



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202315946 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：111150117

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 03 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/85 (2006.01)**C12N15/86 (2006.01)**A61K48/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/04/03

美國

62/480,998

(71)申請人：美商編碼製藥公司(美國) ENCODED THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：德萊特拉 史蒂芬妮 TAGLIATELA, STEPHANIE (US)；楊 安卓 YOUNG,

ANDREW (US)；陳 思穎 CHEN, SZU-YING (US)；瑞瑪穆斯 卡提克

RAMAMOORTHY, KARTIK (US)；歐博克夫勒 大衛 OBERKOFER, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：7 共 181 頁

(54)名稱

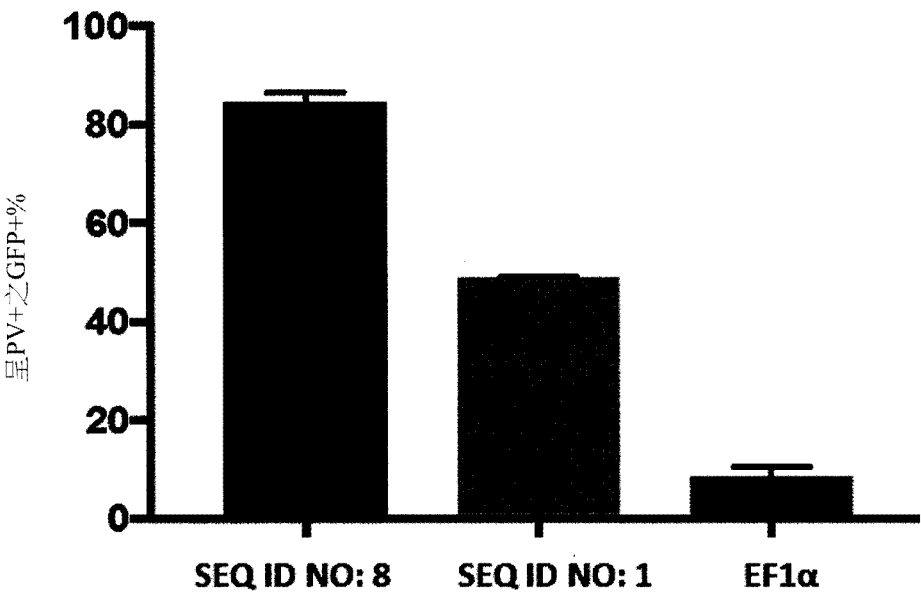
組織選擇性轉基因表現

(57)摘要

本文提供用於轉基因之選擇性表現之組合物及方法。用於轉基因之選擇性表現之組合物及方法包含一或多個人類調節元件，該一或多個人類調節元件當可操作地連接於轉基因時，可在靶細胞中比至少一或多種非靶細胞更促進轉基因之選擇性表現(例如細胞類型選擇性表現)。

Provided herein are compositions and methods for selective expression of a transgene. Compositions and methods for selective expression of a transgene comprise one or more human regulatory elements which, when operably linked to a transgene, can facilitate selective expression of a transgene (e.g., cell-type selective expression) in a target cell as compared to at least one or more non-target cells.

指定代表圖：



【圖4B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

組織選擇性轉基因表現

【英文發明名稱】

TISSUE SELECTIVE TRANSGENE EXPRESSION

【中文】

本文提供用於轉基因之選擇性表現之組合物及方法。用於轉基因之選擇性表現之組合物及方法包含一或多個人類調節元件，該一或多個人類調節元件當可操作地連接於轉基因時，可在靶細胞中比至少一或多種非靶細胞更促進轉基因之選擇性表現(例如細胞類型選擇性表現)。

【英文】

Provided herein are compositions and methods for selective expression of a transgene. Compositions and methods for selective expression of a transgene comprise one or more human regulatory elements which, when operably linked to a transgene, can facilitate selective expression of a transgene (e.g., cell-type selective expression) in a target cell as compared to at least one or more non-target cells.

【指定代表圖】

圖4B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

組織選擇性轉基因表現

【英文發明名稱】

TISSUE SELECTIVE TRANSGENE EXPRESSION

【技術領域】

【先前技術】

基因療法長期以來被認為在如何接近及治療人類疾病方面具有巨大潛力。替代依賴於藥物或手術，患者，尤其具有潛在遺傳因子之彼等患者，可藉由直接靶向潛在病因來治療。此外，藉由靶向潛在遺傳病因，基因療法具有有效治癒患者或在較長時間段內提供保持治療之潛力。然而，儘管如此，基因療法之臨床應用仍需要在若干態樣上進行改良。所關注之一個方面為脫靶效果。解決脫靶效果之誘人的方法為將基因療法之基因表現靶向所關注之細胞類型或組織或靶細胞類型或組織。因此，需要鑑別用於將基因療法或基因表現靶向所關注之組織或細胞類型之元件及其使用方法。

【發明內容】

對在活體內將基因療法及其基因/轉基因表現靶向所需組織及/或細胞類型存在相當大的需求，其可降低靶標組織及/或細胞類型中之脫靶效果，增加治療效果，且藉由降低達成功效所需要之有效劑量來增加患者安全性及耐受性。

本文提供用於相比於一或多種非靶組織或細胞類型而在靶組織或細胞類型中選擇性表現轉基因的組合物及方法。用於轉基因之選擇性表現之

組合物及方法包含一或多個調節元件(RE)，該一或多個調節元件當可操作地連接於轉基因(例如離子通道次單元或神經傳遞素調節劑、或突觸蛋白結合蛋白)時，可促進或引起該轉基因相比於在一或多種非靶細胞類型(例如非PV細胞)而在靶組織或細胞類型(例如小白蛋白(PV)神經元)中選擇性或較佳表現。在一些情況下，RE為非天然存在之序列。在一些情況下，RE為人類來源之調節元件。在一些情況下，RE包含來自非人類物種之序列，該等非人類物種諸如猴、或狗、或兔或小鼠。在一些情況下，使用病毒載體及/或病毒粒子，諸如腺相關病毒(AAV)或慢病毒，將本文中所描述之組合物遞送至活體內、離體或活體外之細胞中。在一些情況下，將本文中所描述之組合物作為基因療法遞送至細胞中。本文中亦涵蓋用於治療與CNS中之基因缺陷相關之神經病狀或病症的方法及組合物。在一些情況下，受基因缺陷影響之相關細胞類型或組織為PV細胞。在一些情況下，神經病狀或疾病為德拉韋症候群(Dravet syndrome)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、癲癇症及/或癲癇。在一些情況下，神經病狀或疾病為精神病(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群(Rett syndrome))；癲癇症(例如慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強之一般化癲癇症(generalized epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病(Parkinson's disease))。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉PV神經元。

在一個態樣中，本發明涵蓋一種核酸盒，其包含一或多個調節元件，該一或多個調節元件可操作地連接於引起相比於CNS中之一或多種非

靶細胞類型或非PV細胞而在任何靶細胞類型(例如CNS中之PV神經元)中選擇性表現的轉基因。在一些情況下，各調節元件包含(i) SEQ ID NO: 1-32之序列，(ii)其功能片段或組合，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用BLAST來測定序列一致性。在一些情況下，調節元件中之至少一者為人類來源的。在一些情況下，調節元件中之至少一者來源於非人類哺乳動物。在一些情況下，調節元件為非天然存在的。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現高於該同一轉基因當可操作地連接於非選擇性調節元件時之表現，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，非選擇性調節元件為組成性啟動子。在一些情況下，非選擇性調節元件為CAG、EF1 α 、SV40、CMV、UBC、PGK及CBA中之任一者。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現為該轉基因在PV神經元中當可操作地連接於非選擇性調節元件時之選擇性表現含量之至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍或至少20倍，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現比當該轉基因可操作地連接非選擇性調節元件時在PV神經元中之表現高至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現比在CNS中天然分佈之PV神經元所預期的表現高約1.5倍、2倍、2.5倍、

3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍或100倍。在一些情況下，共定位分析為免疫組織化學分析。在一些情況下，免疫組織化學分析包含抗PV抗體。在一些情況下，共定位分析如下文實例5中所展示來進行。在一些情況下，轉基因編碼離子通道次單元、神經傳遞素調節劑、DNA結合域、基因編輯蛋白或其變體或功能片段。在一些情況下，離子通道次單元為鈉離子通道之 α 次單元或 β 次單元、或鉀離子通道之次單元。在一些情況下，轉基因包含以下中之任一者：(i) SEQ ID NO: 37-43；(ii)其功能片段；或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，使用BLAST來測定序列一致性。在一些情況下，轉基因包含(i) SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1或KV3.3；(ii)其功能片段；或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，轉基因包含以下之神經傳遞素調節劑：(i) STXBP1，(ii)其功能片段，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，轉基因包含調節內源性基因之表現之DNA結合蛋白。在一些情況下，內源性基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3或STXBP1。在一些情況下，轉基因包含DNA結合蛋白，該DNA結合蛋白包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，轉基因包含連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)之DNA結合域。在一些情況下，基因編輯蛋白為Cas蛋白。在一些情況下，所組合之調節元件之大小

小於2.5 kb、小於2 kb、小於1.5 kb、小於1 kb或小於500 bp。在一些情況下，非PV細胞包含CNS中之非PV細胞類型中之一或多者。在一些情況下，非PV細胞包含興奮性神經元、多巴胺激導性神經元、星形膠質細胞、微神經膠質細胞及運動神經元中之一或多者。在一些情況下，核酸盒為線性構築體。在一些情況下，核酸盒為載體。在一些情況下，載體為質體。在一些情況下，載體為病毒載體。在一些情況下，病毒載體為腺相關病毒(AAV)載體。在一些情況下，AAV載體為AAV1、AAV8、AAV9、scAAV1、scAAV8或scAAV9。在一些情況下，病毒載體為慢病毒載體。

在一個態樣中，本文所揭示之核酸盒中之任一者之調節元件含有距GAD2、GAD1、SYN1、NKX2.1、DLX1、DLX5/6、SST、PV及/或VIP之轉錄起始位點之10 kb內之小於600 bp的連續序列。

在一個態樣中，治療有需要個體之神經病症或病狀之方法包含遞送治療有效量之本文所揭示之核酸盒中之任一者。在一些情況下，神經病症或病狀為精神病症(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症(GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，神經病症或病狀為德拉韋症候群或阿茲海默氏症。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉PV神經元。

在一個態樣中，增加在CNS中之PV神經元中選擇性表現轉基因之方法包含使細胞與本文所揭示之核酸盒接觸。

在一些態樣中，本發明涵蓋一種將任何轉基因之表現靶向CNS中之

PV神經元之方法，該方法包含將PV神經元選擇性調節元件中之一或多者可操作地連接於轉基因。在一些情況下，調節元件中之每一者包含(i) SEQ ID NO: 1-32之序列，(ii)其功能片段或組合，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用BLAST來測定序列一致性。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現高於該同一轉基因當可操作地連接於非選擇性調節元件時之表現，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，免疫組織化學分析包含抗PV抗體(例如如下文實例5中所描述)。在一些情況下，非選擇性調節元件為組成性啟動子。在一些情況下，非選擇性調節元件為CAG、EF1 α 、SV40、CMV、UBC、PGK及CBA中之任一者。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現含量為該轉基因當可操作地連接非選擇性調節元件時之表現之至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍或至少20倍，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現比當該轉基因可操作地連接非選擇性調節元件時在PV神經元中之表現高至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現比在CNS中天然分佈之PV神經元所預期的表現高約1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、

8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍或100倍。在一些情況下，轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白、基因編輯蛋白或其功能片段中之任一者。在一些情況下，調節元件及轉基因係在AAV中。在一些情況下，AAV為AAV1、AAV8、AAV9、scAAV1、scAAV8或scAAV9。

在另一態樣中，本發明涵蓋一種治療有需要個體之神經病狀或病症之方法，該方法包含使細胞與核酸盒接觸，該核酸盒包含：可操作地連接於轉基因、引起相比於CNS中之一或多種非PV細胞而在PV神經元中選擇性表現該轉基因的一或多個調節元件。在一些情況下，調節元件中之每一者包含(i) SEQ ID NO: 1-32之序列，(ii)其功能片段或組合，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用BLAST來測定序列一致性。在一些情況下，轉基因為電壓閘控離子通道次單元、或其變體或功能片段。在一些情況下，次單元為鈉離子通道之 β 次單元。在一些情況下，次單元為鈉離子通道之 α 次單元。在一些情況下，次單元為鉀離子通道之次單元。在一些情況下，轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN1B、SCN2B、KV3.1或KV3.3；(ii)其功能片段；或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，轉基因為DNA結合蛋白。在一些情況下，DNA結合蛋白調節內源性基因。在一些情況下，內源性基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3或STXBP1。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白

(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，轉基因包含連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)之DNA結合域。在一些情況下，轉基因為基因編輯蛋白。在一些情況下，基因編輯蛋白為Cas蛋白，例如Cas9。在一些情況下，神經病狀或病症與以下中之任一者之單套缺失或突變相關：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3或STXBP1。在一些情況下，神經病狀或病症為癲癇症、神經退化、tau蛋白病或神經元興奮度過低。在一些情況下，神經病狀或病症為德拉韋症候群。在一些情況下，神經病狀或病症為阿茲海默氏症。在一些情況下，神經病狀或疾病為精神病(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強之一般化癲癇症(GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉PV神經元。在一些情況下，本發明調節元件在PV神經元中引起大於當可操作地連接於非選擇性調節元件時該同一轉基因之表現的該轉基因之選擇性表現，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，非選擇性調節元件為組成性啟動子。在一些情況下，非選擇性調節元件為CAG、EF1 α 、SV40、CMV、UBC、PGK及CBA中之任一者。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現含量為該轉基因當可操作地連接非選擇性調節元件之表現之至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5

倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍或至少20倍，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現比當該轉基因可操作地連接非選擇性調節元件時在PV神經元中之表現高至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性表現比在CNS中天然分佈之PV神經元所預期的表現高約1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍、50倍或100倍。在一些情況下，核酸盒係在AAV中。在一些情況下，AAV為AAV1、AAV8、AAV9、scAAV1、scAAV8或scAAV9。

在一個態樣中，本發明提供一種治療德拉韋症候群之方法，其包含使細胞與包含轉基因之AAV接觸，其中轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B或DNA結合蛋白，(ii)其功能片段，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用BLAST來量測序列一致性。在一些情況下，DNA結合蛋白調節內源性基因。在一些情況下，DNA結合蛋白為轉錄調節子。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失

活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)。在一些情況下，轉基因包含基因編輯蛋白，例如Cas蛋白Cas9。在一些情況下，內源性基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B或SCN2B。在一些情況下，AAV進一步包含本文所揭示、可操作地連接於轉基因之一或多個PV神經元選擇性調節元件或一或多個調節元件。在一些情況下，調節元件中之每一者獨立地包含(i) SEQ ID NO: 1-32之序列，(ii)其功能片段或組合，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。

在另一態樣中，本發明提供一種治療阿茲海默氏症之方法，其包含使細胞與包含轉基因之AAV接觸，其中轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1或DNA結合蛋白；(ii)其功能片段；或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用BLAST來量測序列一致性。在一些情況下，DNA結合蛋白調節內源性基因。在一些情況下，內源性基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3或STXBP1。在一些情況下，轉基因為包含轉錄調節子之DNA結合蛋白。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核

酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)。在一些情況下，轉基因包含基因編輯蛋白，例如Cas蛋白Cas9。在一些情況下，AAV進一步包含本文所揭示、可操作地連接於轉基因之一或多個PV神經元選擇性調節元件或一或多個調節元件。在一些情況下，調節元件中之每一者獨立地包含(i) SEQ ID NO: 1-32之序列，(ii)其功能片段或組合，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列。

以引用之方式併入

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用的方式併入本文中，其引用的程度如各單獨的公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

本發明之新穎特徵在隨附申請專利範圍中詳細闡述。將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例及其附圖的以下詳細描述來獲得對本發明之特徵及優點的更佳理解：

圖1說明用重組AAVDJ載體處理後、SCN1A雜合小鼠之癲癇頻率(癲癇/12小時間隔)，該重組AAVDJ載體包含可操作地連接於包含SEQ ID NO: 32之序列之調節元件的SCN1B或eGFP。曲線說明具有表示平均值之標準誤差之誤差杠之每天記錄之平均值。

圖2說明以下不同小鼠之高 γ 能力(50-100 Hz)：野生型對照(WT)、未

處理轉基因APP/PS1小鼠(APP/PS1)或用rAAV (APP/PS1 + SCN1B)處理之轉基因APP/PS1小鼠，該rAAV包含可操作地連接於包含SEQ ID NO: 32之序列之調節元件的SCN1B。

圖3A說明在新生兒全身性注射AAV9之後，來自幼鼠之CNS細胞之免疫螢光共定位分析，該AAV9包含可操作地連接於包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 8之序列之調節元件的eGFP轉基因。包含可操作地連接於CAG之eGFP轉基因之AAV9用作對照。下部列影像說明eGFP+細胞。中間列影像說明用抗PV抗體染色之PV+細胞。上部列影像(合併)說明PV+、eGFP+螢光(藉由箭頭指示、展示為白色或淺灰色細胞之代表性eGFP+及PV+細胞)及DAPI+之重疊。

圖3B說明**圖3A**中所說明的免疫螢光共定位研究之量化，其中PV細胞中之選擇性表現表述為亦為PV+之eGFP+細胞相比於CAG對照的百分比，如藉由免疫螢光共定位分析所量測。

圖4A說明在全身性注射AAV9之後，來自成年小鼠之CNS細胞之免疫螢光共定位分析，該AAV9包含可操作地連接於包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 8之序列之調節元件額eGFP轉基因。包含可操作地連接於EF1 α 之eGFP轉基因之AAV9用作對照。下部列影像說明eGFP+細胞。中間列影像說明用抗PV抗體染色之PV+細胞。頂部列影像(合併)說明PV+、eGFP+螢光(代表性eGFP+及PV+細胞、或藉由箭頭指示之白色或淺灰色細胞)及DAPI+之重疊。

圖4B說明**圖4A**中所說明的免疫螢光共定位研究之量化，其中PV細胞中之選擇性表現表述為亦為PV+之eGFP+細胞相比於EF1 α 對照的百分比，如藉由免疫螢光共定位分析所量測。

圖5A至5F說明在直接CNS注射AAVDJ之後，來自成年小鼠之CNS細胞之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於包含SEQ ID NO: 2-22之序列之調節元件的eGFP轉基因。下部列影像說明eGFP+細胞。中間列影像說明用抗PV抗體染色之PV細胞。頂部列影像(合併)說明PV+、eGFP+螢光(代表性eGFP+及PV+細胞、或藉由箭頭指示之白色或淺灰色細胞)及DAPI+之重疊。**圖5A**說明用AAVDJ進行之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於eGFP之SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5中之一者。**圖5B**說明用AAVDJ進行之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於eGFP之SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 9中之一者。**圖5C**說明用AAVDJ進行之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於eGFP之SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11、SEQ ID NO: 12及SEQ ID NO: 13中之一者。**圖5D**說明用AAVDJ進行之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於eGFP之SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中之一者。**圖5E**說明用AAVDJ進行之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於eGFP之SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20及SEQ ID NO: 21中之一者。**圖5F**說明用AAVDJ進行之免疫螢光共定位分析，該AAVDJ包含可操作地連接於eGFP之SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 34，其中SEQ ID NO: 34為先前表徵之非選擇性調節元件且用作比較之對照。

圖6說明**圖5A-5F**中所說明的免疫螢光共定位研究之量化，其中PV細胞中之選擇性表現表述為亦為PV+之eGFP+細胞相比於SEQ ID NO: 34的百分比，如藉由免疫螢光共定位分析所量測。

圖7說明含有本發明RE (例如增強子、啟動子及穩定性元件)之表現盒之實例的示意圖。RE可位於表現盒中之轉基因之上游及/或下游，該表現盒可為質體、載體或病毒載體。

【實施方式】

交叉參考

本申請案主張2017年4月3日申請之美國臨時申請案第62/480,998號之權益，該申請案以全文引用的方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本創建於2018年3月29日，名為46482-704_601_SL.txt且大小為78,248位元組。

本發明涵蓋在基因療法中使用此類組合物治療與中樞神經系統(CNS)相關之疾病或病狀(例如德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症及/或癲癇)的組合物及方法。

基因療法可置換、修飾、缺失或添加基因或特定核酸序列(諸如表現盒)，以在細胞中賦予治療效果。在一些情況下，使用基因療法將表現盒遞送至產生或引起治療效果之細胞中。在一些情況下，可使用包含表現盒之病毒載體之病毒(諸如AAV)將轉基因遞送至細胞中。表現盒可含有當在細胞中表現時提供治療效果之轉基因。

基因療法中之一個難題為確保轉基因在所關注之適當細胞類型或靶細胞類型中表現以實現或靶向基因表現。靶向基因療法之傳統方法通常依賴於遞送方法及/或媒介物(例如改變所使用之病毒或病毒之衣殼序列)。除相比於一或多種非靶細胞類型而在靶細胞類型中定向或選擇性表現表現盒

以外，領域中之另一難題為在發揮治療效果之靶細胞類型或組織中(尤其當基因為大型基因時)增加基因表現。

本發明提供為非編碼核苷酸序列、可操作地連接於任何轉基因之複數個調節元件，以增加或改良在CNS (例如PV神經元)中之轉基因表現之選擇性。藉由使用本文所揭示之一或多個調節元件增加基因表現之選擇性，吾人可改良基因療法之功效，降低產生治療效果所需之有效劑量，使不良效果或脫靶效果降至最低，及/或增加患者安全性及/或耐受性。

在一個態樣中，一或多個調節元件可操作地連接於表現盒中之任何轉基因以調節細胞中之基因表現，諸如相比於一或多種非靶細胞類型或組織(例如非PV CNS細胞類型)而在靶細胞類型或組織(例如PV細胞)中定向表現轉基因。在一些情況下，在靶細胞類型或組織中定向表現轉基因包括增加靶細胞類型或組織中之基因表現。可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件可為表現盒之部分，該表現盒可為線性或環形構築體、質體、載體、病毒載體，例如腺相關病毒(AAV)之載體。此類表現盒可適用於基因療法或可遞送至個體(例如人類、患者或哺乳動物)中。在一些情況下，將一或多個調節元件可操作地連接於基因使得在CNS中之靶組織或細胞類型(諸如小白蛋白(PV)神經元)中定向表現該基因。在一些情況下，一或多個調節元件(例如SEQ ID NO: 1-32、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)增加在CNS中之靶組織或細胞類型(諸如PV神經元)中之基因表現的選擇性。在一些情況下，基因療法包含本文所揭示之一或多個調節元件，其中調節元件可操作地連接於轉基因且驅動轉基因在PV神經元中之選擇性表現。

在一些情況下，基因在PV神經元中中之選擇性表現用於治療與內源

性基因之單套缺失及/或基因缺陷相關的疾病或病狀，其中基因缺陷可為基因突變或基因失調。此類基因缺陷可引起降低含量之基因產物及/或功能及/或活性減弱之基因產物。在一些情況下，表現盒包含基因、其次單元、變體或功能片段，其中自表現盒之基因表現用於治療與內源性基因之基因缺陷、功能及/或活性減弱及/或失調相關的疾病或病狀。在一些情況下，疾病或病狀為德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇。

在一些情況下，轉基因為離子通道或神經傳遞素調節劑、DNA結合蛋白或其次單元、變體或功能片段。在一些情況下，轉基因為鈉離子通道 α 次單元、鈉離子通道 β 次單元或其變體或功能片段。在一些情況下，轉基因為鉀離子通道或其次單元。在一些情況下，轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白(例如調節內源性基因之表現之DNA結合蛋白)或其變體或功能片段。在一些情況下，轉基因包含與以下中之任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性之序列：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白或其變體或功能片段。在一些情況下，轉基因為調節內源性基因之表現之DNA結合蛋白，該內源性基因諸如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3及STXBP1中之任一者。

如本文中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(and)」意欲亦包括複數形式，除非上下文另有清晰地指示。此外，就實施方式及/或申請專利範圍中使用術語「包括(including/includes)」、「具有(having/has)」、

「具有(with)」或其變化形式之程度而言，此類術語意欲以類似於術語「包含(comprising)」之方式為包括性的。

術語「約」或「大致」意謂在如藉由一般熟習此項技術者所測定之特定值的可接受誤差範圍內，其將部分視如何量測或測定數值而定，亦即量測系統之侷限性。舉例而言，根據此項技術中之實踐，「約」可意謂在一或大於一個標準差內。或者，「約」可意謂既定值之至多20%、至多15%、至多10%、至多5%或至多1%之範圍。

術語「測定」、「量測」、「評估」、「評定」、「分析(assaying)」、「分析(analyzing)」及其文法等效物可在本文中可互換地用以指任何量測形式，且包括測定是否存在某一元件(例如偵測)。此等術語可包括定量及/或定性測定兩者。評定可為相對或絕對的。

術語「表現」係指藉由其自DNA模板轉錄核酸序列或聚核苷酸(諸如轉錄成mRNA或其他RNA轉錄物)的過程，及/或藉由其將所轉錄mRNA隨後翻譯成肽、多肽或蛋白質的過程。轉錄物及所編碼多肽可統稱為「基因產物」。若聚核苷酸衍生自基因組DNA，則表現可包括真核細胞中mRNA之剪接。

如本文中所使用，「可操作地連接(operably linked)」、「可操作連接(operable linkage)」、「可操作地連接(operatively linked)」或其文法等效物係指遺傳元件之併接，該等遺傳元件例如啟動子、增強子、聚腺苷酸化序列等，其中該等元件處於准許其以預期方式操作的關係。舉例而言，若調節元件輔助起始編碼序列之轉錄，則可包含啟動子及/或增強子序列之調節元件可操作地連接於編碼區。在調節元件與編碼區之間可存在中間殘基，只要維持功能性關係即可。

如本文所使用之「載體」係指包含或與聚核苷酸結合且可用於介導將聚核苷酸遞送至細胞的大分子或大分子結合物。載體之實例包括質體、病毒載體、脂質體及其他基因遞送媒介物。載體一般包含可操作地連接於基因以促進基因在靶標中表現的遺傳元件，例如調節元件。調節元件與可操作地連接以用於表現之一或多個基因的組合被稱作「表現盒」。

術語「AAV」為腺相關病毒之縮寫，且可用於指代病毒自身或其衍生物。除非另有要求，否則該術語覆蓋所有血清型、次型及天然存在及重組之形式兩者。縮寫「rAAV」係指重組腺相關病毒，亦被稱作重組AAV載體(或「rAAV載體」)。術語「AAV」包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜合體、鳥AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類AAV、非靈長類AAV及綿羊AAV。各種血清型之AAV之基因組序列以及自然末端重複序列(TR)之序列、Rep蛋白及衣殼次單元為此項技術中已知的。此類序列可發現於文獻中或諸如GenBank之公共資料庫中。如本文所使用之「rAAV載體」係指包含不屬於AAV來源之聚核苷酸序列(亦即，與AAV異源之聚核苷酸)的AAV載體，通常為細胞之遺傳轉化的感興趣序列。一般而言，異源聚核苷酸可藉由至少一個，且一般藉由兩個AAV反向末端重複序列(ITR)側接。術語rAAV載體涵蓋rAAV載體粒子及rAAV載體質體兩者。rAAV載體可為單鏈(ssAAV)或自補的(scAAV)。「AAV病毒粒子(AAV virus/AAV viral particle)」或「rAAV載體粒子」係指由至少一個AAV衣殼蛋白及衣殼化聚核苷酸rAAV載體組成之病毒粒子。若粒子包含異源聚核苷酸(亦即，除野生型AAV基因組，諸如待遞送至哺乳動物細胞之轉基因以外的聚核苷酸)，則其通常被稱作「rAAV載體粒子」或簡稱

為「rAAV載體」。因此，rAAV粒子之製造必定包括rAAV載體之製造，因此載體內含於rAAV粒子。

如本文中所使用，術語「治療(treat/treatment)」、「療法」及其類似者係指獲得所需藥理學及/或生理學效果，該藥理學及/或生理學效果包括(但不限於)緩解、延緩或減緩疾病或病症之進展，降低影響或症狀，預防發作，抑制、改善發作；獲得關於疾病、病症或醫學病狀之有益或所需結果，該有益或所需結果諸如治療益處及/或預防性益處。如本文中所使用之「治療」涵蓋哺乳動物、特定言之人類之疾病之任何治療，且包括：(a)預防可能易患疾病或處於患病風險下但尚未診斷為患有該疾病之個體發生疾病；(b)抑制疾病，亦即遏制其發展；以及(c)緩解疾病，亦即引起疾病消退。治療益處包括根除或改善所治療之潛在病症。又，經由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀來達成治療益處，從而觀測到個體之改善，儘管該個體仍可能罹患潛在病症。在一些情況下，對於預防性益處而言，向處於發展特定疾病之風險下之個體或向報導疾病之一或多種生理學症狀之個體投與組合物，即使可能尚未進行此疾病之診斷。本發明方法可與任何哺乳動物一起使用。在一些情況下，治療可引起症狀之減少或中止(例如癲癇之頻率或持續時間減少)。預防性效果包括延緩或消除疾病或病狀之出現，延緩或消除疾病或病狀之症狀發作，減緩、阻止或逆轉疾病或病狀之進展，或其任何組合。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文中所描述之組合物足以實現如下所定義之預期應用的量，該預期應用包括(但不限於)疾病治療。治療有效量可視預期治療應用(活體內)、或所治療之個體及疾病病狀(例如個體之體重及年齡、疾病病狀之嚴重程度)、投與方式及其類似者而變

化，其可容易地藉由一般熟習此項技術者判定。術語亦應用於將誘導靶細胞中之特定反應之劑量。特異性劑量將視所選擇之特定組合物、所遵循之給藥方案、是否將其與其他化合物組合投與、投與時序、將其投與至之組織及攜帶其之物理遞送系統而變化。

核苷酸或肽序列之「片段」意指小於被認為為「全長」序列之序列。

分子之「變體」係指此類序列之對偶基因變異體，亦即結構及生物活性上實質上類似於整個分子或其片段的序列。

術語「功能片段」意欲包括分子之「片段」、「變體」、「類似物」或「化學衍生物」。

DNA或蛋白質序列之「功能片段」擁有序列之至少生物學上活性片段，其係指保持實質上類似於全長DNA或蛋白質序列之生物活性之生物活性(功能性或結構性)的片段。DNA序列之生物活性可為其以已知歸因於全長序列之方式影響表現的能力。舉例而言，調節元件之功能片段將保持如全長RE之影響轉錄之能力。

術語「個體(subject/individual)」在本文中可互換地用以指脊椎動物，較佳地哺乳動物，更佳地人類。「個體」係指動物，諸如哺乳動物，例如人類。本文所描述之方法可適用於人類療法、獸醫應用及/或疾病或病狀之動物模型之臨床前研究。在一些情況下，個體為哺乳動物；且在一些情況下，個體為人類。

術語「活體內」係指發生於個體體內的事件。

術語「活體外」係指發生於個體體外之事件。舉例而言，活體外分析涵蓋個體體外之任何分析操作。活體外分析涵蓋基於細胞之分析，其中

使用存活或死亡細胞。活體外分析亦涵蓋無細胞分析，其中不使用完整細胞。

諸如出於評定一致性、突變或其中測試序列之一或多個位置相對於參考序列之一或多個規定位置變化之目的，可藉由任何合適的比對演算法來進行序列比較，該比對演算法包括(但不限於)Needleman-Wunsch演算法(參見例如在 www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_needle/ 可獲得之 EMBOSS Needle比對器，視情況具有預設設定)、BLAST演算法(參見例如在 blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi 可獲得之 BLAST比對工具，視情況具有預設設定)及 Smith-Waterman 演算法(參見例如在 www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_water/ 可獲得之 EMBOSS Water比對器，視情況具有預設設定)。可使用所選擇演算法之任何合適的參數(包括預設參數)來評定最佳比對。

一般而言，「序列一致性」或「序列同源性」(其可互換地使用)分別係指兩個聚核苷酸或多肽序列之準確的核苷酸對核苷酸或胺基酸對胺基酸對應性。通常，用於測定序列一致性之技術包括測定聚核苷酸之核苷酸序列及/或測定從而編碼之胺基酸序列，及將此等序列與第二核苷酸或胺基酸序列進行比較。可藉由測定兩個或更多個序列(聚核苷酸或胺基酸)之「一致性百分比」(亦被稱作「同源性百分比」)來比較該兩個或更多個序列。與參考序列(例如核酸或胺基酸序列)(其可為在較長分子(例如聚核苷酸或多肽)內之序列)之一致性百分比，可計算為兩個最佳比對序列之間的準確匹配數除以參考序列之長度且乘以100。亦可例如藉由使用獲自美國國家衛生研究院(National Institutes of Health)之先進BLAST電腦程式(包括版本2.2.9)比較序列資訊來測定一致性百分比。BLAST程式係基於

Karlin 及 Altschul 之比對方法，, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268 (1990) 且如 Altschul 等人, J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)；Karlin 及 Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877 (1993)；以及 Altschul 等人, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 (1997) 中所論述。簡言之，BLAST 程式將一致性定義為相同對準符號(亦即核苷酸或胺基酸)之數目除以兩個序列之較短者之符號總數目。該程式可用於測定相對於所比較之整個序列長度之一致性百分比。提供預設參數以例如使用 blastp 程式來最佳化用短查詢序列進行檢索。該程式亦允許使用 SEG 過濾器以屏蔽查詢序列之片段，如藉由 Wootton 及 Federhen, Computers and Chemistry 17: 149-163 (1993) 之 SEG 程式所測定。序列一致性之所需程度範圍大致為 80% 至 100% 及其間的整數值。通常，所揭示序列與所主張之序列之間的一致性百分比為至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99%。一般而言，準確匹配指示相對於參考序列長度之 100% 一致性。在一些情況下，提及序列一致性百分比係指如使用 BLAST(鹼基局部比對檢索工具，Basic Local Alignment Search Tool)所量測之序列一致性。在其他情況下，ClustalW 可用於多個序列比對。

除非另外指示，否則本文中所使用之所有術語均具有與熟習此項技術者所理解相同的含義，且實踐本發明將採用在熟習此項技術者知識內之分子生物學、微生物學之習知技術及重組 DNA 技術。

調節元件

調節元件為能夠影響(例如增加或降低)基因之表現及/或賦予基因(例如報導基因，諸如 eGFP、轉基因或治療性基因)在所關注之特定組織或細胞類型中之選擇性表現的核酸序列或遺傳元件。在一些情況下，調節元件

可為轉基因、內含子、啟動子、增強子、UTR、絕緣子、抑制子、反向末端重複(ITR)序列、長末端重複序列序列(LTR)、穩定性元件、轉譯後反應元件或polyA序列或其組合。在一些情況下，調節元件為啟動子或增強子或其組合。在一些情況下，調節元件來源於人類序列。

在一些情況下，所關注之細胞類型為PV神經元。調節元件可在DNA及/或RNA層級下起作用。調節元件可起調節所關注之細胞類型中之基因表現選擇性之作用。調節元件可起在基因表現之轉錄階段、轉錄後階段或在轉譯階段調節基因表現之作用。調節元件包括(但不限於)啟動子、增強子、抑制子、緘默子及絕緣子序列。在RNA層級下，調節可在轉譯(例如使用於轉譯之mRNA穩定之穩定性元件)、RNA裂解、RNA剪接及/或轉錄終止之層級上發生。在一些情況下，調節元件可向編碼區補充轉錄因子，該等轉錄因子增加在所關注之細胞類型中之基因表現選擇性。在一些情況下，調節元件可增加產生RNA轉錄物之速率，增加所產生RNA之穩定性及/或增加自RNA轉錄物合成蛋白質之速率。在一些情況下，調節元件可防止RNA降解及/或增加其穩定性以促進蛋白質合成。在一些情況下，調節元件抑止脫靶細胞類型中之轉錄及/或轉譯過程。在一些情況下，脫靶細胞類型包括(但不限於)興奮性神經元、非PV CNS細胞類型及非神經元CNS細胞類型。

包括(但不限於)DNAase超敏反應、ATAC-Seq及ChIP-Seq之各種分析可用於鑑別推定非編碼調節元件(RE)。此等分析中之每一者中之酶反應較佳地靶向開放/可進入的染色體狀態，一種認為預測調節元件之狀態。為了研究細胞類型選擇性調節元件，吾人可分析所關注之靶細胞類型(例如小白蛋白神經元)之開放的染色體序列，且將其與非靶細胞類型(例如興

奮性神經元)之開放的染色體序列進行比較。可施加其他過濾器以進一步改進靶標選擇，其包括與細胞類型選擇性基因之接近性、物種保守性及/或序列基元，諸如轉錄因子結合位點。可合成在靶細胞類型中獨特鑑別之DNA序列，且將其選殖至表現載體中。可使用定量已知細胞類型選擇性蛋白質之共定位之免疫組織化學方法來測定調節元件之選擇性。

舉例而言，分離細胞類型選擇性調節元件之一個方法包括自來自動物模型之所關注之大腦組織或細胞類型分離細胞核，其可藉由以下來達成：使用分離所關注之組織或細胞類型之親和純化方法(例如使用用於分離PV神經元之塗佈至抗PV抗體之珠粒)，使用高通量天然啟動及DNA合成以產生來自細胞核中之開放的染色體區之序列合併物，將序列合併物進行定序以鑑別驅動所關注之組織或細胞類型中之基因表現的推定序列，及驗證在活體外細胞株及/或動物模型中之報導系統中之選擇性表現。

用於鑑別在所關注之組織或細胞類型中為選擇性之候選調節元件的另一方法包括：使用R26-CAG-LSL-Sun1-sfGFP-Myc嵌入小鼠以用於收集所關注之組織或細胞類型；使用親和純化自此細胞株之小鼠新皮層分離GFP+/Myc+細胞核，例如使用抗GFP或抗Myc抗體及蛋白G塗佈之磁性珠粒以自新皮層分離細胞核。可將來自經純化細胞核或完全新皮層細胞核之細胞核RNA轉化成cDNA，且用Nugen Ovation RNA-Seq系統V2 (Nugen 7102)進行擴增，隨後使用Illumina HISEQ® 2500進行定序。可對來自經純化細胞核之基因組DNA進行分段，且用於製備MethylC-seq文庫，其可使用Illumina HISEQ® 2000來定序。為了產生ATAC-seq文庫，使用Tn5轉座酶(Illumina FC-121-1030)將結合至珠粒之細胞核轉置。在PCR擴增9-12個循環之後，使用Illumina HISEQ® 2500對文庫進行定序。為了產

生ChIP-seq文庫，可使用微球菌核酸酶將興奮性神經元細胞核消化為單核小體，隨後對染色體及天然ChIP及文庫構築體進行鹽提取，其可在Illumina HiSeq® 2500上進行定序。在定序此等文庫之後，映射序列以鑑別例如細胞類型特異性富含CG區之低甲基化、組蛋白修飾、轉錄因子結合位點與同高度表現之轉錄因子相關之圖案的相關性。來自上文所描述之多個分析及/或文庫之重疊特徵及相關性為鑑別在此類基因組區內作為與在自新皮層分離之細胞中選擇性表現及/或高表現相關的潛在調節元件的候選序列提供證據。舉例而言，表徵為在methy1C-seq文庫、ChIP分析中偵測之低甲基化與在相同區中之轉錄因子結合基元富含甲基化之間的強力重疊的基因組區，提供指示基因組區含有針對經分離組織或細胞類型具有選擇性之推定調節元件的序列的彙集資料。作為另一實例，為了鑑別候選PV神經元選擇性調節元件，吾人可分離PV神經元，且純化來自經分離PV細胞之細胞核，使得在上文所描述之多個定序分析中鑑別為有活性之基因組序列具有為PV細胞選擇性調節元件的高可能性，例如在ATAC-seq分析中鑑別為有活性之基因組區(對應於開放度染色體之區)在RNA-Seq中為有活性的(指示在該區中活性基因表現及低DNA甲基化圖案)，且在methy1C-seq分析中為有活性的(其自所關注之細胞類型產生單鹼基解析度甲基化基因組圖譜)。

一旦候選基因組區鑑別為在所關注之細胞類型中為選擇性有活性的，可使用PCR方法來產生該區內之序列，且在活體外及/或在活體內在額外分析中進行測試以驗證序列之組織或細胞類型選擇性。此類驗證分析包括免疫組織化學共定位分析，其中抗體或任何可偵測標記用於標記所關注之細胞類型，且第二可偵測標記(例如螢光轉基因)可操作地連接於推定

調節元件。將包含此類元件之表現盒遞送至活體外及/或活體內細胞中。可藉由量測所關注之細胞類型(如藉由來自其經標記標記(例如抗PV抗體)之可偵測信號或螢光所量測)與對應於可操作地連接於調節元件之轉基因(例如eGFP或RFP)之表現的第二可偵測標記之間的重疊，來驗證由一或多個推定調節元件驅動之選擇性表現。若所觀測到之重疊之量高於當用對照置換調節元件所觀測到之重疊時，則來自兩個可偵測標記之信號之重疊指示在經標記細胞類型中之細胞類型選擇性，該對照諸如CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、非選擇性調節元件或先前表徵之非選擇性調節元件。適用於在所關注之細胞類型中表現可偵測標記之各種小鼠細胞株允許在活體內驗證調節元件之細胞類型選擇性。舉例而言，可使用在特定細胞類型中表現Cre之多種小鼠細胞株，慈禧因為細胞類型選擇性Cre表現可驅動在所關注之細胞類型中Cre誘導的螢光蛋白(諸如RFP)之表現。在活體內標記此類所關注之細胞類型允許吾人測定與可操作地連接於同一小鼠中之螢光或報導基因轉基因之推定調節元件相關的細胞類型選擇性表現的含量。類似於共定位分析，來自兩個標記之信號之重疊超過針對CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)或非選擇性調節元件所偵測到之重疊，指示所測試調節元件的細胞類型選擇性。在一些情況下，所使用之小鼠細胞株為B6 PV-Cre小鼠(Jackson Laboratory)，其為在小白蛋白表現神經元(例如大腦中之中間神經元，及背根神經節中之本體感受性傳入感覺神經元)中表現Cre重組酶而不干擾內源性Pvalb表現的B6 PV-Cre基因敲入小鼠。

在驗證調節元件針對特定細胞類型之細胞類型選擇性後，可使用各種突變誘發方法(例如易錯PCR法)來改變此類調節元件之序列，以改良其

選擇性。在一些情況下，可將具有細胞選擇性之兩個或更多個調節元件組合。在一些情況下，經組合調節元件在於所關注之細胞類型中驅動基因表現上呈現增強的細胞類型選擇性。在一些情況下，在測定保持其細胞類型選擇性之序列之最小量時，對此類調節元件截斷一或多個鹼基。保持細胞類型選擇性之較小調節元件有助於進行基因療法，該基因療法包含大型轉基因或其中載體或質體之選殖能力受到使用基因療法吾人希望遞送之轉基因之大小的限制。

本發明提供為調節元件之複數個核苷酸序列。在一些情況下，本文所揭示之調節元件中之任何一或多者在小白蛋白細胞中引起增加的基因表現之選擇性。在一些情況下，本文所揭示之調節元件為PV細胞選擇性的。在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件與大於非PV CNS細胞類型中之表現而在PV細胞中之選擇性基因表現相關。在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件與非PV CNS細胞類型中之降低的基因表現相關。

調節元件之非限制性實例包括SEQ ID NO: 1-32，如下表1中所提供。

表1：本文所揭示之核酸序列之清單。

SEQ ID NO:	核酸序列	來源/基因組位置
1	GGAGGAAGCCATCAACTAACTACAATGACTGTAAGATAC AAAATTGGGAATGGTAACATATTTTGAAGTTCTGTTGACAT AAAGAATCATGATATTAATGCCCATGGAAATGAAAGGGCGA TCAACACTATGGTTTGAAAAGGGGGAAATTGTAGAGCACA GATGTGTTTCGTGTGGCAGTGTGCTGTCTCTAGCAATACTCA GAGAAGAGAGAGACAATGAAATTCTGATTGGCCCCAGTG TGAGCCCAGATGAGGTTTCAGCTGCCAACTTTCTCTTTCACA TCTTATGAAAGTCATTTAAGCACAACTAACTTTTTTTTTTTT TTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTCTGTTGCCCAGGAC AGAGTGCAGTAGTGACTCAATCTCGGCTCACTGCAGCCTC CACCTCCTAGGCTCAAACGGTCCTCCTGCATCAGCCTCCCA AGTAGCTGGAATTACAGGAGTGGCCCACCATGCCCAGCTA ATTTTGTATTTTAAATAGATACGGGGGTTTCACCATATCACC CAGGCTGGTCTCGAACTCCTGGCCTCAAGTGATCCACCTG	人類； hg19: chr2: 171621900- 171622580

	CCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTATAGGCGTCAGCCAC TATGCCCAACCCGACCAACCTTTTTTAAATAAATATTTAA AAATTGGTATTTACATATATACTAGT	
2	AGTTTGGACAAGAAGTATAGTTCTAGCTTTCTCTGGGTCTC CACCTTGCAGAGAATGCAGCTTTCATTATCTCATGAGCCAA ACTCTCATCATCTCTTTCCATATATCTGTCGGTGCTCTTCCAT GAGTACTCTAACACACACAGAAGGAGCACTTACACAGGCT GTTGTTTTTCTCTTATTATCATAGCTGTTGTTTCAGACATGTG CATCTGTTCTTGTGCTTCAATGCTAAAGGAGTCTCAGGA TATGAGAACTGTACCAGCCGAGGCATCAGGAAACATGGGT GGAAATTCCCACAGTACTATTTGTTCACTGTGTGACCTTGG GCCAGTCACATCCCTTTCCTGAGGCTTCGATTCCCCAAGCT ATAAAAGAAGCATCTCTTAACCTTTTTTTAGGTCATGAGTC AGGCCCAGCACACTCTCAGGGAGACTCATGAGAGTACAGA TCATTTCCCATAGAAAAACCATAGTTTATATCCAGAGGCTT TTCTGTAAG	小鼠； mm10:chr2: 36053858- 36054359
3	GGTTCCAGTTCAGAGGCAGAGCATTGTTGGGGTTCCCAGTCA GGAGCTTTCCTCTCTCCGCTCCTTAGTTTCCTCTCTTTAAAA AAAAATGGGTGATAGTATAGAAAGGAAGCTCTGGGCTCGG GGACCAGGGCCCTGGGATCCCCGCTCCCAGCCACTCGCTC CTGACCCTTCCAGGGACAAGCTCCCCCCCACCCCGTCCTTT CCAGGCTGCCACTAGAAGAGATGGGGACGCGTGGTCAGCC GCTTCTGTGCCCCCCCAGGGAACGGTCTCACGCTGGAGGG GGCAGTGCCCTCGGAACAGGACAGTCAGCCCAAGCCAGC CAAGCGCGCGCGGACGTCCTTACCCGCAGAGCAATTGCAG GTACCCCGGGCAAGCCCCGAAGCGTGTGGGCGGGGCTTCG GAGTGGGCGTGGTTGTTCTGGGACTTGTGACTCCGCCCCCT GTGCGGGGACCCGCGTGAGGCGCTCCAAGGATGAAGCT GCCTGGGGCGTGGCCTCGGACCCTGAGCCTCTGATTGGGC GGAGGTCTCAGGGCCCTTCTGCGCCCCACAGGTTATGCAG GCGCAGTTCGCGCAGGACAACAACCCGGACGCGCAGACG CTGCAGAAAGCTGGCGGACATGACGGGCCTCAGTCGCAGG GTCATCCAGGTGGGGCTCCGGGGTCTCGGCCTTCAGGTCT AGGGTGAACCTTAGGGAAGCGCTGAAGCTCGTAGTGGTAC GGATGGTCGCGCGTGCACGTGGCCGCCCTCTCCAGTGTG GCCTAAGGACCCAGTCGGCACGGGTTGACCCTTTTCCTT GATTACTGAGAGTGCAGAGGCTGT	小鼠； chr2:36,091 ,144- 36,091,966
4	TGGTGGGAAGACATGTCCAGGGAAGAAATGGCCTCCAGA GGCCTGAGGTGGGGAAATGCTGGAGGTGGAGAGAGGAAAC AACTGACTGAAAATGAGCTTCCACTGTGGCTTAGTAGCCTA TACCAAGTCTAGAGTATAGGGTAGGAGAAGATTAGGAAAG CGATGGGTCTGAGAATGATGTGGCCTGTTGACTTTTGTA CCCAAAGCACCTTGGACTAAACCCTATGAACAGTGTGGTG CCACCAAAGACTATAATGAGCTCAGGGAACAGAATTCTGT GTGCATGGTGATTTTTTTTTTTTTTTCTGCTAACTGCAGTC TGGGTGATGCATTGACAAACCAATCCTGGAAAGTAAGAGG CAAGGGCAGCTGGGACGGTGAGAGGAGCCTGATGGGAAAC CAGGCCAAGCAGGGCAGCAGAGGCGATGAAGAGGATGTG GTGCATCCAGAGACTCACTTCATTAGCTGGAGGCACTGCTG GATAGGGTCTGAAGGTTCTGGTATCTGAGTTGGCGGGCTG GGTGAGTGGTGGCTCTGCTTCCTGAACAGTGTGTGCAAGA	小鼠； chr2:36,095 ,396- 36,096,028

	GGAAACAGGGTTAAGGGCTAGGACAGTCACAGGTGAGTC AGCCTCACAAAGAGCAACCTTCCCCTAGTGCAGA	
5	GGAGGTCTCCTTTTGCCCCGGTTCCAACAAGAGAATGCAA GGCTGTATCTCAATTTCCCTTGAGCCTCTCTGTATTATAGAAG AAAAGTAGGGAAGCCATACGCCCTTCTGAGCTTCAGTGT CTCTCTGTCTCTGCAAATGAGGCTGGGGAGGCTGGGGGCG GGCGTGAAAGAGGGCCCGCGCCAAGCCGACCCCCACCTCT GCCCCCTCCCCAGGTCAACAACCTCATCTGGCACGTGCGG TGCCTCGAGTGCTCCGTGTGTGCGACATCGCTGAGGCAGC AGAATAGCTGCTACATCAAGAACAAGGAGATCTACTGCAA GATGGACTACTTCAGGTAGGCAGCGGCCATCCCGCCAGCA AGCGCTGGAGCATGAACGCCTTGACACGCGTGCCTAGGC CACTTGTGTGGCCTGTGCTCTCCAATTCCTGAGCCCTGCTG TTCAGAGTGCACAACGCGGGCTCAGCGCACTGGCCCCGGCCC TCCTACTCAGCACGTCTTACACAGAAGGGAGCGCCAGTCT CAGCCTGAGTTCTGGCGGGGGATCTGCCTCGGGTTCCTCC GATCTGACAGGCGCTGGCCACGGGTCTGGTTCCATCTCTG GTCTTTTCTGGCCCCGAGCACCAGTGTGTTCTGTTGAGCTC TGATGTCCGAGGCTCTGGCCCCGGATCA	小鼠； mm10:chr2: 36102524- 36103193
6	CTCTGGCTACCTCTTATCTTGGGCATTCACGACAATTTCTAA TTGCAGGTAGTTTGTGTGTGTGCGCGTGTTTTTTTTTCCCCT CAGAGGCTTGGATTGCAAAGGAACTAAGCGATTACTTCAA GAGCCACGGGTAAAGTGCAGGGAGAGGGGGAGAGAGAGG GAAAAAAACCCAATCCAAATTCAAATTGCTTCATTAGAGA GACACCGCTTTTGTGGGGAAGGGCTTTAAATGCCCACTAC AAAGTTAGGACTCATTGTTCAGCGCCGGTTTATATAACAGG CGAGGGGAGGCGCTGGGCTCTGACAGCTCCGAGCCAGTTC AGCAGCCGCCGTGCGCTGCATTCCCTCCCCCTCCCCCAGGT GATGGCCCAGCCAGGGTCCGGCTGCAAAGCGACCACCCGC TGTCTCGAAGGGACCGCTCCGCCTGCCATGGTGAGTCCTTT CGGTCCTGCTTTCGGCCCCGAGTCCCCCAACAGCACAGG CCAGGGCTTCTGGCTCAGCCTTCCGGCTACCAACCTCTACC CCTGCGCTGGAAAACCTGCCGATAGGAGCCGCCTCTCGTTG AGCCTTGGTTTTTCTGGCCTGGAATGTGAGCTTTGGCTGCT TCCTGCACCCAGGATGCGCTGTGTAAAGTTGGGGGCCG TCCCTTCTTCTCCAATAGGTCCTTTCATTCTTGTA CTCCAGC CTAGGGCGCGACATCCCTGGCACATTCGGGTGTCAGTCGGT GCGCGAGGAAACCAGATTCAACTCTGAGTACTCGGCTAAG CGCTTCGCTGTTCTCTCTCCATTTCAGGCTCAGTCAGAC GCAGAGGCCTTGGCAGGCGCTCTGGACAAGGACGAAGGT AGAGCCTCCCCATGTACGCCAGCACACCGTCTGTCTGCTC GCCGCCCTCTGCTGCCTCTTCCGTGCCGTCTGCCGGCAAG AATATCTGCTCCAGTTGCGGTCTGGAGATCCTGGACCGGTA TCTGCTCAAGGTGAGTCAGGGTAGGTGTGCCTGCTTGCCC ACGGGTGTGGTTTGCAGCCCCAAGAGCTGT	小鼠； mm10:chr2: 36103286- 36104328
7	CAAGACTTTTAAAAGTTTAGATAAATAAACAACATTTGAC GGCTTTCCATCACATCTAGACTATAATCCAAAGATCTATATG GTCCCAAACGACTTACACTTAACTACCGTCTCCCATATGGC TTCTTCCCCCATCAGTCATTGTCCTCAGCCATAGTGGCCTCC CTGTTCCCTTTGGGTACAAGGGAACAACCTCCCTGAGAGGTT CCATTAGCTGCTGTTGCCTGAGATGCTCTTGAGCCCACACC	小鼠； mm10:chr2: 36114311- 36114817

	ATCTGCTCATTCTCTCCTCACGTGTCAGTGATTAAGAGGC TGTCTTGGCCTCCCGTCAAAATTACATCCCTGCCGCTTTC CACTTCTTGCCTTCTTATTTTCTAAATAGAACTAACTCACCA CTACCCAACATTCTATATAATTGGATATCTGTCCTCTGTTTAA ATATAATGTTGACTTCAAGAAAGAACGTTGTCACTGCCCTG TCACCAGACTTTTAAACAGTGCCTATCGTGTGGCACATGCT CAGTGAAATTG	
8	TCAACAGGGGGACACTTGGGAAAGAAGGATGGGGACAGA GCCGAGAGGACTGTTACACATTAGAGAAACATCAGTGACT GTGCCAGCTTTGGGGTAGACTGCACAAAAGCCCTGAGGCA GCACAGGCAGGATCCAGTCTGCTGGTCCCAGGAAGCTAAC CGTCTCAGACAGAGCACAAAGCACCGAGACATGTGCCAC AAGGCTTGTGTAGAGAGGTCAGAGGACAGCGTACAGGTCC CAGAGATCAAACCTCAACCTCACCAGGCTTGGCAGCAAGCC TTTACCAACCCACCCCAACCCACCCACCCCTGCACGCGCC CCTCTCCCCTCCCCATGGTCTCCCATGGCTATCTCACTTGGC CCTAAAATGTTTAAGGATGACACTGGCTGCTGAGTGGAAT GAGACAGCAGAAGTCAACAGTAGATTTTAGGAAAGCCAG AGAAAAAGGCTTGTGCTGTTTTAGAAAGCCAAGGGACAA GCTAAGATAGGGCCCAAGTAAT	小鼠； mm10:chr1 5:78179109 -78179610
9	AAATAGAACTGTGAGATAGGGGGAGAGGGGGCAGGAAGG ACAAGAGACCCCTGTCTCATTGTGATCCCCACCTGTCTGCT CTGTGGGAGGGTACCCATGAGGGCCAGCCCACAGCCCTTA GGTGGACATTGTCTGGTCCTGTCTCACTGTCCCTCCCAGCA GCCCCAGAGGCCAGGAGACAGGGGTCTCAGTCCTCACTG AGAGATGTGTAACTGAGGCCCAGTGAATGTTGAGGGCCA GGGCATGCCCTTGGTGGGATGTGACCTGGGTCTCCTTCGCA CGGGCTTCCTCCCCGAAGCCGAGCTGAGCATTTGGAGTTT GAAATGTTTCCGTACTTAGCAATCTGCTCCTCTATTCCC CGGACTTCCGATAGCTCCGGCCTTATGCTGCACTAGATAAG ATGGAGCAGGGAGAGGACACGGCACTACTTATGTAACCGG CCTCTTGAAAAATGGAGCAGCGGTCAGGGCGGAACAAGA CGTCCTCTCTCTACGCATCCCTCTCCTTTCCCTGCTAAGGCT GCAGCTGGAGTCAGAGGCAGGGCTGTTCCAATCTGTCTTT GATCAGTAACGCAGCCAGCCTCCAGCCTCCGTCAGCCTCC TCATGGCTGAGACCCGGCCTCAGTTTCCCCCACTTACATCC CGAGGATCAGAGCCTGTGAGGATGAAATGGGATAAGGTAG CTGGAACCGTCTGGCAGAGAGCGAGTCCTCAGGACTGTTG ATGCCTGTGGCTGCCTGGCTTGACCCCAAGTGACCCCGCC TCCTCATCCTGCAGCAGGAGAA	小鼠； mm10:chr1 5:78195347 -78196134
10	TCTATAGAATGTGTCCCCAGCCTTGTTTTCCACACTTGATAC GCAAGGAATGCATACCACAGAGAGGGATGAGGGTAGCATC CAGCCTGCTTCCTGTGTGTCGGGGCGCTACAGCCACATCTC CCCAGTCCATCTCAGACCGTCACAGAGCTTCGCCGAATGTA TAGCTTTGTTCTCTGTGCAGACAGGGAGACAGAGCCTTGG GAAGCATAGGTGCTTGCTTCTTTGCCCACTGAGTCTTAGCT GGACTTGCACACCACATGCCTCACAGCCGGGGCGCACTTGC ATTTGTCACCCAGGCCAGTGATGATGGCTCTGCTTGCTTT GTGCTTTGTGCCAACTACAGCTCCAGCACCTGTGCCCTGG GTTTTCACTCCTTTAGTTGAACACGTAGTTACTGGGGTTGT AGGGATGGAGCCTTTCTGCTTCCTTCTGGCAAAGTCCTTAG	小鼠； mm10:chr1 5:78196305 -78196806

	CGGCCTGCTGCGGGGGTGGGGGGTGTTCAGGGGAGTGGT GATGAAGTATGACAG	
11	TCTCCAGTTGGAGAAACAGATGCTGTAAGTGGGGCCACAG TATAAAGAGAGCCCAGACATTGAACTGTCAACACAGAAGC CTGGCACACTGGAAGTGGCAGTCCAGCTGGGAACAAGGG GTAGAGGCTGAGGCCACTAAGTCAACTGAGGCAGGAGAC ATAGGAGCTAAAGCAGCTGAAGGGTGCAGGACAGCTGGG GGGTCTGAAGTGGGCCTCATGCCCAGAGCTATGAAGTCAG GGGCTGTAGCCTAGGAGCCTTGGAAGCCAGCTGGCAAGCT GTGGCCCAAAGACGCTGACTCACCAGGAGGGGGCAGCTG GAGCCAGGCACTCCTAAGGTTTCCAGGAAGGGCAGCCTTC CAGGGCTCAGCTAGGGGAGACAGTGTGACAGCAAGTTGT CAGGCAACTTGAGCTACTGGGCAGCTGGGAAGCTGTCCCT TGGTCCCCAGTATCATCATCACCCAGACGCTGCCCACCTG CCTCAGGTCCCACACAGTGATCCTCCCATCTTTAACACAAC ACATGACCAGAGAGA	小鼠； mm10:chr1 5:78205234 -78205766
12	GTCACCCTCCCCCAAACAACCCCTTCTTCTCTGGTTCGAG AAATTACAGGCATGAAAGATATAAATCGGGATGCTTGACTT GGGAATATAAATCACTAAAGCTTGGGGGCAGGGGTGGGCG ACCTTTGTGACCGTCCTTGTGCGTGCCAGTAAATCCTGTGG TCCAGGGGAGAAGAAAAGGCTGTGTGGCTTCTGCTCACAA AGCTGCAGAAACCATTCTTTAAGCCCAAAGCACTTCCAG AGAGAGCAGAGCATCCCCAGGCTGCTGGCTCAGCAAGTTC ACTGTGCTCAATCTCAGGAAGTGAGGATAAGAGCAGTGCC TGGAGAGTGCCTGGTGCTGAGCTGAGGGTTTCTGAACACA TTAAAGCGGGGAGCATGGACCGGGCCTCAGGAGGGGTGTT GAACATCCCTAGGCAGAGGAGTCTAGCTTCCTGGGAAAAG ATATCAGGTTAAGCACACACATGTCCTCTGGAATAAGATAA TCTTTCTGATCACACACTATACACACACAAAAGCCTGCTC	小鼠； mm10:chr1 5:78224841 -78225364
13	GCCCTCTAGGCCACCTGACCAGGTCCCCTCAGTCCCCCCT TCCCACACTCCCACACTCAGCCCCCTCCCCCCCCCGAC CCCTGCAGGATTATCCTGTCTGTGTTCTGACTCAGCCTGG GAGCCACCTGGGCAGCAGGGGCCAAGGGTGTCTAGAAAG GGACCTGGAGTCCACGCTGGGCCAAGCCTGCCCTTTCTCC CTCTGTCTTCCGTCCCTGCTTGCGGTTCTGCTGAATGTGGTT ATTTCTCTGGCTCCTTTTACAGAGAATGCTGCTGCTAATTT ATGTGGAGCTCTGAGGCAGTGTAATTGGAAGCCAGACACC CTGTCAGCAGTGGGCTCCCGTCCTGAGCTGCCATGCTTCCT GCTCTCCTCCCGTCCCGGCTCCTCATTTATGCAGCCACCT GTCCCAGGGAGAGAGGAGTCACCCAGGCCCCTCAGTCCG CCCCTTAAATAAGAAAGCCTCCGTTGCTCGGCACACATACC AAGCAGCCGCTGGTGCAATCT	小鼠； mm10:chr1 5:78241348 -78241856
14	GTGTTCTTCCCTTCCCCTTTGGACCCCCGAGACAAGCCAAT AAAATACTCGGCAGGGTGGCTTCTCTCCTTTTTTTTGGCAGT AATAAACAGACTCAGAGCAAGTTAAGGGTCTGGTCCAAGG TCATGGCTGGGATCAGTGACAGAGCCCAGAAGAGAACCTG AGACTTCTTGCTGAGCCAAGCTGGAGAGGACAGAAAGGA ATGCGTCTACTCCATGCATGACCCTCTGCCAGCTTTGCTCCT TCCTAAGGGACCATGAACGATATGTGCACACCGCTCATACG TATGTGCACACCTGCAAGAGGAGGCATCCCATGTACACCTA TGAGACGCACAGAGAAACATATATGTAGCCATAGGCTAGAA	小鼠； mm10:chr9: 107340928- 107341325

	ATTCTTTCTCTTTCTAGGTCTGCCCCTCTGCA	
15	GGACCACTCAGTGACACGGAATGTAGAATTGAGTCTGCC ATTGGTCTTCCCTCAAAGTCTTGGAGGCTTGGGACTGATAT TGGGAGCATCTGGGCAGAGAAGGCCACAAAGACAGGGTG GTTTTTCTACACTGGGACATACTCGTGAGCATGCACAGAGG CGTGTCCCCAACTTCCCTGTCACCCCTGTCCTCTGCCGGCT AGAGGGGATGCGGGGGTGGACATATGCTGCTATTGGGCAG ATATCACATGTTAAGAGGTGGGGGGGGGCTCAAGAGGCGG AGGGCTAGGAGCATCCCATGGGGAGAGGTTCTGGTTTTCTT GCTGCCTCTAGCTGCTATAAATACGTTAGCACTTGAGCAAC TGGAAAGCTCTGAGTAATTTAGGATGCACAAAGCTGTAATT TAACTCCAGCATCTCAGTGTGCGAGAGCATTAAGATGTAA TTAAGATGTTTACACAAAGAGATTGGAGTCTGTGACACTTG GGGTGCAAAACCCCAGGAAGGGACACAATGGGTGAGGTG AGGATCTGTGGGAGGCCTGGGGACAGTCACTTGGATCCCA GCTATGAGATGGCAGGCCACCCAGCTGTTTCTCCTTGGAAA TGTTTTGGCCTGGGGGTGGGGGTGGGGCATCACACTTTG ATATGGAGATGGGGCAACAAAGCCTGCAATATCTGGGGGT GGAGAGGTCAAGTGGATGGAGTCTTTTGAGATCATGTCAG GAAGAGGGCTCGATCCCCCAAATCATGGTGACATATGGTG TCTCGGGGTTCACAGGAGCTATGTCTAAATACAAAAGTAA A	小鼠； mm10:chr9: 107349227- 107350036
16	TCTGCAGAAGCCTGCCATTCCACCATTAAACCTGTGACTC CAGGCCTTAAGCCTGTTGAAGGTCGAGTCCCAGAAGGGTC ATATGTGCAACTGCCTAGGGAGAGTCCCCTCGCAGGGC CAAGAGGAGTCCCCCGGTCTGAGGTGTGGGGGCGGGGAC GTGCACTGGGCGCTGGGACCACGGCTGGGGCTCAGGACTC GC	小鼠； mm10:chr9: 107399438- 107399639
17	TGCCTCAGTTTCTTCGCCTAGAAAGCCGGGTCTAAGGGTAC ATGCCCTGATTCTTTTCTGGGGTGTCTCGAATTTTAAACAA CACATACTGTTCTGGGCTGATGACAAGAGGAAGTACTGGT CGGTGGCTGATGGACATCCACCATGGTGGCAACTGGAGGG AGGGGGAACGGACGTTGAAACCCTGCCCTCCTGGAATCTG TCGCATGCACGCACGTTGACAATGCTTGGCACTGGGGACA GGCTGGGATGGATGGAGCGGAGCGTGAGGAGGAGTGGGC ATGCAGGCCCGAGTGTCTGTTTTGCTGATTGCTCCTTTTGC TTTCAAGGAGATTAACTATTTTTAGTCCATGCCTACTGCTG GTGAGACGCTGGAGGAAGCCTTCCATCGTTGAGATTTTCT GGAAGCTGCCAAGTGTGGTCTTCAGCTCAATTCTGGGAGC CTCCAGAGTGGGAGGGAGGAACATTTCCATCTGGGGGGCT TCGGGGACAGGCTAAGATCTTCCCTGGGGTCCTTGCTGCG CTGGCCTCCTCAAACCACGCTGCCTCGGCCTGCATAAAGC AGTAATCTGATGTGCCCGATGTTTGTAACGCTGTGTTTAAA AAAAGTAATTTATTTTCTAATTATTCCTTGTCTTGCATAACCA TGCATTGCCAAAGTGTGCTATTTAAAATATTTATCTCTCCA CGCCGCAGGAGCAGCTCTGGAGCGTGGAGGGGGAAGAAA TAAAAGTCCGCGTGCCAGTCGCAGGCATATTACTTTGACTC GTCCTGGTGGCTTTGACGTCTCCCTGTAAATACATTTATTTT TCATTAGGACGTTTCTGAGCTTGTGGCCCCCGGAGAGCGG AGTGATTACGCTGTTTCATCTGCAAGCGATGCAATAGAGGGG TACTCGCAGAATGACTTCCGCCAGAGCATCCTGCGCCTGT	小鼠； mm10:chr9: 107443292- 107444228

	CT	
18	TAAAATACCTTATTTTTTTTCCAGTCTCTAAACTGCTAATCTC CCAGGCTAAGGGATTCTGGGACAAAGGCAAGGCCTGGAA GTGGAAATCTGTAAAATTAGCTTCAGCGGTATTAGTGTTTG CAGTTGAAGATTGAAAAACTGCTTTCCCAGGGCCTGATTG GAGGCTCCACTCTCCTCCAGGAAGAGGCAAGGACTCTGGG CTGGCACTGAGGACAAATCCTGGGAGGCTGCTATGGGGCC TGGGAGCCAGGCTGCCTTGTGCTAGAGGCCTAGAGAGTGT CTGTGTCCCAAGTCCCAAGCTACCCCCAGCAGCTAACAGC TTTTCCAGTTCTCAGGCACAGCAGGTGCCAAGATCACGCT CTGGAGTCCAGCTGGGCCCCCTTCCTCTTCTTTTTTTTTTTT TTTTTTAAGACCTCCTGGACACTGTTCTCTCCCCCCCCC GTGACCCCCCCCCCTCAGTTCTCAAACACGTGAGGGTTGGG GGAGGGTTCCACAGCCAGAGAGAGGGGGCCAGCTCTGGTG CCTGTGGGTACGCCCCGCCGTATGGCCCATCAGGCCTCTTG TGTGCTTGATTGCCTCTGATTGGCTGCAGCTGAATTCAGCA AAAGCTATTATTTGCCCTTGATGAGCCAATCAGATGGCCTC ATTGGCCATTCAGAGCAGGCACCGGAACCTGAGGGTGGGG TGGGGGGTGGGGGATGGAGATGGGACTCAGTGAGGGGGT GGGAAGCTCTAAAACAGATGCAGGACCTGAGCCTGTCTGT GTCCACCACGACCTTCACACAGGTCACACCCCCTTCCCCT GACTTGTACCCCCAAACCAGGGCTTGTTGCCCAACCCAC CTACAATTCCCTCACTCTGTAAACACCTTTCCATATACCTCT GCATGTCTAAACCCAAGACTTGCTCTATGAAATC	小鼠； mm10:chr9: 107444825- 107445746
19	AGACCCTGCTTAGCACAGCTCTTAGCGGGTCCTTTAGGGG GTCTCCCAGCGGGCCCAGTGGGAATGAGATAAGGAAGGAC ACAGCTGTCCATTCTCCCGTGCCTGCTAAGGAGGAAATGG GGCCGCTTACATAATTGGGGCAATTTGTTCCACTCTTGTC CTCCTGGTATCATGGCTATCACCCCTCCTTGCTCAGGGAG TCCTTGATTGAGCGAGAAGCTCAGGCCTCCCTCTCTCCCTC CTGCTGGGGGTTGCTGAACAGAGGGTGTAGGAGCCATAGG CTCTGTCACTGCTGAGATCTGCCAGATGTCTAGGCCAGGAG AAAATGGAAAGGGCTAAGTCACAGCATATGTGGCCACTCA GGCCTATAGCCCCAAATCTGCCTGGTAACCCATTATGTCCCC AGAGAATTTGCATGGGCGGACACCCTCATGCCGGGTCTCA GTAAGGGAAGGGGTGGGAGGCAAAAATATCCCTCCCCACC CTGAATCTCCACCCCCTCCCCCAGAACTGACACTTGGC CTTGTCTAAGGATGGGTTTTCCCAAATCCTTCTGAAAAAA ACAGAATTTCAAGAGTCACTCCCTCCGGGTCTCAGCCTAG AACATATGCAGTATCCCCTGACGTCCATAGGG	小鼠； mm10:chr9: 107452080- 107452718
20	AAACTGGCACAGTAATGGCGGGCTGACAGACAAGGGAGT CTGTAGCACCCGCTGCCTCCGCCCACCCCTTCTCCGAGCAA TTAAAAGGTGTTTATGTGGGGCTGGCAGTGGCTTCTGCCTC CCTTCCATTACGAACATTAAGAGATCTTGACCCTTCCACTTT CCCCGCTCTTGAAAGGAGCTGCAGACACGTGGAGCCAATT AGGCGCACGCGTGGGCGCCAAGGGCCTGAGCAGCTTTTTT TCCCTGATTGCGGCGTTTACAGCTGATTATTCTCCCCTCACC CAAACAGTGCTGCTTCCTGGCAAGGTGCCACCCAGAGGAG CCGGCTGGGGGGCCCTGGGGACAGGGGAGGACTGGATTA GTAAATGGGCATCTATCGAATGGCTTTCATATGTGTGGCTGG AAGGGAGAAGGGTAGGGCCAGGAATGGTGGCAGCAAGGG	小鼠； mm10:chr9: 107470414- 107471129

	CCCAGGTAGCAATGAGGGTTCTTCTAACCCACCATTTAGGG ATAGCGATCAGAAAAGGGCCCTCGAGGAGGTGACCTAAAT GTGTGTAGAAGCTGACGGCCACTACACACACACACACA CACACACACACATACACAAGCATCCTTGTCTTGGAGTCG GTCAGCATGAGCAAGAGAAAGATGTTCCCAGTGGCCATGA GAGTGGAGCCCTCCTCCCTACTTACATCCAGGTTGGATGGC CAGGAGATCCTGAGATCCTTCAAGACTCC	
21	AAGCCACATCCTGGGTGGAAATATATGGCTTCAATTCCCAC TCTTCCGGATGACCTCTGTGGGGAGCCCTGGCTTCACCTTG GTCCAGCTTCATCCCTTAGCCTCGCTGCCAGGAAGGCAGT GAGGTCAGAGGCTGGTGCTGGCGTG	小鼠； mm10:chr9: 107484887- 107485033
22	CCTACCTGGTGCCCGCCAACATCTGGGGGCCATCCTGGCCA GCGCCAGCGTGGTGGTGAAGGCACTGTGCGCCGTGGTACT GTTTCTCTACCTGCTTTCCTTCGCTGTGGACACGGGCTGCC TGGCCGTCACCCCAGGCTACCTTTTCCCACCCAACCTTCTGG ATCTGGACCCTGGCCACCCACGGGCTCATGGAACAGCACG TGTGGGACGTGGCCATTAGCCTGGCCACAGTGGTTGTGGC CGGGCGATTACTGGAGCCCCTCTGGGGAGCCTTGGAGCTG CTCATCTTCTTCTC	小鼠； mm10:chr9: 107534490- 107534786
23	AAACGGACGGGCCTCCGCTGAACCAGTGAGGCCCCAGAC GTGCGCATAAATAACCCCTGCGTGCTGCACCACCTGGGGA GAGGGGGAGGACCACGGTAAAT	人類； hg19: chr2:17167 2063- 171672163
24	GGAGCGAGCGCATAGCAAAAGGGACGCGGGGTCCTTTTCT CTGCCGGTGGCACTGGGTAGCTGTGGCCAGGTGTGGTACT TTGATGGGGCCCAGGGCTGGA	人類； hg19: chr2:17167 2697- 171672797
25	GCTCAAGGAAGCGTCGCAGGGTCACAGATCTGGGGGAAC CCCGGGGAAAAGCACTGAGGCAAAACCGCCGCTCGTCTC CTACAATATATGGGAGGGGGAGG	人類； hg19: chr2:17167 2918- 171673018
26	TTGAGTACGTTCTGGATTACTCATAAGACCTTTTTTTTTTCC TTCCGGGCGCAAAACCGTGAGCTGGATTTATAATCGCCCTA TAAAGCTCCAGAGGCGGTGAGGCACCTGCAGAGGAGCCC CGCCGCTCCGCCGACTAGCTGCCCCCGCGAGCAACGGCCT CGTGATTTCCCCGCCGATCCGGTCCCCGCCTCCCCACTCTG CCCCCGCCTACCCCGGAGCCGTGCAGCCGCCTCTCCGAAT CTCTCTCTTCTCCTGGCGCTCGCGTGCGAGAGGGAAGTAG CGAGAACGAGGAAGCAGCTGGAGGTGACGCCGGGCAGAT TACGCCTGTCAGGGCCGAGCCGAGCGGATCGCTGGGCGCT GTGCAGAGGAAAGGCGGGAGTGCCCGGCTCGCTGTCGCA GAGCCGAGGTGGGTAAGCTAGCGACCACCTGGACTTCCCA GCGCCCAACCGTGGCTTTTCAGCCAGGTCTCTCCTCCCGC GGCTTCTCAACCAACCCCATCCAGCGCCGGCCACCCAAC CTCCCGAAATGAGTGCTTCTGCCC	人類； hg19: chr2:17167 3150- 171673696
27	CAGCAGCCGAAGGCGCTACTAGGAACGGTAACCTGTTACT TTTCCAGGGGCGGTAGTCGACCCGCTGCCCGAGTTGCTGT GCGACTGCGCGCGCGGGGCTA	人類； hg19:

		chr2:17167 3900- 171674000
28	GAGTGCAAGGTGACTGTGGTTCTTCTCTGGCCAAGTCCGA GGGAGAACGTAAAGATATGGGCCTTTTTCCCCCTCTCACCT TGTCTCACCAAAGTCCCTAGTCCCCGGAGCAGTTAGCCTCT TTCTTTCCAGGGAATTAGCCAGACACAACAACGGGAACCA GACACCGAACCAGACATGCCCCGCCCCGTGCGCCCTCCCC	人類； hg19: chr2:17167 4400- 171674600
29	GCTCGCTGCCTTTCCTCCCTCTTGTCTCTCCAGAGCCGGAT CTTCAAGGGGAGCCTCCGTGCCCCCGGCTGCTCAGTCCCT CCGGTGTGCAGGACCCCGGAAGTCCTCCCCGCACAGCTCT CGTTTCTCTTTGCAGCCTGTTTCTGCGCCGGACCAGTCGAG GACTCTGGACAGTAGAGGCCCCGGGACGACCGAGCTG	人類； hg19: chr2:17167 4903- 171675101
30	AAACGGACGGGCCTCCGCTGAACCAGTGAGGCCCCAGAC GTGCGCATAAATAACCCCTGCGTGCTGCACCACCTGGGGA GAGGGGGAGGACCACGGTAAATGGAGCGAGCGCATAGCA AAAGGGACGCGGGGTCTTTTCTCTGCCGGTGGCACTGGG TAGCTGTGGCCAGGTGTGGTACTTTGATGGGGCCCAGGGC TGGAGCTCAAGGAAGCGTCGCAGGGTCACAGATCTGGGG GAACCCCGGGGAAAAGCACTGAGGCAAAACCGCCGCTCG TCTCCTACAATATATGGGAGGGGGAGGTTGAGTACGTTCTG GATTACTCATAAGACCTTTTTTTTTTTCCTTCCGGGCGCAA ACCGTGAGCTGGATTTATAATCGCCCTATAAAGCTCCAGAG GCGGTCAGGCACCTGCAGAGGAGCCCCGCGCTCCGCCG ACTAGCTGCCCCCGCGAGCAACGGCCTCGTGATTTCCCCG CCGATCCGGTCCCCGCCTCCCCACTCTGCCCCCGCCTACCC CGGAGCCGTGCAGCCGCCTCTCCGAATCTCTCTTCTCCT GGCGCTCGCGTGCGAGAGGGAAGTAGCGAGAACGAGGAA GCAGCTGGAGGTGACGCCGGGCAGATTACGCCTGTCAGGG CCGAGCCGAGCGGATCGCTGGGCGCTGTGCAGAGGAAAG GCGGGAGTGCCCGGCTCGCTGTGCGAGAGCCGAGGTGGGT AAGCTAGCGACCACCTGGACTTCCCAGCGCCCAACCGTGG CTTTTCAGCCAGGTCCTCTCCTCCCGCGGCTTCTCAACCAA CCCCATCCCAGCGCCGGCCACCCAACCTCCCGAAATGAGT GCTTCCTGCCCCAGCAGCCGAAGGCGCTACTAGGAACGGT AACCTGTTACTTTTCCAGGGGCGGTAGTCGACCCGCTGCCC GAGTTGCTGTGCGACTGCGCGCGCGGGGCTAGAGTGCAAG GTGACTGTGGTTCTTCTCTGGCCAAGTCCGAGGGAGAACG TAAAGATATGGGCCTTTTTCCCCCTCTCACCTTGTCTCACCA AAGTCCCTAGTCCCCGGAGCAGTTAGCCTCTTTCTTTCCAG GGAATTAGCCAGACACAACAACGGGAACCAGACACCGAA CCAGACATGCCCGCCCCGTGCGCCCTCCCCGCTCGCTGCCT TTCCTCCCTCTTGTCTCTCCAGAGCCGGATCTTCAAGGGGA GCCTCCGTGCCCCCGGCTGCTCAGTCCCTCCGGTGTGCAG GACCCCGGAAGTCCTCCCCGCACAGCTCTCGCTTCTCTTTG CAGCCTGTTTCTGCGCCGGACCAGTCGAGGACTCTGGACA GTAGAGGCCCCCGGGACGACCGAGCTG	人類
31	GGAGGAAGCCATCAACTAACTACAATGACTGTAAGATAC AAAATTGGGAATGGTAACATATTTTGAAGTTCTGTTGACAT AAAGAATCATGATATTAATGCCCATGGAAATGAAAGGGCGA TCAACACTATGGTTTGAAAAGGGGGAAATTGTAGAGCACA	人類

	GATGTGTTTCGTGTGGCAGTGTGCTGTCTCTAGCAATACTCA GAGAAGAGAGAGACAATGAAATTCTGATTGGCCCCAGTG TGAGCCCAGATGAGGTTTCACTGCCAACTTTCTCTTTTACA TCTTATGAAAGTCATTTAAGCACAACTAACTTTTTTTTTTT TTTTTTTTTTTGGAGACAGAGTCTTGCTCTGTTGCCCAGGAC AGAGTGCAGTAGTGACTCAATCTCGGCTCACTGCAGCCTC CACCTCCTAGGCTCAAACGGTCCCTGCATCAGCCTCCCA AGTAGCTGGAATTACAGGAGTGGCCCACCATGCCCAGCTA ATTTTTGTATTTTAAATAGATACGGGGGTTTCACCATATCACC CAGGCTGGTCTCGAACTCCTGGCCTCAAGTGATCCACCTG CCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTATAGGCGTCAGCCAC TATGCCCAACCCGACCAACCTTTTTTAAAATAAATATTTAAA AAATTGGTATTTACATATATACTAGTATTTACATTTATCCAC ACAAAACGGACGGGGCCTCCGCTGAACCAGTGAGGCCCCA GACGTGCGCATAAATAACCCCTGCGTGCTGCACCACCTGG GGAGAGGGGGAGGACCACGGTAAATGGAGCGAGCGCATA GCAAAAGGGACGCGGGGTCTTTTCTCTGCCGGTGGCACT GGGTAGCTGTGGCCAGGTGTGGTACTTTGATGGGGCCCAG GGCTGGAGCTCAAGGAAGCGTCGCAGGGTCACAGATCTG GGGGAACCCCGGGGAAAAGCACTGAGGCAAAACCGCCGC TCGTCTCCTACAATATATGGGAGGGGGAGGTTGAGTACGTT CTGGATTACTCATAAGACCTTTTTTTTTTCTTCCGGGCGCA AAACCGTGAGCTGGATTTATAATCGCCCTATAAAGCTCCAG AGGCGGTCAGGCACCTGCAGAGGAGCCCCGCGCTCCGC CGACTAGCTGCCCCCGCGAGCAACGGCCTCGTGATTTCCT CGCCGATCCGGTCCCCGCTCCCCACTCTGCCCCGCTAC CCCGGAGCCGTGCAGCCGCTCTCCGAATCTCTCTCTTCTC CTGGCGCTCGCGTGCGAGAGGGAAGTAGCGAGAACGAGG AAGCAGCTGGAGGTGACGCCGGGCAGATTACGCCTGTCAG GGCCGAGCCGAGCGGATCGCTGGGCGCTGTGCAGAGGAA AGGCGGGAGTGCCCCGGCTCGCTGTGCGAGAGCCGAGGTG GGTAAGCTAGCGACCACCTGGACTTCCCAGCGCCCAACCG TGGCTTTTCAGCCAGGTCTCTCTCCCGCGGCTTCTCAAC CAACCCCATCCCAGCGCCGGCCACCAACCTCCCGAAATG AGTGCTTCCTGCCCCAGCAGCCGAAGGCGCTACTAGGAAC GGTAACCTGTTACTTTTCCAGGGGCGGTAGTCGACCCGCTG CCCGAGTTGCTGTGCGACTGCGCGCGCGGGGCTAGAGTGC AAGGTGACTGTGGTTCTTCTCTGGCCAAGTCCGAGGGAGA ACGTAAAGATATGGGCCTTTTTCCCCCTCTACCTTGTCTC ACCAAAGTCCCTAGTCCCCGGAGCAGTTAGCCTCTTTCTTT CCAGGGAATTAGCCAGACACAACAACGGGAACCAGACAC CGAACCAGACATGCCCCGCCCCGTGCGCCCTCCCCGCTCGC TGCCTTTCTCTCCCTCTTGTCTCTCCAGAGCCGGATCTTCAA GGGGAGCCTCCGTGCCCCCGGCTGCTCAGTCCCTCCGGTG TGCAGGACCCCGGAAGTCCTCCCCGCACAGCTCTCGCTTC TCTTTGCAGCCTGTTTCTGCGCCGGACCAGTCGAGGACTCT GGACAGTAGAGGCCCCGGGACGACCGAGCTG	
32	TCAACAGGGGGACACTTGGGAAAGAAGGATGGGGACAGA GCCGAGAGGACTGTTACACATTAGAGAAACATCAGTGACT GTGCCAGCTTTGGGGTAGACTGCACAAAAGCCCTGAGGCA GCACAGGCAGGATCCAGTCTGCTGGTCCCAGGAAGCTAAC	人 類 及 小 鼠

	CGTCTCAGACAGAGCACAAAGCACCGAGACATGTGCCAC AAGGCTTGTGTAGAGAGGTCAGAGGACAGCGTACAGGTCC CAGAGATCAAACCTCAACCTCACCAGGCTTGGCAGCAAGCC TTTACCAACCCACCCCCACCCACCCACCTGCACGCGCC CCTCTCCCCCTCCCCATGGTCTCCCATGGCTATCTCACTTGGC CCTAAAATGTTTAAGGATGACACTGGCTGCTGAGTGGAAT GAGACAGCAGAAGTCAACAGTAGATTTTAGGAAAGGCCAG AGAAAAAGGCTTGTGCTGTTTTTAGAAAGCCAAGGGACAA GCTAAGATAGGGCCCAAGTAATGCTAGTATTTACATTTATCC ACACAAAACGGACGGGCCTCCGCTGAACCAGTGAGGCCC CAGACGTGCGCATAAATAACCCCTGCGTGCTGCACCACCT GGGGAGAGGGGGAGGACCACGGTAAATGGAGCGAGCGCA TAGCAAAAGGGACGCGGGGTCTTTTCTCTGCCGGTGGCA CTGGGTAGCTGTGGCCAGGTGTGGTACTTTGATGGGGCCC AGGGCTGGAGCTCAAGGAAGCGTCGCAGGGTCACAGATC TGGGGGAACCCCGGGGAAAAGCACTGAGGCAAAACCGCC GCTCGTCTCCTACAATATATGGGAGGGGGAGGTTGAGTACG TTCTGGATTACTCATAAGACCTTTTTTTTTTCTTCCGGGCG CAAAACCGTGAGCTGGATTTATAATCGCCCTATAAAGCTCC AGAGGCGGTCAGGCACCTGCAGAGGAGCCCCGCCGCTCC GCCGACTAGCTGCCCCCGCGAGCAACGGCCTCGTGATTTC CCCGCCGATCCGGTCCCCGCCTCCCCACTCTGCCCCCGCCT ACCCCGGAGCCGTGCAGCCGCCTCTCCGAATCTCTCTCTTC TCCTGGCGCTCGCGTGCGAGAGGGAAGTACGAGAAACGA GGAAGCAGCTGGAGGTGACGCCGGGCAGATTACGCCTGTC AGGGCCGAGCCGAGCGGATCGCTGGGCGCTGTGCAGAGG AAAGGCGGGAGTGCCCGGCTCGCTGTTCGCAGAGCCGAGG TGGGTAAAGCTAGCGACCACCTGGACTTCCCAGCGCCCAAC CGTGGCTTTTCAGCCAGGTCCTCTCCTCCCGCGGCTTCTCA ACCAACCCCATCCCAGCGCCGGCCACCCAACCTCCCGAAA TGAGTGCTTCCTGCCCCAGCAGCCGAAGGCGCTACTAGGA ACGGTAACCTGTTACTTTTCCAGGGGCCGTAGTCGACCCGC TGCCCGAGTTGCTGTGCGACTGCGCGCGCGGGGCTAGAGT GCAAGGTGACTGTGGTTCTTCTCTGGCCAAGTCCGAGGGA GAACGTAAAGATATGGGCCTTTTTCCCCCTCTCACCTTGTC TCACCAAAGTCCCTAGTCCCCGGAGCAGTTAGCCTCTTTCT TTCCAGGGAATTAGCCAGACACAACAACGGGAACCAGAC ACCGAACCAGACATGCCCGCCCCGTGCGCCCTCCCCGCTC GCTGCCTTTCTCCTCTTGTCTCTCCAGAGCCGGATCTTC AAGGGGAGCCTCCGTGCCCCCGGCTGCTCAGTCCCTCCGG TGTCAGGACCCCGGAAGTCCTCCCCGCACAGCTCTCGCT TCTCTTTGCAGCCTGTTTCTGCGCCGGACCAGTCGAGGACT CTGGACAGTAGAGGCCCGGGACGACCGAGCTG	
33	ATTTACATTTATCCACACA	人類
34	TGCCGCTGGACTCTCTTCCAAGGAACTAGGAGAACCAAGA TCCGTTTTTCTGCCAAGGGCTGCCCCCCCACGCCCCAAC CCCCTACCCCGATCCCCACAGAAAGAAATCTTGAGGTAG CTGGAGCTTCTTCTGTGGGTGTGACAGGACTGCCATTCTCC TCTGTAGTCTGCAGAAGCCTGCCATTCCACCATTTAAACCT GTGACTCCAGGCCTTAAGCCTGTTGAAGGTCGAGTCCCAG AAGGGTCATATGTGCAACTGCCTAGGGAGAGTTCCCACTC	小鼠； chr9:107,39 9,268- 107,400,06 7

	GCAGGGCCAAGAGGAGTCCCCCGGTCTGAGGTGTGGGGG CGGGGACGTGCACTGGGCGCTGGGACCACGGCTGGGGCT CAGGACTCGCGAGCTTGGATTTCGGATCGGTTTGC GCGAGC CAGTAGGGCAGGCTCCGGGGTGAACGGGGACGAGGGGCG CGCGGGCACAGGCGGGCGCGTGACCGCGGCGGGGGCGCG CGGAGGCGGGCCGGCCAAGGAGAGGGAGGGAGGGAATG AGGGAGGGAGCGACAGGGGAGGGCGGGCGCCGGCAGGTTG GCGGCGGGCCGCTATTTGAGCGCAGGTCCCGGGCCAGGCGC TCAAAGCGCTTGGAGCCAGCGCGGCGGGGAGATCGCTGC GCGCAGCCCCGAGAGGGCGCTGCGGGCCAGTGCAGCCCCG AGGCCCCGCGCGGAGAAGGAGGTGGAGAAGAGGCCGGCT TTCCGCCCCGCCGCCCGCGCCCCCCCCACCTCCATCCCGCCGC CGCCGTCCCCCTCCCTCCCCGCGGCGCCGCATCTTGAATG GAAAC	
35	GAGTAATTCATACAAAAGGACTCGCCCCTGCCTTGGGGAAT CCCAGGGACCGTCGTTAAACTCCCCTAAACGTAGAACCCA GAGATCGCTGCGTTCCCGCCCCCTCACCCGCCCGCTCTCGT CATCACTGAGGTGGAGAAGAGCATGCGTGAGGCTCCGGTG CCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGA GAAGTTGGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCCTAG AGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGT ACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTA TATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTTCGCAACG GGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAAGTGCCGTGTGTGGTTC CCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTATGGCCCTTGCGTGC CTTGAATTACTTCCACGCCCTGGCTGCAGTACGTGATTCT TGATCCCGAGCTTCGGGTGGGAAGTGGGTGGGAGAGTTTCG AGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGT TGAGGCCTGGCTTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATC TGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTTCGATAAGTC TCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTT TTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCTGC ACACTGGTATTTTCGTTTTTTGGGGCCGCCGGGCGGCGACGG GGCCCCTGCGTCCCAGCGCACATGTTTCGGCGAGGCGGGGC CTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTC AAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCC GTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCCGGTCG GCACCAAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCC CTGCTGCAGGGAGCTCAAATGGAGGACGCGGCGCTCGG GAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGG CCTTTCCGTCCTCAGCCGTGCTTCATGTGACTCCACGGAG TACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTT TTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATG CGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGT TAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTG CCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGTTTCATTCTCAAGCCTCAG ACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTG A	

在一個態樣中，本文所揭示之調節元件為細胞類型選擇性。在一些

情況下，本文所揭示之調節元件針對PV神經元具有選擇性。在一些情況下，本文所揭示之調節元件針對CNS中之PV神經元具有選擇性。在一些情況下，本文所揭示之PV細胞選擇性調節元件或任何調節元件可比至少一種、兩種、三種、四種、五種或更多種非PV CNS細胞類型優先在PV神經元中引起選擇性基因表現。

在一些情況下，本文所揭示之調節元件中之任何一或多者可操作地連接於表現盒中之轉基因，在靶細胞類型(例如PV神經元)中引起選擇性表現。在一些情況下，本文中之任一實施例之調節元件包含以下中之任一者或由以下中之任一者組成：(i) SEQ ID NO: 1-33；(ii)其變體、功能片段或組合；或(iii)與(i)或(ii)中之任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列一致性之序列。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 1-32中之任一者。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。

在一些情況下，將SEQ ID NO: 1-32中之兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或超過五個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個或十個或更多個、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列進行組合，形成較大調節元件，或可操作地連接於表現盒中之基因。在一些情況下，使用1-50個核苷酸之連接子序列，將SEQ ID NO: 1-32中之兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或超過五個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個或十個或更多個、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%

序列一致性之序列進行組合。在一些情況下，在無連接子序列的情況下，將SEQ ID NO: 1-32中之兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或超過五個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個或十個或更多個、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列進行組合。在一些情況下，使用SEQ ID NO: 33之序列作為任何兩個調節元件之間的連接子。在一些情況下，任何兩個調節元件之間的連接子序列包含SEQ ID NO: 33，或與SEQ ID NO: 33具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%序列一致性之序列。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。

在一些情況下，當在表現盒中組合或使用兩個或更多個調節元件時，在表現盒中之調節元件不需要相鄰或連接。舉例而言，一個調節元件可位於轉基因之上游，而第二調節元件及/或額外調節元件可位於轉基因之下游。在一些情況下，一或多個調節元件可位於轉基因之上游。在一些情況下，一或多個調節元件可位於轉基因之下游。

在一些情況下，可將SEQ ID NO: 1-22中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列與SEQ ID NO: 23-30中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列進行組合，形成較大調節元件。舉例而言，調節元件包含SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 30。調節元件包含SEQ ID NO: 8及SEQ ID NO: 30。調節元件包含SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 23-29。調節元件包含

SEQ ID NO: 8及SEQ ID NO: 23-29。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 30或SEQ ID NO: 23-29中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。

在一些情況下，本發明之一或多個調節元件在PV細胞中引起選擇性基因表現。在一些情況下，在靶細胞類型中展示選擇性活性或功能之調節元件亦在一或多種脫靶細胞類型中展示最小活性或功能，該一或多種脫靶細胞類型例如非PV CNS細胞類型、非抑制性神經元或興奮性神經元、非PV細胞。

在一些情況下，可操作地連接於基因之一或多個調節元件調節細胞中之基因表現，包括(但不限於)相比於非靶細胞類型而在靶細胞類型中選擇性表現。在靶細胞或細胞類型中之選擇性表現亦可被稱作細胞選擇性表現或細胞類型選擇性表現。

選擇性表現一般係指相比於其他細胞(或非靶細胞類型)而在高百分率之所關注之細胞類型(或靶細胞類型)細胞中表現。選擇性表現亦可視為相比於一或多種非靶細胞或細胞類型而在靶細胞或靶細胞類型中較佳表現。在一些情況下，將本發明之一或多個調節元件之選擇性表現與已知在選擇性無的情況下驅動任何細胞或細胞類型中之表現的CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)或非選擇性調節元件進行比較。在一些情況下，將本發明之一或多個調節元件之選擇性表現與CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、非選擇性調節元件或不具有調節元件之表現盒進行比較。

非靶細胞類型可包括相比於靶細胞或靶細胞類型或所有非靶細胞類

型之不同細胞子組、次型或類型。在一些情況下，可操作地連接於基因之一或多個調節元件相比於至少一種非靶細胞類型、或至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶細胞類型而在靶細胞類型中引起選擇性表現。在一些情況下，非靶細胞類型係指不包括靶細胞類型之所有其他細胞類型。在一些情況下，非靶細胞類型為在相關組織或器官內不包括靶細胞類型之所有其他細胞類型，例如CNS中之所有非靶細胞類型、海馬區中之所有非靶細胞類型。在一些情況下，非靶細胞或非靶細胞類型涵蓋不為靶細胞之細胞子組或次型。舉例而言，非PV CNS細胞類型可包括表現鈣網膜蛋白及/或生長抑素而非小白蛋白之GABA能細胞、或不表現小白蛋白之所有GABA能細胞。在一些情況下，藉由具有不同細胞標記、形態、表型、基因型、功能及/或用於細胞類型分類之任何其他手段來區分細胞類型。

可以多種方式來量測在所關注之細胞或細胞類型中由調節元件驅動之表現選擇性。可藉由將表現可偵測含量之來自可操作地連接於一或多個調節元件之基因之轉錄物的靶細胞數目與表現該基因的細胞總數目進行比較，來量測相比於非靶細胞類型而在靶細胞中的基因表現選擇性。可在活體內或活體外進行此類量測、偵測及定量。

在一些情況下，可使用共定位分析來測定針對PV神經元之選擇性。在一些情況下，共定位分析係基於免疫組織化學。在一些情況下，可偵測報導基因用作轉基因，允許偵測及/或量測細胞中之基因表現。在一些情況下，特異性標記靶細胞之可偵測標記(例如螢光標記或抗體)用於偵測及/或量測靶細胞。在一些情況下，共定位分析採用成像(例如螢光成像)，以測定不同螢光標記之間的重疊，例如指示靶細胞之螢光信號與指示基因表

現之另一螢光信號之間的重疊。在一些情況下，用於共定位分析之螢光標記包括紅色螢光蛋白(RFP) (諸如tdTomato報導基因)及綠色螢光報導蛋白(諸如eGFP)。

在一些情況下，可操作地連接於一或多個調節元件之基因為螢光蛋白，例如eGFP或RFP，其中轉基因之表現提供可偵測信號。在一些情況下，對組織進行eGFP染色，或使用螢光顯微鏡直接偵測來自eGFP之螢光。具有不同螢光或可偵測信號之第二螢光標記或報導基因可用於指示靶細胞，諸如鑑別靶細胞之抗體。舉例而言，特異性地與PV神經元相互作用之抗PV抗體可用於產生可與用於量測基因表現之螢光區分的可偵測信號，諸如紅色螢光或紅色染色。因此，在其中eGFP為可操作地連接於驅動PV神經元中之選擇性表現之一或多個調節元件的轉基因且其中PV神經元用抗PV抗體標記的一實例中，將PV細胞中之基因表現之選擇性量測為亦為PV+之eGFP+細胞的百分比。在此類分析中，亦為eGFP+之PV+細胞藉由兩個螢光信號之重疊(亦即紅色與綠色螢光之重疊)指示。可藉由眼睛檢測或藉由電腦來進行此類量測、分析及/或偵測。

在一些情況下，吾人亦可量測表現轉基因之所關注之細胞類型(或靶細胞類型)的比例相比於表現轉基因之非靶細胞類型(或其他細胞)的比例，以評定可操作地連接於轉基因的一或多個調節元件的選擇性。類似地，亦可藉由比較表現可操作地連接於一或多個調節元件之轉基因之靶細胞的數目與表現轉基因之所有細胞的總數目來量測表現選擇性。在兩個方法中，表現轉基因之靶細胞之數目愈高，則調節元件針對靶細胞之選擇性愈大。在一些情況下，靶細胞為PV神經元。

在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件在PV神經元中引起

增加的基因表現選擇性。在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件相比於非PV CNS細胞類型而在PV神經元中引起增加的基因表現選擇性。在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件相比於非-PV GABA能細胞而在PV神經元中引起增加的基因表現選擇性，其中非PV GABA能細胞可為GABA能細胞中之任何一或多者，該等GABA能細胞表現鈣網膜蛋白(CR)、生長抑素(SOM)、膽囊收縮素(CCK)、神經肽Y (NPY)、血管腸多肽(VIP)、膽鹼乙醯基轉移酶(ChAT)及其組合。在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非PV GABA能次型而在PV神經元中引起增加的基因表現選擇性。在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件，相比於所有其他非PV GABA能細胞、或不表現PV之所有其他GABA能細胞、或不表現PV之所有其他CNS細胞或不表現PV之所有其他神經元，而在PV神經元中引起增加的基因表現選擇性。在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件相比於CNS中之所有非PV細胞或所有非PV神經元而在PV神經元中引起增加的基因表現選擇性。

在一些情況下，可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件在PV細胞中引起轉基因之選擇性表現，其中表現轉基因之PV細胞的百分比在高於其中轉基因可操作地連接於以下的PV細胞中之基因表現的百分比下：CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、或非選擇性調節元件(諸如SEQ ID NO: 34、或其功能片段或與其具有至少80%序列一致性之序列)。在一些情況下，一或多個調節元件在PV神經元中引起相比於可操作地連接於CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)或非選擇性調節元件(諸如SEQ ID

NO: 34、或其功能片段或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)之基因之表現的以下倍數含量下的選擇性表現：至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少15倍、至少20倍、至少25倍或至少50倍。

在一些態樣中，調節元件為人類來源的或包含為人類來源的序列。在一些情況下，調節元件為小鼠來源的或包含為小鼠來源的序列。在一些情況下，調節元件包含非天然存在之序列。在一些情況下，調節元件為非天然存在的。在一些情況下，將一或多個人類來源的調節元件與另一調節元件組合，產生非天然存在之調節元件。在一些情況下，將人類來源的調節元件與小鼠來源的調節元件組合。

如本文所使用之術語「人類來源」係指在人類基因組(或人類基因組建構)中發現之序列或與其同源的序列。同源序列可為具有相比於人類基因組之區具有至少80%序列一致性(例如如藉由BLAST所量測)之區的序列。舉例而言，與人類序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同源之序列被認為為人類來源的。在一些情況下，調節元件含有人類來源的序列及非人類來源的序列，使得調節元件總體與人類基因組具有低序列一致性，而調節元件之一部分與人類基因組中之序列具有100%序列一致性(或局部序列一致性)。

在一些情況下，人類來源的調節元件為與人類序列100%一致之序列。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件之序列為100%人類來源的。

在其他情況下，至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%之調節元件序列為人類來源的。舉例而言，調節元件之序列之50%可為人類來源的，且剩餘50%為非人類來源(例如小鼠來源或全合成的)。對於其他實例，被視為50%人類來源且包含300 bp之調節元件可與人類基因組中之序列具有總體45%序列一致性，而RE之鹼基對1-150可與人類基因組之類似大小的區具有90%一致性(局部序列一致性)。

在一些情況下，與人類來源的調節序列同源之序列與人類序列至少90%一致。在一些情況下，本文中之調節元件包含與SEQ ID NO: 1、23-31及33中之任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性之序列。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。當調節元件包含與SEQ ID NO: 23-29中之任何一或多者同源(例如至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性)之序列、或其功能片段或組合時，此類調節元件相比於不具有調節元件之類似載體引起可操作地連接之轉基因(當在表現載體或盒中亦存在啟動子時)之較高表現。可例如在HEK293T或CHO細胞中觀測到此類轉基因之較高表現。

在一些情況下，一或多個調節元件包含與具有或不具有連接子序列(諸如SEQ ID NO: 33)之SEQ ID NO: 1-22中之任何一或多者組合或與其組合使用的SEQ ID NO: 23-29中之任何一或多者。在一些情況下，使用包含1-50個核苷酸之聚核苷酸連接子(諸如SEQ ID NO: 33或其變體)將本發明之任何兩個調節元件連接在一起。在一些情況下，連接子序列為人類來源的序列。在一些情況下，連接子序列為小鼠來源或非天然存在的。在

一些情況下，在無連接子之情況下或在無任何插入序列之情況下，將兩個調節元件接合。在一些情況下，連接子包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸。在一些情況下，連接子序列為限制酶位點、接合、PCR及/或選殖之結果。

在一些情況下，將人類來源的調節元件與小鼠來源的調節元件組合，諸如SEQ ID NO: 32，其為SEQ ID NO: 8 (小鼠來源的序列)與SEQ ID NO: 23-29 (人類來源的序列)之組合。在一些情況下，將細胞類型選擇性調節元件直接組合而不具有其他連接子序列。在其他情況下，將細胞類型選擇性調節元件與可為有意的或選殖人造物的一或多個短連接子序列組合。在一些情況下，連接子序列包含1-50個鹼基。舉例而言，SEQ ID NO:31包含SEQ ID NO: 1及23-29之序列以及緊隨SEQ ID NO: 1之序列的另外19 bp基因組序列(SEQ ID NO: 33)。SEQ ID NO: 32亦包括此等19 bp序列但不具有SEQ ID NO: 1之序列。在其他實例中，經組合細胞類型選擇性調節元件可包括來自選殖質體或限制酶識別位點之短序列，一般小於50 bp、小於20 bp、小於15 bp或小於10 bp。

在一些情況下，調節元件可來源於非編碼DNA序列。在一些情況下，將來源於非編碼DNA之調節元件與基因結合，諸如上游序列、內含子、3'及5'非轉譯區(UTR)及/或下游區。在其他情況下，來源於非編碼DNA序列之調節元件不與基因結合。在一些情況下，調節元件來源於編碼序列。在一些情況下，調節元件來源於的基因組區不同於可操作地連接之轉基因來源於的基因組區。在一些情況下，RE來源於遠端基因組區或關於基因組區之位置或轉基因(諸如天然存在之或內源性版本之轉基因)來

源於之位置。

在一個態樣中，調節元件為調節基因表現(例如靶細胞中之表現之選擇性)之任何非編碼序列。在一些情況下，靶細胞為PV神經元。在一些情況下，調節元件來源於轉錄起始位點上游之基因組序列、5' UTR序列、外顯子序列、內含子序列或3' UTR序列。在一些情況下，人類來源的調節元件包含內含子人類來源的序列。在一些情況下，調節元件包含增強子，且其於表現盒中之存在以及啟動子相比於藉由啟動子而無增強子之同一轉基因之表現，增加在靶細胞類型(例如PV神經元)中之可操作地連接的轉基因的表現。在一些情況下，增強子經由轉錄機制、轉錄後機制或兩者增加可操作地連接之轉基因的表現。在一些情況下，調節元件包含增強子序列、啟動子序列或增強子與啟動子序列之組合。在一些情況下，調節元件包含人類來源的增強子序列、人類來源的啟動子序列、人類來源的內含子序列中之一或多者，及/或其組合。

在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 1-32中之一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 1-22中之一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 23-29中之一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 30-32中之一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO:

30-32之序列、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。

在一些情況下，調節元件來源於非人類DNA序列或人類與非人類基因組序列兩者。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件或其部分與哺乳動物基因組序列同源。在一些情況下，調節元件與哺乳動物基因組序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性。在一些情況下，調節元件來源於小鼠基因組序列。在一些情況下，調節元件或其片段與小鼠基因組序列或非人類哺乳動物基因組序列具有至少約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或多於99%一致性。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。在一些情況下，調節元件可包含SEQ ID NO: 1-33中之任一者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。

在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件為短的。在一些情況下，調節元件之大小與載體(例如病毒載體或rAAV)之選殖能力相容，使得轉基因與一或多個調節元件之組合大小並不超過載體的選殖能力。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件之長度至多為約2050 bp、2000 bp、1900 bp、1800 bp、1700 bp、1600 bp、1500 bp、1400 bp、1300 bp、1200 bp、1100 bp、1000 bp、900 bp、800 bp、700 bp、600 bp、500 bp、400 bp、300 bp、200 bp或100 bp。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件之總長度不超過約20 bp、30 bp、40 bp、50 bp、60 bp、70 bp、80 bp、90 bp、100 bp、200 bp、300 bp、400 bp、500 bp、600

bp、700 bp、800 bp、900 bp、1000 bp、1010 bp、1020 bp、1030 bp、1040 bp、1050 bp、1060 bp、1070 bp、1080 bp、1090 bp、1100 bp、1200 bp、1300 bp、1500 bp、1600 bp、1700 bp、1800 bp、1900 bp或2000 bp。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件之長度為約100 bp-1100 bp、100 bp-1000 bp、100 bp-900 bp、200 bp-900 bp、200 bp-800 bp、300 bp-600 bp、400 bp-800 bp、500 bp-600 bp或600 bp-900 bp。在一些情況下，調節元件係在以下長度之間：約400-600 bp、400-600 bp、400-700 bp、400-800 bp、400-900 bp、400-1000 bp或400-1500bp。在一些情況下，調節元件係在以下長度之間：500-600 bp、500-700 bp、500-800 bp、500-900 bp、500-1000 bp或500-1500 bp。在一些情況下，將兩個或更多個調節元件組合，形成1300-2500 bp、1300-2060 bp、約1350 bp、約2050 bp或約1880 bp之較大細胞類型選擇性調節元件。

在一些情況下，可將兩個或更多個細胞類型選擇性調節元件組合。舉例而言，可將兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個細胞類型選擇性調節元件組合。舉例而言，SEQ ID NO: 30包含來自七個調節元件之序列，亦即SEQ ID NO: 23-29，其所有均來源於人類基因組序列。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件係指PV神經元選擇性調節元件。

在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件重複兩次或更多次，以製備亦為細胞類型選擇性或具有增強的細胞類型選擇性特性的經組合調節元件。在一些情況下，將具有不同細胞類型選擇性之兩個或更多個調節元件組合。在一些情況下，將細胞類型選擇性調節元件與非選擇性調節元件

(例如驅動高基因表現之非選擇性增強子元件)組合。舉例而言，可將具有針對靶細胞之高選擇性之啟動子調節元件與具有高表現效率之調節元件組合。在一些情況下，將一或多個細胞類型選擇性調節元件與一或多個高效率調節元件組合。舉例而言，可將SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列與組成性啟動子組合，該組成性啟動子諸如GAD2啟動子、人類突觸蛋白啟動子、minCMV啟動子、TATA框、超核心啟動子、或EF1 α 啟動子或其組合。

在一些態樣中，本發明提供一種可添加至任何基因療法以相比於一或多種非靶細胞類型(諸如非PV CNS細胞，包括(但不限於)興奮性細胞及/或非PV GABA能細胞)而在靶細胞類型(諸如PV神經元)中引起選擇性基因表現之調節元件的清單。

在一些情況下，可將細胞類型選擇性調節元件與其他調節元件(諸如高表現啟動子或增加mRNA穩定性之序列)組合。在一些情況下，將一或多個細胞類型選擇性調節元件與人類、非人類或非哺乳動物序列以下組合，該序列例如hSyn1啟動子、CBA啟動子、CMV啟動子、EF1 α 啟動子、polyA信號(例如SV40 polyA信號)，或轉錄後調節元件(諸如土拔鼠肝炎病毒轉錄後調節元件(WPRE))。

在一些情況下，經組合調節元件可來自不同物種。經組合調節元件可來自一物種內之不同基因組區。在一些情況下，調節元件來源於遠端基因組序列，例如將未正常或天然地彼此結合或與所關注之細胞類型結合的序列組合。在一些情況下，用於製備經組合調節元件之個別調節元件可來自不同人類染色體。

在一個態樣中，本發明之調節元件包含SEQ ID NO: 1-32中之任一者之功能片段、或其組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。當相比於不具有調節元件之類似表現盒或載體時，此類功能片段可增加表現盒或載體中之轉基因之表現。此類功能片段可用作增強子，以相比於不具有功能片段之類似載體或盒，當片段可操作地連接於轉基因時增加細胞類型選擇性表現。片段之長度較佳地為大於30、40、50或60 bp。

在一些情況下，本發明之PV細胞選擇性調節元件或任何調節元件包含以下：(i) SEQ ID NO: 1-32中之任一者，(ii)與SEQ ID NO: 1-32中之任一者具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列，(iii) (i)或(ii)之任何序列之功能片段，或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何序列之組合。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。在一些情況下，SEQ ID NO: 1-29中之兩個或更多個、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列，用作調節元件，以相比於非PV CNS細胞選擇性地增加PV細胞中之轉基因表現，或相比於非靶細胞類型選擇性地增加任何靶細胞類型中之轉基因表現。在一些情況下，功能片段為相比於一或多種非靶細胞類型而在靶細胞類型中引起選擇性表現的一者。

在一些情況下，調節元件之兩個或更多個複本可用於增強靶細胞中之選擇性表現，例如以下之兩個或更多個複本：SEQ ID NO: 1-29中之任一者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。

在其他情況下，SEQ ID NO: 1-32中之一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列，可操作地連接於另一調節元件(諸如啟動子或增強子)，以進一步增加靶細胞中之選擇性表現。在一些情況下，吾人可藉由添加如本文中所揭示之一或多個調節元件以相比於非靶細胞改良或增加靶細胞中之基因療法的表現來增強任何基因療法。在一些情況下，靶細胞為表現小白蛋白之PV神經元或GABA能細胞。

在一些態樣中，本文所揭示之一或多個調節元件(例如SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)展示相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶細胞類型而針對靶細胞類型的細胞類型選擇性。在一些情況下，調節元件相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶次型、或所有其他已知細胞次型，而在靶細胞次型中驅動選擇性表現或較佳表現。舉例而言，GABA能細胞包含不同次型，包括PV細胞。在一些情況下，靶細胞類型為PV細胞。在一些情況下，一或多個調節元件相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶細胞類型而針對PV細胞具有選擇性。在一些情況下，一或多個調節元件相比於所有其他已知CNS細胞類型而針對PV細胞具有選擇性。

在一些情況下，可將SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列與以下組合：SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少

95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用1-50個核苷酸之連接子連接此類經組合調節元件。在一些情況下，不連接此類經組合調節元件。

在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件，當可操作地連接於任何轉基因(例如報導基因轉基因或治療性轉基因)時，在至少一種靶細胞類型中驅動統計學上顯著高於當可操作地連接於同一轉基因時由以下或由不具有調節元件之相同構築體驅動之表現的含量下的選擇性表現或較佳表現：CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、或非選擇性調節元件(例如SEQ ID NO: 34、或其片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)。在一些情況下，統計學上顯著較高意謂，調節元件在靶細胞類型中驅動，在當可操作地連接於同一轉基因時由CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)或非選擇性調節元件或由不具有調節元件之相同構築體驅動的表現量的以下倍數含量下的選擇性表現：至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100倍。在一些情況下，使用如本文中所描述之共定位分析來分析此類細胞類型選擇性表現。在一些情況下，靶細胞類型為小白蛋白細胞。在一些情況下，使用抗PV抗體來進行此類共定位分析。在一些情況下，使用如本文中所揭示之PV-Cre小鼠來進行此類共定位分析。在一些情況下，非選擇性調節元件為SEQ ID NO: 34、或其片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之

序列。

表現盒

術語「表現盒」及「核酸盒」可互換地用以指聚核苷酸分子或核酸序列。在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件。在一些情況下，表現盒包含一或多個調節元件。在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之一或多個細胞類型選擇性調節元件。在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之一或多個PV細胞選擇性調節元件。在一些情況下，表現盒進一步包含啟動子。在一些情況下，表現盒包含SEQ ID NO: 1-32之一或多個序列及/或其任何組合。在一些情況下，表現盒包含(i) SEQ ID NO: 1-32中之一或多者，(ii)與SEQ ID NO: 1-32中之任一者具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之核酸序列，(iii) (i)或(ii)之任何序列之功能片段，或(iv) (i)、(ii)及/或(iii)之任何序列之組合。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。在一些情況下，調節元件在表現盒中位於轉基因之上游。在一些情況下，調節元件在表現盒中位於轉基因之下游。在一些情況下，表現盒進一步包含啟動子，例如hSyn1啟動子、CBA啟動子、CMV啟動子、EF1 α 啟動子、polyA信號(例如SV40 polyA信號)；或轉錄後調節元件，諸如土拔鼠肝炎病毒轉錄後調節元件(WPRE)。

在一些態樣中，本文中所描述之一或多個調節元件可操作地連接於表現盒中之轉基因。在一些情況下，基因療法包含表現盒，該表現盒包含可操作地連接於本發明之一或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個或五個或更多個調節元件的轉基因，該等調節元件在靶組織或細

胞類型(諸如PV神經元)中引起轉基因之選擇性表現。在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之可操作地連接於轉基因之一或多個PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件，該轉基因例如報導基因、eGFP、SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白、或其變體或片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。

在一些情況下，表現盒適用於經由基因療法來遞送。在一些情況下，表現盒為線性或環形構築體。在一些情況下，表現盒為質體、載體、病毒載體或rAAV之一部分。

在一些情況下，向有需要之個體之CNS直接或經由注射及/或輸注全身性地投與基因療法。在一些情況下，此類個體已診斷患有與單套缺失或基因突變相關之疾病或病狀，諸如以下基因中之任一者之單套缺失或突變：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3或STXBP1。在一些情況下，個體處於以下疾病之風險下或患有以下疾病：德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇。在一些情況下，使用病毒或病毒載體(諸如rAAV)來遞送此類基因療法。在一些情況下，使用具有針對CNS細胞之趨向性及/或跨越血腦屏障能力的AAV血清型，諸如AAV9或其變體。

在一些情況下，可操作地連接於表現盒中之轉基因之一或多個調節元件(例如SEQ ID NO: 1-32中之一或多者、或其片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)，相比於非PV CNS細胞，或相比於對照元件(諸如CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA))或非選擇性調節元件

(例如SEQ ID NO: 34、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)，而在PV細胞中引起選擇性基因表現。在一些情況下，調節元件使得至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之表現轉基因之所有細胞為PV神經元。在一些情況下，調節元件在PV神經元中造成之選擇性基因表現比CNS中天然分佈之PV神經元所預期之表現高約1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、7.5倍、8倍、9倍或10倍。在一些情況下，調節元件驅動PV細胞中之選擇性表現，其中表現轉基因之PV細胞的百分比係在比CNS中之PV細胞之預期分佈高以下倍數的百分比下：至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍；或係在比當轉基因可操作地連接於CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、或具有SEQ ID NO: 34之序列或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列的非選擇性調節元件時PV細胞中之表現高以下百分比下的百分比：至少1-5%、5%-10%、10-15%、15-20%、20-25%、25-30%、30-35%、35-40%、40-45%、45-50%、50-55%、55-60%、65-70%、70-75%、75-80%、80-85%、85-90%或90-95%，且如在免疫組織化學共定位分析中所量測。在一些情況下，表現盒中之調節元件或在表現盒中使用此類調節元件，在PV細胞、或CNS中之PV細胞或PV神經元中引起選擇性基因表現，其中約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%之表現轉基因之細胞為PV陽性。

在一些情況下，表現盒或基因療法包含如表1中所描述之一或多個、

兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個或十個或更多個調節元件，例如SEQ ID NO: 1-32、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。

在一些情況下，本文所揭示之一或多個PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件可操作地連接於表現盒中之任何轉基因。在一些情況下，表現盒為基因療法。在一些情況下，表現盒為載體或質體(例如病毒載體或rAAV載體)之一部分。在一些情況下，表現盒為AAV1、AAV8、AAV9或AAVDJ之一部分或其變體或雜合體。在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之可操作地連接於轉基因之一或多個PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件，其中轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KAV3.2、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白(例如內源性基因之轉錄調節子)、或其變體或功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，此類調節元件相比於非PV CNS細胞類型增加PV神經元中之轉基因之選擇性表現。在一些情況下，此類調節元件選擇性地增加靶細胞類型(諸如PV神經元)中之轉基因之表現。在一些情況下，靶細胞類型為PV細胞。

本文中針對體細胞之基因療法所涵蓋之技術包括經由病毒載體(例如反轉錄病毒、腺病毒、AAV、輔助病毒依賴性腺病毒系統、雜合腺病毒系統、單純疱疹病毒、痘病毒、慢病毒及埃-巴二氏病毒(Epstein - Barr virus))及非病毒系統的遞送，該等非病毒系統諸如物理系統(裸DNA、DNA轟擊、電穿孔、流體動力學、超音波及磁轉染)及化學系統(陽離子脂質、不同陽離子聚合物及脂質聚合物)。

載體或病毒表現載體之選殖能力為一個表現大型轉基因的特定難題。舉例而言，AAV載體通常具有~4.8 kb之封裝能力，慢病毒通常具有~8 kb之能力，腺病毒通常具有~7.5 kb之能力，且 α 病毒通常具有~7.5 kb之能力。一些病毒可具有較大封裝能力，例如疱疹病毒可具有>30 kb之能力，且牛痘病毒具有~25 kb之能力。基因療法使用AAV之優勢包括低病原性、整合至宿主基因組中之極低頻率及感染分裂及非分裂細胞之能力。

為了解決某些病毒載體之大小限制或為了改良自病毒載體之表現，本發明考慮使用長度比2.5 kb、2 kb、1.5 kb、1 kb、900 bp、800 bp、700 bp、600 bp、500 bp、400 bp、300 bp、200 bp、150 bp或110 bp短但至少10 bp、50 bp或100 bp的調節元件。在一些情況下，經組合調節元件之大小為約2500 bp、2000 bp、1500 bp、1400 bp、1300 bp、1200 bp、1100 bp或1000 bp。在一些情況下，各經組合調節元件之總長度為約100 bp、200 bp、300 bp、400 bp、500 bp、600 bp、700 bp、800 bp、900 bp、1000 bp、1100 bp、1200 bp、1300 bp、1400 bp、1500 bp、1600 bp、1700 bp、1800 bp、1900 bp、2000 bp、2100 bp、2200 bp、2300 bp、2400 bp或2500 bp。在一些情況下，經組合RE之大小之總長度為約200 bp-3000 bp、200 bp-2500 bp、200 bp-2100 bp、500 bp-2500 bp、1000 bp-2500 bp、1500 bp-2500 bp、1500 bp-2000 bp或2000 bp-2500bp。

在一些情況下，本發明之調節元件較佳地為(i)在所關注之細胞類型(諸如PV細胞)中選擇性地驅動表現的調節元件；(ii)包括人類來源的序列；及(iii)小於2.5 kb、2 kb、1.5 kb或1 kb。

本文中亦涵蓋表現盒，其可為環形或線性核酸分子。在一些情況

下，以載體(例如表現載體)方式將表現盒遞送至細胞(例如複數種不同細胞或細胞類型，包括靶細胞或細胞類型及/或非靶細胞類型)。載體可為整合或非整合載體，其係指載體將表現盒及/或轉基因整合至細胞基因組中之能力。整合載體或非整合載體可用於遞送含有可操作地連接於調節元件之轉基因之表現盒。載體之實例包括(但不限於)：(a)非病毒載體，諸如核酸載體，包括線性寡核苷酸及環形質體；人造染色體，諸如人造人類染色體(HAC)；人造酵母菌染色體(YAC)；及人造細菌染色體(BAC或PAC)；游離型載體；轉座子(例如PiggyBac)；以及(b)病毒載體，諸如反轉錄病毒載體、慢病毒載體、腺病毒載體及AAV載體。病毒具有針對遞送核酸之若干優勢，包括針對某些靶細胞或組織之高感染性及/或趨向性。在一些情況下，使用病毒來遞送包含如本文中所描述之可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件的核酸分子或表現盒。

病毒基因療法載體或基因遞送載體之較佳特徵包括以下能力：可再現且穩定繁殖且純化至高效價的能力；介導定向遞送(例如將轉基因特異性地遞送至所關注之組織或器官而在其他地方無廣泛的載體擴散或脫靶遞送)的能力；以及介導基因遞送及/或轉基因表現而不誘導有害副作用或脫靶效果的能力。為了避免潛在有害副作用，可藉由將轉基因置於細胞類型選擇性調節元件的控制下來達成定向表現或組織/細胞類型選擇性表現，該細胞類型選擇性調節元件例如SEQ ID NO: 1-32中之一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列、增強子、啟動子、穩定性元件、UTR或其組合。舉例而言，含有病毒粒子之病毒載體可設計成感染許多不同細胞類型但轉基因之表現在所關注之細胞類型(例如PV神經元)中增強及/或最佳

化，且轉基因之表現在其他非靶細胞類型(例如非PV CNS細胞)中降低及/或降至最低。可使用針對一或多個細胞類型具有選擇性之不同轉錄因子或調節元件來控制、工程改造或操縱不同細胞類型中之轉基因的差異表現。在一些情況下，一或多個調節元件(諸如啟動子或增強子或其組合)可操作地連接於轉基因，驅動轉基因之組織細胞細胞選擇性表現。在一些情況下，在基因療法或以細胞類型選擇性方式驅動基因表現(亦即賦予靶細胞、細胞類型或組織中之選擇性基因表現)且/或在一或多種(例如至少一種、兩種、三種或四種)脫靶細胞或細胞類型中不驅動基因表現的載體中，使用一或多個調節元件。在一些情況下，可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件增強靶細胞、細胞類型或組織中之轉基因的選擇性表現，而該一或多個調節元件抑止脫靶細胞、細胞類型或組織中的轉基因表現，或賦予一或多種脫靶細胞、細胞類型或組織中的顯著較低、很小、或統計學上較低的基因表現。

已出於基因遞送之目的對AAV、非致命性小病毒之若干血清型進行工程改造，已知其中一些具有針對某些組織或細胞類型的趨向性。用於各種基因療法應用之病毒可進行工程改造成複製缺陷型或成在個體或宿主中具有低毒性及低病原性。可藉由刪除來自病毒基因組之所有或一些編碼區，及保留為起作用所必要的完整彼等序列(例如反向末端重複序列)，諸如將載體基因組封裝至病毒衣殼中或將載體核酸(例如DNA)整合至宿主染色體中，來獲得此類基於病毒之載體。可將包含例如轉基因之表現盒選殖至病毒主鏈(諸如經修飾或經工程改造缺乏病毒基因的病毒主鏈)中，且結合其他載體(例如封裝載體)使用，此例如當共轉染時可產生重組病毒載體粒子。在一些情況下，可跨越血腦屏障或感染CNS之細胞之AAV血清型為

較佳的。在一些情況下，AAV9或其變體用於遞送本發明之表現盒，該表現盒包含可操作地連接於轉基因之一或多個PV選擇性調節元件。

本發明使用例如如本文中所描述之基因療法(例如rAAV)遞送表現盒的一個優點為，此類療法可提供隨著時間推移更針對性及持久的治療效果。另外，病毒基因療法可經工程改造以具有相對於非靶細胞類型或組織而針對所關注之細胞類型或組織具有趨向性。舉例而言，病毒基因療法可經工程改造以感染及將有效負載或治療性藥劑(例如轉錄調節子或轉基因)遞送至CNS內之一或多個區、組織或細胞類型(例如PV細胞)，同時對於脫靶組織或細胞類型(例如非CNS組織或細胞類型、非PV CNS細胞)具有最小效果。在一些情況下，病毒基因療法可經工程改造以遞送轉基因跨越血腦屏障及/或靶向CNS內之特異性區或組織(例如海馬區)或CNS內之細胞類型(例如PV細胞)。

在一些情況下，用於將一或多個調節元件及轉基因活體內或活體外遞送至細胞、細胞類型或組織中的AAV載體或AAV病毒粒子(viral particle/virion)較佳地為複製缺陷型。在一些情況下，AAV病毒經工程改造或經基因修飾以使得其僅可在輔助因子存在下進行複製且產生病毒粒子。

在一些情況下，表現盒經設計以藉由AAV或重組AAV (rAAV)遞送。在一些情況下，使用慢病毒或慢病毒載體遞送表現盒。在一些情況下，較佳地使用慢病毒或慢病毒載體遞送較大轉基因(亦即超過AAV之選殖能力之基因)。

用於本文中所描述之組合物及方法中之AAV可具有任何血清型(例如AAV1、AAV2、AAV5、AAV8、AAV9及AAVDJ)，包括雜合或嵌合AAV

血清型。在一些情況下，AAV用於遞送及/或表現可操作地連接於一或多個調節元件之轉基因，該一或多個調節元件相比於非PV CNS細胞而針對PV神經元具有選擇性。在一些情況下，使用針對CNS細胞具有高趨向性且/或跨越血腦屏障的AAV。在一些情況下，AAV1、AAV8、AAV9及/或AAVDJ用於遞送本文中所描述之表現盒。

在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之可操作地連接於轉基因之一或多個PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件，已知該轉基因在活體內(諸如在與基因單套缺失相關的疾病或病狀中)不充分表現。在一些情況下，轉基因為電壓閘控離子通道(例如鈉離子通道或鉀離子通道)、神經傳遞素調節劑或其次單元或功能片段。在一些態樣中，轉基因為DNA結合蛋白、離子通道、神經傳遞素調節劑或離子通道或神經傳遞素調節劑之次單元。在一些情況下，轉基因為包含一或多個鋅指之DNA結合蛋白。在一些情況下，DNA結合蛋白包含Cas9 (一種Cas家族蛋白質)、核酸酶不活化的Cas9 (或dCas9) (一種dCas家族蛋白質)或轉錄活化子樣效應子(TALE)之域。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)。在一些情況下，轉基因包含基因編輯蛋白，例如Cas蛋白Cas9。

在一些態樣中，轉基因為電壓閘控離子通道或其次單元，諸如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2或KV3.3或其功能片段或變體。在一些情況下，轉基因為鈉離子通道之 α 次單元。

在一些情況下，轉基因為鈉離子通道之 β 次單元。在一些態樣中，神經傳遞素調節劑為STXBP1或其功能片段或變體。

在一些態樣中，呈病毒載體(諸如AAV)形式遞送表現盒。在一些態樣中，AAV為AAV1、AAV8、AAV9、AAV-DJ、scAAV1、scAAV8或scAAV9。在一些態樣中，向有需要之個體(例如人類患者、哺乳動物、轉基因動物或動物模型)投與包含本發明表現盒之基因療法。在一些情況下，有需要之個體具有阿茲海默氏症、德拉韋症候群、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇之症狀，已診斷患有該等疾病，或處於發展該等疾病的風險下。在一些情況下，有需要之個體具有以下中之任何一或多者之不充足的基因表現或突變：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3及STXBP1。

在一些情況下，基因療法(諸如rAAV9)用於遞送包含本文所揭示之可操作地連接轉基因之一或多個PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件的表現盒，其中轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白、或其功能片段、或與SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白或其功能片段中之任一者具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的序列。在一些情況下，轉基因包含與如下表2所提供之SEQ ID NO: 37-43或其功能片段中之任一者具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。

在一些情況下，轉基因為SEQ ID NO: 36-43中之任一者、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件可操作地連接於表現盒中之SEQ ID NO: 36-43中之任一者、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。

表2：本文所揭示之胺基酸序列之清單。

SEQ ID NO.	基因	胺基酸序列
36	eGFP	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKL TLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTLYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKS AMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDF KEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIED GSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRD HMVLL
37	SCN1B	MGTLLALVVGAAALVSSAWGGCVEVDSDEAVYGMTFKILCISC KRRSETTAETFTTEWTFRQKGTEEFVKILRYENEVLQLEEDERFE GRVWNGSRGTKDLQDLSIFITNVTYNHSGDYECHVYRLLFFD NYEHNTSVVKKIHLEVVVDKANRDMASIVSEIMMYVLIVLTIW LVAEMVYCYKKIAAATEAAAQENASEYLAITSESKENCTGVQV AE
38	SCN2B	MHRDAWLPRPAFSLTGLSLFFSLVPPGRSMEVTVPATLNVLNGS DARLPCTFNSCYTVNHKQFSLNWTYQECNNCSEEMFLQFRMKI INLKLERFQDRVEFSGNPSKYDVSVMRLNVQPEDEGIYNCYIMN PPDRHRGHGKIHLLQVLMEEPPERDSTVAVIVGASVGGFLAVVIL VLMVVKCVRRKKEQKLSTDDLKTEEEGKTDGEGNPDDGAK
39	SCN1A	MEQTVLVPPGPDSFNFFFTRESLAAIERRIAEKAKNPDPKKDD DENGPKPNSDLEAGKNLPFIYGDIPPEMVSEPLEDLPYYINKKT FIVLNKGKAIFFRSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHSLFSMLIMC TILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKIIARGFCLE DFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVLRALK TISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVDMILTVFCLSVFALIGLQLFMG NLRNKCIIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEFDWK SYIQDSRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRNP NYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKTYMI FFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEAEQKEAEFQQ MIEQLKKQQEAAQQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLS SKSAKERRNRRKKRKQKEQSGGEEKDEDEFQKSESEDSIRRK FRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFSFRGR AKDVGSENDFADDEHSTFEDNESRRDSLFPVRRHGERNSNLS QTSRSSRMLAVFPANGKMHSTVDCNGVVSLSVGGPSVPTSPVGQ LLPEVIIDKPATDDNGTTTETEMRKRRSSSFHVSMDFLEDPSQRQ

		RAMSIASILTNTVEELEEESRQKCPPCWYKFSNIFLIWDCSPYWLK VKHVNLVVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTDHFNNV LTVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVTSL VELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVG ALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRW HMNDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQAMCLTVFMM VMVIGNLVVLNLFALLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVD RMHKG VAYVKRKIYEFIQQSFIRKQKILDEIKPLDDLNNKKDSC MSNHTAEIGKDL DYLKDVNGTTS GIGTGSSVEKYIIDESDYMSFI NNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTEDFSSES DLEESKEKLNESSSSS EGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVE EGRGKQWWNLRRTCFRIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIY IDQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAW CWLD FLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLRPLRALS FEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFY HCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKNVFDN VGFGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEESLYM YLYFVIFIIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQK KYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFQGMVFDVTRQVFDISIM ILICLNMVTMMVETDDQSEYVTILSRINLVFIVLFTGECVLKLIS LRHYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRL ARIGRILRLIKGAKGIRTL LFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIF GMSNFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLL APILNSKPPDCDPNKVNPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLV VVNMYIAVILENFSVATEESAEP LSEDDFEMFYEVWEKFDPDAT QFMEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLP MVSGDRIHC LDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVSYQPITTT LKRKQEEVSAVIIQRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIKGGANL LIKEDMIIDRINENSITEKTDLT MSTAACPPSYDRVTKPIVEKHEQ EGKDEKAKGK
40	STXBP 1	MAPIGLKAVVGEKIMHDVIKKVKKKGEWKVLVVDQLSMRMLS SCCKMTDIMTEGITIVEDINKRREPLPSLEAVYLITPSEKSVHSLIS DFKDPPTAKYRAAHVFFTDSCPDALFNELVKSRAAKVIKTLTEI NIAFLPYESQVYSLDSADSFQSFYSPHKAQMKNPILERLAEQIAT LCATLKEYPAVR YRGEYKDNALLAQLIQDKLDAYKADDPTMGE GPDKARSQLLILDRGFDPPSSPVLHELTFQAMS YDLLPIENDVYK YETSGIGEARVKEVLLDEDDDLWIALRHKHIAEVSQEVTRSLKD FSSSKRMNTGEKTTMRDLSQMLKKMPQYQKELSKYSTHLHLA EDCMKH YQGTVDKLCRVEQDLAMGTDAEGEKIKDPMRAIVPI LLDANVSTYDKIRIILLYIFLKN GITEENLNKLIQHAQIPPEDSEIIT NMAHLGVPIVTDSTLRRRSKPERKERISEQTYQLSRWTPIIKDIM EDTIEDKLDTKHYPISTRSSASFSTTAVSARYGHW HKNKAPGE YRSGPRLIIFILGGVSLNEMRCAYEVTQANGKWEVLIGSTHILTP TKFLMDLRHPDFRESSRVSFEDQAPTME
41	Kv3.1	MGQGDESERIVINVGGTRHQTYRSTLRTLPGTRLAWLAEPDAH SHFDYDPRADEFFFDRHPGVFAHILNYYRTGKLHCPADVCGPLY EEELAFWGIDETDVEPCCWMTYRQHRDAEEALDSFGGAPL DNS ADDADADGPGDSGDGEDELEMTKRLALSDSPDGRPGGFWR RW QPRIWALFEDPYSSRYARYVAFASLFFILVSITTFCLETHERFNPIV NKTEIENVRNGTQVRYYREAETEAF LTYIEGVCVVWFTFEFLMR VIFCPNKVEFIKNSLNIIDFVAILPFYLEVGLSGLSSKAAKDVLGF

		LRVVRFVRILRIFKLTRHFVGLRVLGHTLRASTNEFLLLIIFLALG VLIFATMIYYAERIGAQPNDPSASEHTHFKNIPIGFWWAVVTMTT LGYGDMYPQTSWGMVLGALCALAGVLTAMPVVPVIVNNFGMY YSLAMAKQKLPKKKKKHIPRPPQLGSPNYCKSVVNSPHHSTQS DTCPLAQEEILEINRAGRKPLRGMSI
42	Kv3.2	MGKIESNERVILNVGGTRHETYRSTLKTLPGTRLALLASSEPPQ DCLTAAGDKLQPLPPPLSPPPRPPPLSPVPSGCFEGGAGNCSSHG GNGGNGGSDHPGGGREFFFDHRHPGVFAYVLNYYRTGKLHCPA DVCGPLFEEELAFWGI DETDVEPCCWMTYRQHRDAEEALDIFE TPDLIGGDPGDDDEDLAAKRLGIEDAAGLGGPDGKSGRWRKLQP RMWALFEDPYSSRAARFIASFILVSITTFCLTHEAFNIVKN KTEPVINGTSPVLQYEIETDPALTYVEGVCVWVWFTFEFLVRIVFS PNKLEFIKNLLNIIDFVAILPFYLEVGLSGLSSKA AKDVLGFLRVV RFVRILRIFKLTRHFVGLRVLGHTLRASTNEFLLLIIFLALGVLIFA TMIYYAERVGAQPNDPSASEHTQFKNIPIGFWWAVVTMTTLGY GDMYPQTSWGMVLGALCALAGVLTAMPVVPVIVNNFGMY YSL AMAKQKLPRKRKKHIPAPLASSPTFCKTELNMACNSTQSDTCL GKENRLLLEHNRSVLSGDDSTGSEPPLSPPERLPIRRSTRDKNRR GETCFLTTGDYTCASDGGIRKASTLEPMESTAQTGKDTRPEAH WNCAHLLNFGCPTGSSFPTL
43	Kv3.3	MLSSVCVSSFRGRQGASKQQPAPPQPPESSPPPPPLPPQQQQAQ PGPAASPAGPPAPRGPGRRAEPCPLPAAAMGRHGGGGGGDSG KIVINVGGVRHETYRSTLRTLPGTRLAGLTEPEAAARFDYDPA DEFFFDHRHPGVFAYVLNYYRTGKLHCPADVCGPLFEEELGFWGI DETDVEACCWMTYRQHRDAEEALDSFEAPDPAGAANAANA GAHDGGLDDEAGAGGGGLDGAGGELKRLCFQDAGGGAGGPP GGAGGAGGTWRRWQPRVWALFEDPYSSRAARYVAFASLFFIL ISITTFCLTHEGFIHISNKTVTQASPIGAPPENITNVEVETEPFLT YVEGVCVWVWFTFEFLMRITFCPDKVEFLKSSLNIIDCVAILPFYL EVGLSGLSSKA AKDVLGFLRVVRFVRILRIFKLTRHFVGLRVLG HTLRASTNEFLLLIIFLALGVLIFATMIYYAERIGADPDDILGSNH TYFKNIPIGFWWAVVTMTTLGYGDMYPKTWSWGMVLGALCALA GVLTIAMPVVPVIVNNFGMY YSLAMAKQKLPKKKKNKHIPRPPQ GSPNYCKPDPPPPPPPHPHHSGSGISPPPPITPPSMGVTVAGAYPA GPHTHPGLLRGGAGGLGIMGLPPLPAPGEPCLAQEEVIEINRAD PRPNGDPAAAALAHEDCPAIDQPAMSPEDKSPITPGSRGRYSRD RACFLTDYAPSPDGSIRKATGAPPLPPQDWRKPGPPSFLPDLNA NAAAWISP

在一些情況下，一或多個PV細胞選擇性調節元件包含SEQ ID NO: 1-32之序列、其功能片段或組合、或包含與其具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的序列。在一些情況下，藉由BLAST來量測序列一致性。在一些情況下，此類基因療法用於治療癲癇、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低、德拉

韋症候群及/或阿茲海默氏症。在一些情況下，此類基因療法用於治療與德拉韋症候群及/或阿茲海默氏症相關的癲癇症及/或癲癇。在一些情況下，使用本文中所描述之基因療法之治療使得癲癇頻率及/或持續時間降低。在一些情況下，使用本文中所描述之基因療法之治療使得活體內功能性鈉離子通道、功能性鉀離子通道或功能性神經傳遞素調節之形成增加。

在一些情況下，AAV血清型1、8及/或9或其雜合體可與本文中所描述之表現盒一起使用，以靶向PV細胞中之選擇性表現。在一些情況下，經設計用於藉由AAV遞送之表現盒包含5' ITR、一或多個細胞類型選擇性調節元件、視情況存在之增強子、視情況存在之最小啟動子、轉基因、視情況一或多個內含子、視情況存在之polyA信號及3' ITR。在一些情況下，表現盒可含有5' ITR、兩個細胞類型選擇性RE、基本啟動子、轉基因、一或多個轉錄後RNA調節元件及3' ITR。

在圖7中說明例示性AAV表現盒。在一些情況下，表現盒含有5' AAV ITR、增強子(例如PV細胞選擇性增強子或一或多個組合調節元件)、啟動子(例如一或多個PV細胞選擇性啟動子或調節元件)、轉基因(例如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1或DNA結合蛋白)、轉錄後調節元件及3' AAV ITR。啟動子可為PV細胞選擇性的或組成性啟動子。在一些情況下，轉基因為報導基因，例如eGFP、RFP或螢光標記之編碼序列。在其他情況下轉基因為調節基因表現之DNA結合蛋白。

在一些情況下，轉基因為治療性轉基因，例如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3、STXBP1之編碼序列、或DNA結合蛋白、或功能片段或與其具有至少80%、至少85%、至少

90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。轉錄後調節元件可為影響自mRNA之蛋白質表現或RNA之穩定性的任何序列，例如內含子、內部核糖體進入位點(IRES)或土拔鼠肝炎病毒轉錄後調節元件。在一些情況下，轉錄後調節元件為兩個或更多個轉錄後調節元件之組合。

表現盒可經設計以藉由最佳化治療性反轉錄病毒載體(例如慢病毒載體)遞送。反轉錄病毒載體可為慢病毒載體，其包含：左側(5') LTR；輔助病毒、至少一個細胞類型選擇性調節元件、視情況慢病毒反向反應元件(RRE)之封裝及/或細胞核輸入的序列；視情況啟動子或其有效部分；可操作地連接於一或多個調節元件的轉基因；視情況絕緣子；以及右側(3')反轉錄病毒LTR。

在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之一或多個細胞類型選擇性調節元件。在一些情況下，表現盒包含經組合之兩個或更多個調節元件。在一些實例中表現盒包含未組合之兩個或更多個調節元件，例如轉基因上游之啟動子與位於轉基因下游之增強子或穩定性元件。

在一些情況下，表現盒含有在所關注之細胞類型中具有選擇性活性之推定細胞類型選擇性調節元件，例如推定PV細胞選擇性調節元件。可將含有推定調節元件之表現盒封裝在病毒載體中，且轉染至動物模型中，以評定推定細胞類型選擇性調節元件的活性。在一些情況下，可藉由以下來在活體外或離體評定推定細胞類型選擇性調節元件：將含有推定細胞類型選擇性調節元件之載體遞送至包括靶細胞或細胞類型的複數種細胞或細胞類型中，且接著將推定調節元件之細胞類型選擇性活性與對照調節元件(諸如組成性啟動子或調節元件或先前已知的調節元件)進行比較。

在一些情況下，選擇性表現用於在所關注之細胞類型(或所關注之組

織類型)(諸如CNS中之PV神經元)中選擇性地表現治療部分或轉基因。在一些情況下，包含可操作地連接於轉基因之細胞類型選擇性調節元件之載體，使得相比於一或多種(例如至少兩種、三種、四種或五種)其他細胞、細胞類型、組織或組織類型而在所關注之細胞類型中增加轉基因之選擇性表現，或使得相比於一或多種細胞或細胞類型(例如至少一種、兩種、三種、四種或五種非靶細胞類型)而在所關注之細胞類型中較佳表現轉基因。

任何已知技術可用於將調節元件及轉基因或包含調節元件與轉基因之組合物遞送至所關注之細胞(或靶細胞或細胞類型)，以賦予或誘導以細胞類型選擇性方式活體外、活體內或離體表現轉基因。

含有本發明細胞類型選擇性調節元件之表現盒進一步包含一或多個轉基因。轉基因可為蛋白質編碼基因。在一些情況下，表現盒含有轉基因。轉基因可置換不存在或缺陷的基因，或補償細胞內蛋白質之缺陷型表現。轉基因可涉及細胞信號傳導路徑。在一些情況下，轉基因可編碼野生型蛋白質、其功能片段、具有增強的治療特性(例如增強的活性)之變體或突變蛋白質。在一些情況下，轉基因可編碼DNA結合蛋白，其包含一或多個鋅指或dCas9之域、離子通道(諸如鉀離子通道或鈉離子通道、或其次單元)、神經傳遞素因子或神經傳遞素調節劑。在一些情況下，轉基因可編碼離子通道次單元、其變體或突變株。在一些情況下，轉基因包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄

活化子或抑制子域)。在一些情況下，轉基因包含基因編輯蛋白，例如Cas蛋白Cas9。

本文所揭示之調節元件可位於表現載體或盒內之任何位置。舉例而言，調節元件可位於增強子的上游、增強子的下游但啟動子的上游、轉基因之5' UTR內、轉基因中之內含子內、轉基因之3' UTR內或轉基因的下游。在一些情況下，一或多個調節元件位於可操作地連接轉基因之上游或下游。

在一些實例中，本發明之調節元件在靶細胞類型(例如PV細胞)中，造成可操作地連接的轉基因之選擇性表現含量為至少0.5、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5或3 IU/ml，如藉由ELISA所量測。在一些情況下，可在小鼠中評估調節元件提高轉基因表現之能力，其中量測整個小鼠中之轉基因表現的總量及/或具有轉基因表現之細胞類型或組織類型的總數。

當評估表現盒或載體之活性時，活性或表現之表示法可為每單位劑量之活性或表現量，或隨投與或遞送至細胞、小鼠或個體之表現盒或載體的劑量校正。在一些情況下，轉基因之表現或活性係隨用於允許在具有或不具有調節元件之不同表現載體或盒之間進行比較的質體或DNA (例如微克/公斤/小鼠)或病毒粒子(例如校正為基因組複本/公斤/小鼠或個體的量)的量校正。舉例而言，當評定小鼠中之調節元件之活性時，可將PV細胞中分析之選擇性表現或活性標準化為約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大於10或720微克表現載體、盒或質體/小鼠的劑量。在一些情況下，可將表現量或活性標準化為 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 或 10^{15} gc/kg含有如本文中所揭示之表現載體或盒

之病毒粒子/小鼠。

在一些態樣中，表現盒包含本文所揭示之可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件(例如SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)，該一或多個調節元件相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶細胞類型而在靶細胞類型中引起轉基因的細胞類型選擇性表現或較佳表現。在一些情況下，表現盒包含可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件，以相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶次型、或所有其他已知細胞次型而在靶細胞次型中引起細胞類型選擇性表現或較佳表現。在一些情況下，轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3及STXBP1中之任一者、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，轉基因為調節內源性基因(例如內源性SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.2、KV3.3或STXBP1)之DNA結合蛋白。在一些情況下，轉基因為SEQ ID NO: 36-43中之任一者、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。在一些情況下，轉基因為轉錄調節子。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)。在一些

情況下，轉基因為基因編輯蛋白，諸如Cas家族蛋白質Cas9、鋅指核酸酶或轉錄活化子樣效應核酸酶。在一些情況下，轉基因為報導基因或螢光標記。在一些情況下，本文所揭示之表現盒係在病毒載體中。在一些情況下，本文所揭示之表現盒係封裝在rAAV（諸如rAAV9或rAAVDJ）中。在一些情況下，將本文所揭示之表現盒呈基因療法形式遞送至細胞中。在一些情況下，將本文所揭示之基因療法遞送至個體（較佳地人類或哺乳動物）中。在一些情況下，本文所揭示之表現盒用於治療神經病狀或疾病，諸如癲癇症、神經退化性疾病、tau蛋白病、神經元興奮度過低、德拉韋症候群或阿茲海默氏症。

在一些情況下，表現盒（例如基因療法、病毒載體、載體或質體）包含可操作地連接於轉基因之SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。在一些情況下，使用1-50個核苷酸之連接子連接此類經組合調節元件。在一些情況下，不連接此類經組合調節元件。在一些情況下，兩個或更多個調節元件位於啟動子之上游及/或下游。在一些情況下，兩個或更多個調節元件位於轉基因之上游及/或下游。

在一些情況下，表現盒包含本文所揭示之一或多個調節元件，當可操作地連接於任何轉基因（例如報導基因轉基因或治療性轉基因）時，該一或多個調節元件在統計學上顯著地高於當可操作地連接於同一轉基因時由CAG、EF1 α 、組成性啟動子或非選擇性調節元件或由不具有調節元件的相同構築體驅動之表現的含量下，在至少一種靶細胞類型中驅動選擇性表現或較佳表現。在一些情況下，統計學上顯著地較高意謂，調節元件在靶細胞類型中驅動，在當在靶細胞類型中可操作地連接於同一轉基因時由

CAG、EF1 α 、組成性啟動子或非選擇性調節元件或由不具有調節元件之相同構築體之表現量的以下倍數含量下選擇性表現：至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100倍。在一些情況下，使用如本文中所描述之共定位分析來分析此類細胞類型選擇性表現。

在其他態樣中，包含可操作地連接於本文所揭示之任何轉基因之本文所揭示之一或多個調節元件的表現盒，相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種或多於五種非靶細胞類型或非靶次型，而在靶細胞類型中引起轉基因的選擇性表現或較佳表現。

在一些情況下，靶細胞類型為PV細胞。在一些情況下，非靶細胞次型為本文所揭示之至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種非PV GABA能次型。在一些情況下，包含本文所揭示之調節元件之表現盒相比於所有非PV GABA能細胞或所有非PV CNS細胞而針對PV細胞具有選擇性。在一些情況下，根據本文所揭示之共定位分析來量測細胞類型選擇性。在一些情況下，使用在靶細胞類型中表現Cre之小鼠來量測細胞類型選擇性。

小白蛋白(PV)神經元

GABA能神經元產生 γ 氨基丁酸(GABA)，其為CNS中之主要抑制性神經傳遞素。在整個神經系統中，GABA對於降低神經興奮性為重要的。GABA藉由結合特異性跨膜受體且使得不利地改變膜極化之離子通道打開而作用於抑制性突觸處。此一般造成細胞超極化，且增加觸發動作電位所

需的信號。**GABA**能神經元之缺陷可造成興奮性與抑制性信號傳導之間的不平衡，且已牽涉許多神經疾病，包括德拉韋症候群、癲癇症、神經退化、**tau**蛋白病及阿茲海默氏症。所牽涉之其他神經病狀或疾病包括精神病症(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症(**GEFS+**)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；及/或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉**PV**神經元。

小白蛋白為鈣結合蛋白，其在軀體感覺皮層中之約40%總**GABA**能中間神經元中表現。在**CNS**內，**PV**細胞一般被認為為**GABA**能細胞。各種研究亦已確認**GABA**能細胞包括不同細胞次型，包括**PV**、**SOM**、**CR**、**CCK**、**NPY**及**VIP**表現細胞。

PV神經元尤其與各種神經疾病或病狀相關，諸如德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、**tau**蛋白病及/或癲癇。在一些情況下，**PV**神經元相關的神經病狀或疾病為精神病症(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症(**GEFS+**)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉**PV**神經元。在各個態樣中，靶細胞為**CNS**中之**PV**細胞或表現**PV**之**GABA**能細胞。

在各個態樣中，PV表現中間神經元亦稱為籃狀細胞(basket cell)，其可進一步藉由細胞身體之大小(例如大籃狀細胞、小籃狀細胞及巢籃狀細胞)及樹突狀與軸索突起來細分。生理學上，表現PV之籃狀細胞通常為快速脈衝(FS)型，特徵為具有極小適應的高頻列動作電位(AP)。廣泛認可的是，PV籃狀神經元支配興奮性錐體神經元之軀體及近端樹突。可在若干皮層網路(包括丘腦皮層、椎板及區域間電路)中找到經由FS PV表現籃狀神經元介導的前饋抑制。FS PV籃狀神經元強烈抑制鄰近興奮性錐體神經元。已展示，共用共同興奮性輸入端之PV籃狀神經元及錐體神經元傾向於相互連接(反饋抑制)。此等連接可用以調節精確時間窗口，其中興奮性神經元可產生回應於興奮性驅動之尖峰。另外，藉由高頻刺激減少丘腦皮層及皮質內至FS PV籃狀神經元上之興奮性輸入，該高頻刺激介導活性依賴性前饋抑制。PV表現籃狀細胞亦支配包括其他籃狀細胞之其他中間神經元，且經由空隙接合彼此電連接。已提出，此特徵可有助於產生及維持皮層網路同步及振盪。

在一些情況下，本文所揭示之一或多個調節元件相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種或至少五種非PV表現神經元而在PV神經元中引起增加的基因表現選擇性。在一些情況下，非PV細胞包括所有非PV GABA能細胞。在一些情況下，非PV GABA能神經元包括(但不限於)鈣網膜蛋白(CR)、生長抑素(SOM)、膽囊收縮素(CCK)、CR + SOM、CR +神經肽Y (NPY)、CR +血管腸多肽(VIP)、SOM + NPY、SOM + VIP、VIP +膽鹼乙醯基轉移酶(ChAT)、CCK + NPY、CR + SOM + NPY及CR + SOM + VIP表現細胞。

在一些情況下，可使用CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、

CMV、UBC、PGK及CBA)或以非細胞類型選擇性方式驅動基因表現之非選擇性調節元件中之任一者，與本文所揭示之PV選擇性調節元件或任何細胞類型選擇性調節元件進行比較。在一些情況下，在高於可操作地連接於CAG或EF1 α 對照之基因之表現之含量下在PV細胞中引起選擇性表現的調節元件指示對於PV細胞具有選擇性。在一些情況下，本文所揭示之調節元件展示在PV細胞中，比可操作地連接於CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)或非選擇性調節元件(例如SEQ ID NO: 34、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)之轉基因之PV表現量高以下百分比的選擇性基因表現：至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%，且如在共定位分析中所量測。在一些情況下，本文所揭示之調節元件展示在PV細胞中，在CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)或非選擇性調節元件(例如SEQ ID NO: 34、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)下之表現量的以下倍數的選擇性基因表現：至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍，且如在本文中所描述之共定位分析中所量測。

在較佳情況下，本文中所描述之一或多個調節元件相比於至少一種其他CNS細胞類型(例如至少兩種、至少三種、至少四種、至少五種非PV細胞，或兩種或更多種、三種或更多種或四種或更多種非PV細胞，及/或

非PV GABA能神經元)而在GABA能細胞(諸如表現小白蛋白之GABA能細胞)中選擇性地驅動轉基因之表現。

在一些情況下，靶細胞類型為表現小白蛋白之GABA能神經元，或PV細胞。

在大腦中之細胞亞群內選擇性表現轉基因之一種方式為使用包含轉基因的病毒載體，該轉基因可操作地連接於細胞類型選擇性調節元件或在大腦中之細胞亞群(例如PV細胞)中具有選擇性的調節元件(或具有選擇活性)。可選擇病毒載體以針對特定細胞類型具有高感染性而無選擇性，而調節元件賦予選擇性。舉例而言，細胞類型選擇性調節元件可驅動PV神經元且非其他神經元中之轉基因之表現。

在一些情況下，本發明涉及使用在PV神經元中選擇性驅動表現之調節元件(亦即PV細胞選擇性調節元件)。

GABA能細胞為產生 γ 胺基丁酸之抑制性神經元。可藉由麩胺酸去羧酶2 (GAD2)之表現來鑑別GABA能細胞。GABA能細胞之其他標記包括GAD1、NKX2.1、DLX1、DLX5、SST、PV及VIP。

在一些情況下，非PV CNS細胞為興奮性神經元、多巴胺激導性神經元、星形膠質細胞、微神經膠質細胞、運動神經元或血管細胞。在一些情況下，非GABA能神經元為不表現GAD2、GAD1、NKX2.1、DLX1、DLX5、SST及VIP中之一或多者之細胞。在一些情況下，非PV神經元為不表現小白蛋白之GABA能神經元。在一些情況下，其他CNS細胞係指從不表現PV、GAD2、GAD1、NKX2.1、DLX1、DLX5、SST及VIP中之任一者之CNS細胞類型。

在一些情況下，本文所揭示之調節元件相對於至少一種、兩種、三

種、四種、五種或多於五種非PV CNS細胞類型而針對PV表現細胞具有選擇性。在一些情況下，非PV細胞類型包括非PV GABA能細胞。在一些情況下，所關注之細胞類型為PV細胞。在一些情況下，針對PV細胞具有選擇性之RE被稱為PV細胞選擇性調節元件。

在一些情況下，本文所揭示之PV細胞選擇性調節元件包括SEQ ID NO: 1-32之序列或其任何組合。

在一些情況下，相比於在調節元件無之情況下之表現，本文所揭示之一或多個PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件用於增加PV表現細胞中之轉基因之表現至少2、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100或更多倍。在一些情況下，相比於在無調節元件之情況下之表現，表現盒中之RE增加基因表現至少1.5%、2%、5%、10%、15%、20%或50%，或多於1.5%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些情況下，組合物及使用其之方法包含表現盒，該表現盒含有一或多個調節元件，相比於在無調節元件之情況下之含量，或相比於非選擇性調節元件(例如CAG、EF1 α 、組成性啟動子、或SEQ ID NO: 34或其功能片段或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)，該一或多個調節元件引起轉基因表現增加10-500%，例如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KCNC1 (亦稱為KV3.1)、KCNC3 (亦稱為KV3.3)、STXBP1、DNA結合蛋白或其變體或功能片段或其蛋白質之表現。在一些情況下，相比於在無表現盒或調節元件之情況下之含量，基因表現及/或SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KCNC1、KCNC3及STXBP1中之

任一者之蛋白質含量之增加為1.5-5%、5%-10%、10-15%、15-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%、90-100%、100-150%、150-200%、250-300%、300-350%、350-400%、400-450%、450-500%，或1.5-20%、20%-50%、50%-100%、100-200%、200-300%、300-400%或400-500%。在一些情況下，此類基因或蛋白質表現相比於包含以下之表現盒在PV細胞中為選擇性的：對照(例如CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、或非選擇性調節元件或非細胞類型選擇性調節元件(例如SEQ ID NO: 34、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列)。

在一些情況下，可藉由以下來計算PV細胞中之表現之選擇性：表現PV及eGFP兩者(可操作地連接於一或多個調節元件之轉基因)之細胞數目除以表現eGFP之總細胞數目，且乘以100，轉化為百分比。如本文中所描述之PV細胞選擇性調節元件可針對PV細胞中之表現具有高選擇性。舉例而言，本文所揭示之PV細胞選擇性調節元件或一或多個調節元件可呈現約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或大於約99%的針對PV神經元之選擇性。

在一些情況下，本文所揭示之PV細胞選擇性調節元件或任何調節元件賦予在統計學上高於對照調節元件(例如EF1 α 或先前已知調節元件)之含量下之PV神經元中表現轉基因的選擇性。在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件與對照調節元件之間的統計學差異為至少2倍、5倍、10倍、20倍，或多於2倍差異，或多於5倍、10倍、或20倍差異，如藉由本文所描

述之方法中之任一者(諸如共定位分析)所測定。

本發明包括針對PV細胞具有選擇性之調節元件。此等PV細胞選擇性RE或任何細胞類型選擇性RE較佳地為短的，較佳地小於約1100鹼基對、1000 bp、900 bp、800 bp、700 bp、600 bp、500 bp、400 bp、300 bp、200 bp或小於約110 bp。PV細胞選擇性RE或任何細胞類型選擇性RE可在1050 bp與100 bp之間、在100 bp與500 bp之間或在500 bp與1050 bp之間。藉由SEQ ID NO 1-32或其功能片段或組合提供PV細胞選擇性調節元件之一些實例。本發明涵蓋之其他PV細胞選擇性調節元件包括與本文中所描述之此等序列中之任一者、或本文中所描述之序列中之一者之部分或片段具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。

在一些情況下，本文所揭示之PV細胞選擇性調節元件或任何調節元件與本文中所描述之序列或本文中所描述之序列之片段具有至少約70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或多於99%一致性。在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件與本文中所描述之序列或其功能片段之至少約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%具有至少約80%一致性。

在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件包含與SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列至少80%一致性。在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件與SEQ ID NO: 1-22之序列之50%或更多具有90%一致性。在一些情況下，PV選擇性調節元件為SEQ ID NO: 1-32中之任一者之功能片段或其組合。在一些情況下，功能片段

能夠在PV細胞中選擇性地表現轉基因，其中PV細胞中之表現之選擇性為至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或大於95%。

在一些情況下，將本發明之兩個或更多個PV細胞選擇性調節元件或本文所揭示之任何兩個或更多個調節元件組合，形成組合調節元件。在一些情況下，將本文所揭示之兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個、或十個或更多個PV細胞選擇性調節元件、或複數個調節元件組合。舉例而言，SEQ ID NO: 31為SEQ ID NO 1與23-29之組合。作為另一實例，SEQ ID NO: 32為SEQ ID NO: 8與SEQ ID NO: 23-29之組合。在一些情況下，可將兩個或更多個PV選擇性調節元件之片段組合，形成組合調節元件。舉例而言，可將50%之SEQ ID NO: 1與30%之SEQ ID NO: 8及90%之SEQ ID NO: 30組合，形成組合調節元件。

在一些情況下，本發明之一或多個PV細胞選擇性調節元件或本文所揭示之任何一或多個調節元件相比於一或多個其他CNS細胞類型而在PV神經元中選擇性地表現可操作地連接之轉基因。可藉由以下來量化此選擇性表現：計數表現可偵測含量之經連接轉基因之PV神經元數目作為表現該轉基因之總細胞數目(包括表現該轉基因之非PV神經元之數目)的百分比。換言之，可藉由量測及/或比較表現可操作地連接於調節元件之轉基因的PV神經元(或靶細胞)之數目相對於表現該轉基因之非靶細胞類型數目(或表現該轉基因之總細胞數目)，來測定PV調節元件在特定細胞類型或靶細胞中之選擇性。

在一些情況下，PV細胞選擇性調節元件可呈現約50%、55%、

60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或大於約99%之針對PV神經元、CNS中之PV神經元或亦表現PV之GABA能神經元的選擇性。在一些情況下，本發明之一或多個調節元件可呈現相比於CAG或EF1 α 或非細胞類型選擇性元件，或相比於非PV CNS細胞，或相比於至少一種、至少兩種、至少三種、至少四種、或至少五種其他CNS中之非PV GABA能神經元子類型，約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或大於約99%的針對PV神經元的選擇性。

在一些情況下，PV選擇性調節元件賦予在統計學上高於對照調節元件之含量下之PV神經元中之表現轉基因的選擇性，該對照調節元件例如CAG、EF1 α 、組成性啟動子(例如SV40、CMV、UBC、PGK及CBA)、非選擇性調節元件或先前已知的調節元件。在一些情況下，PV細胞選擇性RE與對照元件之間的統計學差異為至少2倍、5倍、10倍、20倍，或多於2倍差異，或多於5倍、10倍或20倍差異，如藉由本文所描述之方法中之任一者所測定。在一些情況下，使用如本文中所描述之共定位分析來量測PV中之選擇性。

在一些態樣中，相比於其他CNS細胞類型，本文中所描述之細胞類型選擇性調節元件適用於選擇性地調節CNS細胞類型中之轉基因之表現。舉例而言，相比於其他CNS細胞(包括其他神經元類型)，本文中所描述之細胞類型選擇性調節元件可適用於選擇性地調節PV細胞中之轉基因之表現。對於基因療法而言，可能需要靶細胞類型中之轉基因之選擇性表現及/或使非靶細胞類型中之轉基因之表現降至最低。非預期細胞類型(例如非

靶細胞類型)中之轉基因之表現可對個體產生不良影響。非預期細胞類型中之轉基因之表現可抵消預期細胞類型中之轉基因之治療效果。舉例而言，若在麩胺酸激導性神經元中表現，則預期用於在PV細胞中表現之轉基因可對於個體具有不利效果。可在表現盒中使用本文中所描述之細胞類型選擇性調節元件以確保適當表現轉基因及/或降低基因療法之脫靶效果。

可在基因表現盒中使用本文中之細胞類型選擇性調節元件，其中該等細胞類型選擇性調節元件可操作地連接於一或多個轉基因。此類基因表現盒用於將轉基因遞送至細胞中以用於表現。表現盒可含有如本文中所描述之細胞類型選擇性調節元件、細胞類型選擇性調節元件之組合或可操作地連接於轉基因之如本文中所描述之細胞類型選擇性調節元件的片段。

較佳地，本文中之表現盒包括可操作地連接於轉基因之一或多個細胞類型選擇性調節元件，從而該兩者在其內源性環境下在活體內不一起起作用。舉例而言，針對鈉離子通道 β 次單元(諸如SCN1B)之轉基因可操作地連接於不在相同環境下在活體內起作用或不可偵測地內源性驅動SCN1B之表現的一或多個調節元件。類似地，核酸盒可包括可操作地連接於調節元件之神經傳遞素調節劑(諸如STXBP1)，該調節元件在相同內源性環境下在活體內不起作用，或不在同一開放閱讀框中，或不在相同人類染色體上，或不可偵測地在活體內驅動STXBP1之表現。在一些情況下，細胞類型選擇性調節元件連接於轉基因，其中細胞類型選擇性調節元件不在活體內調節對應於轉基因之內源性基因。

在一些態樣中，本文所揭示之細胞類型選擇性調節元件來源於自人類染色體基因座分離的序列，該人類染色體基因座不同於對應於轉基因之

天然基因之基因座。因此，在一些情況下，表現盒包含具有來源於染色體的序列的細胞類型選擇性調節元件，該染色體不同於對應於相同盒上之轉基因之染色體。在其他情況下，本發明之調節元件及在表現盒中可操作地連接之轉基因來源於位於人類基因組中相隔大於20 kb或遠端基因組位置處的序列。當在表現盒上使用兩個或更多個人類來源之調節元件時，該兩個或更多個調節元件可具有人類基因組中位於相隔大於5 kb、相隔大於10 kb、相隔大於15 kb或相隔大於20 kb之序列，或其中該兩個或更多個調節元件天然地在基因組中不彼此相互作用。

在一些情況下，包含PV選擇性調節元件之表現盒可排除來源於hSyn1或GAD2啟動子序列之已知序列。在一些情況下，PV選擇性調節元件不包含GAD2、GAD1、SYN1、NKX2.1、DLX1、DLX5、SST及VIP啟動子中之任一者之完全啟動子序列。在一些情況下，PV選擇性調節元件不包含來源於啟動子或GAD2、GAD1、SYN1、NKX2.1、DLX1、DLX5、SST及VIP中之一或多者之序列的大於500個連續鹼基對。在一些情況下，PV選擇性調節元件不包含在以下中之任一者之轉錄起始位點之1 kb、2 kb、3 kb、4 kb、5 kb、6 kb、7 kb、8 kb、9kb或10 kb內的序列：GAD2、SYN1、NKX2.1、DLX1、DLX5、SST及VIP。

在一些情況下，轉基因適用於治療與所關注之特定細胞類型相關之疾病。在一些情況下，所關注之細胞類型為神經元、抑制性神經元、GABA能神經元或PV神經元。在一些情況下，轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3及STXBP1中之任一或多者。在一些情況下，轉基因為調節基因之表現之DNA結合蛋白(例如調節內源性基因之表現之轉錄活化子或轉錄抑制子)。在一些情況

下，轉基因為基因編輯蛋白，諸如鋅指核酸酶、轉錄活化子樣效應核酸酶、Cas家族蛋白質。在一些情況下，轉基因為報導基因或可偵測標記，諸如eGFP、tdTomato或RFP。在一些情況下，轉基因為Cas蛋白，諸如Cas9。

可將適用於治療與PV神經元細胞相關之病狀之轉基因併入於如本文中所述之載體、核酸盒或方法中。本文中所使用之轉基因一般不含有內含子，或不含有超過一個內含子。轉基因可獲自cDNA序列而不是獲自基因組序列。在一些情況下，轉基因可含有一些或所有其內源性內含子。在一些實例中，此類轉基因編碼DNA結合域或離子通道。本發明表現盒中之可進行編碼之DNA結合域之實例包括鋅指、Cas9 (Cas家族蛋白)、dCas9 (dCas家族蛋白)或轉錄活化子樣效應子(TALE)。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas (dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)。在一些情況下，轉基因包含基因編輯蛋白，例如Cas蛋白Cas9。在一些情況下，轉基因為離子通道或膜蛋白之次單元或組分、或與本文所揭示之神經病狀或疾病相關之基因。可用於本發明表現盒之離子通道轉基因之實例包括電壓閘控及配位體閘控離子通道。電壓閘控離子通道包括鈉通道、鈣通道、鉀通道及質子通道。在一些情況下，轉基因編碼電壓閘控鈉通道之次單元。電壓閘控鈉通道次單元之實例包括SCN1B (NM_001037.4)、SCN1A (NM_001165963.1)及SCN2B (NM_004588.4)。

在一些情況下，轉基因編碼電壓閘控鉀通道之次單元。電壓閘控鉀通道次單元之實例包括 KCNC1 (NM_001112741.1) 及 KCNC3 (NM_004977.2)。在一些情況下，轉基因為以下中之任何一或多者：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1、其變體及功能片段。在一些情況下，轉基因為與以下中之任一者具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5 %序列一致性之序列：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1、其變體或功能片段。在一些情況下，使用BLAST來量測此類序列一致性。

在一些情況下，本文所揭示之表現盒包含可操作地連接於轉基因之本發明之一或多個PV選擇性調節元件或一或多個調節元件，該轉基因與編碼SEQ ID NO: 37-43中之任一者之序列或其功能片段或變體、或對應於SEQ ID NO: 37-43之GenBank序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5 %序列一致性。在一些情況下，本文所揭示之表現盒包含具有根據以下之序列的轉基因：(i)SEQ ID NO: 37-43之序列，或(ii)其功能片段，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5 %序列一致性的序列。

在一些實例中，轉基因為神經傳遞素調節劑、或其變體或功能片段。神經傳遞素調節劑可涉及調節CNS中之神經傳遞素之產生或釋放。舉

例而言，神經傳遞素調節劑可輔助突觸融合釋放神經傳遞素。神經傳遞素調節劑之實例為STXBP1 (NM_001032221.3)或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列。轉基因亦可為神經傳遞素調節劑之次單元。

在一些情況下，本發明表現盒可含有AAV2 5' ITR、PV選擇性增強子、PV選擇性啟動子、或一或多個PV選擇性啟動子與增強子之組合、SCN1B之cDNA、WPRE、hGH polyA信號、PV選擇性調節元件及AAV2 3'ITR。在一個實例中，表現盒包含AmpR啟動子、及AmpR編碼序列、細菌複製起點、AAV2 ITR、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 23-29、轉基因(編碼序列、WPRE、人類生長激素polyA信號、AAV2 ITR及f1起點。

作為另一實例，本發明表現盒可含有AAV2 5' ITR、增強子、啟動子、內源性SCN1A基因之轉錄活化子、WPRE、hGH polyA信號、調節元件及AAV2 3'ITR。在一些情況下，表現盒包含AAV2 5' ITR、啟動子、內含子元件、轉錄調節劑、合成的polyA及AAV2 3' ITR。在一些情況下，本發明表現盒可含有AAV2 5' ITR、PV選擇性增強子、PV選擇性啟動子、編碼SCN1A或SCN1B之轉錄活化子之序列、WPRE、hGH polyA信號、PV選擇性調節元件或本文所揭示之調節元件中之任一者及AAV2 3'ITR。

包含本發明之一或多個調節元件表現盒可用於治療醫學病狀。在一些情況下，含有本發明之調節元件之表現盒用於治療神經病狀或神經退化性病狀。神經病狀可由已知基因事件引起，或可具有未知病因。

神經病狀可為與PV神經元相關之疾病。神經病狀可為與抑制性神經元(諸如PV神經元)相關之疾病。可藉由在活體內將攜載轉基因及一或多個

PV細胞選擇性調節元件或如本文中所描述之調節元件中之任一者的表現盒遞送至細胞，來治療與PV神經元相關的疾病或病狀。在一些態樣中，包含可操作地連接於一或多個PV細胞選擇性調節元件或本文所揭示之調節元件中之任一者之轉基因的表現盒可用於治療德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化性病變、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇。在一些情況下，本發明之表現盒用於治療精神病症(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如德拉韋症候群、慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症(GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；及/或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉PV神經元。

大部分德拉韋症候群病例係與SCN1A及/或SCN2A基因之突變相關。SCN1A之突變或異常亦已與癲癇病症、癲癇症、自閉症、家族性3型偏癱性偏頭痛(FHM3)、伴隨發熱性癲癇增強的遺傳性癲癇症(GEFS+)及某些抗癲癇藥劑之效果相關。舉例而言，SCN1A之ICS5N+5G>A突變與抗癲癇藥物苯妥英(phenytoin)及卡馬西平(carbamazepine)之最大安全量(劑量)相關。

在一些阿茲海默氏症患者中，涉及可影響神經元之興奮性之許多肽及蛋白酶的澱粉狀蛋白 β (A β)之產生，引起癲癇及PV神經元中之Nav1.1鈉通道下調。

與功能異常PV神經元相關之疾病，諸如歸因於SCN1A或Nav1.1之功能缺失突變的彼等疾病包括：德拉韋症候群、大田原症候群(Ohtahara

syndrome)、癲癇症、早期嬰兒癲癇性腦病6 (EIEE6)、家族性發熱性癲癇3A (FEB3A)、伴隨一般化強直性-痙攣性癲癇之難治性兒童癲癇症 (ICEGTC)、偏頭痛、家族性偏癱3 (FHM3)、潘尼歐托普拉症候群 (Panayiotopoulos syndrome)、家族性心房纖維性顫動13 (ATFB13)、1型伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症(1型gefs+)、布魯加達症候群 (Brugada syndrome)、非特異性心臟傳導缺陷、伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症、良性家族性嬰兒癲癇、早期嬰兒癲癇性腦病11 (EIEE11)、良性家族性嬰兒癲癇症、神經退化、tau蛋白病及阿茲海默氏症。在一些情況下，神經病狀為德拉韋症候群。德拉韋症候群係與SCN1A及/或SCN2A基因之突變相關。在一些情況下，在基因療法或表現盒中使用本發明之一或多個調節元件，以治療與PV神經元相關之神經病狀或疾病，該神經病狀或疾病例如精神病(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如德拉韋症候群、慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強的一般化癲癇症(GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，本發明之一或多個調節元件(例如PV神經元選擇性調節元件)用於治療德拉韋症候群及/或阿茲海默氏症(例如以表現盒、載體或基因療法形式)。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉PV神經元。

本發明之方法及組合物可用於治療已診斷患有疾病(例如神經或神經退化性疾病)之個體。個體可為患有癲癇症形式之患者。在一些情況下，個體為患有德拉韋症候群之患者。個體可為患有神經退化性疾病之患者，

例如，患有阿茲海默氏症之患者。在一些情況下，癲癇症、腦病及/或癲癇與SCN8A之基因突變相關。在一些情況下，SCN8A之基因突變可引起癲癇症候群，例如德拉韋症候群。在一些情況下，STXBP1之基因突變與伴隨癲癇之腦病(特徵為反覆性癲癇)相關。

在一些情況下，用本文中所描述之一或多個組合物治療之個體為診斷患有離子通道或神經傳遞素調節劑(例如突觸蛋白結合蛋白)之突變或基因畸變的個體。此類突變之實例包括SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KCNC1、KCNC3及/或STXBP1之突變或其組合。可向個體遞送含有如本文中所描述之細胞類型選擇性調節元件之表現盒，以治療或預防具有與特定細胞類型相關之症狀的疾病。舉例而言，向具有與PV神經元相關之症狀、或處於發展該等症狀之風險下之個體遞送包含可操作地連接於一或多個PV細胞選擇性調節元件的轉基因的表現盒。

在一些情況下，可向患有德拉韋症候群或處於發展德拉韋症候群風險下之個體投與治療。與德拉韋症候群相關之症狀包括癲癇、記憶缺陷、發育遲緩、較差肌肉張力及/或認知問題。利用本發明表現盒之治療可引起一或多個症狀之改良，諸如癲癇之數目、持續時間及/或強度減小。向處於發展德拉韋症候群風險下之個體投與如本文中所描述之基因療法，可預防發展一或多個症狀，或減緩一或多個症狀之進展。

在另一實例中，可向患有阿茲海默氏症之個體投與治療。與阿茲海默氏症相關之症狀包括短期記憶缺失、認知困難、癲癇，及語言、執行功能、感知(認知障礙症)及動作執行(精神性運動不能)困難。利用本發明表現盒之治療可引起一或多個阿茲海默氏症症狀之改良，諸如減少記憶缺失之進展、或預防一或多個症狀。在一些情況下，治療可引起高 γ 能大腦活

性之校正。治療可引起癲癇頻率及/或癲癇嚴重程度降低、或高 γ 能活性降低10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%。在一些情況下，治療可引起認知功能之改良。可改良學習及/或記憶10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或超過100%。

本發明之方法及組合物可用於治療處於發展疾病風險下之個體。個體可為已知易患疾病，例如神經疾病或與癲癇症、癲癇及/或腦病相關之疾病。個體可易患歸因於基因事件或歸因於已知風險因子之疾病。舉例而言，個體可攜載與德拉韋症候群相關之SCN1A之突變。在一些情況下，個體可易患歸因於個體之年齡之疾病，諸如阿茲海默氏症。

治療可引起症狀之減少或中止。舉例而言，治療可改良學習、記憶、認知功能及/或運動功能；降低癲癇之頻率及/或持續時間；及/或降低溫度敏感性(或增加針對觸發癲癇之溫度臨限值)。

在一些情況下，本文所揭示之基因療法或表現盒之靶細胞類型為PV細胞。在一些情況下，非靶細胞次型為本文所揭示之至少一個、至少兩個、至少三個或至少四個非PV GABA能次型。在一些情況下，包含本文所揭示之調節元件之表現盒相比於所有非PV CNS細胞而針對PV細胞具有選擇性。在一些情況下，根據本文所揭示之共定位分析來量測細胞類型選擇性。在一些情況下，使用在靶細胞類型中表現Cre之小鼠來量測細胞類型選擇性。

在一些情況下，治療並不引起針對個體的不良反應。利用含有PV選擇性調節元件之基因療法之治療可在個體中產生比利用含有連接於非選擇性調節元件之同一轉基因之類似基因療法之治療更少、或更低嚴重程度的不良反應。

在各個態樣中，本文所揭示之任何表現盒可適用於或用於基因療法(例如rAAV或rAAV9基因療法)中，以治療以下中之任何一或多者：德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇。在一些情況下，基因療法包含可操作地連接於轉基因之SEQ ID NO: 1-32之任何一或多者、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個或十個或更多個，或其功能片段或組合，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。在一些情況下，基因療法包含本發明之表現盒。在一些情況下，基因療法包含本文所揭示之一或多個調節元件，該一或多個調節元件可操作地連接於任何轉基因(例如報導基因轉基因或治療性轉基因)，使得調節元件在至少一個靶細胞類型中驅動在統計學上顯著地高於當可操作地連接於相同轉基因時由CAG或EF1 α 或非選擇性調節元件或不具有調節元件之相同構築體驅動之表現的含量下的選擇性表現或較佳表現。在一些情況下，統計學上顯著地較高意謂調節元件在靶細胞類型中驅動，在當可操作地連接於相同轉基因時在靶細胞類型中由CAG、EF1 α 、組成性啟動子或非選擇性調節元件或由不具有調節元件之相同構築體之表現量之以下倍數含量下的選擇性表現：至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100倍。在一些情況下，使用如本文中所描述之共定位分析來分析此類細胞類型選擇性表現。在一些情況下，轉基因為以下中之任何一或多者：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、

SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1及其功能片段。在一些情況下，轉基因為調節內源性基因之表現之DNA結合蛋白，諸如轉錄調節子、轉錄活化子或轉錄抑制子。在一些情況下，轉基因為包含DNA結合蛋白或DNA裂解蛋白(例如核酸酶、限制酶、重組酶等)之DNA結合域之DNA結合蛋白，其中DNA裂解域或核酸酶域已經失活，例如經核酸酶失活的Cas(dCas)、失活的轉錄活化子樣效應核酸酶或經核酸酶失活的鋅指蛋白。在一些情況下，DNA結合域連接於轉錄調節域(例如轉錄活化子或抑制子域)。在一些情況下，轉基因為基因編輯蛋白，諸如鋅指核酸酶或轉錄活化子樣效應核酸酶。在一些情況下，轉基因為報導基因或可偵測標記，諸如eGFP、tdTomato或RFP。在一些情況下，轉基因為Cas蛋白，諸如Cas9。

在一些情況下，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於治療神經病狀或疾病。在一些情況下，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於治療神經病狀或疾病，其中表現盒包含可操作地連接於轉基因之SEQ ID NO: 1-32之任何一或多個、兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個、八個或更多個、九個或更多個或十個或更多個，或其功能片段或組合，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。在一些情況下，轉基因為以下中之任何一或多者：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白及其功能片段。在一些情況下，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於治療德拉韋症候群。在一些態樣中，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於治療阿茲海默氏症。在一些情況下，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於

治療與德拉韋症候群及/或阿茲海默氏症相關之癲癇症及/或癲癇症狀。在一些情況下，治療德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇中之任一者包含向有需要之個體之細胞遞送或投與本發明基因療法。在一些情況下，有需要之個體處於德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症及/或癲癇中之任一者之風險下，或患有該等疾病中之任一者。在一些情況下，個體為兒童或未成年人。在一些情況下，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於治療診斷患有德拉韋症候群或處於發展德拉韋症候群風險下之嬰兒、兒童或未成年人。在一些情況下，包含本文所揭示之表現盒之基因療法用於治療包含以下中之任何一或多者之突變或基因缺陷之個體：SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3及STXBP1。

在一些態樣中，本發明提供一種治療德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇中之任一者之方法，其包含向個體之細胞中投與基因療法，其中該基因療法包含本文所揭示之表現盒。在一些情況下，此類表現盒包含可操作地連接於轉基因之SEQ ID NO: 1-32中之任何一或多者、或其功能片段或組合、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性之序列，其中轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1及其功能片段中之任一者。在一些情況下，轉基因為鈉離子通道或鉀離子通道之次單元。在一些情況下，轉基因為突觸蛋白結合蛋白。在一些情況下，轉基因為轉錄調節子，例如轉錄活化子或轉錄抑制子。在一些情況下，轉基因為調節內源性基因(例如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3或STXBP1)之表現

之轉錄調節子。在一些情況下，轉基因為基因編輯蛋白，諸如鋅指核酸酶或轉錄活化子樣效應核酸酶。在一些情況下，轉基因為Cas蛋白，諸如Cas9。

在其他態樣中，本發明提供一種用於藉由添加本文所揭示之一或多個調節元件以改良基因療法之細胞類型選擇性來改良經設計用於治療以下疾病之任何基因療法的方法：德拉韋症候群、阿茲海默氏症、癲癇症、神經退化、tau蛋白病、神經元興奮度過低及/或癲癇。在一些情況下，基因療法為rAAV基因療法。

在一些情況下，相比於未治療對照或相比於治療前之含量，利用本文所揭示之表現盒之治療降低癲癇(例如與德拉韋症候群相關之癲癇)持續時間及/或頻率至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

在一些情況下，相比於未治療對照或相比於治療前之含量，利用本文所揭示之表現盒之治療降低高 γ 能活性(例與阿茲海默氏症相關之如高 γ 能活性)至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

在一個態樣中，本發明提供一種本發明之核酸盒，其包含可操作地

連接於轉基因之一或多個調節元件，該一或多個調節元件相比於一或多個非靶細胞類型而在靶細胞類型中引起選擇性表現，例如相比於一或多個非PV CNS細胞類型而在CNS中之PV神經元中選擇性表現。在一些情況下，調節元件中之每一者包含(i) SEQ ID NO: 1-32之序列，(ii)其功能片段或組合，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，可使用BLAST量測序列一致性百分比。在一些情況下，調節元件中之至少一者為人類來源的。在一些情況下，調節元件中之至少一者來源於非人類哺乳動物。在一些情況下，調節元件為非天然存在的。在一些情況下，調節元件在PV細胞中引起大於可操作地連接於CAG或EF1 α 或非選擇性調節元件之轉基因之表現的表現選擇性，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3及STXBP1中之任何一或多者、或其功能片段、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性的序列。在一些情況下，轉基因為調節基因(例如內源性基因，諸如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3及STXBP1)之表現之DNA結合蛋白，諸如轉錄調節子、轉錄活化子或轉錄抑制子。在一些情況下，轉基因為基因編輯蛋白，諸如鋅指核酸酶或轉錄活化子樣效應核酸酶。在一些情況下，轉基因為報導基因或可偵測標記，諸如eGFP、tdTomato或RFP。在一些情況下，轉基因為Cas蛋白，諸如Cas9。在一些情況下，調節元件在PV細胞中引起，在相比於CAG或EF1 α 或非選擇性調節元件之含量之以下倍數含量下的選擇性表現：至少0.5倍、至少0.6倍、至少0.7倍、至少0.8倍、至少0.9倍、至少1.1倍、至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至

少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍、至少18倍、至少19倍、至少20倍、至少25倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍。在一些情況下，倍數差異係指由一或多個調節元件產生之eGFP+、PV+細胞的百分比與由非選擇性調節元件產生之彼等細胞的百分比之間的倍數差異。在一些情況下，共定位分析為免疫組織化學分析，如下文實例5所描述。在一些情況下，使用市售抗PV抗體進行共定位分析。在一些情況下，轉基因編碼離子通道次單元、神經傳遞素調節劑、或其變體或功能片段。在一些情況下，離子通道次單元為鈉離子通道之 α 次單元或 β 次單元、或鉀離子通道之次單元。在一些情況下，轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3或DNA結合蛋白；(ii)其功能片段；或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，神經傳遞素調節劑為(i) STXBP1、(ii)其功能片段、或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，調節元件及可操作地連接之轉基因位於不同染色體上。在一些情況下，所組合調節元件之大小小於2.5 kb、小於1.5 kb、小於1 kb或小於500 bp。在一些情況下，非PV細胞包含非PV CNS細胞類型中之任何一或多者，其包括(但不限於)興奮性神經元、多巴胺激導性神經元、星形膠質細胞、微神經膠質細胞或運動神經元。在一些情況下，核酸盒為線性構築體。在一些情況下，核酸盒為載體。在一些情況下，核酸盒為質體。在一些情況下，載體為病毒載體。在一些情況下，病毒載體為腺相關病毒(AAV)載體。在一些情況下，AAV載體為AAV1、AAV8、AAV9、scAAV1、scAAV8或

scAAV9。在一些情況下，病毒載體為慢病毒載體。在一些情況下，調節元件含有來自 GAD2、GAD1、SYN1、NKX2.1、DLX1、DLX5/6、SST、PV及/或VIP之轉錄起始位點之10 kb內之小於600 bp的連續序列。

在本文所揭示之各種實施例中，調節元件小於2050 bp、2000 bp、1900 bp、1800 bp、1700 bp、1600 bp、1500 bp、1400 bp、1300 bp、1200 bp、1100 bp、1000 bp、900 bp、800 bp、700 bp、600 bp、500 bp、400 bp、300 bp、200 bp、100 bp、90 bp、80 bp、70 bp、60 bp、50 bp、40 bp、30 bp、20 bp、10 bp或5 bp。在本文所揭示之各種實施例中，表現盒包含大於習知病毒載體(例如AAV)中之典型轉基因大小的轉基因。在一些態樣中，本文所揭示之任何實施例之表現盒包含至少1 kb、1.5 kb、2 kb、2.5 kb、3 kb、3.5 kb、4 kb、4.5 kb、5 kb、5.5 kb、6 kb、6.5 kb、7 kb、7.5 kb或8 kb之轉基因。在一些態樣中，本文所揭示之任何實施例包含表現盒(例如AAV)，其包含大小大於1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4 kb之轉基因。在一些態樣中，本文所揭示之任何實施例可進一步包含一或多個異源核酸序列或元件。

在一個態樣中，治療有需要個體之神經病症或病狀之方法包含遞送治療有效量之本文中所描述之核酸盒。在另一態樣中，增加PV神經元中之轉基因之選擇性表現的方法包含使細胞與本文中所描述之核酸盒接觸。在一些情況下，本文所揭示之任何實施例之方法用於治療神經病狀或疾病，例如精神病症(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如德

拉韋症候群、慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強之一般化癲癇症 (GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，本文所揭示之任何實施例之方法可用於治療德拉韋症候群。本文所揭示之任何實施例之方法可用於治療阿茲海默氏症。在一些情況下，本發明之方法及/或組合物可用於治療與癲癇及/或癲癇症相關之任何神經病狀或疾病，且/或其中牽涉PV神經元。

在一個態樣中，利用基因療法來治療本文中所描述之神經病狀，較佳地相比於另一組織類型或細胞類型而在一個組織類型或細胞類型(例如PV神經元)中引起較佳表現的基因療法，如經由共定位分析所測定。在一些情況下，基因療法為AAV。

在一個態樣中，將任何轉基因之表現靶向CNS中之PV神經元之方法包含將PV神經元選擇性調節元件中之一或多者可操作地連接於轉基因。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 1-32之一或多個序列，或與SEQ ID NO: 1-32具有至少80%序列一致性之序列，或其功能片段。在一些情況下，調節元件在PV神經元中引起，在相比於可操作地連接於轉基因，CAG或EF1 α 或非選擇性調節元件之以下倍數含量下的選擇性表現：至少2倍、至少5倍、或至少7倍或至少10倍，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，轉基因為SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1、DNA結合蛋白或其功能片段。在一些情況下，調節元件及轉基因係在AAV中。在一些情況下，AAV為AAV9。

在一個態樣中，治療有需要個體之神經病狀或病症之方法包含使細

胞與核酸盒接觸，該核酸盒包含可操作地連接於轉基因之一或多個調節元件，該一或多個調節元件相比於一或多種非PV CNS細胞而在PV神經元中引起選擇性表現。在一些情況下，調節元件包含SEQ ID NO: 1-32中之一或多者，或其功能片段或組合，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%序列一致性序列。在一些情況下，轉基因為電壓閘控離子通道次單元、或其變體或功能片段。在一些情況下，次單元為鈉離子通道之 β 次單元。在一些情況下，次單元為鈉離子通道之 α 次單元。在一些情況下，次單元為鉀離子通道之次單元。在一些情況下，轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、DNA結合蛋白或STXBP1；(ii)其功能片段；或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，神經病狀或病症與以下中之任一者之單套缺失或突變相關：SCN1A、SCN1B、SCN2B、KV3.1及KV3.3。在一些情況下，神經病狀或病症為德拉韋症候群。在一些情況下，神經病狀或病症為阿茲海默氏症。在一些情況下，神經病狀或疾病為精神病(例如精神分裂症、強迫症、成癮、抑鬱、焦慮、精神病)；自閉症譜系障礙(例如X脆折症候群、雷特症候群)；癲癇症(例如慢性創傷性腦病、伴隨發熱性癲癇增強之一般化癲癇症(GEFS+)、癲癇性腦病、顳葉癲癇症、病灶性癲癇症、結節性硬化症)；或神經退化(例如阿茲海默氏症、帕金森氏病)。在一些情況下，神經病狀或疾病為任何癲癇及/或癲癇症相關的病狀或疾病，其中牽涉PV神經元。在一些情況下，核酸盒在PV神經元中引起，在相比於可操作地連接於轉基因之CAG或EF1 α 或非選擇性調節元件以下倍數含量下的選擇性表現：至少2倍、至少5倍、或至少7倍或至少10倍，如藉由共定位分析所量測。在一些情況下，核酸盒

係在AAV中。在一些情況下，AAV為AAV9。

在一個態樣中，治療德拉韋症候群之方法包含使細胞與包含轉基因之AAV接觸，該轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN1B、SCN2B、DNA結合蛋白，(ii)其功能片段，或(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，AAV進一步包含可操作地連接於轉基因之一或多個PV神經元選擇性調節元件或本文所揭示之調節元件中之任一者。在一些情況下，調節元件中之每一者獨立地包含含SEQ ID NO: 1-32中之任一者之序列、或其任何功能片段或組合、或包含與SEQ ID NO: 1-32中之任一者至少80%序列一致性的序列。

在另一態樣中，治療阿茲海默氏症之方法包含使細胞與包含轉基因之AAV接觸，該轉基因為以下中之任一者：(i) SCN1A、SCN2B、KV3.1、KV3.3及STXBP1，(ii)其功能片段，及(iii)與(i)或(ii)具有至少80%序列一致性之序列。在一些情況下，AAV進一步包含可操作地連接於轉基因之一或多個PV神經元選擇性調節元件。在一些情況下，調節元件中之每一者獨立地包含含SEQ ID NO: 1-32中之任一者之序列、或其任何功能片段或組合、或包含與SEQ ID NO: 1-32中之任一者至少80%序列一致性的序列。

實例

提供此等實例僅為了說明之目的且不限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。

實例1

鑑別推定PV選擇性調節元件

為了鑑別及篩選針對PV細胞具有選擇性之推定調節元件，吾人可使

用親和純化，例如使用抗GFP或抗Myc抗體及蛋白G塗佈的磁性珠粒，自R26-CAG-LSL-Sun1-sfGFP-Myc基因敲入小鼠收集PV細胞。可藉由使用抗PV抗體塗佈的珠粒或親和純化基質來增濃PV細胞。接著，自PV細胞分離細胞核。可自細胞核純化細胞核RNA，且轉化成cDNA，且利用Nugen Ovation RNA-Seq系統V2 (Nugen 7102)進行擴增，隨後使用Illumina HISEQ® 2500進行定序。可自細胞核純化基因組DNA，分段，且用於製備methylC-seq文庫，其可使用Illumina HISEQ® 2000來定序。為了產生ATAC-seq文庫，使用Tn5轉座酶(Illumina FC-121-1030)轉置結合至珠粒的細胞核。在PCR擴增9-12個循環之後，使用Illumina HISEQ® 2500來對文庫進行定序。為了產生ChIP-seq文庫，使用微球菌核酸酶將PV細胞之細胞核消化成單核小體，隨後鹽提取染色體及天然ChIP及文庫構築，其可在HISEQ® 2500上進行定序。在定序此等文庫之後，映射序列，以鑑別CG富含區中之低甲基化、組蛋白修飾、轉錄因子結合位點中的圖案與同PV細胞中高度表現之轉錄因子相關的圖案的相關性。來自上文所描述之多個分析及/或文庫之重疊特徵及相關性提供用於鑑別為推定PV選擇性調節元件之候選序列的彙集證據。可進一步使用如下文實例5中所描述之共定位分析，來測試推定PV選擇性調節元件。亦可在B6 PV-Cre小鼠(Jackson Laboratory) (其為在小白蛋白表現中表現Cre重組酶之B6 PV-Cre基因敲入小鼠中)中測試推定PV選擇性調節元件，如下文實例2中所描述。在驗證調節元件之PV選擇性之後，可將調節元件可操作地連接於轉基因，以相比於至少一種、兩種、三種、四種、五種或多於五種非PV細胞而選擇性地對於PV細胞靶向表現。

實例2

小鼠中之針對PV神經元之選擇性

可使用螢光成像來測定針對PV神經元之選擇性。將含有eGFP (其可操作地連接於(i)對照啟動子(EF1a)；或(ii)以上實例1中鑑別之PV選擇性RE；或(iii) PV選擇性RE選擇之SEQ ID NO: 1-32)之AAV9載體與含有CRE依賴性tdTomato之AAV9載體共注射至B6 PV-CRE小鼠(Jackson Labs)中。PV-Cre為在小白蛋白表現神經元(諸如大腦中之中間神經元及背根神經節中之本體感受性傳入感覺神經元)中表現Cre重組酶而不干擾內源性Pvalb表現的基因敲入小鼠。

以0.3 $\mu\text{L}/\text{min}$ 之速率，對小鼠兩側地輸注1.5 μL AAV9載體(5^{12} 至 1^{13} gc/ml)至背側及腹部海馬區中，其中在注射之後有4 min靜置時間。對小鼠進行麻醉注射。使用以下座標將動物置放於立體定位框架(Kopf instruments, USA)中：背側海馬區(距硬腦膜，AP - 2.0 mm，側面 $\pm$ 1.5，DV -1.4 mm)及腹部海馬區(距硬腦膜，AP - 3.1 mm，側面 $\pm$ 2.8，DV - 3.8 mm)。Hamilton注射器(模型號80308；具有對應30 ga鈍尖端針之10 μL 注射器)可與立體定位顯微操縱器一起使用，以指示及鑽孔。鑽孔僅用於穿過骨頭。在鑽孔之後，將輸注插管下降至大腦中至注射所需位置之深度，例如注射體積：1.5 μL ；注射速率：0.3 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。在輸注之前，使針平衡1分鐘。一旦完成遞送，則使針停留4 min，且接著在大致1 min內抽出。一旦完成所有輸注，則用縫合線封閉皮膚切口，且投與手術後鎮痛劑。經處理小鼠經受每日健康檢查以用於其餘部分研究，且每週一次稱重以監測體重。

對於組織採集，經由過劑量異氟醚對小鼠進行安樂死，且灌注4%多聚甲醛(PFA)。提取含有海馬區之一片大腦組織，且將其置放於4°C下之

4% PFA中至少12小時。接著，將大腦組織在4°C下30%蔗糖(於磷酸鹽緩衝鹽水中)脫水，直至組織下沉至管底為止。將大腦組織包埋於TISSUE-TEK® OCT中，以用於在低溫恆溫器中切片。使用標準免疫組織化學步驟利用抗RFP多株兔抗體(Rockland Antibodies and Assay)及抗eGFP多株雞抗體(Aves Labs)，對切片的大腦組織進行eGFP及tdTomato染色。使用螢光顯微鏡成像來觀察細胞。eGFP或綠色螢光對應於所有基因表現。來自tdTomato之紅色螢光對應於PV+細胞。兩個螢光信號之重疊(其可觀測為黃色或白色細胞)表示表現eGFP轉基因之PV+細胞。預期包含PV選擇性調節元件之AAV9載體產生相比於對照啟動子(EF1a)更高數目的呈eGFP+及PV+的細胞。舉例而言，來自利用包含PV選擇性RE (例如SEQ ID NO: 1-32或實例1中鑑別之推定RE)中之任一者之AAV9注射之小鼠的細胞的螢光成像預期展示較高數目的亦為PV+的eGFP+細胞。針對PV細胞之選擇性可量化為亦為PV+之所有eGFP+細胞的百分比。

實例3

德拉韋小鼠模型中之癲癇之減少

經由Jackson Laboratories自德拉韋症候群歐洲聯盟獲得B6(Cg)-*Scn1a*^{tm1.1Dsf}/J小鼠。此等小鼠含有SCN1A之外顯子24之德拉韋症候群相關突變(位置1783處之A突變為V)。小鼠亦含有具有野生型序列之floxed外顯子24。當不操縱時，此小鼠株表現SCN1A之WT對偶基因之兩個複本。然而，在遞送表現Cre重組酶之AAV後，AAV靶向之任何細胞將切換為表現突變對偶基因之一個複本。在表現突變SCN1A次單元後，小鼠在10天內發展自發癲癇。

如實例2，用以下來注射B6(Cg)-*Scn1a*^{tm1.1Dsf}/J及對照C57Bl/6小鼠：

AAV，其在EF1 α 啟動子控制下表現CRE重組酶；及AAV，其包含驅動eGFP (SEQ ID NO: 36)或SCN1B (SEQ ID NO: 37)之表現之PV細胞選擇性調節元件SEQ ID NO: 32。一旦完成所有四個輸注，則緊接著進行遙測植入(F20-EET，Data Sciences International)。自手術後10天，持續監測腦皮層電圖資料14天。分析腦皮層電圖資料，且記錄所有癲癇事件，標註日期、開始時間、停止時間、癲癇持續時間及嚴重程度分值。**圖1**說明治療後14天內12小時窗口中之癲癇頻率。相比於對照動物，用SCN1B處理之小鼠展示傾向於較低癲癇頻率。

此觀測與以下觀點一致：鈉離子通道之 β 單元(例如SCN1B)可有助於鈉離子通道之遷移及組裝，及選擇性地增加PV神經元中之 β 單元之表現可引起增加的Nav1.1通道之遷移及組裝，因此導致用SCN1B基因療法處理的小鼠傾向於較低癲癇頻率及持續時間。

實例4

在小鼠模型中治療阿茲海默氏症

在研究中使用在PSYCHOGENICS®培育之雌性APP/PS1及WT小鼠。APP/PS1小鼠含有人類轉基因，對於兩個轉基因，澱粉狀蛋白 β 前驅蛋白(APP)攜帶瑞典突變(Swedish mutation) (670 G-T及671 A-C)，且早老素1 (PSEN1)含有L166P突變，兩者均在Thy1啟動子的控制下。此等小鼠發展阿茲海默氏症之症狀，包括澱粉狀蛋白斑塊及記憶缺陷。此等小鼠之其他描述可在Radde等人, 2006 (Radde, Rebecca等人「A β 42-driven cerebral amyloidosis in transgenic mice reveals early and robust pathology.」EMBO reports 7.9 (2006): 940-946)中找到。

APP/PS1小鼠用作測定利用在RE的控制下之SCN1B之治療對於阿茲

海默氏症之症狀的效果的模型。用表現eGFP之對照載體或表現SCN1B之治療載體注射APP/PS1小鼠及非轉基因對照，該兩種載體均在SEQ ID NO: 32的控制下；且如實例3中，植入EET傳輸器。在手術後4週，在24小時內評定大腦活性。自動地分析腦皮層電圖資料，且比較不同頻帶之能含量。圖2說明非轉基因對照(WT)、APP/PS1及用SCN1B處理之APP/PS1小鼠中之高 γ 能(50-100 Hz)。增加的高 γ 能活性與阿茲海默氏症患者及癲癇症患者之癲癇相關。APP/PS1小鼠展示比對照小鼠高的高 γ 能活性含量。然而，在經處理小鼠中不存在增加，指示利用載體的有效治療。

實例5

在小鼠中針對小白蛋白神經元之選擇性

使用免疫組織化學法，測試本文所揭示之各種RE之選擇性在PV神經元中的選擇性基因表現。使用C57BL6/J (WT)小鼠株來進行PV免疫組織化學分析。表現盒包含可操作地連接於AAV9構築體中之調節元件(SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 8)或CAG啟動子的報導基因轉基因eGFP。

Pup全身性輸注：產後第1天，使用具有31 G針之300 U胰島素注射器，經由面部靜脈注射對C57BL/6小鼠輸注AA9載體(1×10^{12} 至 3×10^{12})。對於組織採集，在輸注後21天，經由過劑量之戊巴比妥鈉(i.p.)對小鼠進行安樂死，且灌注肝素化(2.5 IU/ml)鹽水，隨後灌注4%甲醛。移除大腦，且隨後在4攝氏度下浸沒固定在4%甲醛中24-48小時。接著，將大腦置放於含有30%蔗糖之PBS中，使其在4攝氏度下下沉(~2-3天)。在下沉後，在TISSUE-TEK® OCT中冷凍個別大腦半球，其中中線朝下。在低溫恆溫器上對冷凍大腦進行矢狀面切片，且將其置放於PBS中自由浮動。使用標準免疫組織化學步驟，利用雞抗GFP (Aves Lab，GFP-1020)及小鼠抗PV

(Sigma, P3088), 對切片進行eGFP及小白蛋白(PV)染色。

成體全身性輸注：經由尾靜脈注射，對4週齡C57BL/6小鼠輸注60 μ L表現eGFP之AAV9載體(4.9^{13} 至 1^{14} gc/ml)。對於組織採集，在輸注後21天，經由過劑量異氟醚對小鼠安樂死，且提取全部大腦，用PBS洗滌且置放於含有冰冷4%甲醛之獨立5 ml管中。在4攝氏度下固定組織隔夜。第二天，將大腦置放於含有30%蔗糖之PBS中，且使其在4攝氏度下下沉。在下沉後，在TISSUE-TEK® OCT中冷凍個別大腦半球，其中中線朝下。在低溫恆溫器上對冷凍大腦進行矢狀面切片，且將其置放於PBS中自由浮動。使用標準免疫組織化學步驟，利用雞抗GFP (Aves Lab, GFP-1020)及小鼠抗PV (Sigma, P3088)，對切片進行EGFP及小白蛋白(PV)染色。

免疫組織化學方案：使用免疫組織化學來分析使用抗PV抗體之eGFP信號與PV信號之共定位，其中信號之重疊展現為上圖影像(合併)中之白色或淺灰色光斑，其中代表性重疊由箭頭指示。eGFP與PV螢光之重疊指示在PV細胞中表現。此類實驗可用於測定PV細胞中之表現之選擇性表現。為了執行免疫組織化學實驗，在室溫下利用阻斷緩衝液(於1× PBS中包含3% BSA, 3% NGS, 0.3% Triton X-100, 0.2%吐溫20)阻斷獲自各小鼠之組織1小時。接著，在4℃下將組織與初級抗體在阻斷緩衝液中一起培育隔夜，用1 mL 1× PBS洗滌三次，各5分鐘間隔。接著，在室溫下將組織與二級抗體在阻斷緩衝液中一起培育1小時，隨後洗滌三次，各次用1mL 1× PBS且各次5分鐘間隔。將組織與DAPI (1:1000)在PBS緩衝液中一起培育5分鐘，且用1 mL 1× PBS洗滌兩次。將組織安裝至切片上，使用螢光顯微鏡成像且分析。使用Vectra 3成像系統(Perkin Elmer)獲取影像，且使用inform-Tissue finder、先進影像分析軟體或手動記分對eGFP與PV染

色之共標記進行定量。在測定共定位之百分比之前，在各圖中對至少80 GFP陽性細胞進行計數。

圖3A-3C說明在全身性AAV9注射之後在幼鼠中進行之免疫組織化學實驗的結果。**圖4A-4C**說明在AAV9注射之後在成年小鼠中進行之類似免疫組織化學實驗的結果。

圖3A說明在全身性AAV9注射之後在幼鼠中進行之免疫組織化學實驗的重疊。**圖3B**說明免疫組織化學實驗之共定位之定量，其中針對PV細胞之選擇性量測為亦為PV+之GFP+細胞相比於在CAG啟動子的控制下之eGFP表現的百分比。

圖4A說明在全身性AAV9注射之後在成年小鼠中進行之免疫組織化學實驗的重疊。**圖4B**說明免疫組織化學實驗之共定位之定量，其中針對PV細胞之選擇性量測為亦為PV+之GFP+細胞相比於在EF1 α 的控制下之eGFP表現的百分比。

據估計，GABA能神經元構成約20%之CNS，而PV細胞構成約40%之GABA能神經元，此意謂PV細胞構成大致8%之CNS中之所有神經元。參見Pelkey, KA等人, 2017；以及Lee, S.等人, 2010。因此，吾人將預測，由非選擇性調節元件(例如CAG、EF1 α 或組成性啟動子)標記之細胞之約8%將為PV陽性，或在此範圍內。因此，PV細胞中之表現高於8%指示增加的PV細胞中之選擇性。值得注意的是，包含調節元件SEQ ID NO: 8之AAV9注射引起約60%之細胞為PV陽性，其比由PV細胞之分佈所預期的高7.5倍。

進行如上文所描述之類似免疫組織化學實驗，以測定相比於具有SEQ ID NO: 34之序列之非選擇性調節元件，其他調節元件SEQ ID NO:

2-7及9-22的選擇性表現，不同之處在於使用AAVDJ病毒載體來將可操作地連接於調節元件之eGFP遞送至C57BL6/J (WT)小鼠中。直接將此類AAVDJ病毒注射至成年小鼠之海馬區中之CNS中。在計算共定位之百分比或選擇性(作為亦為PV陽性之GFP陽性細胞的百分比)之前，在各實驗中計數至少80 GFP陽性細胞。圖5A-5F說明用於測定共定位或選擇性之螢光成像，其量測為亦為PV陽性之eGFP陽性細胞且相比於非選擇性調節元件SEQ ID NO: 34之信號的百分比。針對標記呈陽性之細胞在影像中看起來為白色/灰色細胞。合併影像說明對應eGFP與抗PV影像之間的重疊。針對eGFP及PV兩者呈陽性之細胞在合併影像中看起來為白色/淺灰色細胞。圖6說明共定位分析之定量，其量測為亦為PV+之eGFP+細胞的百分比。

實例6

不同小鼠株之德拉韋症候群之治療

可在各種小鼠株中測試使用本文中所描述之表現盒對於德拉韋症候群及/或其症狀的治療，該等小鼠株諸如如上文所描述之B6(Cg)-*Scn1a*^{tm1.1Dsf/J}、*Scn1a*^{tm1Kea}及*Scn1a*-R1470X小鼠株。此等小鼠株為針對德拉韋症候群所建立的小鼠模型。*Scn1a*^{tm1Kea}及*Scn1a*-R1470X小鼠株不需要CRE重組酶。

Scn1a^{tm1Kea} 小鼠 (獲自 Jackson Laboratory；在 Hawkins 等人, Scientific Reports, 第7卷: 15327 (2017)中描述)包含SCN1A之第一編碼外顯子之缺失。*SCN1A*基因敲除對偶基因之小鼠純合子特徵為痙攣症、運動失調、癲癇及產後第16天死亡。C57BL/6背景上之雜合小鼠發展自發癲癇且在數週內死亡。此類小鼠株可用於研究癲癇症及德拉韋症候群之安全性及治療功效。關於其他資訊，參見Miller等人, Genes Brain Behav.

2014年2月;13(2):163-72。

Scn1a-R1470X小鼠為在SCN1A基因之外顯子21中攜載過早終止密碼子R1407X之基因敲入小鼠。在三個無關SMEI患者中該相同突變已鑑別為病原性突變。Scn1a^{RX/RX}幼鼠特徵為在產後第12天反覆性自發癲癇，包括在產後第12-16天強直性-痙攣性及痙攣性癲癇，及節律抽動動作及非自主肌肉收縮。關於其他資訊，參見 Ogiwara 等人，Journal of Neuroscience, 2007年5月30日, 27 (22) 5903-5914。

為了測試本文中所描述之組合物，諸如AAV基因療法及使用此類基因療法之治療，對上文所描述之小鼠株中之每一者之德拉韋小鼠及對照小鼠(例如野生型小鼠或關於該株之未處理德拉韋小鼠)注射(例如藉由腹膜內注射投與)表現eGFP或另一報導基因之AAV、或表現盒，該表現盒包含如本文中所描述之一或多個PV選擇性RE (例如SEQ ID NO: 1-32)，該一或多個PV選擇性RE可操作地連接於本文所揭示之轉基因，該轉基因諸如SCN1A、SCN1B或SCN2B，或SEQ ID NO: 37-39中之任一者或其變體或功能片段。在AAV注射之後，隨著時間推移監測小鼠存活。每日監測所有小鼠之一般健康狀況(例如體重、含水量、理毛及行動性)，且記錄死亡。可緊接地在AAV注射之後進行遙測植入(F20-EET，Data Sciences International)。自在手術之後10天，可記錄腦皮層電圖資料，且持續監測至少14天。在AAV治療之後至少14天，可記錄所有癲癇事件，標註日期、開始時間、停止時間、持續時間及嚴重程度分值。在利用如上文所描述之AAV處理之後癲癇之頻率及/或持續時間相比於eGFP對照或未處理對照的減少，指示基因療法在降低德拉韋症候群之症狀及/或嚴重程度上的功效。

在用AAV處理小鼠之後，可使用各種PCR及/或定序方法，隨著時間推移監測轉基因(例如SCN1A；SCN1B；SCN2B；DNA結合蛋白，諸如調節內源性SCN1A、SCN1B或SCN2B之轉錄活化子；SEQ ID NO: 37-39中之任一者；或其任何變體或功能片段)之表現量，展示AAV治療可引起PV細胞中之基因表現增加。亦可使用北方墨點分析及原位雜交來分析活體內轉基因表現。亦可在處理後監測自該轉基因表現之蛋白質之含量，展示活體內轉基因表現之增加與對應蛋白質之增加相關。可使用各種方法，包括(但不限於)西方墨點分析、免疫組織化學、免疫螢光組織化學及/或ELISA分析，來分析蛋白質含量。亦可使用電流鉗分析來分析功能性電壓閘控鈉離子通道之形成。

可評價高溫誘導的癲癇，以比較野生型小鼠及/或未處理德拉韋小鼠與用AAV基因療法處理之德拉韋小鼠，該AAV基因療法包含本文中所描述之表現盒(例如包含可操作地連接於本發明之轉基因之本發明之一或多個RE的表現盒，該轉基因諸如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、其功能片段、或調節內源性SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B或SCN2B之DNA結合蛋白)。在此類實驗中，利用RET-3直腸溫度探針(Physitemp Instruments, Inc, New Jersey, USA)監測核心體溫，且藉由連接至嚙齒動物溫度調節器(TCAT-2DF, Physitemp Instruments, Inc)的熱燈控制，該嚙齒動物溫度調節器重組態有Partlow 1160 +控制器(West Control Solutions, Brighton, UK)。每兩分鐘體溫升高0.5 °C，直至發作第一次痙攣性抽搐為止。相比於未處理德拉韋小鼠，預期利用AAV基因療法處理之德拉韋小鼠在發作第一次痙攣性抽搐之前具有較高臨限溫度，及/或具有較高比例的在所測試最大溫度時保持無癲癇的小鼠。

亦可向小鼠投與不同劑量之包含表現盒之AAV，以測定各基因療法治療之安全性及功效特性。此等臨床前研究亦可告知基因療法用於治療德拉韋症候群之最佳劑量。

實例7

小鼠之阿茲海默氏症之治療

可使用在PSYCHOGENICS®培育且為阿茲海默氏症之所建立小鼠模型之雌性APP/PS1及野生型(WT)小鼠，來研究本文中所描述之組合物(包含一或多個PV選擇性RE)在治療阿茲海默氏症上的安全性及功效。在上文實例4中描述APP/PS1小鼠。

對APP/PS1小鼠及非轉基因對照注射表現eGFP之對照AAV載體或包含本文所揭示之一或多個PV選擇性RE (例如SEQ ID NO: 1-32)之治療AAV載體，該一或多個PV選擇性RE可操作地連接於在阿茲海默氏症中缺陷或減弱的轉基因，該轉基因諸如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3、STXBP1、調節內源性基因(例如SCN1A、SCN2A、SCN8A、SCN1B、SCN2B、KV3.1、KV3.3或STXBP1)之DNA結合蛋白，或SEQ ID NO: 37-43中之任一者，或其功能片段。

在AAV注射之後，隨著時間推移監測小鼠存活。每日監測所有小鼠之一般健康狀況(例如體重、含水量、理毛及行動性)，且記錄死亡。在注射AAV之後，亦如以上實例3中所描述，對小鼠植入EET傳輸器。可在手術後24小時記錄大腦活性且監測至少4週。可自動地分析腦皮層電圖資料，且可比較不同組之間的不同頻帶(50-100 Hz)之能含量：WT小鼠、未處理APP/PS1小鼠及AAV處理APP/PS1小鼠，各自利用如上文所描述之AAV基因療法處理。增加的高 γ 能活性與阿茲海默氏症患者及癲癇症患者

之癲癇相關。因此，預期未處理APP/PS1小鼠展示比對照小鼠高的高 γ 能活性之含量，而在經處理小鼠中預期不存在此增加或此增加降低，指示利用AAV基因療法之有效治療。

在利用AAV處理小鼠之後，可使用各種PCR及/或定序方法隨著時間推移監測轉基因之表現量，展示AAV治療可引起轉基因之內源性表現增加。亦可使用北方墨點分析及原位雜交來分析活體內基因表現。在處理之後亦可監測自轉基因表現之蛋白質之含量，展示基因表現之增加與蛋白質含量之增加相關。可使用各種方法，包括(但不限於)西方墨點分析、免疫組織化學及/或ELISA分析，來分析蛋白質含量。亦可使用電流鉗分析來分析功能性電壓閘控鈉或鉀離子通道之形成。

亦可向小鼠投與不同劑量之包含表現盒之AAV，以測定各基因療法治療之安全性及功效特性。此等臨床前研究亦可告知基因療法用於治療阿茲海默氏症之最佳劑量。

【序列表】

<110> 美商編碼製藥公司 (ENCODED GENOMICS, INC.)

<120> 組織選擇性轉基因表現

<140> TW

<141> 2018-04-03

<150> 62/480,998

<151> 2017-04-03

<160> 43

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 681

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1
ggaggaagcc atcaactaaa ctacaatgac tgtaagatac aaaattggga atggtaacat 60

atthtgaagt tctgttgaca taaagaatca tgatattaat gcccatggaa atgaaagggc 120

gatcaacact atggtttgaa aagggggaaa ttgtagagca cagatgtgtt cgtgtggcag 180

tgtgtgtgtc ttagcaatac tcagagaaga gagagaacaa tgaaattctg attggcccca 240

gtgtgagccc agatgagggt cagctgccaa ctttctcttt cacatcttat gaaagtcatt 300

taagcacaac taactttttt tttttttttt tttttttgag acagagtctt gctctgttgc 360

ccaggacaga gtgcagtagt gactcaatct cggctcactg cagcctccac ctctaggct 420

caaacggtcc tctgcatca gcctcccaag tagctggaat tacaggagtg gccaccatg 480

cccagctaatt ttttgtatth ttaatagata cgggggtttc accatatcac ccaggctggt 540

ctcgaactcc tggcctcaag tgatccacct gcctcggcct cccaaagtgc tgggattata 600

ggcgtcagcc actatgccca acccgaccaa ctttttttaa aataaatatt taaaaattg 660

gtatttcaca tatatactag t 681

<210> 2

<211> 502

<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 2	
agtttggaca agaactatag ttctagcttt ctctgggtct ccaccttgca gagaatgcag	60
ctttcattat ctcatgagcc aaactctcat catctctttc catatatctg tcggtgctct	120
tccatgagta ctctaacaca cacagaagga gcacttacac aggctgttgt ttttctctta	180
ttatcatagc tgttgttcag acatgtgcat tctgttcttg ttgcttcaat gctaaaggag	240
tctcaggata tgagaactgt accagccgag gcacacaggaa acatgggtgg aaattccac	300
agtactattht gttcactgtg tgaccttggg ccagtcacat ccttttctg aggcctcgat	360
tccccaagct ataaaaaag catctcttaa ccttttttta ggtcatgagt caggcccagc	420
acactctcag ggagactcat gagagtacag atcatttccc atagaaaaac catagtthta	480
tatccagagg cttttctgta ag	502

<210> 3
<211> 823
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 3	
ggttccagtt cagaggcaga gcatttgggg ttcccagtca ggagctttcc tctctccgct	60
ccttagtttc ctctctthta aaaaaaatgg gtgatagtat agaaaggaag ctctgggctc	120
ggggaccagg gccctgggat ccccgtccc agccactcg ccttgacct tccagggaca	180
agctccccc caccctgtcc ttccaggct gccactagaa gagatgggga cgcgtggtca	240
gccgcttctg tcgccccca gggaacggtc tcacgctgga gggggcagtg ccctcggaac	300
aggacagtca gcccagcca gccaagcgcg cgcggacgtc cttcaccgca gagcaattgc	360
aggtaccccc ggcaagcccc gaagcgtgtg ggcggggctt cggagtgggc gtggttgttc	420
gggacttgtg actccgcccc ttgtgcgggg acccgcgtga ggccgtcca aggatgaagc	480
tgcctggggc gtggcctcgg accctgagcc tctgattggg cggaggcttc agggcccttc	540
tgcgccccac aggttatgca ggcgcagttc gcgcaggaca acaaccggga cgcgcagacg	600
ctgcagaagc tggcggacat gacgggcctc agtcgcaggg tcatccaggt ggggctccgg	660

ggctctcgcc ttcaggctcta ggggtgaacct tagggaagcg ctgaagctcg tagtggtacg	720
gatggtcgcg cgtgcacgtg gccgccccctc tccagtgtgg cctaaggacc ccagtcggca	780
cgggttgacc cttttccttg attactgaga gtgcagaggc tgt	823

<210> 4
<211> 633
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 4 tggtggggaag acatgtccag ggaagaaatg gcctccagag gcctgagggtg gggaaatgct	60
ggaggtggag agaggaacaa ctgactgaaa atgagcttcc actgtggctt agtagcctat	120
accaagtcta gagtataggg taggagaaga ttaggaaagc gatgggtctg agaatgatgt	180
ggcctgttga cttttgtaaa cccaaagcac ctggactaa accctatgaa cagtgtggtg	240
ccaccaaaga ctataatgag ctgagggaac agaattctgt gtgcatggtg attttttttt	300
tttttttctg ctaactgcag tctgggtgat gcattgacaa accaatcctg gaaagtaaga	360
ggcaagggca gctgggacgg tgagaggagc ctgatgggaa ccaggccaag cagggcagca	420
gaggcgatga agaggatgtg gtgcatccag agactcactt cattagctgg aggcactgct	480
ggatagggtc tgaaggttct ggtatctgag ttggcgggct gggtgagtgg tggtctgtct	540
tcctgaacag tgtgtgcaag aggaaacagg gttaagggtc aggacagtca caggtgagtc	600
agcctcaca gagcaacctt cccctagtgc aga	633

<210> 5
<211> 670
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 5 ggaggtctcc ttttccccg gticcaacaa gagaatgcaa ggctgtatct caatttcctt	60
gagcctctct gtattataga agaaaagtag ggaagccata cgccccctct gagcttcagt	120
gtctctctgt ctctgcaaat gaggctgggg aggctggggg cgggcgtgaa agaggcccg	180
gccaagccga cccccacctc tgccccctcc ccaggtcac aacctcatct ggcacgtgcg	240

gtgcctcgag tgctccgtgt gtcgcacatc gctgaggcag cagaatagct gctacatcaa	300
gaacaaggag atctactgca agatggacta cttcaggtag gcagcggcca tcccgccagc	360
aagcgcctgga gcatgaacgc cttgcacacg cgtgcctagg ccacttgtgt ggccctgtgct	420
ctccaattcc tgagccctgc tgttcagagt gcacaacgcg gctcagcgca ctggcccggc	480
cctcctactc agcacgtctt acacagaagg gagcgccagt ctcagcctga gttctggcgg	540
gggatctgcc tcgggttcct ccgatctgac aggcgctggc cacgggtctg gttccatctc	600
tggctcttttc tggccccgag caccagtgtg tttctgttag ctctgatgtc cgaggctctg	660
gcccggatca	670

<210> 6
<211> 1043
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 6 ctctggctac ctcttatctt gggcattcac gacaatttct aattgcaggt agtttgtgtg	60
tgtgcgcgtg ttttttttcc cctcagagg cttggattgc aaaggaacta agcgattact	120
tcaagagcca cgggttaagt gcagggagag ggggagagag agggaaaaaa acccaatcca	180
aattcaaatt gcttcattag agagacaccg cttttgtggg gaagggtttt aaatgccac	240
tacaaagtta ggactcattg ttcagcgccg gtttatataa caggcgaggg gaggcgctgg	300
gctctgacag ctccgagcca gttcagcagc cgccgtcgcc tgcatteccct cccctcccc	360
caggtgatgg ccagccagg gtccggtgct aaagcgacca cccgtgtct cgaagggacc	420
gctccgcctg ccatggtgag tcctttcggc cctgctttcg gccccgagtc ccccaacag	480
cacaggccag ggcttctggc tcagccttcc ggctaccaac ctctaccct gcgctggaaa	540
actgccgata ggagccgcct ctcgttgagc cttggttttt ctggcctgga atgtgagctt	600
tggctgcttc ctgcaccag gatgcgtgt gttaaaagt gggggccgtc cttcttctc	660
caataggtcc tttcattctt gtactccagc ctagggcgcg acatccctgg cacatttcgg	720
tgtcagtcgg tgcgcgagga aaccagattc aactctgagt actcggctaa gcgcttcgt	780

gttcctctct cccatttcag gctcagtcag acgcagaggc cttggcaggc gctctggaca	840
aggacgaagg tagagcctcc ccatgtacgc ccagcacacc gtctgtctgc tcgccgcct	900
ctgctgcctc ttccgtgccg tctgccggca agaatatctg ctccagttgc ggtctggaga	960
tcctggaccg gtatctgctc aaggtgagtc agggtaggtg tgcctgcttg cccacgggtg	1020
tggtttgag cccaagagc tgt	1043

<210> 7
<211> 507
<212> DNA
<213> 小家鼠

caagactttt aaaagtttag ataaataaac aaacatttga cggctttcca tcacatctag	60
actataatcc aaagatctat atggtcccaa acgacttaca cttaactacc gtctcccata	120
tggctttcttc ccccatcagt cattgtcctc agccatagtg gcctccctgt tcctttgggt	180
acaagggaac aactccctga gaggttccat tagctgctgt tgcctgagat gctcttgagc	240
ccacaccatc tgetcatttc tctcctcacg tgtcagtgat taagaggctg tccttggcct	300
cccgtaaaa ttacatccct gccgctttcc acttcttgcc ttcttatttt ctaaatagaa	360
ctaactcacc actaccaac attctatata attggatac tgcctctgt ttaaataata	420
tgttgacttc aagaaagaac gttgtcactg cctgtcacc agacttttaa acagtccta	480
tcgtgtggca catgctcagt gaaattg	507

<210> 8
<211> 502
<212> DNA
<213> 小家鼠

tcaacagggg gacacttggg aaagaaggat ggggacagag ccgagaggac tgttacacat	60
tagagaaaca tcagtgactg tgccagcttt ggggtagact gcacaaaagc cctgaggcag	120
cacaggcagg atccagtctg ctggtcccag gaagctaacc gtctcagaca gagcacaag	180
caccgagaca tgtgccacaa ggcttggtga gagaggtcag aggacagcgt acaggtccca	240

gagatcaaac tcaacctcac caggcttggc agcaagcctt taccaacca cccccaccc	300
accacacctg cacgcgcccc tctccccctc ccatggcttc ccatggctat ctctcttggc	360
cctaaaatgt ttaaggatga cactggctgc tgagtggaaa tgagacagca gaagtcaaca	420
gtagatttta ggaaagccag agaaaaaggc ttgtgctggt tttagaaagc caagggacaa	480
gctaagatag ggcccaagta at	502

<210> 9
<211> 788
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 9 aaatagaact gtgagatagg gggagagggg gcaggaagga caagagacc ctgtctcatt	60
gtgatcccca cctgtctgct ctgtgggagg gtacccatga gggccagccc acagccctta	120
ggtggacatt gtctggctct gtctcactgt cctcccagc agccccagag gccaggagac	180
aggggtctca gtccctactg agagatgtgt aaactgaggc ccagtgaatg ttgagggcca	240
gggcatgccc ttgggtgggat gtgacctggg tctccttcgc acgggcttcc tccccgaagc	300
cgagctgagc atttggagtt tgaaatgttt ccgtacttag caatctgctc ctctattccc	360
gggcggactt ccgatagctc cggccttatg ctgcactaga taagatggag cagggagagg	420
acacggcact acttatgtaa ccggcctctt gaaaaatgga gcagcggtea gggcgggaaca	480
agacgtctc tctctacga tccctctcct tccccgcta aggtgcagc tggagtcaga	540
ggcagggtg ttccaatctg tctttgatca gtaacgcagc cagcctccag cctccgtcag	600
cctcctcatg gctgagaccc ggcctcagtt tccccactt acatcccag gatcagagcc	660
tgtaggatg aaatgggata aggtagctgg aaccgtctgg cagagagcga gtccctcagga	720
ctgttgatgc ctgtggctgc ctggcttgac cccaagtgac cccgcctcct catcctgcag	780
caggagaa	788

<210> 10
<211> 502
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 10	
tctatagaat gtgtccccag ccttgttttc cacacttgat acgcaaggaa tgcataccac	60
agagagggat gagggtagca tccagcctgc ttctgtgtg tcggggcgct acagccacat	120
ctccccagtc catctcagac cgtcacagag cttcgccgaa tgtatagctt tgttctctgt	180
gcagacaggg agacagagcc ttgggaagca taggtgcttg cttctttgcc cactgagtct	240
tagctggact tgcacaccac atgcctcaca gccgggcgca cttgcatttg tcaccaggc	300
ccagtgatga tggctctgct tgctttgtgc ttgtgtccaa ctacagctcc agcacctgtg	360
ccctgggttt tcactccttt agttgaacac gtagttactg gggttgtagg gatggagcct	420
ttctgcttcc ttctggcaaa gtcccttagcg gcctgctgcg ggggtggggg gtgttcaggg	480
gagtggatga gaagtatgac ag	502

<210> 11
<211> 533
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 11	
tctccagttg gagaaacaga tgctgtaact gggggccacag tataaagaga gcccagacat	60
tgaactgtca acacagaagc ctggcacact ggaactggca gtccagctgg gaacaagggg	120
tagaggctga ggccactaag tcaactgagg caggagacat aggagctaaa gcagctgaag	180
ggtgcaggac agctgggggg tctgaagtgg gcctcatgcc cagagctatg aagtcagggg	240
ctgtagccta ggagccttgg aagccagctg gcaagctgtg gcccaaagac gctgactcac	300
caggaggggg cagctggagc caggcactcc taaggtttcc aggaagggca gccttcagg	360
gctcagctag gggagacagt gttgacagca agttgtcagg caacttgagc tactgggcag	420
ctgggaagct gtcccttggg cccagiatc atcatcacc cagacgctgc ccacctgcct	480
caggteccac acagtgatec tccatcttt aacacaacac atgaccagag aga	533

<210> 12
<211> 524
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 12
gtcaccctcc ccccaaacaa ccccttcttc tctggttcga gaaattacag gcatgaaaga 60

tataaatcgg gatgcttgac ttgggaatat aaatcactaa agcttggggg caggggtggg 120

cgacctttgt gaccgtcctt gtgcgtgcc aataatcctg tggccaggg gagaagaaaa 180

ggctgtgtgg cttctgtc acaagctgca gaaaccattc ttaagccca aaagcattc 240

cagagagagc agagcatccc caggctgctg gctcagcaag ttcactgtgc tcaatctcag 300

gaagtgagga taagagcagt gcctggagag tgcctggtgc tgagctgagg gtttctgaac 360

acattaaagc ggggagcatg gaccgggcct caggagggtt gttgaacatc cctaggcaga 420

ggagtctagc ttcttgggaa aagatatcag gtaagcaca cacatgtcct ctggaataag 480

ataatctttc tgatcacaca ctatacacac acaaaagcct gctc 524

<210> 13
<211> 509
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 13
gccctctagg ccacctgacc aggtcccttc agtccccccc ttcccacact cccacactca 60

gccccctcc ccccccccg acccctgcag gattatcctg tctgtgttcc tgactcagcc 120

tgggagccac ctgggcagca ggggcccaagg gtgtcctaga agggacctgg agtccacgt 180

gggcccaagc tgccctttct cctctgtct tccgtccctg cttgcggttc tgctgaatgt 240

ggttatttct ctggctcctt ttacagagaa tgctgctgct aattttatgt ggagctctga 300

ggcagtgtaa ttggaagcca gacacctgt cagcagtggg ctcccgtcct gagctgcat 360

gtttcctgct ctcttcccgt cccggctcct catttcatgc agccacctgt cccagggaga 420

gaggagtcac ccaggccct cagtcgccc cttaaataag aaagcctccg ttgctcgga 480

cacataccaa gcagccgtg gtgcaatct 509

<210> 14
<211> 398
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 14	
gtgtttcttc cttccccctt ggacccccga gacaagccaa taaaatactc ggcagggtgg	60
cttctctcct ttttttgcca gtaataaaca gactcagagc aagttaaggg tctgggccaa	120
ggtcattggct gggatcagtg acagagccca gaagagaacc tgagacttct tgctgagcca	180
agctggagag gacagaaagg aatgcgtcta ctccatgcat gaccctctgc cagctttgct	240
ccttcctaag ggaccatgaa cgatatgtgc acaccgtca tacgtatgtg cacacctgca	300
agaggaggca tcccatgtac acctatgaga cgcacagaga aacatatatg tagccatagg	360
ctagaaattc tttctctttc taggtctgcc cctctgca	398

<210> 15
<211> 810
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 15	
ggaccactca gtgtacacgg aatgtagaat tgagtctgcc attggtcttc cctcaaagtc	60
ttggaggctt gggactgata ttgggagcat ctgggcagag aaggccacaa agacagggtg	120
gtttttctac actgggacat actcgtgagc atgcacagag gcgtgtcccc aacttcctg	180
tcacccctgt cctctgccgg ctagagggga tgcgggggtg gacatatgct gctattgggc	240
agatatcaca tgttaagagg tggggggggg ctcaagaggc ggagggctag gagcatccca	300
tggggagagg ttctggtttt ctgtctgcct ctagctgcta taaatacggt agcacttgag	360
caactggaaa gctctgagta atttaggatg cacaaagctg taatttaact ccagcatctc	420
agtgtgcgag agcattaaag atgtaattaa gatgtttaca caaagagatt ggagtctgtg	480
acacttgggg tgcaaaacc caggaaggga cacaatgggt gaggtgagga tctgtgggag	540
gcctggggac agtcacttgg atcccagcta tgagatggca ggccaccag ctgtttctcc	600
ttggaaatgt tttggcctgg gggttggggg tggggcatca cactttgata tggagatggg	660
gcaacaaagc ctgcaatatc tgggggtgga gaggtcaagt ggatggagtc ttttgagatc	720
atgtcaggaa gagggctcga tccccaaaa tcatggtgac atatggtgtc tcggggttca	780
caggagctat gtctaaaata caaaagtaaa	810

<210> 16
<211> 202
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 16
tctgcagaag cctgccattc caccatttaa acctgtgact ccaggcctta agcctgttga 60

aggtcgagtc ccagaagggt catatgtgca actgcctagg gagagtcccc actcgcaggg 120

ccaagaggag tcccccggtc tgagggtgtg gggcggggac gtgcactggg cgctgggacc 180

acggctgggg ctcaggactc gc 202

<210> 17
<211> 937
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 17
tgcctcagtt tcttcgccta gaaagccggg tctaagggtta catgccctga tttttttctg 60

gggtgtctcg aattttaaac aacacatact gtctctgggt gatgacaaga ggaagtactg 120

gtcgggtggct gatggacatc caccatggtg gcaactggag ggagggggaa cggacgttga 180

aaccctgccc tcctggaatc tgtcgcatgc acgcacgttg acaatgcttg gcactgggga 240

caggctggga tggatggagc ggagcgtgag gaggagtggg catgcaggcc cgagtgtctg 300

ttttgctgat tgctcctttt gctttcaagg agattaaact atttttagtc catgcctact 360

gctggtgaga cgctggagga agcctttcca tcgttgagat ttcttggaag ctgccaagtg 420

tggctttcag ctcaattctg ggagcctccc agagtgggag ggaggaacat ttccatctgg 480

gggcttcggg gacaggctaa gatcttcctt ggggtccttg ctgcgctggc ctctcaaac 540

cacgctgcct cggcctgcat aaagcagtaa tctgatgtgc ccgatgtttg taacgtgtg 600

tttaaaaaaa gtaatttatt ttctaattat tccttgtctt gcataacat gcattgccaa 660

agtgtcgcta tttaaaatat ttatctctcc acgccgcagg agcagctctg gagcgtggag 720

ggggaagaaa taaaagtccg cgtgccagtc gcaggcatat tactttgact cgtcctggtg 780

gctttgacgt ctccctgtaa atacatttat ttttcattag gacgtttctg agcttgtggc 840

ccccggagag cggagtgatt acgctgttca tctgcaagcg atgcaataga ggggtactcg	900
cagaatgact tccgcccaga gcatcctgcg cctgtct	937
<210> 18	
<211> 922	
<212> DNA	
<213> 小家鼠	
<400> 18	
taaaatacct tatttttttc cagtctctaa actgctaate tcccaggcta agggattctg	60
ggacaaaggc aaggcctgga agtggaaatc tgtaaaatta gcttcagcgg tattagtgtt	120
tgcagttgaa gattgaaaaa ctgctttccc agggcctgat tggaggctcc actctcctcc	180
aggaagaggc aaggactctg ggctggcact gaggacaaat cctgggaggc tgctatgggg	240
cctgggagcc aggctgcctt gtgctagagg cctagagagt gtctgtgtcc caagtcccaa	300
gctaccccca gcagctaaca gcttttccag ttctcaggca cagcaggtgc caagatcacg	360
ctctggagtc cagctgggcc ccttctcttt cttttttttt tttttttttt aagacctctt	420
ggacactgtt cctctccccc ccccgtagc cccccccctc agttctcaa cacgtgaggg	480
ttgggggagg gttccacagc cagagagagg ggccagctct ggtgcctgtg ggtacgccg	540
cccgtagtgc ccatcaggcc tcttgtgtgc ttgattgcct ctgattggct gcagctgaat	600
tcagcaaaag ctattatttg cccttgatga gccaatcaga tggcctcatt ggccattcag	660
agcaggcacc ggaacctgag ggtggggtgg ggggtggggg atggagatgg gactcagtga	720
gggggtggga agctctaaaa cagatgcagg acctgagcct gtctgtgtcc accacgacct	780
tcacacaggt cacacccct tcccctgact tglcacccea aaccagggtc tgttgcccaa	840
ccccacctca caattccctc actctgtaac acctttccat atacctctgc atgtctaaac	900
ccaagacttg ctctatgaaa tc	922

<210> 19
<211> 639
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 19	
agaccctgct tagcacagct cttagcgggt ctttagggg gtctccagc gggcccagtg	60
ggaatgagat aaggaaggac acagctgtcc attctcccg gtctgctaag gaggaatgg	120
ggccgcctta cataattggg gcaatttgtt ccactcttgt cctcctggta tcatggctat	180
cacccctcc ttgtcaggg agtccttgat tgagcgagaa gctcaggcct ccctctctcc	240
ctcctgctgg gggttgtga acagaggggt taggagccat aggctctgtc actgctgaga	300
tctgccagat gtctaggcca ggagaaaatg gaaagggtc agtcacagca tatgtggcca	360
ctcaggccta tagcccaaaa tctgcctggt aaccattat gtcccagag aatttgcatt	420
ggcggacacc ctcatgccgg gtctcagtaa gggaagggt gggaggcaaa aatatccctc	480
cccacctga atctccacc cctccccca gaaactgaca ctggccttg tctaaggatg	540
ggttttccca aaatccttct gaaaaaaca gaatttcaag agtcactccc tccgggtctc	600
agcctagaac atatgcagta tcccctgacg tccataggg	639

<210> 20
<211> 716
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 20	
aaactggcac agtaatggcg ggctgacaga caagggagtc tgtagcacc gctgcctccg	60
cccaccctt ctccagcaa ttaaaagggt tttatgtggg gctggcagt gcttctgcct	120
cccttcatt acgaacatta agagatcttg acccttcac tttcccgt cttgaaagga	180
gctgcagaca cgtggagcca attaggcgca cgcgtggcg ccaaggcct gagcagcttt	240
ttctccctga ttgcggcgtt tacagctgat tattctcccc tcaccaaac agtgctgctt	300
cctggcaagg tgccaccag aggagccggc tgggggcccc tggggacagg ggaggactgg	360
attagtaaat gggcatctat cgaatggctt tcatatgtgt ggctggaagg gagaagggtg	420
gggccaggaa tggtggcagc aaggcccag gtagcaatga gggttcttct aaccacat	480
ttagggatag cgatcagaaa agggccctcg aggaggtgac ctaaattgtgt gtagaagctg	540
acggccacta cacacacaca cacacacata cacaagcatc cttgtccttg	600

gagtcggtca gcatgagcaa gagaaagatg ttcccagtgg ccatgagagt ggagccctcc 660

tcctactta catccaggtt ggatggccag gagatcctga gatccttcaa gactcc 716

<210> 21
<211> 147
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 21
aagccacatc ctgggtggaa atatatggct tcaattccca ctcttcgga tgacctctgt 60

ggggagccct ggcttcacct tgggtccagct tcatccctta gcctcgctgc caggaaggca 120

gtgagggtcag aggctgggtgc tggcgtg 147

<210> 22
<211> 297
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 22
cctacctggt gcccgccaac atctgggggc catcctggcc agcgccagcg tggtggtgaa 60

ggcactgtgc gccgtggtac tgtttctcta cctgctttcc ttcgctgtgg acacgggctg 120

cctggccgtc accccaggct accttttccc acccaacttc tggatctgga ccctggccac 180

ccacgggctc atggaacagc acgtgtggga cgtggccatt agcctggcca cagtggttgt 240

ggccgggcga ttactggagc ccctctgggg agccttgag ctgctcatct tcttctc 297

<210> 23
<211> 101
<212> DNA
<213> 智人

<400> 23
aaacggacgg gcctccgtg aaccagttag gcccagacg tgcgcataaa taaccctgc 60

gtgtgcacc acctggggag agggggagga ccacggtaaa t 101

<210> 24
<211> 101
<212> DNA
<213> 智人

<400> 24
ggagcgagcg catagcaaaa gggacgcggg gtccttttct ctgccggtgg cactgggtag 60

ctgtggccag gtgtggtact ttgatggggc ccagggctgg a 101

<210> 25
<211> 101
<212> DNA
<213> 智人

<400> 25
gctcaaggaa gcgtcgcagg gtcacagatc tgggggaacc ccggggaaaa gcactgaggc 60

aaaaccgccg ctctgtctct acaatatatg ggagggggag g 101

<210> 26
<211> 547
<212> DNA
<213> 智人

<400> 26
ttgagtacgt tctggattac tcataagacc tttttttttt ccttccgggc gcaaaaccgt 60

gagctggatt tataatcgcc ctataaagct ccagaggcgg tcaggcacct gcagaggagc 120

cccgccgctc cgccgactag ctgccccgc gagcaacggc ctctgtattt ccccgccgat 180

ccggtccccg cctccccact ctgccccgc ctacccccga gccgtgcagc cgcctctccg 240

aatctctctc ttctcctggc gctcgcgtgc gagagggaac tagcgagaac gaggaagcag 300

ctggaggtga cgccgggcag attacgcctg tcagggccga gccgagcga tcgctgggcg 360

ctgtgcagag gaaaggcggg agtggccggc tcgctgtcgc agagccgagg tgggtaagct 420

agcgaccacc tggacttccc agcgcccaac cgtggctttt cagccaggtc ctctcctccc 480

gcggcttctc aaccaacccc atcccagcgc cggccacca acctcccgaa atgagtgctt 540

cctgccc 547

<210> 27
<211> 101
<212> DNA
<213> 智人

<400> 27	
cagcagccga aggcgctact aggaacggta acctgttact tttccagggg ccgtagtcga	60
cccgtgccc gagttagctgt gcgactgcgc gcgcggggct a	101
<210> 28	
<211> 201	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 28	
gagtgcagg tgactgtggt tcttctctgg ccaagtccga gggagaacgt aaagatatgg	60
gcctttttcc cctctcacc ttgtctcacc aaagtcccta gtccccggag cagttagcct	120
ctttctttcc agggaaattag ccagacacaa caacgggaac cagacaccga accagacatg	180
cccgccccgt gcgccctccc c	201
<210> 29	
<211> 199	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 29	
gctcgctgcc tttctccct cttgtctctc cagagccgga tcttcaaggg gagcctccgt	60
gcccccggt gctcagtcct tccggtgtgc aggaccccg aagtcctccc cgcacagctc	120
tcgtttctct ttgcagcctg tttctgcgcc ggaccagtcg aggactctgg acagtagagg	180
ccccgggacg accgagctg	199
<210> 30	
<211> 1351	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 30	
aaacggacgg gcctccgctg aaccagtgag gccccagacg tgcgcataaa taaccctgc	60
gtgctgcacc acctggggag agggggagga ccacggtaaa tggagcgagc gcatagcaaa	120
agggacgcgg ggtccittttc tctgccggtg gcactgggta gctgtggcca ggtgtggtac	180
tttgatgggg ccagggctg gagctcaagg aagcgtcgca gggtcacaga tctgggggaa	240

ccccggggaa aagcactgag gcaaaaccgc cgctcgtctc ctacaatata tgggaggggg	300
aggttgagta cgttctggat tactcataag accttttttt tttccttccg ggcgcaaaac	360
cgtgagctgg atttataatc gccctataaa gctccagagg cggtcaggca cctgcagagg	420
agccccgccg ctccgccgac tagctgcccc cgcgagcaac ggccctcgtga tttccccgcc	480
gatccggtcc ccgcctcccc actctgcccc cgcttacccc ggagccgtgc agccgcctct	540
ccgaatctct ctcttctcct ggcgctcgcg tgcgagaggg aactagcgag aacgaggaag	600
cagctggagg tgacccggg cagattacgc ctgtcagggc cgagccgagc ggatcgttgg	660
gcgctgtgca gaggaaaggc gggagtgtcc ggctcgtgt cgagagccg aggtgggtaa	720
gctagcgacc acctggactt ccagcgccc aaccgtggct tttcagccag gtctctctct	780
cccgcggctt ctcaaccaac cccatcccag cgccggccac ccaacctccc gaaatgagtg	840
cttctgccc cagcagccga aggcgtact aggaacggta acctgttact tttccagggg	900
ccgtagtga cccgtgccc gagttgtgt gcgactgcgc gcgcggggct agagtgcaag	960
gtgactgtgg ttcttctctg gccaaagtccg agggagaacg taaagatatg ggcctttttc	1020
cccctctcac cttgtctcac caaagtccct agtccccgga gcagttagcc tctttctttc	1080
cagggaatta gccagacaca acaacgggaa ccagacaccg aaccagacat gcccgccccg	1140
tgcgccctcc ccgctcgtg cctttctctc ctcttgtctc tccagagccg gatcttcaag	1200
gggagcctcc gtgcccccg ctgctcagtc cctccggtgt gcaggacccc ggaagtcctc	1260
cccgcacagc tctcgttct ctttgagcc tgtttctgcg ccggaccagt cgaggactct	1320
ggacagtaga ggccccggga cgaccgagct g	1351

<210> 31
<211> 2051
<212> DNA
<213> 智人

<400> 31 ggaggaagcc atcaactaaa ctacaatgac tgtaagatac aaaattggga atggtaacat	60
atthtgaagt tctgttgaca taaagaatca tgatattaat gcccatggaa atgaaagggc	120
gatcaacact atggtttgaa aagggggaaa ttgtagagca cagatgtgtt cgtgtggcag	180

tgtgtgtct ctagcaatac tcagagaaga gagagaacaa tgaaattctg attggcccca	240
gtgtgagccc agatgagggt cagctgcca ctttctcttt cacatcttat gaaagtcatt	300
taagcacaac taactttttt tttttttttt tttttttgag acagagtctt gctctgttgc	360
ccaggacaga gtgcagtagt gactcaatct cggctcactg cagcctccac ctccataggct	420
caaacggtec tcttgcata gcctcccaag tagctggaat tacaggagtg gccaccatg	480
cccagctaatt ttttgtattt ttaatagata cgggggtttc accatatcac ccaggctggt	540
ctcgaactcc tggcctcaag tgatccacct gcctcggcct cccaaagtgc tgggattata	600
ggcgtcagcc actatgccc acccgaccaa ctttttttaa aataaatatt taaaaattg	660
gtatttcaca tataactag tatttacatt tatccacaca aaacggacgg gcctccgctg	720
aaccagttag gccccagacg tgcgcataaa taaccctgc gtgctgcacc acctggggag	780
agggggagga ccacggtaaa tggagcgagc gcatagcaaa agggacgcgg ggtccttttc	840
tctgccggtg gcactgggta gctgtggcca ggtgtggtac ttgatgggg cccagggctg	900
gagctcaagg aagcgtcgca gggtcacaga tctgggggaa ccccggggaa aagcactgag	960
gcaaaaccgc cgctcgtctc ctacaatata tgggaggggg aggttgagta cgttctggat	1020
tactcataag accttttttt ttctctccg ggcgcaaaac cgtgagctgg atttataatc	1080
gccetataaa gctccagagg cggtcaggca cctgcagagg agccccgcc ctccgccgac	1140
tagctgcccc cgcgagcaac ggctcgtga ttccccgcc gatccggtcc ccgcctcccc	1200
actctgcccc cgctacccc ggagccgtgc agccgcctct ccgaatctct ctcttctct	1260
ggcgtctcgc tgcgagagg aactagcgag aacgaggaag cagctggagg tgacgccggg	1320
cagattacgc ctgtcagggc cgagccgagc ggatcgctgg gcgtgtgca gaggaaggc	1380
gggagtgccc ggctcgtgt cgcagagccg aggtgggtaa gctagcgacc acctggactt	1440
cccagcgcce aaccgtggct tticagccag gtctctctct cccgcggctt cteaaccaac	1500
cccatcccag cgccggccac ccaacctccc gaaatgagt cticctgccc cagcagccga	1560
aggcgtact aggaacggt accgtttact ttccagggg ccgtagtcga cccgtgccc	1620
gagttgtgt gcgactgcgc gcgcggggct agagtgaag gtgactgtgg ttcttctctg	1680

gccaagtccg agggagaacg taaagatag gcccttttc cccctctcac cttgtctcac	1740
caaagtccct agtccccgga gcagttagcc tctttcttcc cagggaatta gccagacaca	1800
acaacgggaa ccagacaccg aaccagacat gcccgcctcc tgcgccctcc ccgtcgtg	1860
ctttctctcc ctcttgtctc tccagagccg gatcttcaag gggagcctcc gtgcccccg	1920
ctgtctagtc cctccggtgt gcaggacccc ggaagtctc cccgcacagc tctcgttct	1980
ctttgcagcc tgtttctgcg ccggaccagt cgaggactct ggacagtaga ggccccggga	2040
cgaccgagct g	2051

<210> 32
<211> 1878
<212> DNA
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
RE 序列

<400> 32 tcaacagggg gacacttggg aaagaaggat ggggacagag ccgagaggac tgttacacat	60
tagagaaaca tcagtgactg tgccagcttt ggggtagact gcacaaaagc cctgaggcag	120
cacaggcagg atccagtctg ctggtcccag gaagctaacc gtctcagaca gagcacaag	180
caccgagaca tgtgccacaa ggcttgtgta gagaggtcag aggacagcgt acaggtecca	240
gagatcaaac tcaacctcac caggcttggc agcaagcctt taccaacca cccccaccc	300
accacacctg cacgcgcccc tctcccctcc ccatggtctc ccatggctat ctcaacttggc	360
cctaaaatgt ttaaggatga cactggctgc tgagtggaaa tgagacagca gaagtcaaca	420
gtagatttta ggaaagccag agaaaaaggc ttgtgctglt tttagaaagc caagggacaa	480
gctaagatag ggcccaagta atgctagtat ttacatttat ccacacaaaa cggacgggcc	540
tccgtgaac cagtgaggcc ccagacgtgc gcataaataa cccctgcgtg ctgcaccacc	600
tggggagagg gggaggacca cggtaaatgg agcgagcgca tagcaaaagg gacgcggggt	660
ccttttctct gccggtggca ctgggtagct gtggccaggt gtggtacttt gatggggccc	720

agggtggag ctcaaggaag cgtcgcaggg tcacagatct gggggaaccc cggggaaaag	780
cactgaggca aaaccgccgc tcgtctccta caatatatgg gagggggagg ttgagtacgt	840
tctggattac tcataagacc tttttttttt ccttcggg gc aaaaccgt gagctggatt	900
tataatcgcc ctataaagct ccagaggcgg tcaggcacct gcagaggagc cccgccgctc	960
cgccgactag ctgccccgc gagcaacggc ctctgtattt ccccgccgat ccggtccccg	1020
cctccccact ctgccccgc ctaccccgga gccgtgcagc cgctctccg aatctctctc	1080
ttctcctggc gctcgcgtgc gagagggaac tagcgagaac gaggaagcag ctggagggtga	1140
cgcggggcag attacgcctg tcagggccga gccgagcggg tcgctgggcg ctgtgcagag	1200
gaaaggcggg agtgcccggc tcgctgtcgc agagccgagg tgggtaagct agcgaccacc	1260
tggacttccc agcgccaac cgtggctttt cagccaggtc ctctcctccc gcggcttctc	1320
aaccaacccc atcccagcgc cggccaccca acctcccga atgagtgtt cctgccccag	1380
cagccgaagg cgctactagg aacggtaacc tgttactttt ccaggggccg tagtcgacct	1440
gctgccccgag ttgctgtgcg actgcgcgcg cggggctaga gtgcaaggtg actgtggttc	1500
ttctctggcc aagtccgagg gagaacgtaa agatatgggc ctttttcccc ctctcacctt	1560
gtctcaccaa agtccctagt ccccgagca gttagcctct ttctttccag ggaattagcc	1620
agacacaaca acgggaacca gacaccgaac cagacatgcc cggcccgctgc gccctccccg	1680
ctcgtgcct ttctcctc ttgtctctcc agagccgat ctccaagggg agcctccgtg	1740
ccccggctg ctacgtccct ccggtgtgca ggaccccgga agtcctcccc gcacagctct	1800
cgttctctt tgcagcctgt ttctgcgcg gaccagtcga ggactctgga cagtagaggc	1860
ccggggacga ccgagctg	1878

<210> 33
<211> 19
<212> DNA
<213> 智人

<400> 33
atttacattt atccacaca 19

<210> 34
<211> 800
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 34	
tgccgctgga ctctcttcca aggaactagg agaaccaaga tccgtttttc tgccaagggc	60
tgcccccccc acgcccccaa cccctcacc ccgatcccca cagaaagaaa tcttgaggta	120
gctggagctt cttctgtggg tgtgacagga ctgccattct cctctgtagt ctgcagaagc	180
ctgccattcc accatttaaa cctgtgactc caggccttaa gcctgttgaa ggtcagagtc	240
cagaagggtc atatgtgcaa ctgcctaggg agagttccca ctgcagggc caagaggagt	300
cccccggtct gaggtgtggg ggcggggacg tgcactgggc gctgggacca cggctggggc	360
tcaggactcg cgagcttga ttcggatcgg tttgcgcgag ccagtagggc aggcctcggg	420
gtgaacgggg acgaggggcg cgcgggcaca ggcgggcgcg tgaccgcggc gggggcgcgc	480
ggaggcgggc cggccaagga gagggaggga gggaatgagg gagggagcga caggggaggg	540
cggcgccggc aggttggcgg cggccgctat ttgagcgcag gtcccgggcc aggcgctcaa	600
agcgcttgga gccagcgcgg cggggagatc gctgcgcgca gcccgcagag gcgctgcggc	660
cagtgcagcc ccggaggccc cgcgcggaga aggaggtgga gaagaggccg gctttccgcc	720
cgccccccgc gccccccac ctccatccc cgcgcccggt ccccccctcc tccccgcgc	780
gccgcattctt gaatggaaac	800

<210> 35
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 35	
gagtaattca taaaaagga ctgccccctg ccttggggaa tcccaggac cgtcgttaa	60
ctcccactaa cgtagaacc agagatcgt gcgttcccgc cccctcacc gcccgctctc	120
gtcatcactg aggtggagaa gagcatcgt gaggctccgg tgcccgtag tgggcagagc	180

gcacatcgcc cacagtcccc gagaagttag ggggaggggt cggcaattga accggtgcct	240
agagaagggtg gcgcggggta aactgggaaa gtgatgtcgt gtactggctc cgcctttttc	300
ccgaggggtgg gggagaaccg tatataagtg cagtagtcgc cgtgaacgtt ctttttcgca	360
acgggttttg cgcagaaca caggtaagtg ccgtgtgtgg ttcccgctgg cctggcctct	420
ttacgggtta tggcccttgc gtgccttgaa ttacttccac gcccctggct gcagtacgtg	480
attcttgatc ccgagcttcg ggttggaagt gggtagggaga gttcgaggcc ttgcgtttaa	540
ggagccccct cgcctcgtgc ttgagttgag gcctggcttg ggcgctgggg ccgccgcgtg	600
cgaatctggt ggcaccttcg cgcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa	660
aatttttgat gacctgctgc gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc	720
caagatctgc acactggtat ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtgcg	780
tcccagcgca catgttcggc gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcggacgg	840
gggtagtctc aagctggccg gcctgtcttg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc	900
ccgccctggg cggcaaggct ggcccggtcg gcaccagttg cgtgagcggg aagatggccg	960
cttcccggcc ctgctgcagg gagctcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggcg	1020
ggtgagtcac ccacacaaag gaaaagggcc ttccgtcct cagccgtcgc ttcatgtgac	1080
tccacggagt accgggcgcc gtccaggcac ctcgattagt tctcgagctt ttggagtacg	1140
tcgtctttag gttgggggga ggggttttat gcgatggagt ttccccacac tgagtgggtg	1200
gagactgaag ttaggccagc ttggcacttg atgtaattct ctttgaatt tgcccttttt	1260
gagtttgat cttggttcat tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca	1320
tttcaggtgt cgtga	1335

<210> 36
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36

Met	Val	Ser	Lys	Gly	Glu	Glu	Leu	Phe	Thr	Gly	Val	Val	Pro	Ile	Leu
1				5					10					15	
Val	Glu	Leu	Asp	Gly	Asp	Val	Asn	Gly	His	Lys	Phe	Ser	Val	Ser	Gly
			20					25					30		
Glu	Gly	Glu	Gly	Asp	Ala	Thr	Tyr	Gly	Lys	Leu	Thr	Leu	Lys	Phe	Ile
		35					40					45			
Cys	Thr	Thr	Gly	Lys	Leu	Pro	Val	Pro	Trp	Pro	Thr	Leu	Val	Thr	Thr
	50					55					60				
Leu	Thr	Tyr	Gly	Val	Gln	Cys	Phe	Ser	Arg	Tyr	Pro	Asp	His	Met	Lys
65					70					75					80
Gln	His	Asp	Phe	Phe	Lys	Ser	Ala	Met	Pro	Glu	Gly	Tyr	Val	Gln	Glu
				85						90				95	
Arg	Thr	Ile	Phe	Phe	Lys	Asp	Asp	Gly	Asn	Tyr	Lys	Thr	Arg	Ala	Glu
			100					105					110		
Val	Lys	Phe	Glu	Gly	Asp	Thr	Leu	Val	Asn	Arg	Ile	Glu	Leu	Lys	Gly
		115					120					125			
Ile	Asp	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Asn	Ile	Leu	Gly	His	Lys	Leu	Glu	Tyr
	130					135					140				
Asn	Tyr	Asn	Ser	His	Asn	Val	Tyr	Ile	Met	Ala	Asp	Lys	Gln	Lys	Asn
145					150					155					160
Gly	Ile	Lys	Val	Asn	Phe	Lys	Ile	Arg	His	Asn	Ile	Glu	Asp	Gly	Ser
			165					170						175	
Val	Gln	Leu	Ala	Asp	His	Tyr	Gln	Gln	Asn	Thr	Pro	Ile	Gly	Asp	Gly
		180						185					190		
Pro	Val	Leu	Leu	Pro	Asp	Asn	His	Tyr	Leu	Ser	Thr	Gln	Ser	Ala	Leu
		195					200					205			

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu
210 215 220

<210> 37
<211> 218
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
SCN1B 序列

<400> 37
Met Gly Thr Leu Leu Ala Leu Val Val Gly Ala Ala Leu Val Ser Ser
1 5 10 15

Ala Trp Gly Gly Cys Val Glu Val Asp Ser Asp Thr Glu Ala Val Tyr
20 25 30

Gly Met Thr Phe Lys Ile Leu Cys Ile Ser Cys Lys Arg Arg Ser Glu
35 40 45

Thr Thr Ala Glu Thr Phe Thr Glu Trp Thr Phe Arg Gln Lys Gly Thr
50 55 60

Glu Glu Phe Val Lys Ile Leu Arg Tyr Glu Asn Glu Val Leu Gln Leu
65 70 75 80

Glu Glu Asp Glu Arg Phe Glu Gly Arg Val Val Trp Asn Gly Ser Arg
85 90 95

Gly Thr Lys Asp Leu Gln Asp Leu Ser Ile Phe Ile Thr Asn Val Thr
100 105 110

Tyr Asn His Ser Gly Asp Tyr Glu Cys His Val Tyr Arg Leu Leu Phe
115 120 125

Phe Asp Asn Tyr Glu His Asn Thr Ser Val Val Lys Lys Ile His Leu
130 135 140

Glu Val Val Asp Lys Ala Asn Arg Asp Met Ala Ser Ile Val Ser Glu
145 150 155 160

Ile Met Met Tyr Val Leu Ile Val Val Leu Thr Ile Trp Leu Val Ala
165 170 175

Glu Met Val Tyr Cys Tyr Lys Lys Ile Ala Ala Ala Thr Glu Ala Ala
180 185 190

Ala Gln Glu Asn Ala Ser Glu Tyr Leu Ala Ile Thr Ser Glu Ser Lys
195 200 205

Glu Asn Cys Thr Gly Val Gln Val Ala Glu
210 215

<210> 38
<211> 215
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
SCN2B 序列

<400> 38
Met His Arg Asp Ala Trp Leu Pro Arg Pro Ala Phe Ser Leu Thr Gly
1 5 10 15

Leu Ser Leu Phe Phe Ser Leu Val Pro Pro Gly Arg Ser Met Glu Val
20 25 30

Thr Val Pro Ala Thr Leu Asn Val Leu Asn Gly Ser Asp Ala Arg Leu
35 40 45

Pro Cys Thr Phe Asn Ser Cys Tyr Thr Val Asn His Lys Gln Phe Ser
50 55 60

Leu Asn Trp Thr Tyr Gln Glu Cys Asn Asn Cys Ser Glu Glu Met Phe
65 70 75 80

Leu Gln Phe Arg Met Lys Ile Ile Asn Leu Lys Leu Glu Arg Phe Gln
85 90 95

Asp Arg Val Glu Phe Ser Gly Asn Pro Ser Lys Tyr Asp Val Ser Val
100 105 110

Met Leu Arg Asn Val Gln Pro Glu Asp Glu Gly Ile Tyr Asn Cys Tyr
115 120 125

Ile Met Asn Pro Pro Asp Arg His Arg Gly His Gly Lys Ile His Leu
130 135 140

Gln Val Leu Met Glu Glu Pro Pro Glu Arg Asp Ser Thr Val Ala Val
145 150 155 160

Ile Val Gly Ala Ser Val Gly Gly Phe Leu Ala Val Val Ile Leu Val
165 170 175

Leu Met Val Val Lys Cys Val Arg Arg Lys Lys Glu Gln Lys Leu Ser
180 185 190

Thr Asp Asp Leu Lys Thr Glu Glu Glu Gly Lys Thr Asp Gly Glu Gly
195 200 205

Asn Pro Asp Asp Gly Ala Lys
210 215

<210> 39
<211> 2009
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
SCN1A 序列

<400> 39
Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe
1 5 10 15

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu
20 25 30

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly
35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile
50 55 60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu
65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly
85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr
100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser
115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe
130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg
165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp
180 185 190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp
195 200 205

Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu
210 215 220

Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu
225 230 235 240

Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe
245 250 255

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn
260 265 270

Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu
275 280 285

Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu
290 295 300

Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp
305 310 315 320

Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys
325 330 335

Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val
340 345 350

Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe
355 360 365

Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp
370 375 380

Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met
385 390 395 400

Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn
405 410 415

Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala
420 425 430

Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile
435 440 445

Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala
450 455 460

Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser
465 470 475 480

Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu
485 490 495

Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly
500 505 510

Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser
515 520 525

Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr
530 535 540

Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg
545 550 555 560

Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser
565 570 575

Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp
580 585 590

Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu
595 600 605

Phe	Val	Pro	Arg	Arg	His	Gly	Glu	Arg	Arg	Asn	Ser	Asn	Leu	Ser	Gln
610						615					620				
Thr	Ser	Arg	Ser	Ser	Arg	Met	Leu	Ala	Val	Phe	Pro	Ala	Asn	Gly	Lys
625					630					635				640	
Met	His	Ser	Thr	Val	Asp	Cys	Asn	Gly	Val	Val	Ser	Leu	Val	Gly	Gly
				645					650					655	
Pro	Ser	Val	Pro	Thr	Ser	Pro	Val	Gly	Gln	Leu	Leu	Pro	Glu	Val	Ile
			660					665					670		
Ile	Asp	Lys	Pro	Ala	Thr	Asp	Asp	Asn	Gly	Thr	Thr	Thr	Glu	Thr	Glu
		675						680					685		
Met	Arg	Lys	Arg	Arg	Ser	Ser	Ser	Phe	His	Val	Ser	Met	Asp	Phe	Leu
		690						695				700			
Glu	Asp	Pro	Ser	Gln	Arg	Gln	Arg	Ala	Met	Ser	Ile	Ala	Ser	Ile	Leu
705					710					715					720
Thr	Asn	Thr	Val	Glu	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Arg	Gln	Lys	Cys	Pro	Pro
				725						730				735	
Cys	Trp	Tyr	Lys	Phe	Ser	Asn	Ile	Phe	Leu	Ile	Trp	Asp	Cys	Ser	Pro
			740						745					750	
Tyr	Trp	Leu	Lys	Val	Lys	His	Val	Val	Asn	Leu	Val	Val	Met	Asp	Pro
		755							760					765	
Phe	Val	Asp	Leu	Ala	Ile	Thr	Ile	Cys	Ile	Val	Leu	Asn	Thr	Leu	Phe
		770						775						780	
Met	Ala	Met	Glu	His	Tyr	Pro	Met	Thr	Asp	His	Phe	Asn	Asn	Val	Leu
785					790					795					800
Thr	Val	Gly	Asn	Leu	Val	Phe	Thr	Gly	Ile	Phe	Thr	Ala	Glu	Met	Phe
				805					810					815	

Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp
820 825 830

Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly
835 840 845

Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu
850 855 860

Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile
865 870 875 880

Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val
885 890 895

Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe
900 905 910

Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln
915 920 925

Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val
930 935 940

Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met
945 950 955 960

Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met
965 970 975

Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu
980 985 990

Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu
995 1000 1005

Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val
1010 1015 1020

Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe
1025 1030 1035

Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp
1040 1045 1050

Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Ala Glu
1055 1060 1065

Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr Thr
1070 1075 1080

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp
1085 1090 1095

Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val
1100 1105 1110

Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn
1115 1120 1125

Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu
1130 1135 1140

Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp
1145 1150 1155

Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu
1160 1165 1170

Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg
1175 1180 1185

Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln
1190 1195 1200

Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn
1205 1210 1215

Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly
1220 1225 1230

Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile
1235 1240 1245

Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe
1250 1255 1260

Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr
1265 1270 1275

Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp
1280 1285 1290

Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu
1295 1300 1305

Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro
1310 1315 1320

Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn
1325 1330 1335

Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val
1340 1345 1350

Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu
1355 1360 1365

Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp
1370 1375 1380

Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys
1385 1390 1395

Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val
1400 1405 1410

Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val
1415 1420 1425

Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp
1430 1435 1440

Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Glu Ser Leu Tyr
1445 1450 1455

Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe
1460 1465 1470

Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln
1475 1480 1485

Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu
1490 1495 1500

Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys
1505 1510 1515

Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met
1520 1525 1530

Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met
1535 1540 1545

Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp
1550 1555 1560

Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu
1565 1570 1575

Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile
1580 1585 1590

Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp
1595 1600 1605

Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu
1610 1615 1620

Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile
1625 1630 1635

Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala
1640 1645 1650

Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro
1655 1660 1665

Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile
1670 1675 1680

Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu
1685 1690 1695

Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser
1700 1705 1710

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly
1715 1720 1725

Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro
1730 1735 1740

Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn
1745 1750 1755

Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser
1760 1765 1770

Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn
1775 1780 1785

Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp
1790 1795 1800

Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp
1805 1810 1815

Ala Thr Gln Phe Met Glu Phe Glu Lys Leu Ser Gln Phe Ala Ala
1820 1825 1830

Ala Leu Glu Pro Pro Leu Asn Leu Pro Gln Pro Asn Lys Leu Gln
1835 1840 1845

Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His
1850 1855 1860

Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu
1865 1870 1875

Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Glu Arg Phe
1880 1885 1890

Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro Ile Thr Thr
1895 1900 1905

Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Ile Ile Gln
1910 1915 1920

Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr Val Lys Gln Ala
1925 1930 1935

Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly Gly Ala Asn Leu
1940 1945 1950

Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn Glu Asn Ser
1955 1960 1965

Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro
1970 1975 1980

Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu
1985 1990 1995

Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys
2000 2005

<210> 40
<211> 603
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
STXBP1 序列

<400> 40
Met Ala Pro Ile Gly Leu Lys Ala Val Val Gly Glu Lys Ile Met His
1 5 10 15

Asp Val Ile Lys Lys Val Lys Lys Lys Gly Glu Trp Lys Val Leu Val
20 25 30

Val Asp Gln Leu Ser Met Arg Met Leu Ser Ser Cys Cys Lys Met Thr
35 40 45

Asp Ile Met Thr Glu Gly Ile Thr Ile Val Glu Asp Ile Asn Lys Arg
50 55 60

Arg Glu Pro Leu Pro Ser Leu Glu Ala Val Tyr Leu Ile Thr Pro Ser
65 70 75 80

Glu Lys Ser Val His Ser Leu Ile Ser Asp Phe Lys Asp Pro Pro Thr
85 90 95

Ala Lys Tyr Arg Ala Ala His Val Phe Phe Thr Asp Ser Cys Pro Asp
100 105 110

Ala Leu Phe Asn Glu Leu Val Lys Ser Arg Ala Ala Lys Val Ile Lys
115 120 125

Thr Leu Thr Glu Ile Asn Ile Ala Phe Leu Pro Tyr Glu Ser Gln Val
130 135 140

Tyr Ser Leu Asp Ser Ala Asp Ser Phe Gln Ser Phe Tyr Ser Pro His
145 150 155 160

Lys Ala Gln Met Lys Asn Pro Ile Leu Glu Arg Leu Ala Glu Gln Ile
165 170 175

Ala Thr Leu Cys Ala Thr Leu Lys Glu Tyr Pro Ala Val Arg Tyr Arg
180 185 190

Gly Glu Tyr Lys Asp Asn Ala Leu Leu Ala Gln Leu Ile Gln Asp Lys
195 200 205

Leu Asp Ala Tyr Lys Ala Asp Asp Pro Thr Met Gly Glu Gly Pro Asp
210 215 220

Lys Ala Arg Ser Gln Leu Leu Ile Leu Asp Arg Gly Phe Asp Pro Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Leu His Glu Leu Thr Phe Gln Ala Met Ser Tyr Asp Leu
245 250 255

Leu Pro Ile Glu Asn Asp Val Tyr Lys Tyr Glu Thr Ser Gly Ile Gly
260 265 270

Glu Ala Arg Val Lys Glu Val Leu Leu Asp Glu Asp Asp Asp Leu Trp
275 280 285

Ile Ala Leu Arg His Lys His Ile Ala Glu Val Ser Gln Glu Val Thr
290 295 300

Arg Ser Leu Lys Asp Phe Ser Ser Ser Lys Arg Met Asn Thr Gly Glu
305 310 315 320

Lys Thr Thr Met Arg Asp Leu Ser Gln Met Leu Lys Lys Met Pro Gln
325 330 335

Tyr Gln Lys Glu Leu Ser Lys Tyr Ser Thr His Leu His Leu Ala Glu
340 345 350

Asp Cys Met Lys His Tyr Gln Gly Thr Val Asp Lys Leu Cys Arg Val
355 360 365

Glu Gln Asp Leu Ala Met Gly Thr Asp Ala Glu Gly Glu Lys Ile Lys
370 375 380

Asp Pro Met Arg Ala Ile Val Pro Ile Leu Leu Asp Ala Asn Val Ser
385 390 395 400

Thr Tyr Asp Lys Ile Arg Ile Ile Leu Leu Tyr Ile Phe Leu Lys Asn
405 410 415

Gly Ile Thr Glu Glu Asn Leu Asn Lys Leu Ile Gln His Ala Gln Ile
420 425 430

Pro Pro Glu Asp Ser Glu Ile Ile Thr Asn Met Ala His Leu Gly Val
435 440 445

Pro Ile Val Thr Asp Ser Thr Leu Arg Arg Arg Ser Lys Pro Glu Arg
450 455 460

Lys Glu Arg Ile Ser Glu Gln Thr Tyr Gln Leu Ser Arg Trp Thr Pro
465 470 475 480

Ile Ile Lys Asp Ile Met Glu Asp Thr Ile Glu Asp Lys Leu Asp Thr
485 490 495

Lys His Tyr Pro Tyr Ile Ser Thr Arg Ser Ser Ala Ser Phe Ser Thr
500 505 510

Thr Ala Val Ser Ala Arg Tyr Gly His Trp His Lys Asn Lys Ala Pro
515 520 525

Gly Glu Tyr Arg Ser Gly Pro Arg Leu Ile Ile Phe Ile Leu Gly Gly
530 535 540

Val Ser Leu Asn Glu Met Arg Cys Ala Tyr Glu Val Thr Gln Ala Asn
545 550 555 560

Gly Lys Trp Glu Val Leu Ile Gly Ser Thr His Ile Leu Thr Pro Thr
565 570 575

Lys Phe Leu Met Asp Leu Arg His Pro Asp Phe Arg Glu Ser Ser Arg
580 585 590

Val Ser Phe Glu Asp Gln Ala Pro Thr Met Glu
595 600

<210> 41
<211> 511
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
Kv3.1 序列

<400> 41
Met Gly Gln Gly Asp Glu Ser Glu Arg Ile Val Ile Asn Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Arg His Gln Thr Tyr Arg Ser Thr Leu Arg Thr Leu Pro Gly Thr
20 25 30

Arg Leu Ala Trp Leu Ala Glu Pro Asp Ala His Ser His Phe Asp Tyr
35 40 45

Asp Pro Arg Ala Asp Glu Phe Phe Phe Asp Arg His Pro Gly Val Phe
50 55 60

Ala His Ile Leu Asn Tyr Tyr Arg Thr Gly Lys Leu His Cys Pro Ala
65 70 75 80

Asp Val Cys Gly Pro Leu Tyr Glu Glu Glu Leu Ala Phe Trp Gly Ile
85 90 95

Asp Glu Thr Asp Val Glu Pro Cys Cys Trp Met Thr Tyr Arg Gln His
100 105 110

Arg Asp Ala Glu Glu Ala Leu Asp Ser Phe Gly Gly Ala Pro Leu Asp
115 120 125

Asn Ser Ala Asp Asp Ala Asp Ala Asp Gly Pro Gly Asp Ser Gly Asp
130 135 140

Gly Glu Asp Glu Leu Glu Met Thr Lys Arg Leu Ala Leu Ser Asp Ser
145 150 155 160

Pro Asp Gly Arg Pro Gly Gly Phe Trp Arg Arg Trp Gln Pro Arg Ile
165 170 175

Trp Ala Leu Phe Glu Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Tyr Ala Arg Tyr Val
180 185 190

Ala Phe Ala Ser Leu Phe Phe Ile Leu Val Ser Ile Thr Thr Phe Cys
195 200 205

Leu Glu Thr His Glu Arg Phe Asn Pro Ile Val Asn Lys Thr Glu Ile
210 215 220

Glu Asn Val Arg Asn Gly Thr Gln Val Arg Tyr Tyr Arg Glu Ala Glu
225 230 235 240

Thr Glu Ala Phe Leu Thr Tyr Ile Glu Gly Val Cys Val Val Trp Phe
245 250 255

Thr Phe Glu Phe Leu Met Arg Val Ile Phe Cys Pro Asn Lys Val Glu
260 265 270

Phe Ile Lys Asn Ser Leu Asn Ile Ile Asp Phe Val Ala Ile Leu Pro
275 280 285

Phe Tyr Leu Glu Val Gly Leu Ser Gly Leu Ser Ser Lys Ala Ala Lys
290 295 300

Asp Val Leu Gly Phe Leu Arg Val Val Arg Phe Val Arg Ile Leu Arg
305 310 315 320

Ile Phe Lys Leu Thr Arg His Phe Val Gly Leu Arg Val Leu Gly His
325 330 335

Thr Leu Arg Ala Ser Thr Asn Glu Phe Leu Leu Leu Ile Ile Phe Leu
340 345 350

Ala Leu Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Met Ile Tyr Tyr Ala Glu Arg
355 360 365

Ile Gly Ala Gln Pro Asn Asp Pro Ser Ala Ser Glu His Thr His Phe
370 375 380

Lys Asn Ile Pro Ile Gly Phe Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr
385 390 395 400

Leu Gly Tyr Gly Asp Met Tyr Pro Gln Thr Trp Ser Gly Met Leu Val
405 410 415

Gly Ala Leu Cys Ala Leu Ala Gly Val Leu Thr Ile Ala Met Pro Val
420 425 430

Pro Val Ile Val Asn Asn Phe Gly Met Tyr Tyr Ser Leu Ala Met Ala
435 440 445

Lys Gln Lys Leu Pro Lys Lys Lys Lys Lys His Ile Pro Arg Pro Pro
450 455 460

Gln Leu Gly Ser Pro Asn Tyr Cys Lys Ser Val Val Asn Ser Pro His
465 470 475 480

His Ser Thr Gln Ser Asp Thr Cys Pro Leu Ala Gln Glu Glu Ile Leu
485 490 495

Glu Ile Asn Arg Ala Gly Arg Lys Pro Leu Arg Gly Met Ser Ile
500 505 510

<210> 42
<211> 639
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
Kv3.2 序列

<400> 42
Met Gly Lys Ile Glu Ser Asn Glu Arg Val Ile Leu Asn Val Gly Gly
1 5 10 15

Thr Arg His Glu Thr Tyr Arg Ser Thr Leu Lys Thr Leu Pro Gly Thr
20 25 30

Arg Leu Ala Leu Leu Ala Ser Ser Glu Pro Gln Gly Asp Cys Leu Thr
35 40 45

Ala Ala Gly Asp Lys Leu Gln Pro Leu Pro Pro Pro Leu Ser Pro Pro
50 55 60

Pro Arg Pro Pro Pro Leu Ser Pro Val Pro Ser Gly Cys Phe Glu Gly
65 70 75 80

Gly Ala Gly Asn Cys Ser Ser His Gly Gly Asn Gly Gly Asn Gly Gly
85 90 95

Ser Asp His Pro Gly Gly Gly Arg Glu Phe Phe Phe Asp Arg His Pro
100 105 110

Gly Val Phe Ala Tyr Val Leu Asn Tyr Tyr Arg Thr Gly Lys Leu His
115 120 125

Cys Pro Ala Asp Val Cys Gly Pro Leu Phe Glu Glu Glu Leu Ala Phe
130 135 140

Trp Gly Ile Asp Glu Thr Asp Val Glu Pro Cys Cys Trp Met Thr Tyr
145 150 155 160

Arg Gln His Arg Asp Ala Glu Glu Ala Leu Asp Ile Phe Glu Thr Pro
165 170 175

Asp Leu Ile Gly Gly Asp Pro Gly Asp Asp Glu Asp Leu Ala Ala Lys
180 185 190

Arg Leu Gly Ile Glu Asp Ala Ala Gly Leu Gly Gly Pro Asp Gly Lys
195 200 205

Ser Gly Arg Trp Arg Lys Leu Gln Pro Arg Met Trp Ala Leu Phe Glu
210 215 220

Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Ala Ala Arg Phe Ile Ala Phe Ala Ser Leu
225 230 235 240

Phe Phe Ile Leu Val Ser Ile Thr Thr Phe Cys Leu Glu Thr His Glu
245 250 255

Ala Phe Asn Ile Val Lys Asn Lys Thr Glu Pro Val Ile Asn Gly Thr
260 265 270

Ser Pro Val Leu Gln Tyr Glu Ile Glu Thr Asp Pro Ala Leu Thr Tyr
275 280 285

Val Glu Gly Val Cys Val Val Trp Phe Thr Phe Glu Phe Leu Val Arg
290 295 300

Ile Val Phe Ser Pro Asn Lys Leu Glu Phe Ile Lys Asn Leu Leu Asn
305 310 315 320

Ile Ile Asp Phe Val Ala Ile Leu Pro Phe Tyr Leu Glu Val Gly Leu
325 330 335

Ser Gly Leu Ser Ser Lys Ala Ala Lys Asp Val Leu Gly Phe Leu Arg
340 345 350

Val Val Arg Phe Val Arg Ile Leu Arg Ile Phe Lys Leu Thr Arg His
355 360 365

Phe Val Gly Leu Arg Val Leu Gly His Thr Leu Arg Ala Ser Thr Asn
370 375 380

Glu Phe Leu Leu Leu Ile Ile Phe Leu Ala Leu Gly Val Leu Ile Phe
385 390 395 400

Ala Thr Met Ile Tyr Tyr Ala Glu Arg Val Gly Ala Gln Pro Asn Asp
405 410 415

Pro Ser Ala Ser Glu His Thr Gln Phe Lys Asn Ile Pro Ile Gly Phe
420 425 430

Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Asp Met Tyr
435 440 445

Pro Gln Thr Trp Ser Gly Met Leu Val Gly Ala Leu Cys Ala Leu Ala
450 455 460

Gly Val Leu Thr Ile Ala Met Pro Val Pro Val Ile Val Asn Asn Phe
465 470 475 480

Gly Met Tyr Tyr Ser Leu Ala Met Ala Lys Gln Lys Leu Pro Arg Lys
485 490 495

Arg Lys Lys His Ile Pro Pro Ala Pro Leu Ala Ser Ser Pro Thr Phe
500 505 510

Cys Lys Thr Glu Leu Asn Met Ala Cys Asn Ser Thr Gln Ser Asp Thr
515 520 525

Cys Leu Gly Lys Glu Asn Arg Leu Leu Glu His Asn Arg Ser Val Leu
530 535 540

Ser Gly Asp Asp Ser Thr Gly Ser Glu Pro Pro Leu Ser Pro Pro Glu
545 550 555 560

Arg Leu Pro Ile Arg Arg Ser Ser Thr Arg Asp Lys Asn Arg Arg Gly
565 570 575

Glu Thr Cys Phe Leu Leu Thr Thr Gly Asp Tyr Thr Cys Ala Ser Asp
580 585 590

Gly Gly Ile Arg Lys Ala Ser Thr Leu Glu Pro Met Glu Ser Thr Ala
595 600 605

Gln Thr Lys Gly Asp Thr Arg Pro Glu Ala His Trp Asn Cys Ala His
610 615 620

Leu Leu Asn Phe Gly Cys Pro Thr Gly Ser Ser Phe Pro Thr Leu
625 630 635

<210> 43
<211> 757
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述:
Kv3.3 序列

<400> 43
Met Leu Ser Ser Val Cys Val Ser Ser Phe Arg Gly Arg Gln Gly Ala
1 5 10 15

Ser Lys Gln Gln Pro Ala Pro Pro Pro Gln Pro Pro Glu Ser Pro Pro
20 25 30

Pro Pro Pro Leu Pro Pro Gln Gln Gln Gln Pro Ala Gln Pro Gly Pro
35 40 45

Ala Ala Ser Pro Ala Gly Pro Pro Ala Pro Arg Gly Pro Gly Asp Arg
50 55 60

Arg Ala Glu Pro Cys Pro Gly Leu Pro Ala Ala Ala Met Gly Arg His
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Ser Gly Lys Ile Val Ile Asn Val Gly Gly
85 90 95

Val Arg His Glu Thr Tyr Arg Ser Thr Leu Arg Thr Leu Pro Gly Thr
100 105 110

Arg Leu Ala Gly Leu Thr Glu Pro Glu Ala Ala Ala Arg Phe Asp Tyr
115 120 125

Asp Pro Gly Ala Asp Glu Phe Phe Phe Asp Arg His Pro Gly Val Phe
130 135 140

Ala Tyr Val Leu Asn Tyr Tyr Arg Thr Gly Lys Leu His Cys Pro Ala
145 150 155 160

Asp Val Cys Gly Pro Leu Phe Glu Glu Glu Leu Gly Phe Trp Gly Ile
165 170 175

Asp Glu Thr Asp Val Glu Ala Cys Cys Trp Met Thr Tyr Arg Gln His
180 185 190

Arg Asp Ala Glu Glu Ala Leu Asp Ser Phe Glu Ala Pro Asp Pro Ala
195 200 205

Gly Ala Ala Asn Ala Ala Asn Ala Ala Gly Ala His Asp Gly Gly Leu
210 215 220

Asp Asp Glu Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Ala Gly Gly
225 230 235 240

Glu Leu Lys Arg Leu Cys Phe Gln Asp Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly
245 250 255

Pro Pro Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Trp Trp Arg Arg Trp
260 265 270

Gln Pro Arg Val Trp Ala Leu Phe Glu Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Ala
275 280 285

Ala Arg Tyr Val Ala Phe Ala Ser Leu Phe Phe Ile Leu Ile Ser Ile
290 295 300

Thr Thr Phe Cys Leu Glu Thr His Glu Gly Phe Ile His Ile Ser Asn
305 310 315 320

Lys Thr Val Thr Gln Ala Ser Pro Ile Pro Gly Ala Pro Pro Glu Asn
325 330 335

Ile Thr Asn Val Glu Val Glu Thr Glu Pro Phe Leu Thr Tyr Val Glu
340 345 350

Gly Val Cys Val Val Trp Phe Thr Phe Glu Phe Leu Met Arg Ile Thr
355 360 365

Phe Cys Pro Asp Lys Val Glu Phe Leu Lys Ser Ser Leu Asn Ile Ile
370 375 380

Asp Cys Val Ala Ile Leu Pro Phe Tyr Leu Glu Val Gly Leu Ser Gly
385 390 395 400

Leu Ser Ser Lys Ala Ala Lys Asp Val Leu Gly Phe Leu Arg Val Val
405 410 415

Arg Phe Val Arg Ile Leu Arg Ile Phe Lys Leu Thr Arg His Phe Val
420 425 430

Gly Leu Arg Val Leu Gly His Thr Leu Arg Ala Ser Thr Asn Glu Phe
435 440 445

Leu Leu Leu Ile Ile Phe Leu Ala Leu Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr
450 455 460

Met Ile Tyr Tyr Ala Glu Arg Ile Gly Ala Asp Pro Asp Asp Ile Leu
465 470 475 480

Gly Ser Asn His Thr Tyr Phe Lys Asn Ile Pro Ile Gly Phe Trp Trp
485 490 495

Ala Val Val Thr Met Thr Thr Leu Gly Tyr Gly Asp Met Tyr Pro Lys
500 505 510

Thr Trp Ser Gly Met Leu Val Gly Ala Leu Cys Ala Leu Ala Gly Val
515 520 525

Leu Thr Ile Ala Met Pro Val Pro Val Ile Val Asn Asn Phe Gly Met
530 535 540

Tyr Tyr Ser Leu Ala Met Ala Lys Gln Lys Leu Pro Lys Lys Lys Asn
545 550 555 560

Lys His Ile Pro Arg Pro Pro Gln Pro Gly Ser Pro Asn Tyr Cys Lys
565 570 575

Pro Asp Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His His Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Ile Ser Pro Pro Pro Pro Ile Thr Pro Pro Ser Met Gly Val Thr
595 600 605

Val Ala Gly Ala Tyr Pro Ala Gly Pro His Thr His Pro Gly Leu Leu
610 615 620

Arg Gly Gly Ala Gly Gly Leu Gly Ile Met Gly Leu Pro Pro Leu Pro
625 630 635 640

Ala Pro Gly Glu Pro Cys Pro Leu Ala Gln Glu Glu Val Ile Glu Ile
645 650 655

Asn Arg Ala Asp Pro Arg Pro Asn Gly Asp Pro Ala Ala Ala Ala Leu
660 665 670

Ala His Glu Asp Cys Pro Ala Ile Asp Gln Pro Ala Met Ser Pro Glu
675 680 685

Asp Lys Ser Pro Ile Thr Pro Gly Ser Arg Gly Arg Tyr Ser Arg Asp
690 695 700

Arg Ala Cys Phe Leu Leu Thr Asp Tyr Ala Pro Ser Pro Asp Gly Ser
705 710 715 720

Ile Arg Lys Ala Thr Gly Ala Pro Pro Leu Pro Pro Gln Asp Trp Arg
725 730 735

Lys Pro Gly Pro Pro Ser Phe Leu Pro Asp Leu Asn Ala Asn Ala Ala
740 745 750

Ala Trp Ile Ser Pro
755

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種核酸盒(nucleic acid cassette)，其包含可操作地連接於轉基因之調節元件(regulatory element)，其中該調節元件包含SEQ ID NO: 8、2至7、9至29及32中任一者之序列。

【請求項2】

如請求項1之核酸盒，其中該調節元件包含SEQ ID NO: 8之序列。

【請求項3】

如請求項2之核酸盒，其中該調節元件包含SEQ ID NO: 32之序列。

【請求項4】

如請求項1之核酸盒，其中該轉基因包含編碼DNA結合蛋白之核酸序列。

【請求項5】

如請求項4之核酸盒，其中該DNA結合蛋白為內源性基因之轉錄調節子(transcriptional modulator)。

【請求項6】

如請求項4之核酸盒，其中該DNA結合蛋白包含鋅指(zinc finger)蛋白。

【請求項7】

如請求項4之核酸盒，其中該DNA結合蛋白為核酸酶失活的鋅指蛋白。

【請求項8】

如請求項4之核酸盒，其中該DNA結合蛋白連接至轉錄活化子

(transcriptional activator)域。

【請求項9】

如請求項4之核酸盒，其中該DNA結合蛋白連接至轉錄抑制子(transcriptional repressor)域。

【請求項10】

如請求項4之核酸盒，其中該DNA結合蛋白為調節內源性SCN1A基因之轉錄活化子。

【請求項11】

如請求項1之核酸盒，其中該核酸盒為腺相關病毒(AAV)載體。

【請求項12】

如請求項11之核酸盒，其中該AAV載體為AAV9或scAAV9。

【請求項13】

如請求項10之核酸盒，其中該核酸盒為腺相關病毒(AAV)載體。

【請求項14】

如請求項13之核酸盒，其中該AAV載體為AAV9。

【請求項15】

如請求項13之核酸盒，其中該該AAV載體為scAAV9。

【請求項16】

一種如請求項1至15中任一項之核酸盒之用途，其係用於製備治療神經病狀或病症之醫藥品。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中該神經病狀或病症為癲癇症、神經退化、tau蛋白病或神經元興奮度過低。

【請求項18】

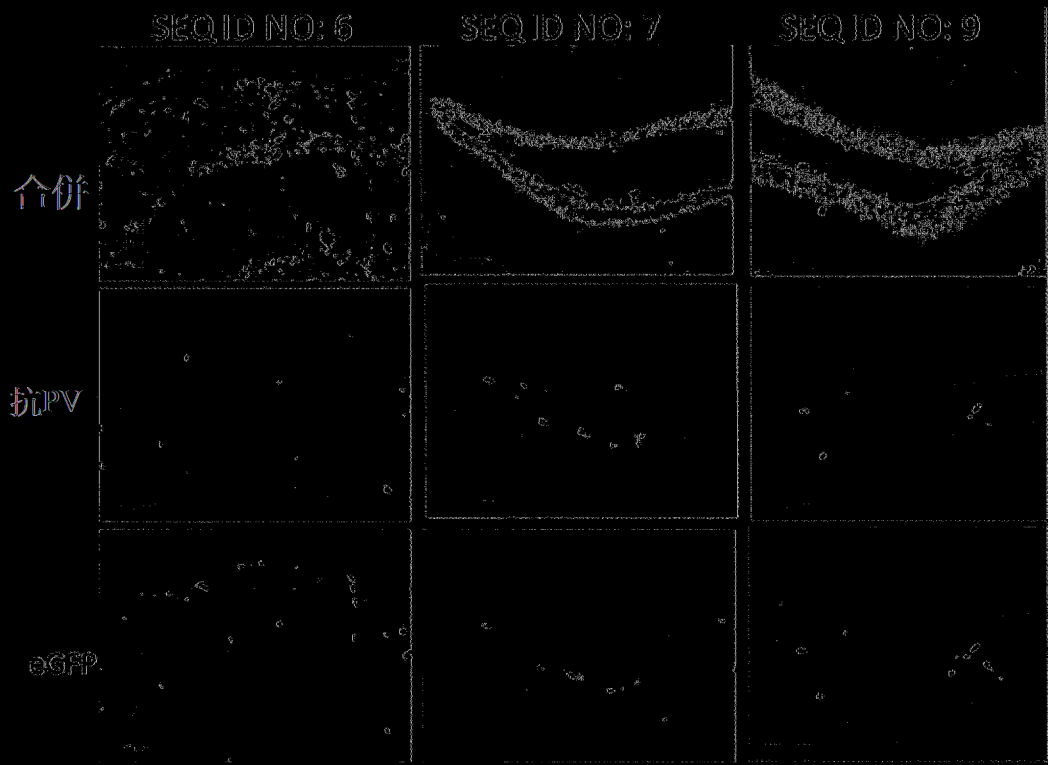
如請求項16之用途，其中該神經病狀或病症為德拉韋症候群(Dravet syndrome)。

【請求項19】

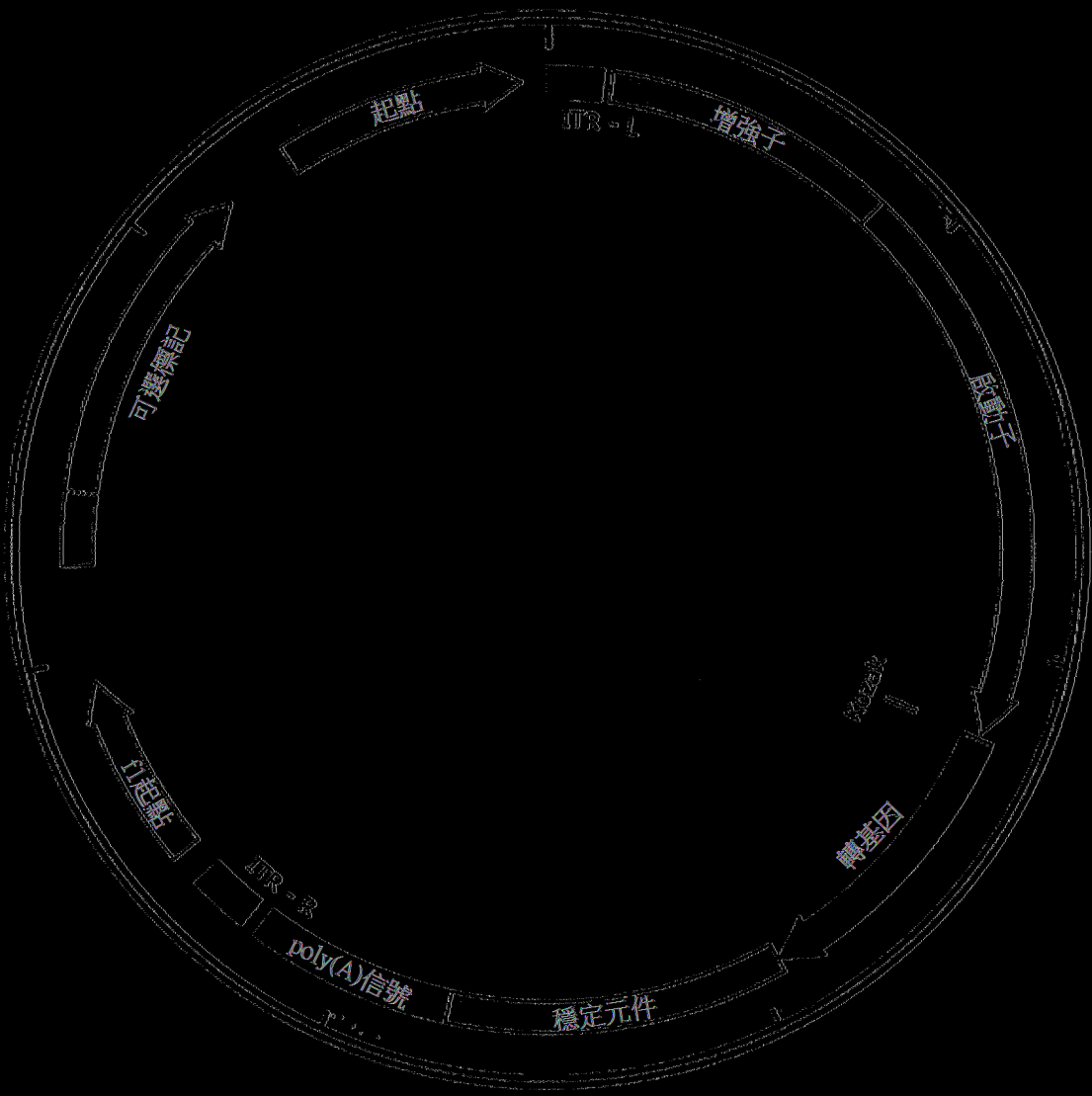
如請求項16之用途，其中該神經病狀或病症為阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)。

【請求項20】

一種如請求項1至15中任一項之核酸盒之用途，其係用於製備增加細胞中SCN1A表現之醫藥品。



(圖5B)



(圖1)