcacca	gattgccctg	aggatggagg	tgctgggctg	5100
20	tgaggcccag	gacctgtact	gacctcgagg	aataaaggaa	atttattttc	attgcaatag	5160
	tgtgttgggt	ttttgtgtca	cgtggcggcc	gcaggaaccc	ctagtgatgg	agttggccac	5220
	tccctctctg	cgcgctcgct	cgctcactga	ggccgggcga	ccaaaggctc	cccgcgccc	5280
	gggctttgcc	cgggcggcct	cagtgcgcga	gcgagcgcg	agagaggagg	tggccaa	5337
	<210>	44					
25	<211>	5542					
	<212>	ДНК					
	<213>	Аденоассоциированный вирус 2					
	<400>	44					
	ttggccactc	cctctctgcg	cgctcgctcg	ctcactgagg	ccgcccgggc	aaagcccggg	60
30	cgctgggcga	cctttggctg	cccggcctca	gtgagcgagc	gagcgcgag	agagggagt	120
	gccaactcca	tcactagggg	ttcctgcggc	cgcacgcgtg	tttaaactgc	gacagggtta	180
	tttttaaaaa	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	240
	tctgggttaat	aatctcagga	gcacaaacat	tcctggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	300
	tggacttata	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctcagggtta	tttttaaaaa	360
35	gcagtcaaaa	gtccaagtgg	cccttggcag	catttactct	ctctgtttgc	tctgggttaat	420
	aatctcagga	gcacaaacat	tcctggaggc	aggagaagaa	atcaacatcc	tggacttata	480
	ctctgggcct	ctccccaccc	ccaggagagg	ctgtcgactg	gacacaggac	gctgtggttt	540
	ctgagccagg	gggcgactca	gatcccagcc	agtggactta	ggccctgttt	gctcctccga	600
	taactggggg	gaccttggtt	aatattcacc	agcagcctcc	cccgttgccc	ctctggatcc	660
40	actgcttaaa	tacggacgag	gacaggggcc	tgtctcctca	gcttcaggca	ccaccactga	720
	cctgggacag	tgaatcgtaa	gtatgccttt	cactgcgaga	ggttctggag	aggcttctga	780
	gctccccatg	gcccaggcag	gcagcaggtc	tggggcagga	gggggggtgt	ggagtgcctt	840
	gactcggggc	ctggcccccc	catctctgtc	ttgcaggaca	attgccgtct	tctgtctcgt	900
	ggggcatcct	cctgctggca	ggcctgtgct	gcctgggtccc	tgcgatcgcc	accatgcaga	960
45	ttgagctgag	cacctgcctt	ttcctgtgcc	tgctgagggt	ctgcttctct	gccaccagga	1020
	gatactacct	gggggctgtg	gagctgagct	gggactacat	gcagtctgac	ctggggggagc	1080
	tgctgttgga	tgccagggtt	ccccccagag	tgcccaagag	cttccccctt	aacacctctg	1140
	tggtgtacaa	gaagaccctg	tttgtggagt	tactgacca	cctgttcaac	attgccaagc	1200

	ccaggccccc	ctggatgggc	ctgctgggccc	ccaccatcca	ggctgaggtg	tatgacactg	1260
	tgggtgatcac	cctgaagaac	atggccagcc	accctgtgag	cctgcatgct	gtgggggtga	1320
	gctactggaa	ggcctctgag	ggggctgagt	atgatgacca	gaccagccag	agggagaagg	1380
	aggatgacaa	ggtgttccct	gggggcagcc	acacctatgt	gtggcaggtg	ctgaaggaga	1440
5	atggccccat	ggcctctgac	cccctgtgcc	tgacctacag	ctacctgagc	catgtggacc	1500
	tgggtgaagga	cctgaactct	ggcctgattg	gggccctgct	ggtgtgcagg	gagggcagcc	1560
	tggccaagga	gaagaccacg	accctgcaca	agttcatcct	gctgtttgct	gtgtttgatg	1620
	agggcaagag	ctggcactct	gaaaccaaga	acagcctgat	gcaggacagg	gatgctgcct	1680
	ctgccagggc	ctggcccaag	atgcacactg	tgaatggcta	tgtgaacagg	agcctgcctg	1740
10	gcctgattgg	ctgccacagg	aagtctgtgt	actggcatgt	gattggcatg	ggcaccaccc	1800
	ctgaggtgca	cagcatcttc	ctggaggggc	acaccttcct	ggtcagggaac	cacaggcagg	1860
	ccagcctgga	gatcagcccc	atcaccttcc	tgactgcccc	gaccctgctg	atggacctgg	1920
	gccagtccct	gctgttctgc	cacatcagca	gccaccagca	tgatggcatg	gaggcctatg	1980
	tgaaggtgga	cagctgccct	gaggagcccc	agctgaggat	gaagaacaat	gaggaggctg	2040
15	aggactatga	tgatgacctg	actgactctg	agatggatgt	ggtgaggttt	gatgatgaca	2100
	acagccccag	cttcatccag	atcaggctctg	tggccaagaa	gcaccccaag	acctgggtgc	2160
	actacattgc	tgctgaggag	gaggactggg	actatgcccc	cctgggtgctg	gcccctgatg	2220
	acaggagcta	caagagccag	tacctgaaca	atggcccca	gaggattggc	aggaagtaca	2280
	agaaggtcag	gttcatggcc	tacactgatg	aaaccttcaa	gaccagggag	gccatccagc	2340
20	atgagtctgg	catcctgggc	cccctgctgt	atggggaggt	gggggacacc	ctgctgatca	2400
	tcttcaagaa	ccaggccagc	aggccctaca	acatctaccc	ccatggcatc	actgatgtga	2460
	ggccccctgta	cagcaggagg	ctgcccgaag	gggtgaagca	cctgaaggac	ttccccatcc	2520
	tgccctgggga	gatcttcaag	tacaagtgga	ctgtgactgt	ggaggatggc	cccaccaagt	2580
	ctgacccccag	gtgcctgacc	agatactaca	gcagctttgt	gaacatggag	agggacctgg	2640
25	cctctggcct	gattggcccc	ctgctgatct	gctacaagga	gtctgtggac	cagaggggca	2700
	accagatcat	gtctgacaag	aggaatgtga	tcctgttctc	tgtgtttgat	gagaacagga	2760
	gctggtacct	gactgagaac	atccagaggt	tcctgcccga	ccctgctggg	gtgcagctgg	2820
	aggaccctga	gttccaggcc	agcaacatca	tgcacagcat	caatggctat	gtgtttgaca	2880
	gcctgcagct	gtctgtgtgc	ctgcatgagg	tggcctactg	gtacatcctg	agcattgggg	2940
30	cccagactga	cttcctgtct	gtgttcttct	ctggctacac	cttcaagcac	aagatggtgt	3000
	atgaggacac	cctgaccctg	ttccccttct	ctggggagac	tgtgttcatg	agcatggaga	3060
	accctggcct	gtggattctg	ggctgccaca	actctgactt	caggaacagg	ggcatgactg	3120
	ccctgctgaa	agtctccagc	tgtgacaaga	acactgggga	ctactatgag	gacagctatg	3180
	aggacatctc	tgcttacctg	ctgagcaaga	acaatgccat	tgagcccagg	agcttcagcc	3240
35	agaaccccc	agtgtctgaag	aggcaccaga	gggagatcac	caggaccacc	ctgcagtctg	3300
	accaggagga	gattgactat	gatgacacca	tctctgtgga	gatgaagaag	gaggactttg	3360
	acatctacga	cgaggacgag	aaccagagcc	ccaggagctt	ccagaagaag	accaggcact	3420
	acttcattgc	tgctgtggag	aggctgtggg	actatggcat	gagcagcagc	ccccatgtgc	3480
	tgaggaacag	ggcccagtct	ggctctgtgc	cccagttcaa	gaaggtggtg	ttccaggagt	3540
40	tcactgatgg	cagcttcacc	cagcccctgt	acagagggga	gctgaatgag	cacctgggcc	3600
	tgctgggccc	ctacatcagg	gctgaggtgg	aggacaacat	catggtgacc	ttcaggaacc	3660
	aggccagcag	gccctacagc	ttctacagca	gcctgatcag	ctatgaggag	gaccagaggc	3720
	agggggctga	gcccaggaag	aactttgtga	agcccaatga	aaccaagacc	tacttctgga	3780
	aggtgcagca	ccacatggcc	cccaccaagg	atgagtttga	ctgcaaggcc	tgggcctact	3840
45	tctctgatgt	ggacctggag	aaggatgtgc	actctggcct	gattggcccc	ctgctggtgt	3900
	gccacaccaa	cacctgaac	cctgcccctg	gcaggcaggt	gactgtgcag	gagtttgccc	3960
	tgttcttcac	catctttgat	gaaaccaaga	gctggtactt	cactgagaac	atggagagga	4020
	actgcagggc	cccctgcaac	atccagatgg	aggacccccc	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
5	tggagtgcct gattggggag cacctgcatg ctggcatgag caccctgttc ctggtgtaca	4380
	gcaacaagtg ccagaccccc ctgggcatgg cctctggcca catcaggggac ttccagatca	4440
	ctgcctctgg ccagtatggc cagtggggccc ccaagctggc caggctgcac tactctggca	4500
	gcatcaatgc ctggagcacc aaggagccct tcagctggat caagggtggac ctgctggccc	4560
	ccatgatcat ccatggcatc aagacccagg gggccaggca gaagtccagc agcctgtaca	4620
10	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
15	acatgtttgc cacctggagc cccagcaagg ccaggctgca cctgcagggc aggagcaatg	4980
	cctggaggcc ccagggtcaac aaccccaagg agtggctgca ggtggacttc cagaagacca	5040
	tgaagggtgac tgggggtgacc acccaggggg tgaagagcct gctgaccagc atgtatgtga	5100
	aggagtccct gatcagcagc agccaggatg gccaccagtg gaccctgttc ttccagaatg	5160
	gcaagggtgaa ggtgttccag ggcaaccagg acagcttcac ccctgtggtg aacagcctgg	5220
20	acccccccct gctgaccaga tacctgagga ttcaccccca gagctgggtg caccagattg	5280
	ccctgaggat ggaggtgctg ggctgtgagg ccaggacct gtactgacct cgaggaataa	5340
	aggaaattta ttttcattgc aatagtgtgt tggttttttg tgtcacgtgg cggccgcagg	5400
	aacccttagt gatggagttg gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg	5460
	ggcgacccaaa ggtcgccccga cgcccgggct ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag	5520
25	cgcgacagaga gggagtggcc aa	5542

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения гемофилии А, содержащая рекомбинантный вирус AAB5-FVIII-SQ, буферное вещество, изотонический агент,

30 объемообразующий агент и поверхностно-активное вещество, где состав содержит

а) фосфат натрия в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 3 мг/мл, хлорид натрия в концентрации от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл, маннит в концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл и полоксамер 188 в концентрации от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл, или

35

б) двухосновный фосфат натрия в концентрации приблизительно 3,05 мг/мл, одноосновный фосфат натрия в концентрации приблизительно 0,23 мг/мл, хлорид натрия в концентрации приблизительно 8,18 мг/мл, маннит в концентрации приблизительно 20 мг/мл, и полоксамер 188 в концентрации приблизительно 2 мг/мл.

40

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая является жидкой.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, которая содержит указанный кодирующий FVIII AAB-вирус в концентрации от приблизительно 1E12 вг/мл до приблизительно 2E14 вг/мл.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, которая содержит указанный кодирующий FVIII AAB-вирус в концентрации приблизительно 2E13 вг/мл.

45

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, которая пригодна для внутривенного введения пациенту, страдающему от гемофилии А.

6. Способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий введение

указанному субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-5.

7. Способ уменьшения времени кровотечения при эпизоде кровотечения у субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-5.

5 8. Способ повышения экспрессии белка фактора VIII у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-5.

9. Способ по любому из пп. 6-8, характеризующийся тем, что указанный рекомбинантный кодирующий FVIII AAB-вирус представляет собой AAB5-FVIII-SQ.

10 10. Способ по любому из пп. 6-9, характеризующийся тем, что указанный этап введения осуществляют путем внутривенного введения.

11. Способ по любому из пп. 6-10, характеризующийся тем, что указанный этап введения включает введение указанному субъекту от приблизительно 1Е12 вг/кг до приблизительно 1Е14 вг/кг рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса.

15 12. Способ по любому из пп. 6-11, характеризующийся тем, что указанный этап введения включает введение указанному субъекту от приблизительно 6Е12 вг/кг до приблизительно 6Е13 вг/кг рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса.

13. Способ по любому из пп. 6-12, который приводит к экспрессии у указанного субъекта по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл функционального белка фактора

20 VIII.

14. Способ по любому из пп. 6-13, характеризующийся тем, что указанный субъект экспрессирует по меньшей мере приблизительно 5 МЕ/дл функционального белка фактора VIII через 3 или более недель после указанного введения.

15 15. Способ по любому из пп. 6-14, который приводит к экспрессии у указанного субъекта по меньшей мере приблизительно 1 МЕ/дл функционального белка фактора VIII.

16. Способ по любому из пп. 6-15, характеризующийся тем, что указанный субъект экспрессирует по меньшей мере приблизительно 1 МЕ/дл функционального белка фактора VIII через 3 или более недель после указанного введения.

30 17. Способ по любому из пп. 6-16, который приводит к повышению функциональной активности FVIII у указанного субъекта на по меньшей мере приблизительно 1 МЕ/дл.

18. Способ по любому из пп. 6-17, характеризующийся тем, что указанного субъекта лечат кортикостероидом в концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 60 мг/день.

35 19. Способ по п. 8, характеризующийся тем, что лечение кортикостероидами осуществляют профилактически.

20. Способ по п. 18 или 19, характеризующийся тем, что лечение кортикостероидами осуществляют терапевтически.

40 21. Способ по любому из пп. 6-20, характеризующийся тем, что указанного субъекта лечат кортикостероидом в концентрации в диапазоне от 5 мг/день до 60 мг/день в течение длительного периода времени, равного по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 или более недель.

45 22. Способ по любому из пп. 6-21, дополнительно включающий этап определения отсутствия или присутствия антител к капсиду AAB в сыворотке указанного субъекта после введения указанного терапевтически эффективного количества указанного рекомбинантного кодирующего FVIII AAB-вируса.

23. Способ по п. 22, дополнительно включающий этап введения эффективного количества кортикостероида указанному субъекту после определения присутствия антител к капсиду AAB в сыворотке указанного субъекта.

24. Способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий этапы (i) определения отсутствия антител к капсиду ААВ5 в сыворотке указанного субъекта, и (ii) введения указанному субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-5.

5 25. Способ лечения субъекта, страдающего от гемофилии А, включающий этапы (i) введения указанному субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 1-5 и, (ii) после введения указанной фармацевтической композиции, определения отсутствия или присутствия антител к капсиду ААВ5 в сыворотке указанного субъекта.

10 26. Способ по п. 25, который дополнительно включает этап введения указанному субъекту эффективного количества кортикостероида после определения присутствия антител к капсиду ААВ в сыворотке указанного субъекта.

15

20

25

30

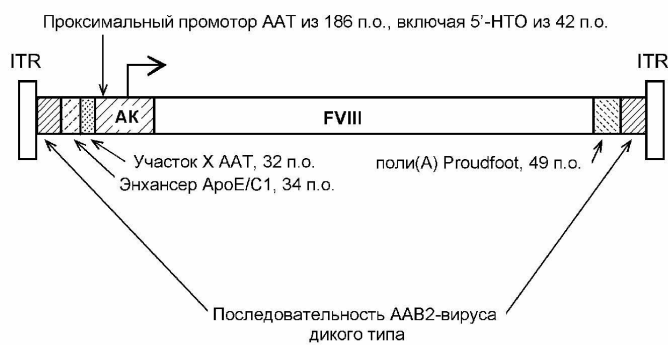
35

40

45

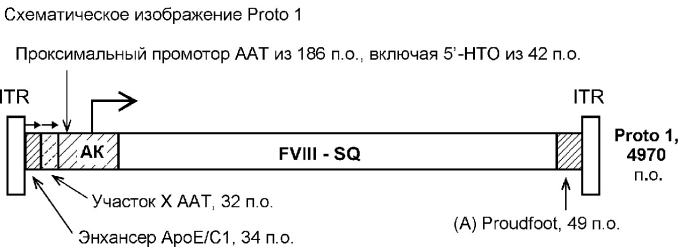
1

1/18

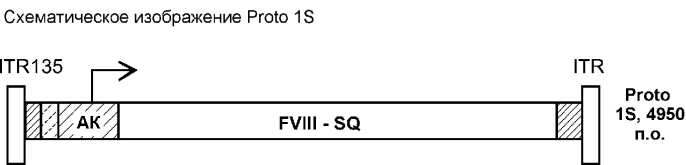


ФИГУРА 1

2



ФИГУРА 2А



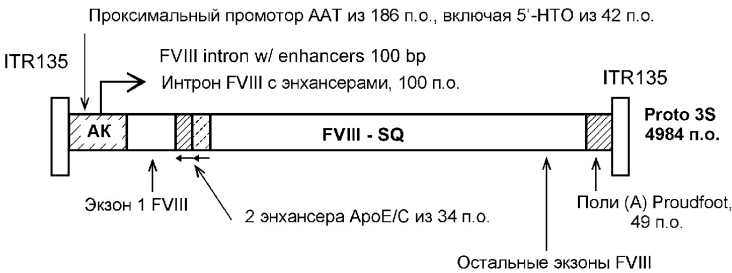
ФИГУРА 2В

Схематическое изображение Proto 2S

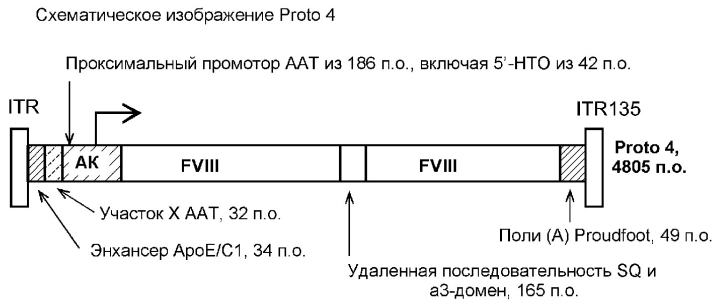


ФИГУРА 2C

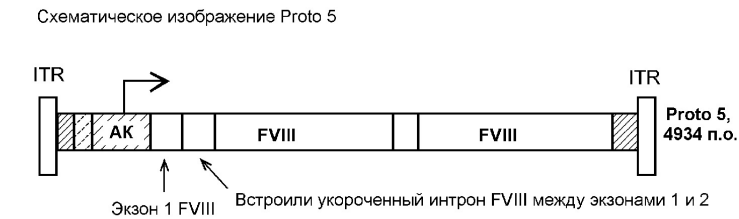
Схематическое изображение Proto 3S



ФИГУРА 2D



ФИГУРА 3А



ФИГУРА 3В

Схематическое изображение Proto 6

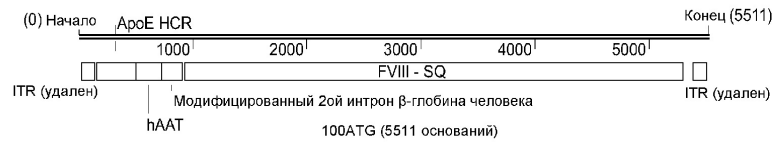


ФИГУРА 3С

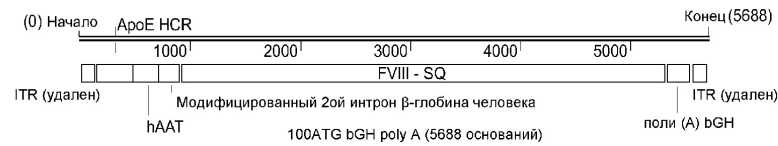
Схематическое изображение Proto 7



ФИГУРА 3D



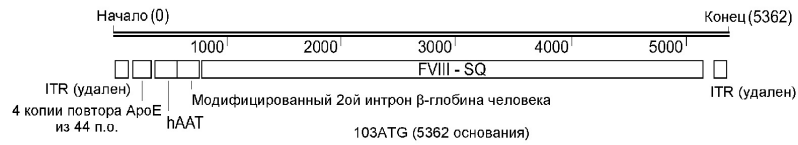
ФИГУРА 4А



ФИГУРА 4В



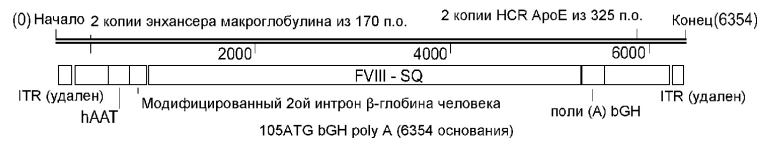
ФИГУРА 4С



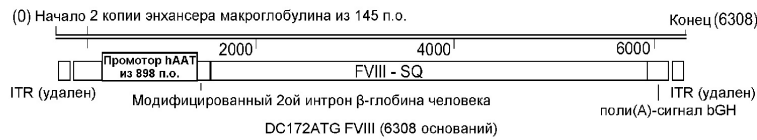
ФИГУРА 4D



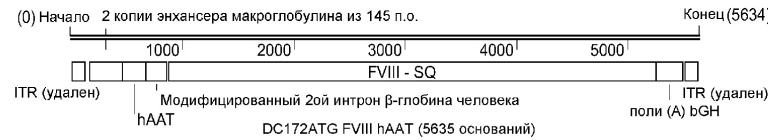
ФИГУРА 4Е



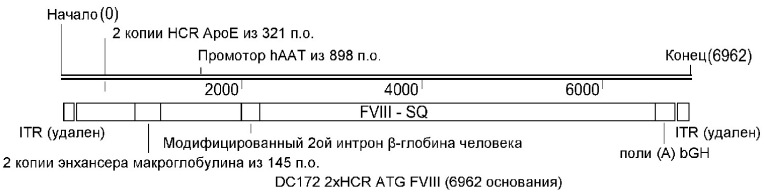
ФИГУРА 4F



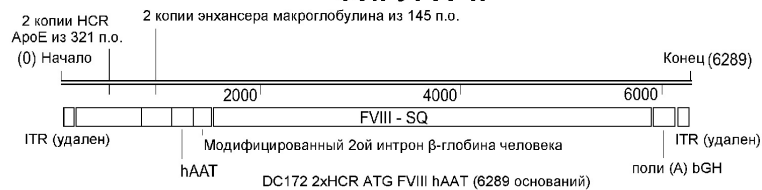
ФИГУРА 4G



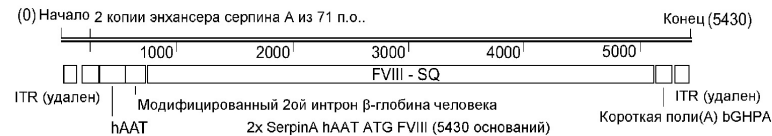
ФИГУРА 4H



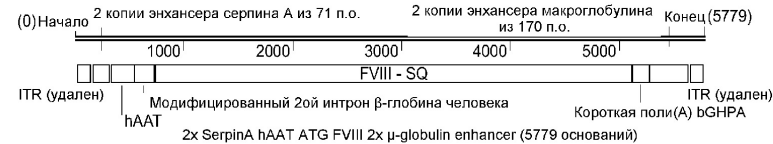
ФИГУРА 4I



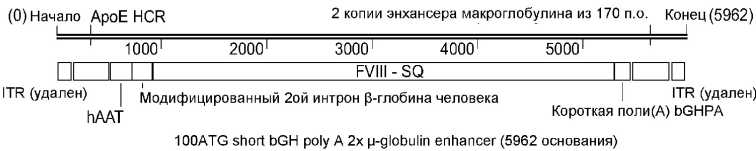
ФИГУРА 4J



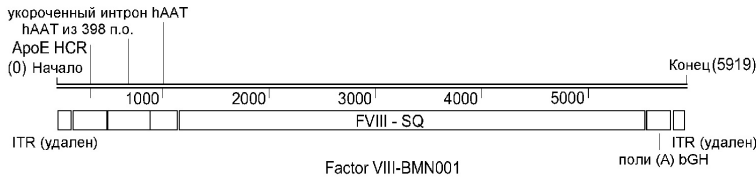
ФИГУРА 4K



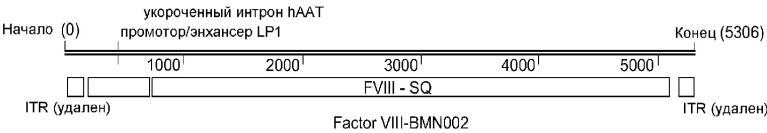
ФИГУРА 4L



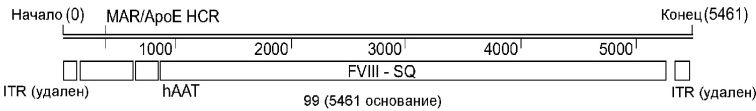
ФИГУРА 4М



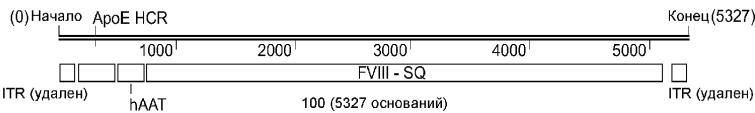
ФИГУРА 4N



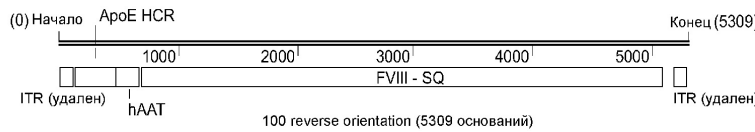
ФИГУРА 4O



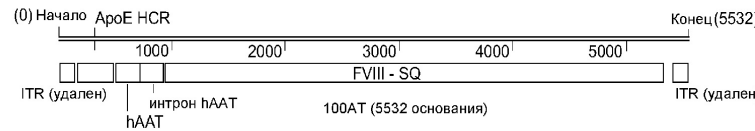
ФИГУРА 4P



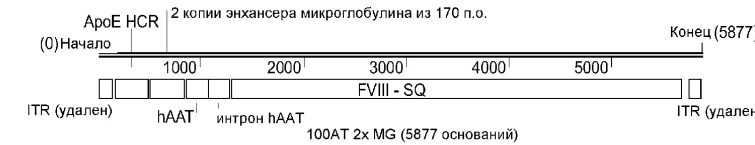
ФИГУРА 4Q



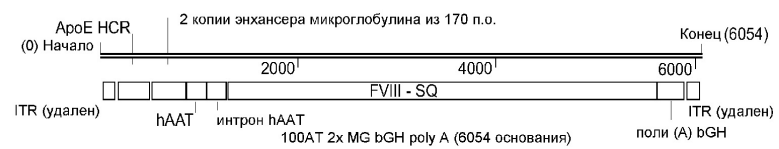
ФИГУРА 4R



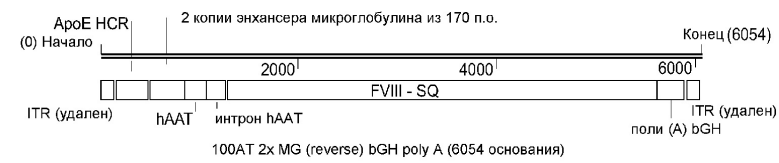
ФИГУРА 4S



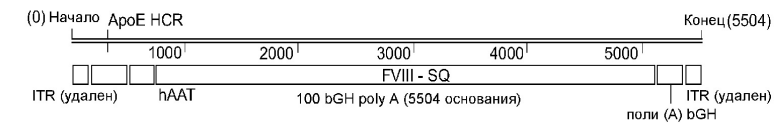
ФИГУРА 4T



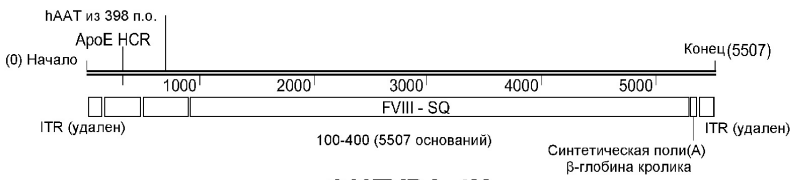
ФИГУРА 4U



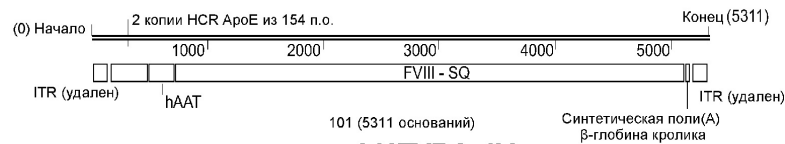
ФИГУРА 4V



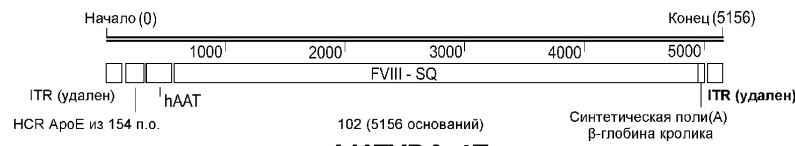
ФИГУРА 4W



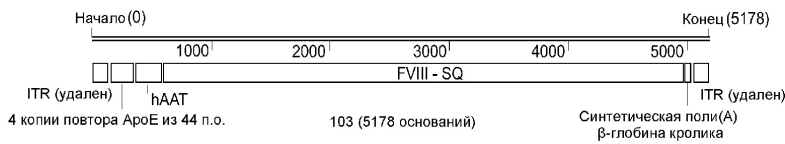
ФИГУРА 4X



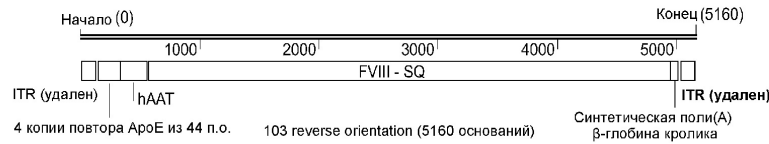
ФИГУРА 4Y



ФИГУРА 4Z



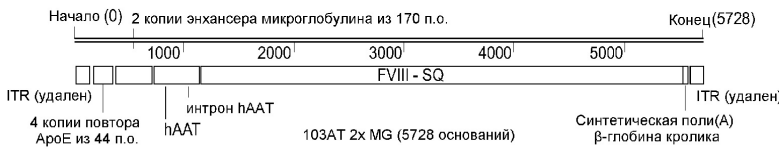
ФИГУРА 4AA



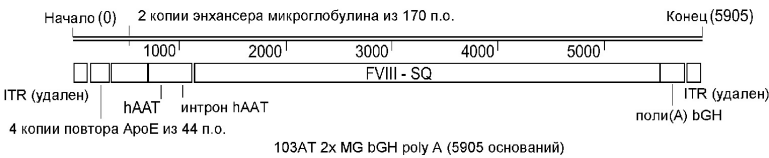
ФИГУРА 4BB



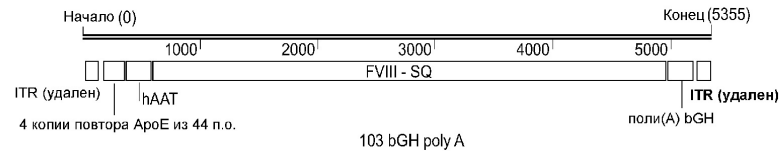
ФИГУРА 4СС



ФИГУРА 4DD



ФИГУРА 4EE



ФИГУРА 4FF

