



(21) 申请号 201980065036.9

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2019.07.31

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113301956 A

WO 2016054557 A1, 2016.04.07

CN 106062200 A, 2016.10.26

CN 109641939 A, 2019.04.16

(43) 申请公布日 2021.08.24

US 2021147872 A1, 2021.05.20

(30) 优先权数据
62/712,669 2018.07.31 US

Tervo D.G等.rAAV2-retro [synthetic construct].《NCBI GenBank database》.2016, Accession No:A0Y10604.1.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.30

HEMA J PATEL等.Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation.《Br J Pharmacol》.2003,第140卷第261页摘要、第264页右列最后1段.

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/044290 2019.07.31

Boender Arjen J等.Combined use of the canine adenovirus-2 and DREADD-Technology to activate specific neural pathways in vivo.《PLOS ONE》.2014,第9卷(第4期),摘要.

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/028466 EN 2020.02.06

D.Gowanlock R.Tervo等.A Designer AAV Variant Permits Efficient Retrograde Access to Projection Neurons.《Neuron》.2016,第92卷(第2期),摘要.

(73) 专利权人 康奈尔大学
地址 美国纽约州

审查员 吴静

(72) 发明人 M·G·卡普利特 R·马龙古

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

专利代理师 牡丹 顾云峰

(51) Int.Cl.

C12N 15/09 (2006.01)

C12N 15/12 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

权利要求书1页 说明书18页

序列表27页 附图60页

(54) 发明名称

官功能。

控制器官功能的基因治疗方法

(57) 摘要

提供用于控制内脏器官功能的方法和组合物。例如,所述方法和组合物由于控制例如调节器官功能而可用于预防、抑制或治疗疾病。在一个实施例中,病毒介体被递送至器官,并且病毒感染调节器官功能的神经。在一个实施例中,病毒介体是逆行介体。在一个实施例中,病毒介体编码基因产物,基因产物的活性由外源递送的药剂或能量控制。因此,药剂或能量的递送控制器

1. 一种重组腺相关病毒 (rAAV), 所述rAAV包含由包含SEQ ID NO:5的衣壳蛋白和包含SEQ ID NO:7的衣壳蛋白形成的衣壳。
2. 根据权利要求1所述的rAAV, 其中所述rAAV提供逆行递送。
3. 根据权利要求1所述的rAAV, 其中所述rAAV编码治疗性基因产物、预防性基因产物或外源可控蛋白。
4. 根据权利要求3所述的rAAV, 其中所述rAAV编码光敏离子通道、化学响应离子通道、超声敏感离子通道、磁场响应离子通道或DREADD。
5. 根据权利要求3所述的rAAV, 其中所述rAAV编码通过外源施用药剂而抑制的通道蛋白或DREADD。
6. 根据权利要求5所述的rAAV, 其中所述rAAV编码hD3q。
7. 根据权利要求2所述的rAAV, 其中所述rAAV在中枢神经系统中提供逆行运输。
8. 根据权利要求3所述的rAAV, 其中所述rAAV编码基因产物, 所述基因产物响应于药剂的施用来调节支配内脏器官的副交感神经纤维的活性。
9. 根据权利要求3所述的rAAV, 其中所述rAAV编码光敏感通道蛋白、烟碱乙酰胆碱受体、短杆菌肽A、电压门控钾通道、离子型谷氨酸受体、 α 溶血素或机械敏感通道。
10. 根据权利要求3所述的rAAV, 其中所述rAAV编码基因产物, 所述基因产物阻断毒性蛋白散布至哺乳动物的迷走神经。
11. 根据权利要求2所述的rAAV, 其中所述rAAV从胃肠系统逆行摄取。
12. 根据权利要求10所述的rAAV, 其中所述毒性蛋白包括 α -突触核蛋白、 τ 蛋白、 β -淀粉样蛋白或亨廷顿蛋白。
13. 根据权利要求3所述的rAAV, 其中所述rAAV编码基因产物, 所述基因产物包括或编码小发夹RNA (shRNA)、微小RNA (miRNA)、CrispR/Cas9或抗体。
14. 根据权利要求13所述的rAAV, 其中所述抗体是单链抗体。
15. 根据权利要求13所述的rAAV, 其中所述抗体是胞内抗体。

控制器官功能的基因治疗方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请主张2018年7月31日提出申请的美国申请号62/712,669申请日的权益,所述申请的公开内容通过引用并入本文中。

背景技术

[0003] 基因治疗对多种神经疾病显示出巨大的前景。最近已经认识到,器官功能的神经元控制代表通过操纵神经元活性来治疗性调节器官功能的机会。改变神经元功能的机械途径目前是可行的,包含可以电刺激神经例如迷走神经的主干或分支的刺激器。然而,这些非特异性地影响被刺激的神经内的所有神经元,并且它们涉及复杂的植入物,这些植入物具有机械装置所固有的复杂性,包含引线迁移和感染,同时脉冲发生器也必须定期充电和/或定期更换以维持功能。

[0004] 基因治疗剂能够将神经元靶向内脏器官,然而将病毒介体注射至拥有这些神经元细胞体的神经节、大脑或脊髓区将不容许控制单个器官,因为这些大多是将神经元发送至许多器官的混合群体。例如,来自胃的迷走神经的感觉神经元可以感知伸展和饱腹感,而从迷走神经至肺的感觉神经元负责咳嗽反射。因此,将调节神经元功能的基因治疗剂注射至结状神经节中将会靶向两种神经元群体,从而影响两种器官的功能,这在单独治疗咳嗽或代谢障碍时是不希望的。

[0005] 因此,需要一种途径来对特定器官的神经元子集的功能进行遗传调节,以便调节器官功能来改善疾病。

发明内容

[0006] 本公开提供适用于控制器官功能以预防、抑制或治疗疾病的材料和方法。一方面,所述方法提供将病毒介体递送至器官,然后所述病毒介体由调节那些器官的功能的神经轴突摄取。在一个实施例中,病毒介体是腺相关病毒(AAV)介体。在一个实施例中,逆行形式的腺相关病毒(AAV)当被注射至胃壁中时,被特异性地摄取至迷走神经感觉神经元的子集中,所述迷走神经感觉神经元对胃的膨胀作出反应并引起饱腹感。提供逆行形式介体的分子是本领域已知的,并且包含但不限于天然病毒蛋白,例如HSV蛋白、狂犬病病毒G、糖蛋白C型、VSV G、B19G、假狂犬病病毒蛋白、AAV衣壳蛋白和动力蛋白。这代表从结状神经节发出而不影响向其它内脏器官提供感觉的其它结状神经元的神经元的特定子集。病毒介体也可以是其它形式的逆行介体,包含但不限于逆行慢病毒(LV)介体、单纯疱疹病毒(HSV)介体或犬腺病毒(CAV)介体。

[0007] 在一个实施例中,提供将一种或多种基因递送至控制器官例如内脏器官的功能的神经纤维的方法,内脏器官包含但不限于胃、小肠、大肠、胰腺、肝、脾、胆囊、肺、肾和心脏。在一个实施例中,将病毒基因治疗介体递送至由调节神经(例如迷走神经、心肺神经、胸内脏神经、腰内脏神经、骶内脏神经或骨盆内脏神经)进行神经支配的器官区。在一个实施例中,器官是胃、肠、胰腺、肝、肺、心脏、肾上腺、肾、性腺、膀胱、肛门括约肌或尿道括约肌。在

一个实施例中,病毒介体被修饰以在中枢神经系统中进行逆行运输。在一个实施例中,将病毒介体注射至器官中。在一个实施例中,递送介体会预防、抑制或治疗疾病。在一个实施例中,将病毒介体注射至胃中,并且基因的表达会控制食物摄入。在一个实施例中,病毒介体例如通过吸入被递送至肺,并且基因的表达会控制咳嗽。在一个实施例中,基因的表达激活调节神经。在一个实施例中,基因的表达抑制调节神经。

[0008] 本公开还提供一种具有用于逆行摄取至靶神经元中的改进性质的病毒介体。此介体含有衣壳,所述衣壳含有来自点突变增加逆行摄取的一种AAV血清型例如AAV血清型2 (retroAAV) (Tevro等人,Neuron 92:372-378(2016),其通过引用并入本文中)的衣壳蛋白与来自不同AAV血清型例如AAV血清型rh10的衣壳蛋白的混合物。这种衣壳混合物产生与含有只来自retroAAV的蛋白的衣壳相比,显著增强向传入神经元的逆行摄取和效率的病毒介体。此介体提供对器官功能的高效控制。

[0009] 本公开还提供一种用于器官功能的调节控制的方法。所述方法通常包含通过逆行介体将基因递送至器官的传入神经元,所述基因的产物对外部药物或刺激作出反应以控制器官功能。在一个实例中,此方法可用于诱导饱腹感和减少食物摄入,以控制体重。在此实例中,表达激活神经元的只由设计药物激活的设计受体(DREADD)的逆行AAV (retroAAV) 被注射至胃壁,并被摄取至胃的传入迷走神经感觉神经元,其对胃伸展作出反应并诱导饱腹感。在全身施用DREADD激活剂例如氯氮平-N-氧化物(CNO)后,诱导饱腹感,并且减少食物摄入。其它实例包含向这些神经元递送兴奋性化学遗传离子通道,随后用适当的药物激活,或者递送兴奋性光遗传离子通道ChR2,随后向神经纤维递送光以激活ChR2。在另一个实例中,这种方法用于控制不是由于原本可治疗的疾病而引起的顽固性咳嗽。在一个实例中,将表达抑制性DREADD的逆行AAV雾化并吸入,以摄取至肺的迷走神经感觉神经元中,随后全身施用DREADD激活剂例如CNO,以抑制这些感觉神经元的活性从而减少咳嗽反射。在一个实例中,将表达例如抑制性DREADD的逆行AAV注射至例如迷走神经或结状神经节,随后全身施用DREADD激活剂例如CNO,以抑制这些感觉神经元的活性从而减少咳嗽反射。

[0010] 在一个实施例中,病毒介体编码hM4Di,hM4Di是M4毒蕈碱乙酰胆碱受体的工程版本,当被CNO、氯氮平、哌拉平或化合物21(参见Chen等人,ACS Chem.Neurosci.,6:476(2015))(其通过引用并入本文中)结合时,其通过减少cAMP信号传导和增加内向整流钾通道的激活而引起膜超极化。这会产生类似于内源激活M4受体后所见的神经元活性的暂时抑制。hM3Dq(hd3q)是M3毒蕈碱受体的工程版本,当被CNO激活时,其引起磷脂酶C级联的激活,改变细胞内钙并导致神经元的爆发样放电。rM3D引起基于G蛋白信号传导(例如,cAMP增加)的神经元去极化,其可以通过基于抑制蛋白的信号传导过程而不是G蛋白信号传导来调节神经元活性。神经元兴奋的其它选项是其它rM3D,其类似地引起基于G蛋白信号传导(例如,cAMP增加)的神经元去极化(参见例如Dong,Allen,Farrell和Roth,2010;Ferguson,Phillips,Roth,Wess和Neumaier,2013);和Rq(R165L),它们可以通过基于抑制蛋白的信号传导过程而不是G蛋白信号传导来调节神经元活性。另一种受体是抑制性DREADD受体Pdi。Gi偶联κ阿片受体(KORD)的突变形式被萨尔维诺林B(SalB)激活,且因此也可用于病毒介体。

[0011] 本公开还提供一种通过将防止毒性蛋白转移的基因转移至迷走神经来防止毒性蛋白从胃肠道散布至大脑的方法。这可以通过将病毒介体直接注射至迷走神经的感觉神经

节(例如结状神经节)中,或者将病毒介体直接注射至大脑中的迷走神经传出细胞体(例如迷走神经背侧运动核)中,或者通过将病毒介体注射至胃肠道壁中或者通过口服施用,然后这些介体被摄取至迷走神经轴突中并逆行运输以在细胞体中表达治疗剂来进行。在一个实例中,针对 α -突触核蛋白的shRNA(其防止靶神经元中 α -突触核蛋白的表达)是从病毒的逆行形式例如retroAAV/rh10介体表达的,通过注射至胃和/或肠的壁而被递送至迷走神经感觉纤维。迷走神经感觉神经元中shRNA的最终表达阻断这些神经元中内源性 α -突触核蛋白的表达,从而防止毒性突触核蛋白病理从胃肠道中的病理原纤维散布,导致在帕金森氏病中观察到的广泛的脑病理,因为病理突触核蛋白的繁殖需要神经元中的表达。在另一个实例中,通过胃肠道递送的迷走神经感觉纤维内的retroAAV/rh10介体表达针对 α -突触核蛋白的抗体,以防止 α -突触核蛋白的散布。在一个实施例中,rAAV具有与SEQ ID NO:5或7具有至少80%、85%、90%、92%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列同一性的衣壳。

附图说明

[0012] 图1描绘在向胃壁注射AAV介体后,大脑中迷走神经背侧运动核区中传入(感觉)纤维中的荧光mCherry蛋白的表达。已知的逆行示踪剂(霍乱毒素亚基B)被注射至胃中以标记传入运动纤维。注射AAV血清型2和1的混合介体(AAV2/1)显示出实际上没有神经元摄取。注射retroAAV(显示大脑中逆行摄取增加)引起在背侧运动核的神经元纤维中的mCherry蛋白表达,而不是在细胞体中表达,这表明这些是从结状神经节发出的感觉纤维。用retroAAV和AAVrh10混杂衣壳进行的相同程序显示,在同一脑区表达mCherry的纤维数量增加。

[0013] 图2A描绘在向胃壁注射AAV介体后,在结状神经节内选择性表达mCherry蛋白,结状神经节为迷走神经感觉神经元提供细胞体。霍乱毒素示踪剂显示标记结状神经节内的少量神经元细胞体。事实上,在AAV2/1的情况下没有观察到阳性细胞体,但我们观察到一些逆行摄取至大脑中的神经元。retroAAV显示表达mCherry的结状神经节内细胞体数量增加,这表明有效的逆行摄取,但这种摄取是选择性的,因为只有结状神经元的子集被标记。与单独的retroAAV相比,retroAAV/rh10混杂介体证明更多标记结状神经元细胞体,但这些仍然代表神经元的子集(图2B)。神经元细胞计数的量化显示,与单独的retroAAV相比,在向胃壁施用retroAAV/rh10后,结状神经节内阳性神经元的数量增加了约3倍。

[0014] 图3描绘向胃壁注射retroAAV/rh10以对1mg/kg CNO作出反应的正常摄食的禁食小鼠的反应,retroAAV/rh10表达激活神经元的DREADD(hd3q)。注射表达标记基因mCherry的retroAAV/rh10的动物正常摄食以对CNO作出反应。注射表达DREADD的retroAAV/rh10但给予盐水而不是CNO的动物,与给予CNO的mCherry动物相比,在施用盐水后6小时和24小时具有相同的正常摄食。注射表达DREADD的retroAAV/rh10并接着给予CNO的动物在CNO施用后的几个小时内显示出食物摄入显著减少。当CNO被清除后,摄食行为恢复正常,与对照相比,24小时内的总食物摄入减少,这是因为在CNO之后的4-6小时内食物摄入减少,而在CNO被清除后的6-24小时内,显示出与所述时间的对照相似的食物摄入。

[0015] 图4A-4B描绘在施用CNO或盐水之前,将表达DREADD(hd3q)的retroAAV/rh10注射至胃壁并饥饿24小时的小鼠的反应。与正常摄食的小鼠相比(与图3相比),注射表达标记基因mCherry的retroAAV/rh10的动物在施用CNO后的6小时和24小时具有增加的摄食。注射表达DREADD的retroAAV/rh10但给予盐水而不是CNO的动物,与给予CNO的mCherry动物相比,

在施用盐水后6小时和24小时具有相同的摄食。尽管动物在之前的24小时内一直处于饥饿状态,但在施用CN0后的几个小时内,注射表达DREADD的retroAAV/rh10并给予CN0的动物显示出食物摄入显著减少。这种影响如此深远,以至于在施用CN0后的4-6小时内,此饥饿组的食物摄入仍然低于测试前正常摄食并接着接受对照介体或药物的动物(参见图3)。当CN0被清除后,与正常摄食组相比,此组的摄食行为有所反弹,在CN0被清除后6-24小时,动物的食物摄入增加,这是由于与对照相比,通过治疗有效地延长了饥饿期。这与正常摄食的小鼠不同,正常摄食的小鼠在CN0被清除后恢复正常食物摄入,但与对照相比没有增加摄入。

[0016] 图5示出递送基因治疗以控制器官功能的示例性途径。

[0017] 图6描绘在3mg/kg CN0情况下的禁食小鼠的摄食行为的数据。

[0018] 图7显示在3mg/kg CN0的情况下正常摄食小鼠的摄食行为的数据。

[0019] 图8A-8E描绘1mg/kg CN0情况下的正常摄食小鼠的摄食行为的数据。

[0020] 图9A-9E显示在1mg/kg CN0情况下的正常摄食小鼠中减少摄食行为的长期稳定性。

[0021] 图10显示与盐水(S)相比,在用每天1mg/kg CN0(C)处理的60%高脂肪饮食下,肠道retro/rh10AAV HD3q(DREADD)小鼠的体重增加减少。

[0022] 图11描绘与盐水(S)相比,在用每天1mg/kg CN0(C)处理的60%高脂肪饮食下,肠道retro/rh10AAV HD3q(DREADD)小鼠的体重增加连续减少。X轴显示药物治疗开始后的顺序天数,第33天在先前的图中是第24天。

[0023] 图12A-12B示出pNLRep2_RETRO Cap2(SEQ ID NO:1)的序列。

[0024] 图13A-13U提供pNLRep2_rh10Cap(SEQ ID NO:2)的序列。

[0025] 图14A-14B示出AAV.CBA.flag-mCherry.WPRE(SEQ ID NO:3)的序列。

[0026] 图15A-15P提供AAVrh10(SEQ ID No.7)和retroAAV2(SEQ ID No.5)衣壳的示例性序列。SEQ ID NO:4中的一部分编码retroAAV2。SEQ ID NO:6中的一部分编码AAVrh10。

[0027] 图16A-16B提供人M3和M4的序列。hM3的DREADD可以在残基149和/或239处具有取代,例如,mM3中的Y149C或A239G,且hM4的DREADDs可以在残基113和/或203处具有取代,例如,mM4中的Y113C或A203G(SEQ ID NO:12)。

具体实施方式

[0028] 定义

[0029] “介体”是指包括多核苷酸或与多核苷酸相关且可用于在体外或体内介导多核苷酸向细胞的递送的大分子或大分子相关体。说明性介体包含例如质粒、病毒介体、脂质体和其它基因递送介体。待递送的多核苷酸,有时被称为“靶多核苷酸”或“转基因”,可以包括适于在哺乳动物中引发免疫反应的基因多肽或肽中的目标编码序列,和/或可选择或可检测的标记。

[0030] 本文所用的“转导(transduction)”、“转染”、“转化”或“转导(transducing)”是指如下过程的技术:将外源多核苷酸引入宿主细胞从而引起多核苷酸,例如转基因在细胞中的表达,并包含使用重组病毒将外源多核苷酸引入宿主细胞。细胞中多核苷酸的转导、转染或转化可以通过本领域众所周知的方法来确定,包括但不限于例如通过ELISA、流式细胞术和蛋白印迹法测量蛋白表达(包含稳态水平),通过杂交测定法,例如RNA印迹法、DNA印迹法

和凝胶迁移率测定法测量DNA和RNA。用于引入外源多核苷酸的方法包含众所周知的技术,例如病毒感染或转染、脂转染、转化和电穿孔,以及其它非病毒基因递送技术。引入的多核苷酸可以在宿主细胞中稳定或瞬时保持。

[0031] “基因递送”是指将外源多核苷酸引入细胞中进行基因转移,并且可囊括靶向、结合、摄取、运输、定位、复制子整合和表达。

[0032] “基因转移”是指将外源多核苷酸引入细胞,其可囊括靶向、结合、摄取、运输、定位和复制子整合,但不同于且不意味着基因的后续表达。

[0033] “基因表达”或“表达”是指基因转录、翻译和翻译后修饰的过程。

[0034] “传染性”病毒或病毒颗粒是包括多核苷酸组分的病毒或病毒颗粒,它能够将多核苷酸组分递送至病毒物种提供营养的细胞中。所述术语不一定意味着病毒的任何复制能力。

[0035] 术语“多核苷酸”是指任何长度的核苷酸的聚合形式,包含脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。多核苷酸可以包括修饰的核苷酸,例如甲基化或封端的核苷酸和核苷酸类似物,并且可以被非核苷酸组分中断。如果存在修饰,则可以在聚合物组装之前或之后对核苷酸结构进行修饰。本文使用的术语多核苷酸可互换地指双链和单链分子。除非另有说明或要求,否则本文所述的关于多核苷酸的本发明的任何实施例囊括双链形式和已知或预测构成双链形式的两种互补单链形式中的每一种。

[0036] “分离的”多核苷酸,例如质粒、病毒、多肽或其它物质是指所述物质的一种制剂,其不含至少一些其它组分,这些组分也可能存在于所述物质或类似物质天然存在或最初制备的地方。因此,例如,可以通过使用纯化技术从源混合物中富集所述物质来制备分离的物质。分离的核酸、肽或多肽以不同于在自然界中发现的形式或环境存在。例如,给定的DNA序列(例如,基因)发现于邻近基因附近的宿主细胞染色体上;RNA序列,例如编码特定蛋白的特定mRNA序列,是在细胞中发现的,作为与编码许多蛋白的许多其它mRNA的混合物。分离的核酸分子可以单链或双链形式存在。当分离的核酸分子用于表达蛋白时,所述分子将至少含有有义链或编码链(即,分子可以是单链的),但是可以含有有义链和反义链两者(即,分子可以是双链的)。富集可以在绝对基础上进行测量,例如每体积溶液的重量,或者其可以相对于源混合物中存在的第二种潜在干扰物质进行测量。本发明的实施例越来越多地富集,越优选。因此,例如,2倍富集、10倍富集、100倍富集或1000倍富集。

[0037] “转录调节序列”是指控制与其可操作地连接的基因或编码序列的转录的基因组区。用于本发明的转录调节序列通常包含至少一个转录启动子,并且还可以包含一个或多个转录增强子和/或转录终止子。

[0038] “可操作地连接”是指两个或更多个组分的布置,其中如此描述的组分处于允许它们以协调的方式运行的关系中。举例来说,如果TRS或启动子促进编码序列的转录,则转录调节序列或启动子可操作地连接至编码序列。可操作地连接的TRS通常与编码序列顺式连接,但其不一定与编码序列直接相邻。

[0039] “异源”意指来源于与进行比较的实体在基因型上不同的实体。例如,通过基因工程技术引入不同细胞类型的多核苷酸是异源多核苷酸(并且当表达时,可以编码异源多肽)。类似地,从其天然编码序列中去除并可操作地连接至不同编码序列的转录调节元件例如启动子是异源转录调节元件。

[0040] “终止子”是指倾向于减少或阻止通读转录的多核苷酸序列(即它减少或阻止起始于终止子一侧的转录持续到终止子的另一侧)。转录被破坏的程度通常随碱基序列和/或终止子序列长度而变。具体地说,正如在许多分子生物学系统中众所周知的,通常被称为“转录终止序列”的特定DNA序列是倾向于破坏RNA聚合酶的通读转录的特定序列,推测是通过使RNA聚合酶分子停止和/或脱离被转录的DNA。这种序列特异性终止子的典型实例包含聚腺苷酸化(“polyA”)序列,例如SV40 polyA。除了或代替这种序列特异性终止子,在启动子和编码区之间插入相对长的DNA序列也倾向于破坏编码区的转录,通常与插入序列的长度成比例。这种效应可能是因为RNA聚合酶分子总是存在某种程度上从被转录的DNA中脱离的趋势,并且增加在到达编码区之前要穿越的序列的长度通常将会增加在编码区转录完成之前或甚至可能开始之前发生脱离的可能性。因此,终止子可以阻止仅从一个方向(“单向”终止子)或从两个方向(“双向”终止子)的转录,并且可以由序列特异性终止序列或序列非特异性终止子或两者构成。各种这样的终止子序列在本领域是已知的;并且下面提供了这些序列在本发明上下文中的说明性用途。

[0041] “宿主细胞”、“细胞系”、“细胞培养物”、“包装细胞系”和其它此类术语表示可用于本发明例如以产生重组病毒或重组融合多肽的高等真核细胞,例如包含人细胞在内的哺乳动物细胞。这些细胞包含被转导的原始细胞的后代。应了解,单细胞的后代可能不一定与原始亲本细胞完全相同(在形态或基因组互补方面)。

[0042] 应用于多核苷酸的“重组”是指所述多核苷酸是克隆、限制和/或连接步骤以及产生不同于自然界中发现的多核苷酸的构建体的其它程序的各种组合的产物。重组病毒是包括重组多核苷酸的病毒颗粒。这些术语分别包含原始多核苷酸构建体的复制和原始病毒构建体的后代。

[0043] “控制元件”或“控制序列”是参与分子相互作用的核苷酸序列,其有助于多核苷酸的功能调节,包含多核苷酸的复制、重复、转录、剪接、翻译或降解。所述调节可能影响过程的频率、速度或特异性,并且可能在本质上是增强的或抑制的。本领域已知的控制元件包含例如转录调节序列,例如启动子和增强子。启动子是在一定条件下能够结合RNA聚合酶并启动通常位于启动子下游(在3'方向上)的编码区转录的DNA区。启动子包含AAV启动子,例如P5、P19、P40和AAV ITR启动子,以及异源启动子。

[0044] “表达介体”是包括编码目标基因产物的区的介体,并用于在预期的靶细胞中实现基因产物的表达。表达介体还包括与编码区可操作地连接的控制元件,以促进蛋白在靶中的表达。控制元件和它们可操作地连接以进行表达的一个或多个基因的组合有时被称为“表达盒”,其中大量是本领域已知和可获得的,或者可以容易地由本领域可获得的组分构建。

[0045] 术语“多肽”和“蛋白”在本文中可互换地用来指任何长度的氨基酸聚合物。所述术语还囊括已被修饰的氨基酸聚合物;例如二硫键形成、糖基化、乙酰化、磷酸化、脂质化或与标记组分共轭。

[0046] 术语“外源”,当结合细胞或生物体中的蛋白、基因、核酸或多核苷酸使用时,是指通过人工或天然手段引入细胞或生物体的蛋白、基因、核酸或多核苷酸。外源核酸可以来自不同的生物体或细胞,或者它可以是生物体或细胞内天然存在的核酸的一个或多个附加拷贝。作为非限制性的实例,外源核酸位于不同于天然细胞的染色体位置,或者侧接不同于自

然界中发现的核酸序列,例如,将启动子从一个基因连接至不同基因的基因产物的开放阅读框的表达盒。

[0047] “转化的”或“转基因的”在本文中用于包含已经因至少一种重组DNA序列的存在而改变或扩增的任何宿主细胞或细胞系。本发明的宿主细胞通常通过用质粒表达介体中的DNA序列转染,作为分离的线性DNA序列,或用重组病毒介体感染来产生。

[0048] 术语“序列同源性”意指两个核酸序列之间碱基匹配的比例或两个氨基酸序列之间氨基酸匹配的比例。当序列同源性以百分比表示时,例如50%,百分比表示与其它序列相比,选定序列长度上的匹配比例。允许有间隙(在两个序列中的任何一个中)以最大化匹配;通常使用15个碱基或更少的间隙长度,优选6个碱基或更少,更优选2个碱基或更少。当使用寡核苷酸作为探针或治疗时,靶核酸与寡核苷酸序列之间的序列同源性一般如下:20个可能的寡核苷酸碱基对匹配中不少于17个靶碱基匹配(85%);10个可能的碱基对匹配中不少于9个匹配(90%);或者20个可能的碱基对匹配中不少于19个匹配(95%)。

[0049] 如果两个氨基酸序列之间存在部分或完全同一性,则它们是同源的。例如,85%同源性意味着当两个序列为了最大匹配而比对时,85%的氨基酸是相同的。在最大化匹配时,允许有间隙(两个匹配序列中的任何一个);优选5或更小的间隙长度,更优选2或更小。另选地且优选地,如果使用具有突变数据矩阵的程序ALIGN以及6或更大的间隙罚分,两个蛋白序列(或源自它们的长度至少为30个氨基酸的多肽序列)具有大于5(以标准偏差单位计)的比对分数,则它们是同源的(如这个术语在本文所用)。当使用ALIGN程序进行最佳比对时,如果两个序列或其部分的氨基酸大于或等于50%相同,则它们更同源。

[0050] 术语“对应于”在本文中用于表示多核苷酸序列在结构上与参考多核苷酸序列的全部或一部分相关,或者多肽序列在结构上与参考多肽序列的全部或一部分相关,例如它们具有至少80%、85%、90%、95%或更多,例如99%或100%的序列同一性。相反,术语“互补”在本文中用于表示互补序列与参考多核苷酸序列的全部或一部分同源。举例来说,核苷酸序列“TATAC”对应于参考序列“TATAC”,并且与参考序列“GTATA”互补。

[0051] 术语“序列同一性”意指在比较窗口内两个多核苷酸序列是相同的(即,在逐个核苷酸的基础上)。术语“序列同一性百分比”意指在比较窗口内两个多核苷酸序列是相同的(即,在逐个核苷酸的基础上)。术语“序列同一性百分比”是通过以下来计算:在比较窗口内比较两个最佳比对的序列,确定相同核酸碱基(例如A、T、C、G、U或I)出现在两个序列中的位置数量以得到匹配位置的数量,将匹配位置的数量除以比较窗口中的位置总数(即,窗口大小),并将结果乘以100,得到序列同一性的百分比。本文所用的术语“基本相同”表示多核苷酸序列的特征,其中多核苷酸包括在至少20个核苷酸位置的比较窗口内,通常在至少20-50个核苷酸的窗口内,与参考序列相比,具有至少85%序列同一性,优选至少90%至95%序列同一性,更通常地,至少99%序列同一性的序列,其中序列同一性百分比是通过将参考序列与多核苷酸序列进行比较来计算的,所述多核苷酸序列可以包含在比较窗口内总计达参考序列20%或更少的缺失或添加。

[0052] “保守”氨基酸取代是例如作为极性酸性氨基酸的天冬氨酸-谷氨酸;作为极性碱性氨基酸的赖氨酸/精氨酸/组氨酸;作为非极性或疏水性氨基酸的亮氨酸/异亮氨酸/甲硫氨酸/缬氨酸/丙氨酸/甘氨酸/脯氨酸;作为极性或不带电荷的亲水性氨基酸的丝氨酸/苏氨酸。保守氨基酸取代还包含基于侧链的分组。例如,具有脂族侧链的一组氨基酸是甘氨酸。

酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸；具有脂族羟基侧链的一组氨基酸是丝氨酸和苏氨酸；具有含酰胺侧链的一组氨基酸是天冬酰胺和谷氨酰胺；具有芳香族侧链的一组氨基酸是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸；具有碱性侧链的一组氨基酸是赖氨酸、精氨酸和组氨酸；并且具有含硫侧链的一组氨基酸是半胱氨酸和甲硫氨酸。例如，可以合理地预期，用异亮氨酸或缬氨酸替代亮氨酸，用谷氨酸替代天冬氨酸，用丝氨酸替代苏氨酸，或者用结构相关的氨基酸类似替代氨基酸，将不会对所得多肽的性质产生重大影响。氨基酸变化是否导致功能性多肽可以通过测定多肽的比活性来容易地确定。根据常见的侧链性质，天然存在的残基被分成几组：(1) 疏水性：正亮氨酸、met、ala、val、leu、ile；(2) 中性亲水性：cys、ser、thr；(3) 酸性：asp、glu；(4) 碱性：asn、gln、his、lys、arg；(5) 影响链取向的残基：gly、pro；和(6) 芳香族的；trp、tyr、phe。

[0053] 本公开还设想具有非保守取代的多肽。非保守取代需要将上述类别中的一个成员替换为另一个。

[0054] 基因转移介体

[0055] 本公开提供一种基因转移介体，例如病毒基因转移介体，其可用于将基因递送至神经元或神经纤维，或将有毒基因产物（例如有毒蛋白）从胃肠道散布至大脑。下面讨论基因转移介体和方法的各个方面。因此，根据基因转移介体和方法，可以使用任何参数组合。

[0056] “基因转移介体”是能够将异源核酸序列携带至合适的发生编码蛋白的合成的宿主细胞中的任何分子或组合物。典型地，基因转移介体是已经使用本领域已知的重组DNA技术工程化以掺入异源核酸序列的核酸分子。理想地，基因转移介体由DNA构成。合适的基于DNA的基因转移介体的实例包含质粒和病毒介体。然而，不基于核酸的基因转移介体，例如脂质体，也是本领域已知和使用的。本发明的基因转移介体可以基于单一类型的核酸（例如质粒）或非核酸分子（例如脂质或聚合物）。基因转移介体可以整合至宿主细胞基因组中，或者可以附加体的形式存在于宿主细胞中。

[0057] 在一个实施例中，基因转移介体是病毒介体。合适的病毒介体包含例如逆转录病毒介体、基于单纯疱疹病毒（HSV）的介体、基于细小病毒的介体，例如基于腺相关病毒（AAV）的介体、AAV腺病毒嵌合介体和基于腺病毒的介体。这些病毒介体可以使用在例如以下文献中描述的标准重组DNA技术来制备：Sambrook等人，*Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, 第3版，Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001) 和 Ausubel 等人，*Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)。

[0058] 在一个实施例中，本发明提供腺相关病毒（AAV）介体。AAV介体可以包含待表达的基因和对AAV介体没有实质性影响的附加组分（例如遗传元件，例如有助于介体的体外操纵的poly(A)序列或限制性酶位点）。腺相关病毒是细小病毒科的一员，且包括少于约5,000个核苷酸的线性单链DNA基因组。AAV进行高效复制需要辅助病毒（即，腺病毒或疱疹病毒）的协同感染或辅助基因的表达。用于施用治疗性核酸的AAV介体通常具有约96%的亲本基因组被删除，因此只剩下含有用于DNA复制和包装的识别信号的末端重复序列（ITR）。这消除了由病毒基因表达引起的免疫或毒副作用。此外，需要时，将特定的AAV蛋白递送至生产细胞能够将包括AAV ITR的AAV介体整合至细胞基因组的特定区中（参见例如美国专利6,342,390和6,821,511）。包括整合的AAV基因组的宿主细胞在细胞生长或形态上没有变化（参见

例如美国专利4,797,368)。

[0059] AAV ITR位于非结构复制(Rep)蛋白和结构衣壳(Cap)蛋白(也称为病毒体蛋白(VP))的独特编码核苷酸序列的侧翼。末端145个核苷酸是自互补的,并且被组织成使得可以形成能量稳定的形成T形发夹的分子内双链体。这些发夹结构通过充当细胞DNA聚合酶复合物的引物而用作病毒DNA复制的起点。Rep基因编码Rep蛋白Rep78、Rep68、Rep52和Rep40。Rep78和Rep68由p5启动子转录而来,并且Rep 52和Rep40由p19启动子转录而来。Rep78和Rep68蛋白是多功能DNA结合蛋白,其在生产性复制期间执行解旋酶和切口酶功能,以允许AAV末端的消除(参见例如Im等人,Cell,61:447(1990))。这些蛋白还调节内源AAV启动子和辅助病毒内的启动子的转录(参见例如Pereira等人,J.Virol.,71:1079(1997))。其它Rep蛋白修饰Rep78和Rep68的功能。cap基因编码衣壳蛋白VP1、VP2和VP3。cap基因由p40启动子转录而来。

[0060] 可以使用本领域已知的任何AAV血清型来产生AAV介体。已从腺病毒储备或从人或非人灵长类组织中分离出几个AAV血清型和超过100个AAV变体(在例如Wu等人,Molecular Therapy,14(3):316(2006)中所评论)。通常,AAV血清型在核酸序列和氨基酸序列水平上具有显著同源性的基因组序列,使得不同血清型具有相同的一组遗传功能,产生在物理和功能上基本等同的病毒体,并通过实际上相同的机制进行复制和组装。AAV血清型1-6和7-9被定义为“真正的”血清型,因为它们不能高效地与所有其它现有的和特征化的血清型具有特异性的中和血清发生交叉反应。相比之下,AAV血清型6、10(也称为Rh10)和11被认为是“变体”血清型,因为它们不符合“真正”血清型的定义。AAV血清型2(AAV2)由于其缺乏致病性、广泛的传染性和建立长期转基因表达的能力而被广泛用于基因治疗应用(参见例如Carter,Hum. Gene Ther.,16:541(2005);和Wu等人(见上))。各种AAV血清型的基因组序列及其比较公开在例如GenBank登记号U89790、J01901、AF043303和AF085716;Chiorini等人,J.Virol.,71:6823(1997);Srivastava等人,J.Virol.,45:555(1983);Chiorini等人,J.Virol.,73:1309(1999);Rutledge等人,J.Virol.,72:309(1998);和Wu等人,J.Virol.,74:8635(2000)中。

[0061] AAV rep和ITR序列在大多数AAV血清型中特别保守。例如,AAV2、AAV3A、AAV3B、AAV4和AAV6的Rep78蛋白据报道约89%-93%相同(参见Bantel-Schaal等人,J.Virol.,73(2):939(1999))。据报道,AAV血清型2、3A、3B和6在基因组水平上共有约82%的总核苷酸序列同一性(Bantel-Schaal等人(见上))。此外,已知许多AAV血清型的rep序列和ITR能高效地交叉互补(例如,功能性取代)在哺乳动物细胞中产生AAV颗粒期间来自其它血清型的对应序列。

[0062] 一般来说,决定AAV颗粒的细胞趋性的cap蛋白和相关的cap蛋白编码序列在不同AAV血清型中的保守性明显低于Rep基因。鉴于Rep和ITR序列交叉互补其它血清型的对应序列的能力,AAV介体可以包括血清型的混合物,且因此是“嵌合”或“假型”AAV介体。嵌合AAV介体通常包括来源于两种或更多种(例如2、3、4等)不同AAV血清型的AAV衣壳蛋白。相反,假型AAV介体包括包装在另一种AAV血清型的衣壳中的一种AAV血清型的一个或多个ITR。嵌合和假型AAV介体在以下文献中进一步描述:例如美国专利号6,723,551;Flotte,Mol. Ther.,13(1):1(2006);Gao等人,J.Virol.,78:6381(2004);Gao等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA,99:11854(2002);De等人,Mol. Ther.,13:67(2006);和Gao等人,Mol. Ther.,13:77(2006)。

[0063] 在一个实施例中, AAV介体使用感染人的AAV (例如, AAV2) 来产生。另选地, AAV介体使用感染非人灵长类动物 (例如类人猿 (例如黑猩猩)、旧世界猴 (例如猕猴) 和新世界猴 (例如狨猴)) 的AAV来产生。在一个实施例中, AAV介体是使用用感染人的AAV假型包装的感染非人灵长类动物的AAV产生的。这种假型AAV介体的实例公开在例如Cearley等人, *Molecular Therapy*, 13:528 (2006) 中。在一个实施例中, 可以产生一种AAV介体, 其包括来自用AAV2反向末端重复序列 (ITR) 假型包装的感染恒河猴的AAV的衣壳蛋白。在特定实施例中, 本发明的AAV介体包括来自用AAV2 ITR假型包装的感染恒河猴的AAV10 (也称为“AAVrh.10”) 的衣壳蛋白 (参见例如Watanabe等人, *Gene Ther.*, 17 (8):1042 (2010); 和Mao等人, *Hum. Gene Therapy*, 22:1525 (2011))。

[0064] 除了待表达的基因之外, AAV介体还可以包括表达控制序列, 例如启动子、增强子、聚腺苷酸化信号、转录终止子、内部核糖体进入位点 (IRES) 等, 所述表达控制序列提供核酸序列在宿主细胞中的表达。示例性的表达控制序列在本领域中是已知的, 并在例如以下文献中描述: Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, 第185卷, Academic Press, San Diego, CA. (1990)。

[0065] 来自各种不同来源的大量启动子, 包含组成型、诱导型和抑制型启动子, 在本领域是众所周知的。启动子的代表性来源包含例如病毒、哺乳动物、昆虫、植物、酵母和细菌, 并且来自这些来源的合适的启动子是容易获得的, 或者可以基于例如从保藏中心例如ATCC以及其它商业或个体来源公开获得的序列进行合成。启动子可以是单向的 (即, 在一个方向上启动转录) 或双向的 (即, 在3'或5'方向上启动转录)。启动子的非限制性实例包含例如T7细菌表达系统、pBAD (araA) 细菌表达系统、巨细胞病毒 (CMV) 启动子、SV40启动子和RSV启动子。诱导型启动子包含例如Tet系统 (美国专利号5,464,758和5,814,618)、蜕皮激素诱导系统 (No等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93:3346 (1996))、T-REXTM系统 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、LACSWITCHTM系统 (Stratagene, San Diego, CA) 和Cre-ERT三苯氧胺诱导重组酶系统 (Indra等人, *Nuc. Acid. Res.*, 27:4324 (1999); *Nuc. Acid. Res.*, 28:e99 (2000); 美国专利号7,112,715; 和Kramer和Fussenegger, *Methods Mol. Biol.*, 308:123 (2005))。

[0066] 本文使用的术语“增强子”是指增加例如与其可操作地连接的核酸序列的转录的DNA序列。增强子可以位于离核酸序列编码区几千个碱基的地方, 并且可以介导调节因子的结合、DNA甲基化的模式或DNA结构的变化。来自各种不同来源的大量增强子在本领域中是众所周知的, 并且可以作为克隆的多核苷酸或在克隆的多核苷酸内获得 (来自例如保藏中心, 例如ATCC以及其它商业或个体来源)。许多包括启动子 (例如常用的CMV启动子) 的多核苷酸也包括增强子序列。增强子可以位于编码序列的上游、内部或下游。在一个实施例中, 核酸序列可操作地连接至CMV增强子/鸡 β -肌动蛋白启动子 (也称为“CAG启动子”) (参见例如Niwa等人, *Gene*, 108:193 (1991); Daly等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96:2296 (1999); 和Sondhi等人, *Mol. Ther.*, 15:481 (2007))。

[0067] 典型地, AAV介体是使用良好表征的质粒生产的。例如, 用一种转基因特异性质粒和另一种含有腺病毒辅助基因和AAV rep和cap基因 (根据需要对AAVrh.10、8或9具有特异性) 的质粒转染人胚胎肾293T细胞。72小时后, 收获细胞, 并且通过五次冷冻/解冻循环从细胞中释放介体。随后的离心分离和全能核酸酶 (benzonase) 处理去除细胞碎片和未用蛋白壳体包裹的DNA。可使用碘克沙醇 (Iodixanol) 梯度和离子交换柱来进一步纯化每个AAV介

体。接下来,通过大小排阻离心旋转柱将纯化的介体浓缩至所需浓度。最后,交换缓冲剂以产生在(例如)1x磷酸盐缓冲盐水中配制的最终介体产物。可通过TaqMan[®]实时PCR来测量病毒滴度,并且可通过SDS-PAGE来评估病毒纯度。

[0068] 药物组合物和递送

[0069] 本发明提供一种组合物,其包括上述基因转移介体和药学上可接受的(例如生理上可接受的)载体、基本上由这些组分组成或由这些组分组成。当所述组合物基本上由本发明的基因转移介体和药学上可接受的载体组成时,可以包含对组合物没有实质性影响的附加组分(例如佐剂、缓冲剂、稳定剂、消炎剂、增溶剂、防腐剂等)。当所述组合物由本发明的基因转移介体和药学上可接受的载体组成时,所述组合物不包括任何附加组分。在本发明的上下文中可以使用任何合适的载体,并且这种载体在本领域中是众所周知的。载体的选择将部分地由组合物可能施用的特定部位和用于施用组合物的特定方法决定。除了本文所述的基因转移介体之外,所述组合物任选可以是无菌的。所述组合物可以冷冻或冻干存储,并在使用前在合适的无菌载体中复原。所述组合物可以根据在例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA (2001) 中描述的常规技术来产生。

[0070] 适用于所述组合物的制剂包含水溶液和非水溶液,可含有抗氧化剂、缓冲剂和抑菌剂的等渗无菌溶液,以及可包含悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂的水性和非水性无菌悬浮液。所述制剂可以呈现于单位剂量或多剂量的密封容器例如安瓿和小瓶中,并且可以存储在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在即将使用时加入无菌液体载体,例如水。临时溶液和悬浮液可以由上述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。在一个实施例中,载体是缓冲盐水溶液。在一个实施例中,本发明的基因转移介体以组合物的形式施用,所述组合物被配制成在施用前保护基因转移介体免受破坏。例如,所述组合物可以被配制成减少基因转移介体在用于制备、存储或施用基因转移介体的装置例如玻璃器皿、注射器或针上的损失。所述组合物可以被配制成降低基因转移介体的光敏感性和/或温度敏感性。为此,所述组合物可包括药学上可接受的液体载体,如例如上述那些,和稳定剂,所述稳定剂选自自由聚山梨酯80、L-精氨酸、聚乙烯吡咯烷酮、海藻糖及其组合组成的群组。使用这种组合物将延长基因转移介体的保存期,便于施用,并提高本发明方法的效率。包含基因转移介体的组合物的制剂进一步在例如以下文献中描述:Wright等人,Curr.Opin.Drug Discov.Devel.,6(2): 174-178(2003)和Wright等人,Molecular Therapy,12:171-178(2005))。

[0071] 所述组合物还可以被配制成增强转导效率。此外,本领域普通技术人员将理解,本发明的基因转移介体可以与其它治疗剂或生物活性剂一起存在于组合物中。例如,控制炎症的因子,例如布洛芬(ibuprofen)或类固醇,可以是组合物的一部分,以减少与体内施用基因转移介体相关的肿胀和炎症。免疫系统刺激物或佐剂,例如白细胞介素、脂多糖和双链RNA可用于增强或改变免疫反应。抗生素,即杀微生物剂和杀真菌剂可用于治疗现有感染和/或降低未来感染例如与基因转移过程相关的感染的风险。

[0072] 可注射长效形式是通过在生物可降解聚合物例如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微胶囊基质来制成的。根据药物与聚合物的比率以及所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。其它生物可降解聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包裹在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备长效注射制剂。

[0073] 在某些实施例中,本发明的制剂包括选自由以下组成的群组中的生物相容性聚合物:聚酰胺、聚碳酸酯、聚亚烷基、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的聚合物、聚乙烯聚合物、聚乙交酯、聚硅氧烷、聚氨酯及其共聚物、纤维素、聚丙烯、聚乙烯、聚苯乙烯、乳酸和乙醇酸的聚合物、聚酸酐、聚(原酸)酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己内酯)、多糖、蛋白、聚透明质酸、聚氰基丙烯酸酯及其掺合物、混合物或共聚物。

[0074] 所述组合物可以在允许受控释放或缓释的装置例如海绵、生物相容性网、机械贮存器或机械植入物中或装置上施用。植入物(参见例如美国专利号5,443,505)、装置(参见例如美国专利号4,863,457)例如可植入装置(例如机械贮存器或植入物)或由聚合组合物构成的装置对于本发明基因转移介体的施用特别有用。所述组合物也可以缓释制剂的形式施用(参见例如美国专利号5,378,475),包括例如凝胶泡沫、透明质酸、明胶、硫酸软骨素、聚磷酸酯,例如对苯二甲酸双-2-羟乙酯(BHET)和/或聚乳酸-乙醇酸。

[0075] 包括基因转移介体的组合物的递送可以是使用本领域已知的装置,脑内的(包含但不限于脑实质内、脑室内或脑池内)、鞘内的(包含但不限于腰椎或枕大池)或全身性的,包含但不限于静脉内或其任意组合递送。递送也可以通过手术植入被植入的装置。

[0076] 对哺乳动物施用的组合物中的基因转移介体的剂量将取决于许多因素,包含哺乳动物的大小(质量)、任何副作用的程度、特定的施用途径等。在一个实施例中,本发明的方法包括施用“治疗有效量”的本文所述的包括本发明基因转移介体的组合物。“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间内达到所需治疗效果的有效量。治疗有效量可根据例如个体的病理、年龄、性别和体重以及基因转移介体在个体中引发所需反应的能力等因素而变化。实现特定治疗效果所需的组合物中基因转移介体的剂量通常以每细胞介体基因组拷贝数(gc/cell)或每千克体重介体基因组拷贝数(gc/kg)为单位施用。本领域普通技术人员可以基于本领域众所周知的这些和其它因素,容易地确定适当的基因转移介体剂量范围以治疗患有特定疾病或病症的患者。治疗有效量可以在 1×10^{10} 个基因组拷贝至 1×10^{13} 个基因组拷贝之间。

[0077] 在一个实施例中,介体是腺病毒、腺相关病毒(AAV)、逆转录病毒或慢病毒介体。在一个实施例中,AAV介体是假型的。在一个实施例中,AAV介体是用AAVrh.10、AAV8、AAV9、AAV5、AAVhu.37、AAVhu.20、AAVhu.43、AAVhu.8、AAVhu.2或AAV7衣壳假型包装的。在一个实施例中,AAV介体是用AAVrh.10、AAV8或AAV5假型包装的。在一个实施例中,AAV介体是用AAV2、AAV5、AAV7、AAV8、AAV9或AAVrh.10假型包装的。进一步提供包括一定量的上述基因治疗介体的药物组合物。病毒介体的剂量可以是约 1×10^{11} 至约 1×10^{16} 个基因组拷贝,约 1×10^{12} 至约 1×10^{15} 个基因组拷贝,约 1×10^{11} 至约 1×10^{13} 个基因组拷贝,或约 1×10^{13} 至约 1×10^{15} 个基因组拷贝。

[0078] 在本发明的一个实施例中,所述组合物对哺乳动物施用一次。据信,所述组合物的单次施用将引起在哺乳动物中的持续表达,且副作用最小。然而,在某些情况下,在治疗期间多次施用所述组合物以确保细胞充分暴露于所述组合物可能是合适的。例如,所述组合物可以在治疗期间对哺乳动物施用两次或更多次(例如2、3、4、5、6、6、8、9或10次或更多次)。

[0079] 示例性实施例

[0080] 本公开提供用于控制器官功能以预防、抑制或治疗疾病的材料和方法。一方面,所

述方法提供将病毒介体递送至器官,然后所述病毒介体由调节这些器官功能的神经轴突摄取。在一个实施例中,病毒介体是腺相关病毒(AAV)介体。在一个实施例中,逆行形式的腺相关病毒(AAV)当被注射至胃壁中时,被特异性地摄取至迷走神经感觉神经元的子集中,所述迷走神经感觉神经元对胃的膨胀作出反应并引起饱腹感。这代表从结状神经节发出而不影响向其它内脏器官提供感觉的其它结状神经元的神经元的特定子集。病毒介体也可以是其它形式的逆行介体,包含但不限于逆行慢病毒(LV)介体、单纯疱疹病毒(HSV)介体或犬腺病毒(CAV)介体。

[0081] 本公开还提供一种具有用于逆行摄取至靶神经元中的改进性质的病毒介体。此介体含有衣壳,所述衣壳含有来自点突变增加逆行摄取的一种AAV血清型例如AAV血清型2 (retroAAV) (Tevro, 等人, *Neuron* 92:372-378 (2016), 其通过引用并入本文中) 的衣壳蛋白与来自不同AAV血清型例如AAV血清型rh10的衣壳蛋白的混合物。这种衣壳混合物产生与含有只来自retroAAV的蛋白的衣壳相比,显著增强向传入神经元的逆行摄取和效率的病毒介体。此介体提供对器官功能的高效控制。

[0082] 本公开还提供一种用于器官功能的调节控制的方法。所述方法通常包含通过逆行介体将基因递送至器官的传入神经元,所述基因的产物对外部药物或刺激作出反应以控制器官功能。在一个实例中,此方法可用于诱导饱腹感和减少食物摄入,以控制体重。在此实例中,表达激活神经元的只由设计药物激活的设计受体(DREADD)的逆行AAV (retroAAV) 被注射至胃壁,并被摄取至胃的传入迷走神经感觉神经元,其对胃伸展作出反应并诱导饱腹感。在全身施用DREADD激活剂例如氯氮平-N-氧化物(CNO)后,引起饱腹感,并且减少食物摄入。其它实例包含向这些神经元递送兴奋性化学遗传离子通道,随后用适当的药物激活,或者递送兴奋性光遗传离子通道ChR2,随后向神经纤维递送光以激活ChR2。在另一个实例中,这种方法用于控制不是由于原本可治疗的疾病而引起的顽固性咳嗽。在本实例中,将表达抑制性DREADD的逆行AAV雾化并吸入,以摄取至肺的迷走神经感觉神经元中,随后全身施用DREADD激活剂例如CNO,以抑制这些感觉神经元的活性从而减少咳嗽反射。

[0083] 本公开还提供一种通过将防止毒性蛋白转移的基因转移至迷走神经来防止毒性蛋白从胃肠道散布至大脑的方法。这可以通过将病毒介体直接注射至迷走神经的感觉神经节(例如结状神经节)中,或者将病毒介体直接注射至大脑中的迷走神经传出细胞体(例如迷走神经的背侧运动核)中,或者通过将病毒介体注射至胃肠道壁中或者通过口服施用,然后这些介体被摄取至迷走神经轴突中并逆行运输以在细胞体中表达治疗剂来进行。在一个实例中,针对 α -突触核蛋白的shRNA(其防止靶神经元中 α -突触核蛋白的表达)是从病毒的逆行形式例如retroAAV/rh10介体表达的,通过注射至胃和/或肠的壁而被递送至迷走神经感觉纤维。迷走神经感觉神经元中shRNA的最终表达阻断这些神经元中内源性 α -突触核蛋白的表达,从而防止毒性突触核蛋白病理从胃肠道中的病理原纤维散布,导致在帕金森氏病中观察到的广泛的脑病理,因为病理突触核蛋白的繁殖需要神经元中的表达。在另一个实例中,通过胃肠道递送的迷走神经感觉纤维内的retroAAV/rh10介体表达针对 α -突触核蛋白的抗体,以防止散布。

[0084] 在一个实施例中,提供一种将基因递送至控制器官功能的神经纤维的方法,所述方法包括将基因治疗介体递送至由调节神经进行神经支配的靶器官区。在一个实施例中,神经纤维选自由迷走神经、心肺神经、胸内脏神经、腰内脏神经、骶内脏神经和骨盆内脏神

经组成的群组。在一个实施例中,器官选自由胃、肠、胰腺、肝、肺、心脏、肾上腺、肾、性腺、膀胱、肛门括约肌和尿道括约肌组成的群组。在一个实施例中,基因治疗介体是选自由腺相关病毒、慢病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒组成的群组中的病毒介体。在一个实施例中,基因治疗介体是被选择用于在中枢神经系统中逆行运输的经修饰的病毒介体,包含逆行形式的腺相关病毒和慢病毒以及犬腺病毒。

[0085] 在一个实施例中,一种调节器官功能以改善疾病的方法,所述方法包括通过将基因治疗介体注射至器官中而将能够调节神经元活性的基因递送至控制所述器官的神经,以在神经元中摄取和逆行运输。在一个实施例中,神经纤维选自由迷走神经、心肺神经、胸内脏神经、腰内脏神经、骶内脏神经和骨盆内脏神经组成的群组。在一个实施例中,器官选自由胃、肠、胰腺、肝、肺、心脏、肾上腺、肾、性腺、膀胱、肛门括约肌和尿道括约肌组成的群组。在一个实施例中,病毒介体选自由腺相关病毒、慢病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒组成的群组。在一个实施例中,采用被选择用于在中枢神经系统中逆行运输的经修饰的病毒介体,包含逆行形式的腺相关病毒和慢病毒以及犬腺病毒。在一个实施例中,被递送的基因调节控制器官的神经对外源药剂或刺激的反应的活性。在一个实施例中,被递送的基因编码一个或多个光敏离子通道(光遗传学)、化学响应离子通道(化学遗传学)、超声敏感离子通道(声遗传学)、磁场响应离子通道(磁遗传学)和只由设计药物激活的设计受体(DREADD)。

[0086] 在一个实施例中,提供一种控制食物摄入的方法,通过将介体注射至内脏器官而将病毒介体递送至迷走神经纤维,以减少食物摄入。在一个实施例中,所述器官是胃、十二指肠或小肠。在一个实施例中,被递送的基因调节控制器官的神经对外源药剂或刺激的反应的活性。在一个实施例中,被递送的基因编码一个或多个光敏离子通道(光遗传学)、化学响应离子通道(化学遗传学)、超声敏感离子通道(声遗传学)、磁场响应离子通道(磁遗传学)和只由设计药物激活的设计受体(DREADD)。

[0087] 在一个实施例中,提供一种通过吸入病毒介体将病毒介体递送至肺的神经纤维来预防咳嗽的方法。在一个实施例中,被递送的基因调节控制器官的神经对外源药剂或刺激的反应的活性。在一个实施例中,所述基因编码一种或多种蛋白,包含一个或多个光敏离子通道(光遗传学)、化学响应离子通道(化学遗传学)、超声敏感离子通道(声遗传学)、磁场响应离子通道(磁遗传学)和只由设计药物激活的设计受体(DREADD)。

[0088] 在一个实施例中,提供一种用于改善逆行递送和摄取至控制内脏器官的神经元的病毒介体。在一个实施例中,介体包括腺相关病毒介体,所述腺相关病毒介体带有包括例如来自AAV retro和AAVrh10的衣壳混合物的衣壳。

[0089] 在一个实施例中,提供一种通过向迷走神经递送表达能够阻断毒性蛋白散布的基因的病毒介体来防止毒性蛋白从胃肠道散布至大脑的方法。在一个实施例中,病毒介体从胃肠系统逆行摄取。在一个实施例中,被靶向的毒性蛋白选自由 α -突触核蛋白、 τ 蛋白、 β -淀粉样蛋白或亨廷顿蛋白组成的群组。在一个实施例中,从迷走神经表达以防止毒性蛋白散布的基因选自由小发夹RNA(shRNA)、微小RNA(miRNA)、Crispr/Cas9、抗体、单链抗体或胞内抗体组成的群组。

[0090] 在一个实施例中,提供一种预防、抑制或治疗哺乳动物中的咳嗽的方法。所述方法包含将包括病毒介体的组合物间接递送(例如注射)至使哺乳动物的肺受神经支配的副交感神经纤维,所述病毒介体包括编码蛋白的基因,所述蛋白的活性通过施用外源药剂或递

送能量来抑制;以及将哺乳动物暴露于有效预防、抑制或治疗哺乳动物中的咳嗽的量的药剂或能量。在一个实施例中,所述组合物是通过吸入来施用。在一个实施例中,哺乳动物是人。在一个实施例中,哺乳动物患有特发性咳嗽或顽固性咳嗽。在一个实施例中,哺乳动物患有慢性阻塞性肺病(COPD)或胃反流。在一个实施例中,病毒介体是腺相关病毒、慢病毒、腺病毒或单纯疱疹病毒介体。在一个实施例中,病毒是腺相关病毒(AAV)、慢病毒或犬腺病毒的逆行形式。在一个实施例中,病毒被修饰用于逆行运输。在一个实施例中,AAV具有包括来自多于一种AAV血清型的蛋白的衣壳。在一个实施例中,衣壳蛋白是AAV2和AAVrh10。在一个实施例中,衣壳蛋白是AAV5和AAVrh10。在一个实施例中,衣壳蛋白是AAV2和AAV5。在一个实施例中,所述基因编码光敏离子通道(光遗传学)、化学响应离子通道(化学遗传学)、超声敏感离子通道(声遗传学)、磁场响应离子通道(磁遗传学)或只由设计药物激活的设计受体(DREADD)。

[0091] 在一个实施例中,提供一种预防、抑制或治疗咳嗽的方法,包括将包括有效量的组合物的组合物递送至哺乳动物肺的神经纤维,所述组合物包括包括有基因的病毒介体。在一个实施例中,基因的表达抑制神经元活性。在一个实施例中,所述基因编码DREADD或一些其它化学遗传通道、用于产生GABA以抑制神经元的GAD或用于阻断兴奋性蛋白或通道的siRNA。在一个实施例中,组合物通过吸入或注射施用,例如直接递送至迷走神经或结状神经节。在一个实施例中,所述基因调节控制器官的神经对外源药剂或刺激的反应的活性。在一个实施例中,哺乳动物是人。在一个实施例中,哺乳动物患有特发性咳嗽或顽固性咳嗽。在一个实施例中,哺乳动物患有COPD或胃反流。在一个实施例中,病毒介体是腺相关病毒、慢病毒、腺病毒或单纯疱疹病毒介体。在一个实施例中,病毒是腺相关病毒、慢病毒或犬腺病毒的逆行形式。在一个实施例中,病毒被修饰用于逆行运输。在一个实施例中,所述基因编码光敏离子通道(光遗传学)、化学响应离子通道(化学遗传学)、超声敏感离子通道(声遗传学)、磁场响应离子通道(磁遗传学)或只由设计药物激活的设计受体(DREADD)。在一个实施例中,所述病毒介体是包括嵌合腺相关病毒衣壳的rAAV,所述嵌合腺相关病毒衣壳包括两种或更多种不同的AAV衣壳血清型。在一个实施例中,生命介体转导迷走神经传入。在一个实施例中,AAV血清型之一包括AAV2。在一个实施例中,AAV血清型之一包括AAVrh10。

[0092] 在一个实施例中,提供一种将基因递送至神经纤维以控制哺乳动物中内脏器官功能的方法。在一个实施例中,内脏器官不包含大脑或肌肉。所述方法包含将包括病毒介体的组合物递送至由调节神经进行神经支配的哺乳动物器官的一个或多个区,所述病毒介体包括编码蛋白的基因,所述蛋白的活性通过施用外源药剂或递送能量来抑制;以及将哺乳动物暴露于有效量的药剂或能量。在一个实施例中,神经纤维是迷走神经、心肺神经、胸内脏神经、腰内脏神经、骶内脏神经或骨盆内脏神经。在一个实施例中,待控制的哺乳动物器官是胃、肠、胰腺、肝、肺、心脏、肾上腺、肾、性腺、膀胱、肛门括约肌或尿道括约肌。在一个实施例中,将所述组合物施用于胃、肠、胰腺、肝、肺、心脏、肾上腺、肾、性腺、膀胱、肛门括约肌或尿道括约肌,或血管、导管或其它空腔。在一个实施例中,病毒介体是腺相关病毒、慢病毒、腺病毒或单纯疱疹病毒介体。在一个实施例中,病毒介体在神经元中提供逆行运输。在一个实施例中,病毒被修饰以在中枢神经系统中提供逆行运输。在一个实施例中,病毒是腺相关病毒、慢病毒或犬腺病毒的逆行形式。在一个实施例中,所述基因调节控制器官的神经对外源药剂或刺激的反应的活性。在一个实施例中,所述基因编码光敏离子通道(光遗传学)、化

学响应离子通道(化学遗传学)、超声敏感离子通道(声遗传学)、磁场响应离子通道(磁遗传学)或只由设计药物激活的设计受体(DREADD)。在一个实施例中,所述基因编码光敏感通道蛋白(例如TREK-1)、烟碱乙酰胆碱受体、短杆菌肽A、电压门控钾通道、离子型谷氨酸通道、 $\text{Na}_v1.5$ 、KCNQ1、KCNA、MEC-4、DEG/ENaC/ASIC离子通道或机械敏感离子通道(MscL),例如TRPV4。在一个实施例中,组合物被递送至迷走神经。在一个实施例中,施用的量允许控制哺乳动物中的食物摄入。在一个实施例中,内脏器官是胃、十二指肠或小肠。在一个实施例中,所述基因编码能够阻断毒性蛋白散布至哺乳动物迷走神经的基因产物。在一个实施例中,病毒介体从胃肠系统逆行摄取。在一个实施例中,毒性蛋白包括 α -突触核蛋白、 τ 蛋白、 β -淀粉样蛋白或亨廷顿蛋白。在一个实施例中,所述基因编码小发夹RNA(shRNA)、微小RNA(miRNA)、CrispR/Cas9、抗体、单链抗体或胞内抗体。在一个实施例中,施用的量防止或抑制哺乳动物中毒性蛋白从胃肠道散布至大脑。在一个实施例中,哺乳动物是人。在一个实施例中,病毒介体是腺相关病毒、慢病毒、腺病毒或单纯疱疹病毒介体。在一个实施例中,病毒被修饰以在中枢神经系统中提供逆行运输。在一个实施例中,病毒是腺相关病毒、慢病毒或犬腺病毒的逆行形式。在一个实施例中,AAV血清型之一包括AAV2。在一个实施例中,AAV血清型之一包括AAVrh10。在一个实施例中,所述病毒介体是包括嵌合腺相关病毒衣壳的rAAV,所述嵌合腺相关病毒衣壳包括两种或更多种不同的AAV衣壳血清型。在一个实施例中,施用的量预防、抑制或治疗所述哺乳动物中内脏器官中的疾病。

[0093] 在一个实施例中,提供包括由来自两种或更多种不同AAV血清型的衣壳蛋白形成的衣壳(嵌合AAV衣壳)的rAAV。在一个实施例中,血清型之一包括AAV2。在一个实施例中,血清型之一包括AAVrh10。在一个实施例中,一种衣壳血清型包括AAV2,并且另一种包括AAVrh10。在一个实施例中,一种衣壳血清型包括AAV2,并且另一种包括AAV1、AAV3、AAV5、AAV8或AAV9。在一个实施例中,一种衣壳血清型包括AAVrh10,并且另一种包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV5、AAV8或AAV9。在一个实施例中,一种衣壳血清型包括AAV5,并且另一种包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV8或AAV9。在一个实施例中,一种衣壳血清型包括AAV9,并且另一种包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV5或AAV8。在一个实施例中,一种衣壳血清型提供逆行递送。在一个实施例中,rAAV编码治疗性基因产物、预防性基因产物或可外源激活的蛋白。

[0094] 本发明将通过以下非限制性实例进一步描述。

[0095] 实例1

[0096] 图中显示通过调节基因治疗来控制摄食行为的方法。肥胖是最常见的公共健康问题之一。在过去的25年里,全球有超过7亿肥胖人群($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$),患病率翻了一番(GBD obesity collaborators, Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries Over 25 years, NEJM 377:13, 2017)。在美国,超过7800万的 $\text{BMI} > 30$ 的肥胖人群与寿命缩短和多种疾病,包含糖尿病、心血管疾病和癌症的风险增加有关。重度肥胖($> 40 \text{ kg/m}^2$)代表具有强烈未得到满足的需求的快速增长的人口。2010年美国约为1500万,预计到2025年将增加至2500万(Finkelstein等人, Obesity and Severe Obesity Forecasts through 2030, Am J Prev Med 42:563, 2012)。在随机试验中,减掉5%-15%的超重体重可以降低心血管和其它疾病的风险系数(Office of Surgeon General, Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity, 2001)。

[0097] 减肥手术是目前重度肥胖患者的主要选择。最流行的手术是袖状胃切除术,以减

小胃的大小并诱导早期饱腹感。尽管有1500-2500万人符合手术标准 (BMI>40或BMI 30-40伴有严重的体重相关健康问题),但2017年美国仅进行了228,000例减肥手术 (<https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>)。超过14%是翻修手术。手术后的治疗方案需要住院1-3天,然后只需7天的流质,3周的食物泥,然后恢复正常饮食 (<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/sleeve-gastrectomy/about/pac-20385183>)。由于吸收不良,需要每天补充多种维生素和钙,并且每月注射B12。肥胖手术与13%-21%的并发症率相关。微创基因治疗方法将提供门诊手术选择,不需要术后管理,并且手术并发症风险最小。

[0098] 图1显示向胃肠道递送AAV以靶向迷走神经背核的数据:迷走神经背核中的mCherry信号。将不同的AAV介体注入胃体 (1×10^{12} p/ml) 以及荧光标记的霍乱毒素亚基B (CTB-594) 作为阳性对照。手术当天,这些小鼠还接受了腹腔注射逆行示踪剂荧光金以标记胃肠道传入和传出神经元胞体。手术四周后,收获结状神经节和大脑,用于对mCherry红色荧光蛋白进行组织学分析,所述蛋白通过AAV介体 (AAV.CBA.mCherry) 在鸡 β -肌动蛋白启动子下表达为盒。

[0099] 图2示出向胃肠道递送AAV以靶向迷走神经背核:结状神经节中的mCherry信号。将不同的AAV介体注入胃体 (1×10^{12} p/ml) 以及荧光标记的霍乱毒素亚基B (CTB-594) 作为阳性对照。手术当天,这些小鼠还接受了腹腔注射逆行示踪剂荧光金以标记胃肠道传入和传出神经元胞体。手术四周后,收获结状神经节和大脑,用于对mCherry红色荧光蛋白进行组织学分析,所述蛋白通过AAV介体 (AAV.CBA.mCherry) 在鸡 β -肌动蛋白启动子下表达为盒。

[0100] 图3是在1mg/kg CNO情况下的禁食小鼠的摄食行为数据,并且图4是在1mg/kg CNO情况下的正常摄食小鼠的摄食行为数据。

[0101] 一种递送病毒介体来控制器官功能的途径示于图5中。例如,具有编码hM3Dq的rAAV (参见例如图16中的SEQ ID No.10或11,其被修改成DREADD hM3Dq) 的组合物可以通过内窥镜或腹腔镜递送至例如胃大弯,在一个实施例中,这允许将病毒递送至迷走神经传入神经。在一些实施例中,施用可以允许递送至迷走神经传出神经或运动神经元。在一个实施例中,组合物被递送至内脏器官,包括但不限于心脏、肝、肺、肾上腺、甲状腺、胰腺、肠、肾、膀胱或脾。

[0102] 在一个实施例中,嵌合AAV衣壳包括一种AAV血清型 (例如AAV2) 与另一种AAV血清型 (例如AAVrh10) 衣壳的比率为0.1:1、0.5:1、1:1、1:3、1:4、1:5、1:15、1:20、1:50、1:100、1:500。

[0103] 实例2

[0104] 咳嗽反射通常对排出肺气道内潜在的阻塞物或传染物很重要。顽固性咳嗽通常通过试图解决咳嗽的潜在原因来治疗,例如胃反流、哮喘或慢性阻塞性肺病或恶性肿瘤引起的慢性炎症。然而,对于许多人来说,慢性咳嗽是主要问题,且没有可以解决的明确的持续刺激物或兴奋剂。这类似于顽固性疼痛,这可能是由需要逆转的潜在病理造成的,但通常疼痛本身需要解决,因为没有可以逆转的异常。对于没有可逆病理的顽固性咳嗽患者,几乎没有治疗选项。麻醉剂可以用来试图抑制咳嗽,但这些具有重大发病率,特别是长期使用。

[0105] 为了在动物模型中抑制咳嗽,表达抑制性DREADD hM4Di (1×10^{12} p/ml) (参见例如图16中M4的SEQ ID NO:12,其被修改成DREADD hM4Di) 的retroAAV2/rh10被雾化并喷入豚

鼠的气管和上气道。使用豚鼠是因为它们表现出强烈的咳嗽反射,而大鼠和小鼠没有有效的咳嗽反射。暴露后六周,使用免疫染色的组织学评估证实结状神经节内为气管和上气道提供感觉的神经元亚群中抑制性视蛋白的表达。然后将第二组豚鼠分成两个小组。一个小组再次接受相同的retroAAV2/rh10.hM4Di雾化介体喷入上气道,而第二小组接受表达mCherry的retroAAV2/rh10作为阴性对照。六周后,将动物放入封闭的有机玻璃室。所述室含有压力监测器,用于测定由于咳嗽引起的室内气压变化,并且还含有可以捕捉咳嗽声的麦克风。这些允许连续监测咳嗽的频率、总次数和强度,并且监测器被时间锁定,以确认当声音变化和压力变化两者匹配时才发生真正的咳嗽。为了诱发咳嗽,然后以5L/min的速率向室中填充雾化的2M柠檬酸,其被充分稀释,使得其不会对动物造成永久性伤害,但将会刺激气道并引起咳嗽。然后将两个小组都暴露在酸性气体,并在10分钟内评估两组的咳嗽的次数、频率和强度,以确认两组之间在基线时没有差异。将第三组未经处理的豚鼠暴露于柠檬酸室中,以证实与未试验过的动物相比,逆行介体和雾化喷雾的存在不影响基线咳嗽。在第二节段,然后在放入酸性气体室前对所有小组施用1mg/kg CNO 30分钟。然后量化咳嗽的次数、频率和强度,并在介体条件和CNO条件两者下在小组之间和组内进行比较。这证实在施用CNO调节剂后,与施用CNO之前相比以及与mCherry和未试验过的对照组相比,接受具有抑制性DREADD的AAV的豚鼠在暴露于酸性气体时减少了咳嗽。

[0106] 所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文中。虽然在前面的说明书中,本发明已经结合其特定实施例进行了描述,并且为了说明的目的已经阐述了许多细节,但是对于本领域技术人员来说将显而易见的是,本发明容许具有另外的实施例,并且在不脱离本发明的基本原理下,本文的某些细节可以有相当大的变化。

序列表

<110> M·G·卡普利特 (Kaplitt, Michael G.)
康奈尔大学 (Cornell University)

<120> 控制器官功能的基因治疗方法

<130> 1676.137W01

<140> PCT/US2019/044290

<141> 2019-07-31

<150> US 62/712,669

<151> 2018-07-31

<160> 21

<170> Windows版本4.0的FastSEQ

<210> 1

<211> 8369

<212> DNA

<213> 腺相关病毒

<400> 1

[0001]

gctctagagg	tcctgtatta	gaggtcacgt	gagtgttttg	cgacattttg	cgacaccatg	60
tggtcacgct	gggtatttaa	gcccagagtga	gcacgcaggg	tctccatttt	gaagcgggag	120
gtttgaacgc	gcagccacca	cggcgggggt	ttacgagatt	gtgattaagg	tccccagcga	180
ccttgacgag	catctgccc	gcatttctga	cagctttgtg	aactgggtgg	ccgagaagga	240
atgggagttg	ccgccagatt	ctgacatgga	tctgaatctg	attgagcagg	cacccttgac	300
cgtggccgag	aagctgcatc	gctggcgtaa	tagcgaagag	gcccgcaccg	atcgcccttc	360
ccaacagttg	cgcagcctga	atggcgaaatg	gcgattccgt	tgcaatggct	ggcggtaata	420
ttgttctgga	tattaccage	aaggccgata	gtttgagttc	ttctactcag	gcaagtgatg	480
ttattactaa	tcaaaagaag	attgcgacaa	cggttaattt	gcgtgatgga	cagactcttt	540
tactcggtag	cctcactgat	tataaaaaca	cttctcagga	ttctggcgta	ccgttcctgt	600
ctaaaatccc	tttaateggc	ctcctgttta	gctcccgcgc	tgattctaac	gaggaaagca	660
cgttatacgt	gctcgtcaaa	gcaaccatag	tacgcgccct	gtagcggcgc	attaagcgcg	720
gcgggtgtgg	tggttacgcg	cagcgtgacc	gctacacttg	ccagcgccct	agcggccgct	780
cctttcgctt	tcttcccttc	ctttctcgcc	acgttcgcgc	gctttccccg	tcaagctcta	840
aatcgggggc	tcccttttag	gttccgattt	agtgcctttc	ggcacctcga	ccccaaaaaa	900
cttgattagg	gtgatgggtc	acgtagtggg	ccatcgccct	gatagacggt	ttttcgccct	960
ttgacgttgg	agtccacgtt	ctttaatagt	ggactcttgt	tccaaactgg	aacaacactc	1020
aaccctatct	cggctctatt	ttttgattta	taagggtatt	tgccgatttc	ggcatatttg	1080
ttaaaaaatg	agctgattta	acaaaaat	aacgcgaatt	ttaacaaaat	attaacgctt	1140
acaattttaa	tatttgctta	tacaatcttc	ctgttttttg	ggcttttctg	attatcaacc	1200
ggggtacata	tgattgacat	gctagtttta	cgattaccgt	tcategatte	tcttgtttgc	1260
tccagactct	caggcaatga	cctgatagcc	ttgtagaga	cctctcaaaa	atagctaccc	1320
tctccggcat	gaatttatca	gctagaacgg	ttgaatatca	tattgatggt	gatttgactg	1380
tctccggcct	ttctcaccgc	tttgaatctt	tacctacaca	ttactcaggc	attgcattta	1440
aaatatatga	gggttctaaa	aatttttatc	cttgcgttga	aataaaggct	tctcccgcaa	1500
aagtattaca	gggtcataat	gtttttggta	caaccgattt	agctttatgc	tctgaggctt	1560
tattgcttaa	ttttgctaat	tctttgcctt	gcctgtatga	tttattggat	gttggaaatcg	1620
cctgatgcgg	tattttctcc	ttacgcactc	gtgcggtatt	tcacaccgca	tatggtgcac	1680
tctcagtaca	atctgctctg	atgccgcata	gttaagccag	ccccgacacc	cgccaacacc	1740
cgctgacgcg	ccctgacggg	cttgtctgct	cccggcatcc	gcttacagac	aagctgtgac	1800

	cgtctccggg	agctgcatgt	gtcagaggtt	ttcaccgtca	tcaccgaaac	gcgcgagacg	1860
	aaagggcctc	gtgatacgcc	tatTTTTata	ggttaatgtc	atgataataa	tggtttctta	1920
	gacgtcaggt	ggcacttttc	ggggaaatgt	gcgcggaacc	cctatttgtt	tatttttcta	1980
	aatacattca	aatatgtatc	cgctcatgag	acaataaccc	tgataaatgc	ttcaataata	2040
	ttgaaaaagg	aagagtatga	gtattcaaca	tttccgtgtc	gcccttattc	ccttttttgc	2100
	ggcattttgc	cttctgtttt	ttgtcacccc	agaaacgctg	gtgaaagtaa	aagatgctga	2160
	agatcagttg	ggtgcacgag	tgggttacat	cgaactggat	ctcaacagcg	gtaagatcct	2220
	tgagagtttt	cgccccgaag	aacgttttcc	aatgatgagc	acttttaag	ttctgctatg	2280
	tggcgcggta	ttatcccgtg	ttgacgcggg	gcaagagcaa	ctcggtcgcc	gcatacacta	2340
	ttctcagaat	gacttggttg	agtactcacc	agtcacagaa	aagcatctta	cggatggcat	2400
	gacagtaaga	gaattatgca	gtgctgccat	aaccatgagt	gataaacactg	cggccaactt	2460
	acttctgaca	acgatcggag	gaccgaagga	gctaaccgct	tttttgcaca	acatggggga	2520
	tcatgtaact	cgcttgatc	gttgggaacc	ggagctgaat	gaagccatac	caaacgcagc	2580
	gcgtgacacc	acgatgcctg	tagcaatggc	aacaacgttg	cgcaaacctat	taactggcga	2640
	actacttact	ctagcttccc	ggcaacaatt	aatagactgg	atggaggcgg	ataaagtgtc	2700
	aggaccactt	ctgcgtcggg	cccttccggc	tggtctggtt	attgctgata	aatctggagc	2760
	cggtagcgct	gggtctcgcg	gtatcattgc	agcactgggg	ccagatggta	agccctcccg	2820
	tatcgtagtt	atctacacga	cggggagtcg	ggcaactatg	gatgaacgaa	atagacagat	2880
	cgctgagata	ggtgcctcac	tgattaaagc	ttggtaactg	tcagaccaag	tttactcata	2940
	tatacttttag	attgatttaa	aacttcattt	ttaatTTaaa	aggatctagg	tgaagatcct	3000
	ttttgataat	ctcatgacca	aaatccctta	acgtgagttt	tcgttccact	gagcgtcaga	3060
	ccccgtagaa	aagatcaaag	gatcttcttg	agatcccttt	tttctgcgcg	taatctgctg	3120
	cttgcaaaca	aaaaaaccac	cgctaccagc	ggtggtttgt	ttgccggatc	aagagctacc	3180
	aactcttttt	ccgaaggtaa	ctggcttcag	cagagcgcag	ataccaaata	ctgttcttct	3240
	agtgtagccg	tagttaggcc	accacttcaa	gaactctgta	gcaccgccta	catacctcgc	3300
	tctgctaate	ctgttaccag	tggctgctgc	cagtggcgat	aagtcgtgtc	ttaccgggtt	3360
	ggactcaaga	cgatagttac	cggataaggc	gcagcggctg	ggctgaacgg	gggttctgtg	3420
	cacacagccc	agcttggagc	gaacgacctg	caccgaactg	agatacctac	agcgtgagct	3480
[0002]	atgagaaagc	gccacgcttc	ccgaaggagg	aaaggcggac	aggatatccg	taagcggcag	3540
	ggtcggaaaca	ggagagcgca	cgaggggagc	tccaggggga	aacgcctggt	atctttatag	3600
	tcctgtcggg	tttcgccacc	tctgacttga	gcgtcgattt	ttgtgatgct	cgtcaggggg	3660
	gcggagccta	tggaaaaacg	ccagcaacgc	ggccttttta	cggttccttg	ccttttgctg	3720
	gccttttgc	cacatgttct	ttcctgcgtt	atccccgat	tctgtggata	accgtattac	3780
	cgcttttgag	tgagctgata	ccgctcgccg	cagccgaacg	accgagcgca	gcgagtcagt	3840
	gagcgaggaa	gcggaagagc	gcccataacg	caaaccgcct	ctccccgcgc	ggtggccgat	3900
	tcattaatgc	agaattccca	tcataataaa	tataccttat	tttgatttga	agccaatatg	3960
	ataatgaggg	ggtggagttt	gtgacgtggc	gcggggcgctg	ggaacggggc	gggtgacgta	4020
	gtagctctag	aggctcctgta	ttagaggtca	ctgtagtggt	ttgcgacatt	ttgcgacacc	4080
	atgtggtcac	gctgggtatt	taagcccag	tgagcacgca	gggtctccat	tttgaagcgg	4140
	gaggtttgaa	cgcgagacca	ccacggcggg	gttttacgag	attgtgatta	aggccccag	4200
	cgaccttgac	gagcatctgc	ccggcatttc	tgacagcttt	gtgaactggg	tggccgagaa	4260
	ggaatgggag	ttgccgccag	attctgacat	ggatctgaat	ctgattgagc	aggcaccctt	4320
	gaccgtggcc	gagaagctgc	agcgcgactt	tctgacggaa	tggcgccgtg	tgagtaaggc	4380
	cccggaggcc	cttttctttg	tgcaatttga	gaaggagag	agctacttcc	acatgcacgt	4440
	gctcgtggaa	accaccgggg	tgaaatccat	ggttttggga	cgtttcttga	gtcagattcg	4500
	cgaaaaactg	attcagagaa	tttaccgcgg	gatcgagccg	actttgccaa	actggttcgc	4560
	ggtcacaaag	accagaaatg	gcgccggagg	cgggaacaag	gtggtggatg	agtgtacat	4620
	ccccatttac	ttgctcccca	aaaccagcc	tgagctccag	tgggcgtgga	ctaataatgga	4680
	acagtattta	agcgctgtgt	tgaatctcac	ggagcgtaaa	cggttgggtg	cgcagcatct	4740
	gacgcacgtg	tcgcagacgc	aggagcagaa	caaagagaat	cagaatccca	attctgatgc	4800
	gccggtgatc	agatcaaaaa	cttcagccag	gtacatggag	ctggtcgggt	ggctcgtgga	4860
	caaggggatt	acctcggaga	agcagtggat	ccaggaggac	caggcctcat	acatctcctt	4920
	caatgcggcc	tccaactcgc	ggtcccaaat	caaggtgcc	ttggacaatg	cgggaaagat	4980
	tatgagcctg	actaaaaccg	cccccgacta	cctgggtggc	cagcagcccc	tggaggacat	5040
	ttccagcaat	cggatttata	aaattttgga	actaaacggg	tacgatcccc	aatatgcggc	5100
	ttccgtcttt	ctgggatggg	ccacgaaaaa	gtcggcaag	aggaacacca	tctggctgtt	5160
	tgggcctgca	actaccggga	agaccaacat	cgcggaggcc	atagcccaca	ctgtgccctt	5220

[0003]	ctacgggtgc	gtaaactgga	ccaatgagaa	ctttcccttc	aacgactgtg	tgcacaagat	5280
	ggtgatctgg	tgggaggagg	ggaagatgac	cgccaagggtc	gtggagtctgg	ccaaagccat	5340
	tctcggagga	agcaagggtgc	gctgtgacca	gaaatgcaag	tcctcggccc	agatagaccc	5400
	gactcccgtg	atcgctcacct	ccaacaccaa	catgtgcgcc	gtgattgacg	ggaactcaac	5460
	gaccttcgaa	caccagcagc	cgttgcaaga	ccggatgttc	aaatttgaac	tcaccgcgcg	5520
	tctggatcat	gactttggga	aggtcaccaa	gcaggaaagtc	aaagactttt	tccggtgggc	5580
	aaaggatcac	gtggttgagg	tggagcatga	attctacgtc	aaaaagggtg	gagccaagaa	5640
	aagacccgcc	cccagtgcg	cagatataag	tgagcccaaa	cgggtgcgcg	agtcagttgc	5700
	gcagccatcg	acgtcagacg	cggaagcttc	gatcaactac	gcagacaggt	accaaaca	5760
	atgttctcgt	cacgtgggca	tgaatctgat	gctgtttccc	tgcagacaat	gcgagagaat	5820
	gaaccagaat	tcaaatatct	gcttcactca	cggacagaaa	gactgtttag	agtgtttcc	5880
	cgtgtcagaa	tctcaacccg	tttctgtcgt	caaaaaggcg	tatcagaaac	tgtgtacat	5940
	tcatcatatc	atgggaaagg	tgccagacgc	ttgcaactgcc	tgcgatctgg	tcaatgtggg	6000
	tttggatgac	tgcactcttg	aacaataaat	gatttaaatc	aggtatggct	gccgatgggt	6060
	atcttccaga	ttggctcgag	gacactctct	ctgaagggaat	aagacagtgg	tggaaagctca	6120
	aacctggccc	accaccacca	aagcccgcag	agcggcataa	ggacgacagc	aggggtcttg	6180
	tgttctctgg	gtacaagtac	ctcggaccct	tcaacggact	cgacaaggga	gagccggtca	6240
	acgaggcaga	cgccgcggcc	ctcagacacg	acaaagccta	cgaccggcag	ctcgacagcg	6300
	gagacaaccc	gtacctcaag	tacaaccacg	ccgacgcgga	gtttcaggag	cgctttaaag	6360
	aagatacgtc	ttttgggggc	aacctcggac	gagcagttct	ccaggcgaaa	aagagggttc	6420
	ttgaacctct	gggcctgggt	gaggaacctg	ttaagacggc	tccgggaaaa	aagaggccgg	6480
	tagagcactc	tctgtggag	ccagactcct	cctcgggaac	cggaaggcg	ggccagcagc	6540
	ctgcaagaaa	aagattgaat	tttggtcaga	ctggagacgc	agactcagta	cctgaccccc	6600
	agcctctcgg	acagccacca	gcagccccct	ctggtctggg	aactaatacg	atggctacag	6660
	gcagtggcgc	accaatggca	gacaataacg	agggcgccga	cggagtgggt	aattcctcgg	6720
	gaaattggca	ttgcgattcc	acatggatgg	gcgacagagt	catcaccacc	agcaccggaa	6780
	cctgggcctt	gcccacctac	aacaaccacc	tctacaaaca	aatttccagc	caatcaggag	6840
	cctcgaacga	caatcactac	tttggctaca	gcaccccttg	ggggatattt	gacttcaaca	6900
	gattccactg	ccacttttca	ccacgtgact	ggcaagact	catcaacaac	aactggggat	6960
	tccgacccaa	gagactcaac	ttcaagctct	ttaacattca	agtcaaagag	gtcacgcaga	7020
	atgacggtag	gacgacgatt	gccaataacc	ttaccagcac	ggttcagggt	tttactgact	7080
	cggagtacca	gtccccgtac	gtcctcggtc	cggcgcatca	aggatgcctc	ccgccgttcc	7140
	cagcagacgt	cttcatgggt	ccacagtatg	gatacctcac	cctgaacgac	gggagtcagg	7200
	cagtaggacg	ctcttcatct	tactgcctgg	agtactttcc	ttctcagatg	ctgcgtaccg	7260
	gaaacaactt	taccttcagc	tacacttttg	aggacgttcc	tttccacagc	agctacgtct	7320
	acagccagag	tctggaccgt	ctcatgaate	ctctcatcga	ccagtacctg	tattacttga	7380
	gcagaacaaa	cactccaagt	ggaaccacca	cgcagtcaag	gcttcagttt	tctcaggccg	7440
	gagcgagtga	cattcgggac	cagtctagga	actggcttcc	tggaccctgt	taccgccagc	7500
	agcgagtatc	aaagacatct	gcggataaca	acaacagtga	atactcgtgg	actggagcta	7560
	ccaagtacca	cctcaatggc	agagactctc	tggtgaatcc	gggcccggcc	atggcaagcc	7620
	acaaggacga	tgaagaaaag	ttttttcttc	agagcggggt	tctcatcttt	gggaagcaag	7680
	gctcagagaa	aacaaatgtg	gacattgaaa	aggtcatgat	tacagacgaa	gaggaaatca	7740
	ggacaaccaa	tcccgtggct	acggagcagt	atggttctgt	atctaccaac	ctccagagag	7800
	gcaacctagc	agaccaagac	tacacaaaaa	ctgctaggca	agcagctacc	gcagatgtca	7860
	acacacaagg	cgttcttcca	ggcatggtct	ggcaggacag	agatgtgtac	cttcaggggc	7920
	ccatctgggc	aaagattcca	cacacggacg	gacattttca	ccccctctcc	ctcatgggtg	7980
	gattcggact	taaacaccct	cctccccaga	ttctcatcaa	gaacaccccg	gtacctgcga	8040
	atccttcgac	caccttcagt	gcggcaaggt	ttgttctcct	catcacacag	tactccacgg	8100
	gacaggctcag	cgtggagatc	gagtgaggagc	tgcaagaagga	aaacagcaaa	cgtgtggaatc	8160
	ccgaaattca	gtacacttcc	aactacaaca	agtctattaa	tgtggacttt	actgtggaca	8220
	ctaattggcgt	gtattcagag	cctcgcccca	ttggcaccag	atacctgact	cgtaaatctgt	8280
	aattgcggcc	gcttggttaat	caataaacgg	tttaattcgt	ttcagttgaa	ctttggtctc	8340
	tgcgtatttc	tttcttatct	agttttccat				8369

<210> 2

<211> 7336
 <212> DNA
 <213> 腺相关病毒

<400> 2

atgccggggt	tttacgagat	tgtgattaag	gtccccagcg	accttgacga	gcattctgccc	60
ggcattttctg	acagctttgt	gaactgggtg	gccgagaagg	aatgggagtt	gccgccagat	120
tctgacatgg	atctgaatct	gattgagcag	gcacccctga	ccgtggccga	gaagctgcag	180
cgcgactttc	tgacggaatg	gcgccgtgtg	agtaaggccc	cggaggctct	tttctttgtg	240
caatttgaga	agggagagag	ctacttccac	atgcacgtgc	tcgtggaaac	caccgggggtg	300
aaatccatgg	ttttgggacg	tttcctgagt	cagattcgcg	aaaaactgat	tcagagaatt	360
taccgcggga	tcgagccgac	tttgccaaac	tggttcgcgg	tcacaaagac	cagaaatggc	420
gccggaggcg	ggaacaagggt	ggtggatgag	tgctacatcc	ccaattactt	gtccccaaa	480
accagcctg	agctccagtg	ggcgtggact	aatatggaa	agtatttaag	cgctgtttg	540
aatctcacgg	agcgtaaacg	gttgggtggc	cagcatctga	cgcacgtgtc	gcagacgcag	600
gagcagaaca	aagagaatca	gaatcccaat	tctgatgcgc	cggatgatcag	atcaaaaact	660
tcagccaggt	acatggagct	ggtcgggtgg	ctcgtggaca	aggggattac	ctcggagaag	720
cattggatcc	aggaggacca	ggcctcatac	atctccttca	atgcggcctc	caactcgcgg	780
tcccaaatca	aggctgcctt	ggacaatgcg	ggaaagatta	tgagcctgac	taaaaccgcc	840
cccgaactacc	tggtgggcca	gcagcccgtg	gaggacattt	ccagcaatcg	gatttataaa	900
attttggaa	taaacgggta	cgatcccca	tatgcggctt	ccgtctttct	gggatgggcc	960
acgaaaaagt	tcggcaagag	gaacaccatc	tggtctgttg	ggcctgcaac	taccgggaag	1020
accaacatcg	cggaggccat	agcccacact	gtgcccttct	acgggtgcgt	aaactggacc	1080
aatgagaact	ttcccttcaa	cgaactgtgtc	gacaagatgg	tgatctgggt	ggaggagggg	1140
aagatgaccg	ccaaggtcgt	ggagtcggcc	aaagccattc	tcggaggaag	caaggtgcgc	1200
gtggaccaga	aatgcaagtc	ctcggcccag	atagaccgca	ctcccgtgat	cgtaacctcc	1260
aacaccaaca	tgtgcgccgt	gattgacggg	aactcaacga	ccttcgaaca	ccagcagccg	1320
ttgcaagacc	ggatgttcaa	atltgaactc	accgcgcgtc	tggatcatga	ctttgggaag	1380
[0004] gtcaccaagc	aggaagtcaa	agactttttc	cgggtggcaa	aggatcacgt	ggttgagggtg	1440
gagcatgaat	tctacgtcaa	aaagggtgga	gccaaagaaa	gacccgcccc	cagtgcgcga	1500
gatataagt	agcccaaacg	ggtgcgcgag	tcagttgcgc	agccatcgac	gtcagacgcg	1560
gaagcttcga	tcaactacgc	agacagggtac	caaaacaaat	gttctcgtca	cgtgggcatg	1620
aatctgatgc	tgtttccctg	cagacaatgc	gagagaatga	atcagaatc	aaatatctgc	1680
ttacttcacg	gacagaaaga	ctgttttagag	tgctttcccg	tgtcagaatc	tcaaccggtt	1740
tctgtcgtca	aaaaggcgta	tcagaaactg	tgctacattc	atcatatcat	gggaaagggtg	1800
ccagacgctt	gcactgcctg	cgatctggtc	aatgtggatt	tgatgactg	catctttgaa	1860
caataaatga	tttaaatcag	gtatggctgc	cgatggttat	cttcagatt	ggctcgagga	1920
caacctctct	gagggcattc	gcgagtgggt	ggacttgaaa	cctggagccc	cgaaacccaa	1980
agccaaccag	caaaagcagg	acgacggccg	gggtctgggtg	cttcctggct	acaagtacct	2040
cggacccttc	aacggactcg	acaaggggga	gcccgtcaac	gcggcgagcg	cagcggccct	2100
cgagcacgac	aaggcctacg	accagcagct	caaagcgggt	gacaatccgt	acctgcggta	2160
taaccacgcc	gacgccgagt	ttcaggagcg	tctgcaagaa	gatacgtctt	ttgggggcaa	2220
cctcggggcg	gcagtcttcc	aggccaagaa	gcgggttctc	gaacctctcg	gtctggttga	2280
ggaaggcgct	aagacggctc	ctggaaagaa	gagaccggta	gagccatcac	cccagcgttc	2340
tccagactcc	tctacgggca	tcggcaagaa	aggccagcag	cccgcgaaaa	agagactcaa	2400
ctttgggcag	actggcgact	cagagtcagt	gcccagacct	caaccaatcg	gagaaccccc	2460
cgcaggcccc	tctggtctgg	gatctggtac	aatggctgca	ggcgggtggcg	ctccaatggc	2520
agacaataac	gaaggcgccg	acggagtggg	tagttcctca	ggaaattggc	attgcgattc	2580
cacatggctg	ggcgacagag	tcataccac	cagcacccga	acctggggcc	tccccacct	2640
caacaaccac	ctctacaagc	aaatctccaa	cgggacttcg	ggaggaagca	ccaacgacaa	2700
caactacttc	ggctacagca	ccccctgggg	gtattttgac	tttaacagat	tccactgcca	2760
cttctcacca	cgtgactggc	agcgactcat	caacaacaac	tggggattcc	ggcccaagag	2820
actcaacttc	aagctcttca	acatccaggt	caaggagggtc	acgcagaatg	aaggcaccac	2880
gaccatcgcc	aataacctta	ccagcacgat	tcaggtcttt	acggactcgg	aataaccagct	2940
ccgtacgtc	ctcggctctg	cgcaccaggg	ctgcctgcct	ccgttcccgg	cggacgtctt	3000
catgattcct	cagtacgggt	acctgactct	gaacaatggc	agtcaggccg	tgggccgttc	3060
ctccttctac	tgcttgaggt	actttccttc	tcaaatgctg	agaacgggca	acaactttga	3120

	gttcagctac	cagtttgagg	acgtgccttt	tcacagcagc	tacgcgcaca	gccaaagcct	3180
	ggaccggctg	atgaaccccc	tcacgacca	gtacctgtac	tacctgtctc	ggactcagtc	3240
	cacgggaggt	accgcaggaa	ctcagcagtt	gtatatttct	caggccgggc	ctaataacat	3300
	gtcggctcag	gccaaaaact	ggctaccggg	gccttgctac	cggcagcaac	gcgtctccac	3360
	gacactgtcg	caaaaataaca	acagcaactt	tgcttgacc	ggtgccacca	agtatcatct	3420
	gaatggcaga	gactctctgg	taaattccgg	tgctgctatg	gcaaccacca	aggacgacga	3480
	agagcgattt	tttccgtcca	gctggagtctt	aatgtttggg	aaacagggag	ctggaaaaga	3540
	caacgtggac	tatagcagcg	ttatgctaac	cagtggaggaa	gaaattaaaa	ccaccaaccc	3600
	agtggccaca	gaacagtacg	gcgtgggtggc	cgataacctg	caacagcaaa	acgccgctcc	3660
	tattgtaggg	gccgtcaaca	gtcaaggagc	cttacctggc	atggctctggc	agaaccggga	3720
	cgtgtacctg	cagggtccta	tctgggccaa	gattcctcac	acggacggaa	actttcatcc	3780
	ctcgccgctg	atgggagget	ttggactgaa	acaccgcct	cctcagatcc	tgattaagaa	3840
	tacacctgtt	cccgcggatc	ctccaactac	cttcagtcaa	gctaagctgg	cgctgttcat	3900
	cacgcagtac	agcaccggac	aggtcagcgt	ggaaattgaa	tgggagctgc	agaaagaaaa	3960
	cagcaaacgc	tggaaccag	agattcaata	cacttccaac	tactacaaat	ctacaaatgt	4020
	ggactttgct	gttaacacag	atggcactta	ttctgagcct	cgccccatcg	gcacccgtta	4080
	cctcacccgt	aatctgtaat	tgcttgtaaa	tcaataaacc	ggttgattcg	tttcagttga	4140
	acttttggtct	ctgcgaaggg	cgaattcgtt	taaacctgca	ggactagagg	tctctgatta	4200
	gaggtcacgt	gagtgttttg	cgacattttg	cgacaccatg	tggtcacgct	gggtatttaa	4260
	gcccgaattc	gcacgcaggg	tctccatttt	gaagcgggag	gtttgaacgc	gcagccgcca	4320
	agccgaattc	tgcatatata	catcacactg	gcggccgctc	gactagagcg	gccgccaccg	4380
	cgggtggagct	ccagcttttg	ttcccttttag	tgagggttaa	ttgcgcgctt	ggcgtaataca	4440
	tggtcatagc	tgtttctgt	gtgaaattgt	tatccgctca	caattccaca	caacatacga	4500
	gccggaagca	taaagtgtaa	agcctggggg	gcctaattgag	tgagctaact	cacattaatt	4560
	gcgttgccgt	cactgcccgc	tttccagtcg	ggaaacctgt	cgtgccagct	gcattaatga	4620
	atcgcccaac	gcgcggggag	aggcgggttg	cgtattgggc	gctcttccgc	ttcctcgctc	4680
	actgactcgc	tgcgctcggt	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	4740
	gtaatacggg	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	4800
[0005]	cagcaaaaagg	ccaggaaccg	taaaaaggcc	gcgttgctgg	cgtttttcca	taggctccgc	4860
	ccccctgacg	agcatcaca	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgcacagga	4920
	ctataaagat	accaggcggt	tccccctgga	agctccctcg	tgcgctctcc	tgttccgacc	4980
	ctgccgttta	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcat	5040
	agctcacgct	gtaggatat	cagttcgggt	taggtcggtc	gctccaagct	gggctgtgtg	5100
	cacgaacccc	ccgttcagcc	cgaccgctgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtc	5160
	aaccgggtaa	gacacgactt	atcgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	5220
	gcgaggtatg	taggcgggtg	tacagagttc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggctacact	5280
	agaagaacag	tatttggtat	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagaggt	5340
	gtagctcttt	gatccggcaa	acaaaccacc	gtgggttttt	tgtttgcaag		5400
	cagcagatta	cgcgcagaaa	aaaaggatct	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	5460
	tctgacgctc	agtggaacga	aaactcacgt	taagggtatt	tggtcatgag	attatcaaaa	5520
	aggatcttca	cctagatcct	tttaaatata	aaatgaagtt	ttaaatcaat	ctaaagtata	5580
	tatgagtaaa	cttggtctga	cagttaccaa	tgcttaataca	gtgaggcacc	tatctcagcg	5640
	atctgtctat	ttcgttcate	catagttgcc	tgactccccg	tcgtgtagat	aactacgata	5700
	cgggagggtc	taccatctgg	ccccagtget	gcaatgatac	cgcgagaccc	acgtccaccg	5760
	gctccagatt	tatcagcaat	aaaccagcca	gccggaaggg	ccgagcgcag	aagtggctct	5820
	gcaactttat	ccgcctccat	ccagtctatt	aatgtttgcc	gggaagctag	agtaagtagt	5880
	tcgccagtta	atagtttgcg	caacgtttgt	gccattgcta	caggcatcgt	ggtgtcacgc	5940
	tcgtcgtttg	gtatggcttc	attcagctcc	ggttcccaac	gatcaaggcg	agttacatga	6000
	tcccccatgt	tgtgcaaaaa	agcggtttag	tccttcggtc	ctccgatcgt	tgctcagaagt	6060
	aagttggccg	cagtggtatc	actcatggtt	atggcagcac	tgcataatc	tcttactgtc	6120
	atgccatccg	taagatgctt	ttctgtgact	ggtgagtact	caaccaagtc	attctgagaa	6180
	tagtgtatgc	ggcgaccgag	ttgctcttgc	ccggcgctca	tacgggataa	taccgcgcca	6240
	catagcagaa	ctttaaaggt	gctcatcatt	ggaaaacgtt	cttcggggcg	aaaactctca	6300
	aggactttac	cgctgttgag	atccagttcg	atgtaaccca	ctcgtgcacc	caactgatct	6360
	tcagcatctt	ttactttcac	cagcgtttct	gggtgagcaa	aaacaggga	gcaaaatgcc	6420
	gcaaaaaagg	gaataagggc	gacacggaaa	tggtgaatac	tcatactctt	cctttttcaa	6480
	tattattgaa	gcatttatca	gggttattgt	ctcatgagcg	gatacatatt	tgaatgtatt	6540

tagaaaaata	aacaaatagg	ggttccgcgc	acattttccc	gaaaagtgcc	acctaattg	6600
taagcgtaa	tattttgtta	aaattcgcgt	taaatttttg	ttaaatcagc	tcatttttta	6660
accaataggc	cgaatcggc	aaaatccctt	ataaatcaaa	agaatagacc	gagatagggt	6720
tgagtgttgt	tccagtttgg	aacaagagtc	cactattaaa	gaacgtggac	tccaacgtca	6780
aaggcgaaa	aaccgtctat	cagggcgatg	gcccactacg	tgaaccatca	ccctaataca	6840
gttttttggg	gtcaggtgc	cgtaaagcac	taaatcgga	ccctaaagg	agccccgat	6900
ttagagcttg	acggggaaag	ccggcgaaac	tgcgagaaa	ggaagggaag	aaagcgaaag	6960
gagcgggcgc	tagggcgtg	gcaagtgtag	cggtcacgct	gcgcgtaacc	accacacccg	7020
ccgcgcttaa	tgcgccgcta	cagggcgcgt	cccattcgcc	attcaggctg	cgcaactgtt	7080
gggaagggcg	atcggtgcgg	gcctcttcgc	tattacgcca	gctggcgaaa	gggggatgtg	7140
ctgcaaggcg	attaagtgtg	gtaacgccag	ggttttccca	gtcacgacgt	tgtaaaacga	7200
cggccagtga	gcgcgcgtaa	tacgactcac	tataggcgga	attgggtacc	ggggccccc	7260
tcgatcgagg	tcgacggtat	cgggggagct	cgcagggtct	ccattttgaa	gcgggaggtt	7320
tgaacgcgca	gccgcc					7336

<210> 3

<211> 6132

<212> DNA

<213> 腺相关病毒

<400> 3

[0006]

tagctgcgcg	ctcgtcgcgt	cactgaggcc	gcccgggcaa	agcccgggcg	tcgggcgacc	60
tttggtcgcc	cgccctcagt	gagcgagcga	gcgcgcagag	agggagtggc	caactccatc	120
actaggggtt	ccttgtagtt	aatgattaac	ccgccatgct	acttatctac	gtagccatgc	180
tctaggtacc	attgacgtca	ataatgacgt	atgttcccat	agtaacgcca	atagggactt	240
tccattgacg	tcaatgggtg	gactattttac	ggtaaactgc	ccacttggca	gtacatcaag	300
tgtatcatat	gccaaagtacg	ccccctattg	acgtcaatga	cggtaaattg	cccgcctggc	360
attatgcccc	gtacatgacc	ttatgggact	ttcctacttg	gcagtacatc	tacgtattag	420
tcategctat	taccatggtc	gaggtgagcc	ccacgttctg	cttcactctc	cccactctcc	480
ccccctcccc	accccccaatt	ttgtattttat	ttatttttta	attattttgt	gcagcgatgg	540
gggcgggggg	gggggggggg	cgcgcgccag	gcggggcggg	gcggggcgag	gggcggggcg	600
gggcgaggcg	gagaggtgcg	gcggcgagcca	atcagagcgg	cgcgctccga	aagtttcctt	660
ttatggcgag	gcggcgcgcg	cggcgggcct	ataaaaagcg	aagcgcgcg	cggcggggag	720
tcgctgcgac	gtgccttcg	ccccgtgcc	cgctccgcg	ccgcctcgcg	ccgcccgcgc	780
cggctctgac	tgaccgcgtt	actcccacag	gtgagcgggc	gggacggccc	ttctcctccg	840
ggctgtaatt	agcgtttggt	ttaatgacgg	cttgtttctt	ttctgtggct	gcgtgaaagc	900
cttgaggggc	tccgggaggg	ccctttgtgc	ggggggagcg	gctcggggct	gtccgcgggg	960
ggacggctgc	cttcgggggg	gacggggcag	ggcggggttc	ggcttcttgc	gtgtgaccgg	1020
cggctctaga	gcctctgcta	accatgttca	tgccttcttc	tttttcttac	agctcctggg	1080
caacgtgctg	gttattgtgc	tgtctcatca	ttttggcaaa	gaatttgatc	cactcgagtgc	1140
gagctcgcg	ctagaattcc	accatggact	acaaagacga	tgacgacaag	ggcagcacta	1200
gggcggccgt	gagcaagggc	gaggaggata	acatggccat	catcaaggag	ttcatgcgct	1260
tcaaggtgca	catggagggc	tccgtgaacg	gccacgagtt	cgagatcgag	ggcgagggcg	1320
agggcgcgcc	ctacgagggc	accagaccg	ccaagctgaa	ggtgaccaag	ggtggccccc	1380
tgccttcgc	ctgggacatc	ctgtccctc	agttcatgta	cggtccaag	gcctacgtga	1440
agcaccgcgc	cgacatcccc	gactacttga	agctgtcctt	ccccgagggc	ttcaagtggg	1500
agcgcgtgat	gaacttcgag	gacggcggcg	tggtgaccgt	gaccaggac	tcctccctgc	1560
aggacggcga	gttcatctac	aaggtgaagc	tgcgcggcac	caacttcccc	tccgacggcc	1620
ccgtaatgca	gaagaagacc	atgggctggg	aggcctctc	cgagcgatg	taccccgagg	1680
acggcgccct	gaaggcgag	atcaagcaga	ggctgaagct	gaaggacggc	ggccactacg	1740
acgctgaggt	caagaccacc	tacaaggcca	agaagcccgt	gcagctgcc	ggcgccctaca	1800
acgtcaacat	caagttggac	atcacctccc	acaagcagga	ctacaccatc	gtggaacagt	1860
acgaacgcgc	cgagggcgc	cactccaccg	gcggcatgga	cgagctgtac	aagtaatagg	1920
aattcgatat	caagcttata	gataatcaac	ctctggatta	caaaatttgt	gaaagattga	1980
ctggtattct	taactatgtt	gtctctttta	cgctatgtgg	atacgtgct	ttaatgcctt	2040

[0007]	tgtatcatgc	tattgcttcc	cgtatggctt	tcatttttctc	ctccttgtat	aaatcctggt	2100
	tgctgtctct	ttatgaggag	ttgtggcccg	ttgtcaggca	acgtggcggtg	gtgtgcactg	2160
	tgtttgctga	cgcaaccccc	actggttggg	gcattgccac	cacctgtcag	ctcctttccg	2220
	ggactttcgc	tttccccctc	cctattgcca	cggcggaact	catcgccgcc	tgctttgccc	2280
	gctgctggac	aggggctcgg	ctgttgggca	ctgacaattc	cgtgggtgtt	tcggggaaat	2340
	catcgctcct	tccttggctg	ctcgctgtg	ttgccacctg	gattctgcgc	gggacgtcct	2400
	tctgtacgt	cccttcggcc	ctcaatccag	cggaccttcc	ttcccgcggc	ctgctgccgg	2460
	ctctgcggcc	tcttcgcgt	cttcgccttc	gccctcagac	gagtcggatc	tccctttggg	2520
	ccgcctcccc	gcacgatac	cgteactcg	ctgatcagcc	tcgactgtgc	cttctagtgt	2580
	ccagccatct	gttgtttgcc	cctccccctg	gccttccctg	accctggaag	gtgccactcc	2640
	cactgtcctt	tcctaataaa	atgaggaaat	tgcacgcac	tgtctgagta	ggtgtcattc	2700
	tattctgggg	ggtgggtgg	ggcaggacag	caagggggag	gattgggaag	acaatagcag	2760
	gcatgctggg	gatgcggtgg	gctctatggc	ttctgaggcg	gaaagaacca	gctggggctc	2820
	gactagagca	tggtacgta	gataagtagc	atggcgggtt	aatcattaac	tacaaggaa	2880
	ccctagtgat	ggagtggcc	actccctctc	tgcgcgtcgc	ctcgctcact	gaggccgggc	2940
	gaccaaaggt	cgcccgcgc	cgggctttg	cccgggcggc	ctcagtgcgc	gagcgagcgc	3000
	gcagagcttt	ttgcaaaagc	ctaggcctcc	aaaaaagcct	cctcactact	tctggaatag	3060
	ctcagaggcc	gaggcggcct	cggcctctgc	ataaataaaa	aaaattagtc	agccatgggg	3120
	cggagaatgg	gcggaactgg	gcggagttag	ggcggggatg	ggcggaagta	ggggcgggac	3180
	tatggttgct	gactaattga	gatgcacgtg	ttgcataact	ctgcctgctg	gggagcctgg	3240
	ggactttcca	cacctgggtg	ctgactaatt	gagatgcacg	ctttgcatac	ttctgcctgc	3300
	tggggagcct	ggggactttc	cacaccctaa	ctgacacaca	ttccacagct	gcattaatga	3360
	atcggccaac	gcgcggggag	aggcggtttg	cgtattgggc	gctcttccgc	ttcctcgtc	3420
	actgactcgc	tgcgtcgggt	cgttcggctg	cggcgagcgg	tatcagctca	ctcaaaggcg	3480
	gtaatacggg	tatccacaga	atcaggggat	aacgcaggaa	agaacatgtg	agcaaaaggc	3540
	cagcaaaagg	ccaggaaccg	taaaaaggcc	gcgttgcctg	cgtttttcca	taggctccgc	3600
	ccccctgacg	agcatcaca	aaatcgacgc	tcaagtcaga	ggtggcgaaa	cccgcacagga	3660
	ctataaagat	accaggcggt	tccccctgga	agtcctctcg	tgcgtctcgc	tgttccgacc	3720
	ctgccgctta	ccggatacct	gtccgccttt	ctcccttcgg	gaagcgtggc	gctttctcat	3780
	agctcacgct	gtaggatatct	cagttcggtg	taggtcggtc	gctccaagct	gggtgtgtg	3840
	cacgaacccc	ccgttcagcc	cgaccgctgc	gccttatccg	gtaactatcg	tcttgagtc	3900
	aaccgggtaa	gacacgactt	atcgccactg	gcagcagcca	ctggtaacag	gattagcaga	3960
	gcgaggtatg	taggcgggtg	tacagagttc	ttgaagtggg	ggcctaacta	cggtacact	4020
	agaagaacag	tatttggtat	ctgcgctctg	ctgaagccag	ttaccttcgg	aaaaagagtt	4080
	ggtagctctt	gatccggcaa	acaaaccacc	gctggtagcg	gtggtttttt	tggttgcaag	4140
	cagcagatta	cgcgcagaaa	aaaaggatct	caagaagatc	ctttgatctt	ttctacgggg	4200
	tctgacgtc	agtgaacga	aaactcacgt	taagggatct	tggtcatgag	attatcaaaa	4260
	aggatcttca	cctagatcct	tttaaatata	aaatgaagtt	ttaaatcaat	ctaaagtata	4320
	tatgagtaaa	cttggctctga	cagttaccaa	tgttaataca	gtgaggcacc	tatctcagcg	4380
	atctgtctat	ttcgttcata	catagttgcc	tgactccccg	tcgtgtagat	aactacgata	4440
	cgggagggtc	taccatctgg	ccccagtgtc	gcaatgatac	cgcgagaccc	acgtcacccg	4500
	gctccagatt	tatcagcaat	aaaccagcca	gccggaaggg	ccgagcgcag	aagtggctct	4560
	gcaactttat	ccgcctccat	ccagtctatt	aattgttgcc	gggaagctag	agtaagtagt	4620
	tcgccagtta	atagtttgcg	caacgttggt	gccattgcta	caggcatcgt	ggtgtcacgc	4680
	tcgtcgtttg	gtatggcttc	attcagctcc	ggttcccaac	gatcaaggcg	agttacatga	4740
	tcccccatgt	tgtgcaaaaa	agcggtttag	tccttcggtc	ctccgatcgt	tgtcagaagt	4800
	aagttggccg	cagtgttatc	actcatggtt	atggcagcac	tgcataattc	tcttactgtc	4860
	atgccatccg	taagatgctt	ttctgtgact	ggtgagtact	caaccaagtc	attctgagaa	4920
	tagtgtatgc	ggcgaccgag	ttgctcttgc	ccggcgtaaa	tacgggataa	taccgcgcca	4980
	catagcagaa	ctttaaaagt	gtcctatcatt	ggaaaacgtt	cttcggggcg	aaaactctca	5040
	aggatcttac	cgctgttgag	atccagttcg	atgtaaccca	ctcgtgcacc	caactgatct	5100
	tcagcatctt	ttactttcac	cagcgtttct	gggtgagcaa	aaacaggaag	gcaaaatgcc	5160
	gcaaaaaagg	gaataagggc	gacacggaaa	tgttgaaata	tcatactatt	cctttttcaa	5220
	tattattgaa	gcatttatca	gggttattgt	ctatgagcgc	gatacatatt	tgaatgtatt	5280
	tagaaaaata	aacaaatagg	ggttccgcgc	acatttcccc	gaaaagtgc	acctgacgtc	5340
	taagaaacca	ttattatcat	gacattaacc	tataaaaaata	ggcgtatcac	gaggcccttt	5400
	cgtctcgcgc	gtttcgggtga	tgacggtgaa	aacctctgac	acatgcagct	cccggagacg	5460

gtcacagctt	gtctgtaagc	ggatgccggg	agcagacaag	cccgtcaggg	cgcgtcagcg	5520
ggtgttggcg	ggtgtcgggg	ctggcttaac	tatgcggcat	cagagcagat	tgtactgaga	5580
gtgcaccatt	cgacgctctc	ccttatgcga	ctcctgcatt	aggaagcagc	ccagtagtag	5640
gttgaggccg	ttgagcaccg	cgcgcgcaag	gaatggtgca	tgcaaggaga	tggcgccccaa	5700
cagtcccccg	gccacggggc	ctgccaccat	acccacgccg	aaacaagcgc	tcatgagccc	5760
gaagtggcga	gcccgatctt	ccccatcggt	gatgtcggcg	atataggcgc	cagcaaccgc	5820
acctgtggcg	ccggtgatgc	cggccacgat	gcgtccggcg	tagaggatct	ggctagcgat	5880
gacctgtctg	attggttcgc	tgaccatttc	cgggtgcggg	acggcgttac	cagaaactca	5940
gaaggttcgt	ccaaccaaac	cgactctgac	ggcagtttac	gagagagatg	atagggtctg	6000
cttcagtaag	ccagatgcta	cacaattagg	cttgtacata	ttgtcgttag	aacgcggcta	6060
caattaatac	ataaccttat	gtatcataca	catacgattt	aggtgacact	atagaataca	6120
cggaattaat	tc					6132

<210> 4

<211> 2339

<212> DNA

<213> 腺相关病毒

<400> 4

[0008]

gatttaaate	aggtatggct	gccgatgggt	atcttccaga	ttggctcgag	gacactctct	60
ctgaaggaat	aagacagtgg	tggaagctca	aacctggccc	accaccacca	aagcccgcag	120
agcggcataa	ggacgacagc	aggggtcttg	tgttccctgg	gtacaagtac	ctcggacctt	180
tcaacggact	cgacaaggga	gagccgggtc	acgaggcaga	cgccgcggcc	ctcagacacg	240
acaaagccta	cgaccggcag	ctcgacagcg	gagacaaccc	gtacctcaag	tacaaccacg	300
ccgacgcgga	gtttcaggag	cgccttaaag	aagatacgtc	ttttgggggc	aacctcggac	360
gagcagtctt	ccaggcgaaa	aagagggttc	ttgaacctct	gggcctgggt	gaggaaacctg	420
ttaagacggc	tccgggaaaa	aagaggccgg	tagagcactc	tcctgtggag	ccagactcct	480
cctcgggaac	cggaaaggcg	ggccagcagc	ctgcaagaaa	aagattgaat	tttggtcaga	540
ctggagacgc	agactcagta	cctgaccccc	agcctctcgg	acagccacca	gcagccccct	600
ctggtctggg	aactaatacg	atggctacag	gcagtggcgc	accaatggca	gacaataacg	660
agggcgccga	cggagtgggt	aattcctcgg	gaaattggca	ttgcgattcc	acatggatgg	720
gcgacagagt	catcaccacc	agcacccgaa	cctgggccc	gcccacctac	aacaaccacc	780
tctacaaaca	aatttccagc	caatcaggag	cctcgaacga	caatcactac	tttggctaca	840
gcaccccttg	ggggtatttt	gacttcaaca	gattccactg	ccacttttca	ccacgtgact	900
ggcaagaagt	catcaacaac	aactggggat	tccgacccaa	gagactcaac	ttcaagctct	960
ttaacattca	agtcaaagag	gtcacgcaga	atgacggtag	gacgacgatt	gccaataaac	1020
ttaccagcac	ggttcagggt	tttactgact	cggagtacca	gctcccgtac	gtcctcggct	1080
cggcgcatca	aggatgcctc	ccgccgttcc	cagcagacgt	cttcatgggt	ccacagtatg	1140
gatacctcac	cctgaacgac	gggagtcagg	cagtaggacg	ctcttcattt	tactgcctgg	1200
agtaactttc	ttctcagatg	ctgcgtaccg	gaaacaactt	taccttcage	tacacttttg	1260
aggacgttcc	tttccacagc	agctacgctc	acagccagag	tctggaccgt	ctcatgaatc	1320
ctctcatcga	ccagtacctg	tattacttga	gcagaacaaa	cactccaagt	ggaaccacca	1380
cgcagtcaag	gcttcagttt	tctcaggccg	gagcgagtga	cattcgggac	cagtctagga	1440
actggcttcc	tggacctgtg	taccgccagc	agcgagtatc	aaagacatct	gcggataaca	1500
acaacagtga	atactcgtgg	actggagcta	ccaagtacca	cctcaatggc	agagactctc	1560
tggtgaatcc	gggcccggcc	atggcaagcc	acaaggacga	tgaagaaaag	ttttttcctc	1620
agagcggggg	tctcatcttt	gggaagcaag	gtcagagaaa	aacaaatgtg	gacattgaaa	1680
aggtcatgat	tacagacgaa	gaggaaatca	ggacaaccaa	tcccgtggct	acggagcagt	1740
atggttctgt	atctaccaac	ctccagagag	gcaacctagc	agaccaagac	tacacaaaaa	1800
ctgctaggca	agcagctacc	gcagatgtca	acacacaagg	cgttcttcca	ggcatggctc	1860
ggcaggacag	agatgtgtac	cttcaggggc	ccatctgggc	aaagattcca	cacacggacg	1920
gacattttca	cccctctccc	ctcatgggtg	gattcggact	taaacacctc	cctccccaga	1980
ttctcatcaa	gaacaccccg	gtacctgcga	atccttcgac	caccttcagt	gcggcaaaagt	2040
ttgtcttcct	catcacacag	tactccacgg	gacaggtcag	cgtggagatc	gagtgaggagc	2100
tgcagaagga	aaacagcaaa	cgttggaatc	ccgaaattca	gtacacttcc	aactacaaca	2160

```

agtctattaa tgtggacttt actgtggaca ctaatggcgt gtattcagag cctcgcccca 2220
ttggcaccag atacctgact cgtaatctgt aattgcggcc gcttgtaat caataaacgg 2280
tttaattcgt ttcagttgaa ctttggcttc tgcgtatttc tttcttatct agtttccat 2339

```

<210> 5
 <211> 745
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 5

[0009]

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
 1          5          10          15
Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
          20          25          30
Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
          35          40          45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
          50          55          60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
          65          70          75          80
Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
          85          90          95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
          100          105          110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
          115          120          125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
          130          135          140
Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
          145          150          155          160
Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
          165          170          175
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
          180          185          190
Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
          195          200          205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
          210          215          220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
          225          230          235          240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
          245          250          255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
          260          265          270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
          275          280          285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
          290          295          300
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
          305          310          315          320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
          325          330          335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
          340          345          350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
          355          360          365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp Gly Ser

```

	370		375		380
	Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser				
	385		390		395
	Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu				
		405		410	415
	Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg				
		420		425	430
	Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr				
		435		440	445
	Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln				
		450		455	460
	Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly				
	465		470		475
	Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn				
		485		490	495
	Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly				
		500		505	510
	Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp				
		515		520	525
	Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys				
		530		535	540
	Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr				
	545		550		555
	Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr				
		565		570	575
	Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Leu Ala Asp Gln Asp				
		580		585	590
[0010]	Tyr Thr Lys Thr Ala Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn Thr Gln				
		595		600	605
	Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln				
		610		615	620
	Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro				
	625		630		635
	Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile				
		645		650	655
	Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ser Thr Thr Phe Ser				
		660		665	670
	Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val				
		675		680	685
	Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp				
		690		695	700
	Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn Lys Ser Ile Asn Val				
	705		710		715
	Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile				
		725		730	735
	Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu				
		740		745	

<210> 6

<211> 5488

<212> DNA

<213> 腺相关病毒

<400> 6

tgcatctttg aacaataaat gattttaaadc aggtatggct gccgatgggtt atcttccaga	60
ttggctcgag gacaacctct ctgagggcac tcgcgagtgg tgggacttga aacctggagc	120
cccgaaccc aaagccaacc agcaaaagca ggacgacggc cggggtctgg tgettctctgg	180

[0011]	ctacaagtag	ctcggaccct	tcaacggact	cgacaagggg	gagcccgtca	acgcggcgga	240
	cgcagcggcc	ctcagcacg	acaaggccta	cgaccagcag	ctcaaagcgg	gtgacaatcc	300
	gtacctgcgg	tataaccacg	ccgacgccga	gtttcaggag	cgtctgcaag	aagatacgtc	360
	ttttgggggc	aacctcgggc	gagcagtctt	ccaggccaag	aagcgggttc	tcgaacctct	420
	cggctctggt	gaggaaggcg	ctaagacggc	tcctggaaag	aagagaccgg	tagagccatc	480
	accccagcgt	tctccagact	cctctacggg	catcggcaag	aaaggccagc	agcccgcgaa	540
	aaagagactc	aactttgggc	agactggcga	ctcagagtca	gtgcccagcc	ctcaaccaat	600
	cggagaaccc	cccgcaggcc	cctctggtct	gggatctggt	acaatggctg	caggcgggtg	660
	cgtccaatg	gcagacaata	acgaaggcgc	cgacggagtg	ggtagtctct	caggaaattg	720
	gcattgcgat	tccacatggc	tgggcgacag	agtcacacc	accagcacc	gaacctgggc	780
	cctccccacc	tacaacaacc	acctctacaa	gcaaattctc	aacgggactt	cgggaggaag	840
	caccaacgac	aacacctact	tcggctacag	cacccctctg	gggtattttg	actttaacag	900
	attccactgc	cacttctcac	cacgtgactg	gcagcgactc	atcaacaaca	actggggatt	960
	ccggcccaag	agactcaact	tcaagctctt	caacatccag	gtcaaggagg	tcacgcagaa	1020
	tgaaggcacc	aagaccatcg	ccaataacct	taccagcacg	attcaggtct	ttacggactc	1080
	ggaataccag	ctcccgtacg	tcctcggtct	tgcgcaccag	ggctgcctgc	ctccgttccc	1140
	ggcggacgct	ttcatgattc	ctcagtacgg	gtacctgact	ctgaacaatg	gcagtcaggc	1200
	cgtgggcctg	tcctccttct	actgcctgga	gtactttcct	tctcaaatgc	tgagaacggg	1260
	caacaacttt	gagttcagct	accagtttga	ggcgtgcctt	tttcacagca	gtacacgcga	1320
	cagccaaagc	ctggaccggc	tgatgaacct	cctcatcgac	cagtacctgt	actacctgtc	1380
	tcggactcag	tcacacggag	gtaccgcagg	aactcagcag	ttgctatttt	ctcaggccgg	1440
	gcctaataac	atgtcggctc	aggccaaaaa	ctggctaccc	gggcccctgt	accggcgaca	1500
	acgcgtctcc	acgacactgt	cgcaaaaata	caacagcaac	tttgccctgga	ccggtgccac	1560
	caagtatcat	ctgaatggca	gagactctct	ggtaaatccc	ggtgtcgcta	tggcaaccca	1620
	caaggacgac	gaagagcgat	tttttccgtc	cagcggagtc	ttaatgtttg	ggaaacaggg	1680
	agctggaaaa	gacaacgtgg	actatagcag	cgttatgcta	accagtgagg	aagaaattaa	1740
	aaccaccaac	ccagtggcca	cagaacagta	cggcgtgggtg	gccgataacc	tgcaacagca	1800
	aaacgccgct	cctattgtag	gggccgtcaa	cagtcaagga	gccttacctg	gcattggtctg	1860
	gcagaaccgg	gacgtgtacc	tgcagggtcc	tatctgggcc	aagattcctc	acacggacgg	1920
	aaactttcat	ccctcgccgc	tgatgggagg	ctttggactg	aaacacccgc	ctcctcagat	1980
	cctgattaag	aatacacctg	ttcccgcgga	tcctccaact	accttcagtc	aagctaagct	2040
	ggcgtcgttc	atcacgcagt	acagcaccgg	acaggtcagc	gtggaaattg	aatgggagct	2100
	gcagaaagaa	aacagcaaac	gctggaaccc	agagattcaa	tacacttcca	actactacaa	2160
	atctacaaat	gtggactttg	ctgttaacac	agatggcact	tattctgagc	ctcgccccat	2220
	cggcacccgt	tacctacccc	gtaatctgta	attgcttggt	aatcaataaa	ccggttgatt	2280
	ggtttcagtt	gaactttggt	ctctgcgaag	ggcgaattcg	tttaaacctg	caggactaga	2340
	cgttctgtat	tagaggtcac	gtgagtgttt	tgcgacattt	tgcgacacca	tgtggtcagc	2400
	ctgggtattt	aagcccagat	gagcacgcag	gtctccattt	ttgaagcggg	aggtttgaac	2460
	gcgcagccgc	caagccgaat	tctgcagata	tcctcacac	tggcggccgc	tcgactagag	2520
	cggcggccac	cgcggtggag	ctccagcttt	tgttcccttt	agtgagggtt	aattgcgcgc	2580
	ttggcgtaat	catggtcata	gctgtttcct	gtgtgaaatt	gttatccgct	cacaattcca	2640
	cacaacatac	gagccggaag	cataaagtgt	aaagcctggg	gtgcctaatt	agttagctaa	2700
	ctcacattaa	ttgcgttgcg	ctcactgccc	gctttccagt	cgggaaacct	gtcgtgccag	2760
	ctgcattaat	gaatcgccca	acgcgcgggg	agaggcgggt	tgcgtatttg	gcgctcttcc	2820
	gcttctctcg	tcactgactc	gctgcgctcg	gtcgttcggc	tgcggcgagc	ggtatcagct	2880
	cactcaaagg	cggtaataacg	gttatccaca	gaatcagggg	ataacgcagg	aaagaacatg	2940
	tgagcaaaag	gccagcaaaa	ggccaggaac	cgtaaaaagg	ccgcgttgct	ggcgtttttc	3000
	cataggctcc	gccccctga	cgagcatcac	aaaaatcgac	gctcaagtca	gaggtggcga	3060
	aaccgcagag	gactataaag	ataccaggcg	tttccccctg	gaagctccct	cgtgcgctct	3120
	cctgtttccga	ccctgccgct	taccggatac	ctgtccgctt	ttctcccttc	gggaagcgtg	3180
	gcgctttctc	atagctcagc	ctgtagggtat	ctcagttcgg	tgtaggctct	tcgctccaag	3240
	ctgggctgtg	tgcacgaacc	ccccgttcag	cccagccgct	gcgccttate	cggttaactat	3300
	cgtcttagtg	ccaacccggt	aagacacgac	ttatcgccac	tggcagcagc	cactggtaac	3360
	aggattagtca	gagcgaggta	tgtaggcggt	gtcacagagt	tcttgaagtg	gtggcctaac	3420
	tacggctaca	ctagaagaac	agtatttggt	atctgcgctc	tgtgaagcc	agttaccttc	3480
	ggaaaaagag	ttggtagctc	ttgatccggc	aaacaaacca	ccgctggtag	cgggtggttt	3540
	tttgtttgca	agcagcagat	tacgcgcaga	aaaaaaggat	ctcaagaaga	tcctttgatc	3600

	ttttctacgg	ggtctgacgc	tcagtggaaac	gaaaactcac	gttaagggat	tttggtcatg	3660
	agattatcaa	aaaggatctt	cacctagatc	cttttaaatt	aaaaatgaag	ttttaaatca	3720
	atctaaagta	tatatgagta	aacttgggtc	gacagttacc	aatgcttaat	cagtgaggca	3780
	cctatctcag	cgatctgtct	atttcgttca	tccatagttg	cctgactccc	cgtcgtgtag	3840
	ataactacga	tacgggaggg	cttaccatct	ggccccagtg	ctgcaatgat	accgcgagac	3900
	ccacgctcac	cggtccaga	tttatcagca	ataaaccagc	cagccggaag	ggccgagcgc	3960
	agaagtggtc	ctgcaacttt	atccgcctcc	atccagtcta	ttaattgttg	ccgggaagct	4020
	agagtaagta	gttcgccagt	taatagtttg	cgcaacgttg	ttgccattgc	tacaggcatc	4080
	gtgggtgtcac	gctcgtcgtt	tggtatggct	tcattcagct	ccggttccca	acgatcaagg	4140
	cgagttacat	gatcccccat	gttgtgcaaa	aaagcgggta	gctccttcgg	tcctccgate	4200
	gttgtcagaa	gtaagtggc	cgcagtgtta	tcactcatgg	ttatggcagc	actgcataat	4260
	tctcttactg	tcatgccatc	cgtaagatgc	ttttctgtga	ctgggtgagta	ctcaaccaag	4320
	tcattctgag	aatagtgtat	gcggcgaccg	agttgtctct	gcccggcgtc	aatacgggat	4380
	aataccgcgc	cacatagcag	aacttttaaaa	gtgtcatca	ttggaaaacg	ttcttcgggg	4440
	cgaaaactct	caaggatctt	accgctgttg	agatccagtt	cgatgtaacc	cactcgtgca	4500
	cccaactgat	cttcagcatc	ttttactttc	accagcgttt	ctgggtgagc	aaaaacagga	4560
	aggcaaaatg	ccgcaaaaaa	gggaataagg	gcgacacgga	aatggtgaat	actcatactc	4620
	ttcctttttc	aatattattg	aagcattttat	cagggttatt	gtctcatgag	cggatacata	4680
	tttgaatgta	tttagaaaaa	taaacaaata	ggggttcgc	gcacatttcc	ccgaaaagtg	4740
	ccacctaaat	tgtaaagcgtt	aatattttgt	taaaattcgc	gttaaatttt	tgtaaataca	4800
	gctcattttt	taaccaatag	gccgaaatcg	gcaaaatccc	ttataaatca	aaagaataga	4860
	ccgagatagg	gttgagtgtt	gttccagttt	ggaacaagag	tccactatta	aagaacgtgg	4920
	actccaacgt	caaagggcga	aaaaccgtct	atcagggcga	tggeccacta	cgtgaaccat	4980
	caccctaate	aagttttttg	gggtcgaggt	gccgtaaagc	actaaatcgg	aaccctaaag	5040
	ggagcccccg	atttagagct	tgacggggaa	agccggcgaa	cgtggcgaga	aagggaaggga	5100
	agaaagcgaa	aggagcgggc	gctagggcgc	tggaagtgt	agcggtcacg	ctgcgcgtaa	5160
	ccaccacacc	cgccgcgctt	aatgcgccgc	tacagggcgc	gtccattcgc	ccattcaggc	5220
	tgcgcaactg	ttgggaaggg	cgatcgggtc	gggcctcttc	gctattacgc	cagctggcga	5280
[0012]	aagggggatg	tgctgcaagg	cgattaagtt	gggtaacgcc	agggttttcc	cagtcacgac	5340
	gttgtaaaac	gacggccagt	gagcgcgcgt	aatacgactc	actatagggc	gaattgggta	5400
	ccgggceccc	cctcgatcga	ggtcgacggg	atcgggggag	ctcgcagggt	ctccattttg	5460
	aagcgggagg	tttgaacgcg	cagccgcc				5488

<210> 7

<211> 738

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 7

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

	Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg
	130						135					140				
	Pro	Val	Glu	Pro	Ser	Pro	Gln	Arg	Ser	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Gly	Ile
	145					150					155					160
	Gly	Lys	Lys	Gly	Gln	Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln
					165					170					175	
	Thr	Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Ile	Gly	Glu	Pro
				180					185					190		
	Pro	Ala	Gly	Pro	Ser	Gly	Leu	Gly	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Ala	Gly	Gly
			195					200					205			
	Gly	Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Ser
			210				215					220				
	Ser	Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val
	225					230					235					240
	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His
					245					250					255	
	Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Asn	Gly	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Asp
				260					265					270		
	Asn	Thr	Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn
			275					280					285			
	Arg	Phe	His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn
			290				295					300				
	Asn	Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn
	305					310					315					320
	Ile	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Glu	Gly	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala
					325					330					335	
	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln
				340					345					350		
[0013]	Leu	Pro	Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe
			355					360					365			
	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn
			370				375					380				
	Asn	Gly	Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr
	385					390					395					400
	Phe	Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Glu	Phe	Ser	Tyr
					405					410					415	
	Gln	Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser
				420					425					430		
	Leu	Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu
			435					440					445			
	Ser	Arg	Thr	Gln	Ser	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Gly	Thr	Gln	Gln	Leu	Leu
			450				455					460				
	Phe	Ser	Gln	Ala	Gly	Pro	Asn	Asn	Met	Ser	Ala	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp
	465					470					475					480
	Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Leu	Ser
					485					490					495	
	Gln	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His
				500					505					510		
	Leu	Asn	Gly	Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Ala	Met	Ala	Thr
			515					520					525			
	His	Lys	Asp	Asp	Glu	Glu	Arg	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Met
			530				535					540				
	Phe	Gly	Lys	Gln	Gly	Ala	Gly	Lys	Asp	Asn	Val	Asp	Tyr	Ser	Ser	Val
	545					550					555					560
	Met	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr
					565					570					575	
	Glu	Gln	Tyr	Gly	Val	Val	Ala	Asp	Asn	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Ala	Ala

580 585 590
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
 610 615 620
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
 625 630 635 640
 Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
 645 650 655
 Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
 660 665 670
 Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
 675 680 685
 Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
 690 695 700
 Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp
 705 710 715 720
 Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
 725 730 735
 Asn Leu

<210> 8

<400> 8
000

[0014]

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10

<211> 479

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 10

Met Ala Asn Phe Thr Pro Val Asn Gly Ser Ser Gly Asn Gln Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Leu Val Thr Ser Ser Ser His Asn Arg Tyr Glu Thr Val Glu Met
 20 25 30
 Val Phe Ile Ala Thr Val Thr Gly Ser Leu Ser Leu Val Thr Val Val
 35 40 45
 Gly Asn Ile Leu Val Met Leu Ser Ile Lys Val Asn Arg Gln Leu Gln
 50 55 60
 Thr Val Asn Asn Tyr Phe Leu Phe Ser Leu Ala Cys Ala Asp Leu Ile
 65 70 75 80
 Ile Gly Ala Phe Ser Met Asn Leu Tyr Thr Val Tyr Ile Ile Lys Gly
 85 90 95
 Tyr Trp Pro Leu Gly Ala Val Val Cys Asp Leu Trp Leu Ala Leu Asp
 100 105 110
 Tyr Val Val Ser Asn Ala Ser Val Met Asn Leu Leu Ile Ile Ser Phe
 115 120 125
 Asp Arg Tyr Phe Cys Val Thr Lys Pro Leu Thr Tyr Pro Ala Arg Arg
 130 135 140
 Thr Thr Lys Met Ala Gly Leu Met Ile Ala Ala Ala Trp Val Leu Ser

145 150 155 160
 Phe Val Leu Trp Ala Pro Ala Ile Leu Phe Trp Gln Phe Val Val Gly
 165 170 175
 Lys Arg Thr Val Pro Asp Asn Gln Cys Phe Ile Gln Phe Leu Ser Asn
 180 185 190
 Pro Ala Val Thr Phe Gly Thr Ala Ile Ala Ala Phe Tyr Leu Pro Val
 195 200 205
 Val Ile Met Thr Val Leu Tyr Ile His Ile Ser Leu Ala Ser Arg Ser
 210 215 220
 Arg Val His Lys His Arg Pro Glu Gly Pro Lys Glu Lys Lys Ala Lys
 225 230 235 240
 Thr Leu Ala Phe Leu Lys Ser Pro Leu Met Lys Gln Ser Val Lys Lys
 245 250 255
 Pro Pro Pro Gly Glu Ala Ala Arg Glu Glu Leu Arg Asn Gly Lys Leu
 260 265 270
 Glu Glu Ala Pro Pro Pro Ala Leu Pro Pro Pro Pro Arg Pro Val Ala
 275 280 285
 Asp Lys Asp Thr Ser Asn Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ala Thr Gln Asn
 290 295 300
 Thr Lys Glu Arg Pro Ala Thr Glu Leu Ser Thr Thr Glu Ala Thr Thr
 305 310 315 320
 Pro Ala Met Pro Ala Pro Pro Leu Gln Pro Arg Ala Leu Asn Pro Ala
 325 330 335
 Ser Arg Trp Ser Lys Ile Gln Ile Val Thr Lys Gln Thr Gly Asn Glu
 340 345 350
 Cys Val Thr Ala Ile Glu Ile Val Pro Ala Thr Pro Ala Gly Met Arg
 355 360 365
 Pro Ala Ala Asn Val Ala Arg Lys Phe Ala Ser Ile Ala Arg Asn Gln
 370 375 380
 Val Arg Lys Lys Arg Gln Met Ala Ala Arg Glu Arg Lys Val Thr Arg
 385 390 395 400
 Thr Ile Phe Ala Ile Leu Leu Ala Phe Ile Leu Thr Trp Thr Pro Tyr
 405 410 415
 Asn Val Met Val Leu Val Asn Thr Phe Cys Gln Ser Cys Ile Pro Asp
 420 425 430
 Thr Val Trp Ser Ile Gly Tyr Trp Leu Cys Tyr Val Asn Ser Thr Ile
 435 440 445
 Asn Pro Ala Cys Tyr Ala Leu Cys Asn Ala Thr Phe Lys Lys Thr Phe
 450 455 460
 Arg His Leu Leu Leu Cys Gln Tyr Arg Asn Ile Gly Thr Ala Arg
 465 470 475

[0015]

<210> 11

<211> 479

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 11

Met Ala Asn Phe Thr Pro Val Asn Gly Ser Ser Gly Asn Gln Ser Val
 1 5 10 15
 Arg Leu Val Thr Ser Ser Ser His Asn Arg Tyr Glu Thr Val Glu Met
 20 25 30
 Val Phe Ile Ala Thr Val Thr Gly Ser Leu Ser Leu Val Thr Val Val
 35 40 45
 Gly Asn Ile Leu Val Met Leu Ser Ile Lys Val Asn Arg Gln Leu Gln
 50 55 60
 Thr Val Asn Asn Tyr Phe Leu Phe Ser Leu Ala Cys Ala Asp Leu Ile

65	Ile	Gly	Ala	Phe	Ser	Met	Asn	Leu	Tyr	Thr	Val	Tyr	Ile	Ile	Lys	Gly	80
					85					90						95	
	Tyr	Trp	Pro	Leu	Gly	Ala	Val	Val	Cys	Asp	Leu	Trp	Leu	Ala	Leu	Asp	
				100					105						110		
	Tyr	Val	Val	Ser	Asn	Ala	Ser	Val	Met	Asn	Leu	Leu	Ile	Ile	Ser	Phe	
				115					120						125		
	Asp	Arg	Tyr	Phe	Cys	Val	Thr	Lys	Pro	Leu	Thr	Tyr	Pro	Ala	Arg	Arg	
				130					135					140			
	Thr	Thr	Lys	Met	Ala	Gly	Leu	Met	Ile	Ala	Ala	Ala	Trp	Val	Leu	Ser	
						150						155				160	
	Phe	Val	Leu	Trp	Ala	Pro	Ala	Ile	Leu	Phe	Trp	Gln	Phe	Val	Val	Gly	
					165						170					175	
	Lys	Arg	Thr	Val	Pro	Asp	Asn	Gln	Cys	Phe	Ile	Gln	Phe	Leu	Ser	Asn	
				180					185						190		
	Pro	Ala	Val	Thr	Phe	Gly	Thr	Ala	Ile	Ala	Ala	Phe	Tyr	Leu	Pro	Val	
				195					200					205			
	Val	Ile	Met	Thr	Val	Leu	Tyr	Ile	His	Ile	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Ser	
				210					215					220			
	Arg	Val	His	Lys	His	Arg	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	
						230						235				240	
	Thr	Leu	Ala	Phe	Leu	Lys	Ser	Pro	Leu	Met	Lys	Gln	Ser	Val	Lys	Lys	
					245						250					255	
	Pro	Pro	Pro	Gly	Glu	Ala	Ala	Arg	Glu	Glu	Leu	Arg	Asn	Gly	Lys	Leu	
				260					265						270		
	Glu	Glu	Ala	Pro	Pro	Pro	Ala	Leu	Pro	Pro	Pro	Pro	Arg	Pro	Val	Ala	
				275					280					285			
[0016]	Asp	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn	Glu	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Ala	Thr	Gln	Asn	
		290					295					300					
	Thr	Lys	Glu	Arg	Pro	Ala	Thr	Glu	Leu	Ser	Thr	Thr	Glu	Ala	Thr	Thr	
						310						315				320	
	Pro	Ala	Met	Pro	Ala	Pro	Pro	Leu	Gln	Pro	Arg	Ala	Leu	Asn	Pro	Ala	
						325					330					335	
	Ser	Arg	Trp	Ser	Lys	Ile	Gln	Ile	Val	Thr	Lys	Gln	Thr	Gly	Asn	Glu	
					340						345				350		
	Cys	Val	Thr	Ala	Ile	Glu	Ile	Val	Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Met	Arg	
					355						360				365		
	Pro	Ala	Ala	Asn	Val	Ala	Arg	Lys	Phe	Ala	Ser	Ile	Ala	Arg	Asn	Gln	
							375					380					
	Val	Arg	Lys	Lys	Arg	Gln	Met	Ala	Ala	Arg	Glu	Arg	Lys	Val	Thr	Arg	
						390					395					400	
	Thr	Ile	Phe	Ala	Ile	Leu	Leu	Ala	Phe	Ile	Leu	Thr	Trp	Thr	Pro	Tyr	
					405						410					415	
	Asn	Val	Met	Val	Leu	Val	Asn	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Cys	Ile	Pro	Asp	
					420						425				430		
	Thr	Val	Trp	Ser	Ile	Gly	Tyr	Trp	Leu	Cys	Tyr	Val	Asn	Ser	Thr	Ile	
					435						440				445		
	Asn	Pro	Ala	Cys	Tyr	Ala	Leu	Cys	Asn	Ala	Thr	Phe	Lys	Lys	Thr	Phe	
							455					460					
	Arg	His	Leu	Leu	Leu	Cys	Gln	Tyr	Arg	Asn	Ile	Gly	Thr	Ala	Arg		
					465		470				475						

<210> 12

<211> 590

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

[0017]	<400> 12															
	Met	Thr	Leu	His	Asn	Asn	Ser	Thr	Thr	Ser	Pro	Leu	Phe	Pro	Asn	Ile
	1				5					10					15	
	Ser	Ser	Ser	Trp	Ile	His	Ser	Pro	Ser	Asp	Ala	Gly	Leu	Pro	Pro	Gly
				20					25					30		
	Thr	Val	Thr	His	Phe	Gly	Ser	Tyr	Asn	Val	Ser	Arg	Ala	Ala	Gly	Asn
			35					40					45			
	Phe	Ser	Ser	Pro	Asp	Gly	Thr	Thr	Asp	Asp	Pro	Leu	Gly	Gly	His	Thr
		50					55					60				
	Val	Trp	Gln	Val	Val	Phe	Ile	Ala	Phe	Leu	Thr	Gly	Ile	Leu	Ala	Leu
	65					70					75					80
	Val	Thr	Ile	Ile	Gly	Asn	Ile	Leu	Val	Ile	Val	Ser	Phe	Lys	Val	Asn
					85					90					95	
	Lys	Gln	Leu	Lys	Thr	Val	Asn	Asn	Tyr	Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Cys
				100					105					110		
	Ala	Asp	Leu	Ile	Ile	Gly	Val	Ile	Ser	Met	Asn	Leu	Phe	Thr	Thr	Tyr
			115					120					125			
	Ile	Ile	Met	Asn	Arg	Trp	Ala	Leu	Gly	Asn	Leu	Ala	Cys	Asp	Leu	Trp
		130					135					140				
	Leu	Ala	Ile	Asp	Tyr	Val	Ala	Ser	Asn	Ala	Ser	Val	Met	Asn	Leu	Leu
	145					150					155					160
	Val	Ile	Ser	Phe	Asp	Arg	Tyr	Phe	Ser	Ile	Thr	Arg	Pro	Leu	Thr	Tyr
					165					170					175	
	Arg	Ala	Lys	Arg	Thr	Thr	Lys	Arg	Ala	Gly	Val	Met	Ile	Gly	Leu	Ala
				180					185					190		
	Trp	Val	Ile	Ser	Phe	Val	Leu	Trp	Ala	Pro	Ala	Ile	Leu	Phe	Trp	Gln
			195					200					205			
	Tyr	Phe	Val	Gly	Lys	Arg	Thr	Val	Pro	Pro	Gly	Glu	Cys	Phe	Ile	Gln
		210					215					220				
	Phe	Leu	Ser	Glu	Pro	Thr	Ile	Thr	Phe	Gly	Thr	Ala	Ile	Ala	Ala	Phe
	225					230					235					240
	Tyr	Met	Pro	Val	Thr	Ile	Met	Thr	Ile	Leu	Tyr	Trp	Arg	Ile	Tyr	Lys
					245					250					255	
	Glu	Thr	Glu	Lys	Arg	Thr	Lys	Glu	Leu	Ala	Gly	Leu	Gln	Ala	Ser	Gly
				260					265					270		
	Thr	Glu	Ala	Glu	Thr	Glu	Asn	Phe	Val	His	Pro	Thr	Gly	Ser	Ser	Arg
			275					280					285			
	Ser	Cys	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu	Gln	Gln	Gln	Ser	Met	Lys	Arg	Ser	Asn
		290					295					300				
	Arg	Arg	Lys	Tyr	Gly	Arg	Cys	His	Phe	Trp	Phe	Thr	Thr	Lys	Ser	Trp
	305					310					315					320
	Lys	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Met	Asp	Gln	Asp	His	Ser	Ser	Ser	Asp	Ser
					325					330					335	
	Trp	Asn	Asn	Asn	Asp	Ala	Ala	Ala	Ser	Leu	Glu	Asn	Ser	Ala	Ser	Ser
				340					345					350		
	Asp	Glu	Glu	Asp	Ile	Gly	Ser	Glu	Thr	Arg	Ala	Ile	Tyr	Ser	Ile	Val
			355					360					365			
	Leu	Lys	Leu	Pro	Gly	His	Ser	Thr	Ile	Leu	Asn	Ser	Thr	Lys	Leu	Pro
		370					375					380				
	Ser	Ser	Asp	Asn	Leu	Gln	Val	Pro	Glu	Glu	Glu	Leu	Gly	Met	Val	Asp
	385					390					395					400
	Leu	Glu	Arg	Lys	Ala	Asp	Lys	Leu	Gln	Ala	Gln	Lys	Ser	Val	Asp	Asp
					405					410					415	
	Gly	Gly	Ser	Phe	Pro	Lys	Ser	Phe	Ser	Lys	Leu	Pro	Ile	Gln	Leu	Glu
				420					425					430		
	Ser	Ala	Val	Asp	Thr	Ala	Lys	Thr	Ser	Asp	Val	Asn	Ser	Ser	Val	Gly
			435					440					445			

```

Lys Ser Thr Ala Thr Leu Pro Leu Ser Phe Lys Glu Ala Thr Leu Ala
450                               455                               460
Lys Arg Phe Ala Leu Lys Thr Arg Ser Gln Ile Thr Lys Arg Lys Arg
465                               470                               475                               480
Met Ser Leu Val Lys Glu Lys Lys Ala Ala Gln Thr Leu Ser Ala Ile
485                               490                               495
Leu Leu Ala Phe Ile Ile Thr Trp Thr Pro Tyr Asn Ile Met Val Leu
500                               505                               510
Val Asn Thr Phe Cys Asp Ser Cys Ile Pro Lys Thr Phe Trp Asn Leu
515                               520                               525
Gly Tyr Trp Leu Cys Tyr Ile Asn Ser Thr Val Asn Pro Val Cys Tyr
530                               535                               540
Ala Leu Cys Asn Lys Thr Phe Arg Thr Thr Phe Lys Met Leu Leu Leu
545                               550                               555                               560
Cys Gln Cys Asp Lys Lys Lys Arg Arg Lys Gln Gln Tyr Gln Gln Arg
565                               570                               575
Gln Ser Val Ile Phe His Lys Arg Ala Pro Glu Gln Ala Leu
580                               585                               590

```

<210> 13

<211> 286

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 13

[0018]

```

Met Ser Ile Gln His Phe Arg Val Ala Leu Ile Pro Phe Phe Ala Ala
1           5           10           15
Phe Cys Leu Pro Val Phe Ala His Pro Glu Thr Leu Val Lys Val Lys
20           25           30
Asp Ala Glu Asp Gln Leu Gly Ala Arg Val Gly Tyr Ile Glu Leu Asp
35           40           45
Leu Asn Ser Gly Lys Ile Leu Glu Ser Phe Arg Pro Glu Glu Arg Phe
50           55           60
Pro Met Met Ser Thr Phe Lys Val Leu Leu Cys Gly Ala Val Leu Ser
65           70           75           80
Arg Ile Asp Ala Gly Gln Glu Gln Leu Gly Arg Arg Ile His Tyr Ser
85           90           95
Gln Asn Asp Leu Val Glu Tyr Ser Pro Val Thr Glu Lys His Leu Thr
100          105          110
Asp Gly Met Thr Val Arg Glu Leu Cys Ser Ala Ala Ile Thr Met Ser
115          120          125
Asp Asn Thr Ala Ala Asn Leu Leu Thr Thr Ile Gly Gly Pro Lys
130          135          140
Glu Leu Thr Ala Phe Leu His Asn Met Gly Asp His Val Thr Arg Leu
145          150          155          160
Asp Arg Trp Glu Pro Glu Leu Asn Glu Ala Ile Pro Asn Asp Glu Arg
165          170          175
Asp Thr Thr Met Pro Val Ala Met Ala Thr Thr Leu Arg Lys Leu Leu
180          185          190
Thr Gly Glu Leu Leu Thr Leu Ala Ser Arg Gln Gln Leu Ile Asp Trp
195          200          205
Met Glu Ala Asp Lys Val Ala Gly Pro Leu Leu Arg Ser Ala Leu Pro
210          215          220
Ala Gly Trp Phe Ile Ala Asp Lys Ser Gly Ala Gly Glu Arg Gly Ser
225          230          235          240
Arg Gly Ile Ile Ala Ala Leu Gly Pro Asp Gly Lys Pro Ser Arg Ile
245          250          255

```

Val	Val	Ile	Tyr	Thr	Thr	Gly	Ser	Gln	Ala	Thr	Met	Asp	Glu	Arg	Asn
			260					265					270		
Arg	Gln	Ile	Ala	Glu	Ile	Gly	Ala	Ser	Leu	Ile	Lys	His	Trp		
		275					280					285			

<210> 14
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 14															
Met	Asp	Leu	Asn	Leu	Ile	Glu	Gln	Ala	Pro	Leu	Thr	Val	Ala	Glu	Lys
1				5				10						15	
Leu	Gln	Arg	Asp	Phe	Leu	Thr	Glu	Trp	Arg	Arg	Val	Ser	Lys	Ala	Pro
			20					25					30		
Glu	Ala	Leu	Phe	Phe	Val	Gln	Phe	Glu	Lys	Gly	Glu	Ser	Tyr	Phe	His
		35					40					45			
Met	His	Val	Leu	Val	Glu	Thr	Thr	Gly	Val	Lys	Ser	Met	Val	Leu	Gly
	50					55					60				
Arg	Phe	Leu	Ser	Gln	Ile	Arg	Glu	Lys	Leu	Ile	Gln	Arg	Ile	Tyr	Arg
					70					75					80
Gly	Ile	Glu	Pro	Thr	Leu	Pro	Asn	Trp	Phe	Ala	Val	Thr	Lys	Thr	Arg
				85					90					95	
Asn	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Asn	Lys	Val	Val	Asp	Glu	Cys	Tyr	Ile	Pro
			100					105					110		
Asn	Tyr	Leu	Leu	Pro	Lys	Thr	Gln	Pro	Glu	Leu	Gln	Trp	Ala	Trp	Thr
		115					120					125			
Asn	Met	Glu	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ala	Cys	Leu	Asn	Leu	Thr	Glu	Arg	Lys
	130					135					140				
Arg	Leu	Val	Ala	Gln	His	Leu	Thr	His	Val	Ser	Gln	Thr	Gln	Glu	Gln
					150					155					160
Asn	Lys	Glu	Asn	Gln	Asn	Pro	Asn	Ser	Asp	Ala	Pro	Val	Ile	Arg	Ser
				165					170					175	
Lys	Thr	Ser	Ala	Arg	Tyr	Met	Glu	Leu	Val	Gly	Trp	Leu	Val	Asp	Lys
			180					185					190		
Gly	Ile	Thr	Ser	Glu	Lys	Gln	Trp	Ile	Gln	Glu	Asp	Gln	Ala	Ser	Tyr
		195					200					205			
Ile	Ser	Phe	Asn	Ala	Ala	Ser	Asn	Ser	Arg	Ser	Gln	Ile	Lys	Ala	Ala
	210					215					220				
Leu	Asp	Asn	Ala	Gly	Lys	Ile	Met	Ser	Leu	Thr	Lys	Thr	Ala	Pro	Asp
					230					235					240
Tyr	Leu	Val	Gly	Gln	Pro	Val	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Asn	Arg	Ile	
				245				250					255		
Tyr	Lys	Ile	Leu	Glu	Leu	Asn	Gly	Tyr	Asp	Pro	Gln	Tyr	Ala	Ala	Ser
			260					265					270		
Val	Phe	Leu	Gly	Trp	Ala	Thr	Lys	Lys	Phe	Gly	Lys	Arg	Asn	Thr	Ile
		275					280					285			
Trp	Leu	Phe	Gly	Pro	Ala	Thr	Thr	Gly	Lys	Thr	Asn	Ile	Ala	Glu	Ala
		290				295					300				
Ile	Ala	His	Thr	Val	Pro	Phe	Tyr	Gly	Cys	Val	Asn	Trp	Thr	Asn	Glu
					310					315					320
Asn	Phe	Pro	Phe	Asn	Asp	Cys	Val	Asp	Lys	Met	Val	Ile	Trp	Trp	Glu
				325					330					335	
Glu	Gly	Lys	Met	Thr	Ala	Lys	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Lys	Ala	Ile	Leu
			340					345					350		
Gly	Gly	Ser	Lys	Val	Arg	Val	Asp	Gln	Lys	Cys	Lys	Ser	Ser	Ala	Gln
		355					360					365			

[0019]

```

Ile Asp Pro Thr Pro Val Ile Val Thr Ser Asn Thr Asn Met Cys Ala
370                               375                               380
Val Ile Asp Gly Asn Ser Thr Thr Phe Glu His Gln Gln Pro Leu Gln
385                               390                               395                               400
Asp Arg Met Phe Lys Phe Glu Leu Thr Arg Arg Leu Asp His Asp Phe
405                               410                               415
Gly Lys Val Thr Lys Gln Glu Val Lys Asp Phe Phe Arg Trp Ala Lys
420                               425                               430
Asp His Val Val Glu Val Glu His Glu Phe Tyr Val Lys Lys Gly Gly
435                               440                               445
Ala Lys Lys Arg Pro Ala Pro Ser Asp Ala Asp Ile Ser Glu Pro Lys
450                               455                               460
Arg Val Arg Glu Ser Val Ala Gln Pro Ser Thr Ser Asp Ala Glu Ala
465                               470                               475                               480
Ser Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Tyr Gln Asn Lys Cys Ser Arg His Val
485                               490                               495
Gly Met Asn Leu Met Leu Phe Pro Cys Arg Gln Cys Glu Arg Met Asn
500                               505                               510
Gln Asn Ser Asn Ile Cys Phe Thr His Gly Gln Lys Asp Cys Leu Glu
515                               520                               525
Cys Phe Pro Val Ser Glu Ser Gln Pro Val Ser Val Val Lys Lys Ala
530                               535                               540
Tyr Gln Lys Leu Cys Tyr Ile His His Ile Met Gly Lys Val Pro Asp
545                               550                               555                               560
Ala Cys Thr Ala Cys Asp Leu Val Asn Val Gly Leu Asp Asp Cys Ile
565                               570                               575
Phe Glu Gln

```

[0020]

```

<210> 15
<211> 745
<212> PRT
<213> 腺相关病毒

```

<400> 15

```

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

```

[0021]	Gly	Asp	Ala	Asp	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Gln	Pro	Pro	
				180					185					190			
	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Leu	Gly	Thr	Asn	Thr	Met	Ala	Thr	Gly	Ser	Gly	
			195					200					205				
	Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ser	
		210				215						220					
	Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Met	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	
	225					230					235					240	
	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu	
					245					250					255		
	Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Gln	Ser	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	Tyr	
				260					265					270			
	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	His	
			275					280					285				
	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	Trp	
		290					295					300					
	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Val	
	305					310					315					320	
	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	Leu	
					325					330					335		
	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Tyr	
				340					345					350			
	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala	Asp	
			355					360					365				
	Val	Phe	Met	Val	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asp	Gly	Ser	
		370					375					380					
	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser	
	385					390					395					400	
	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe	Glu	
					405					410					415		
	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp	Arg	
				420					425					430			
	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Arg	Thr	
			435					440					445				
	Asn	Thr	Pro	Ser	Gly	Thr	Thr	Thr	Gln	Ser	Arg	Leu	Gln	Phe	Ser	Gln	
		450					455					460					
	Ala	Gly	Ala	Ser	Asp	Ile	Arg	Asp	Gln	Ser	Arg	Asn	Trp	Leu	Pro	Gly	
	465					470					475					480	
	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Ser	Ala	Asp	Asn	Asn	
					485					490					495		
	Asn	Ser	Glu	Tyr	Ser	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His	Leu	Asn	Gly	
			500					505						510			
	Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Pro	Ala	Met	Ala	Ser	His	Lys	Asp	
			515					520					525				
	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Phe	Pro	Gln	Ser	Gly	Val	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys	
		530					535					540					
	Gln	Gly	Ser	Glu	Lys	Thr	Asn	Val	Asp	Ile	Glu	Lys	Val	Met	Ile	Thr	
	545					550					555					560	
	Asp	Glu	Glu	Glu	Ile	Arg	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu	Gln	Tyr	
					565					570					575		
	Gly	Ser	Val	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Arg	Gly	Asn	Leu	Ala	Asp	Gln	Asp	
				580					585					590			
	Tyr	Thr	Lys	Thr	Ala	Arg	Gln	Ala	Ala	Thr	Ala	Asp	Val	Asn	Thr	Gln	
			595					600					605				
	Gly	Val	Leu	Pro	Gly	Met	Val	Trp	Gln	Asp	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	
		610					615					620					
	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile	Pro	His	Thr	Asp	Gly	His	Phe	His	Pro	

```

625          630          635          640
Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile
          645          650          655
Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ser Thr Thr Phe Ser
          660          665          670
Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val
          675          680          685
Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp
          690          695          700
Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn Lys Ser Ile Asn Val
705          710          715          720
Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile
          725          730          735
Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
          740          745

```

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

```

<400> 16
Leu Ala Asp Gln Asp Tyr Thr Lys Thr Ala
1          5          10

```

[0022] <210> 17
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

```

<400> 17
Met Ser Thr His Lys Ala Phe Phe Gln Ala Trp Ser Gly Arg Thr Glu
1          5          10          15
Met Cys Thr Phe Arg Gly Pro Ser Gly Gln Arg Phe His Thr Arg Thr
          20          25          30
Asp Ile Phe Thr Pro Leu Pro Ser Trp Val Asp Ser Asp Leu Asn Thr
          35          40          45
Leu Leu Pro Arg Phe Ser Ser Arg Thr Pro Arg Tyr Leu Arg Ile Leu
          50          55          60
Arg Pro Pro Ser Val Arg Gln Ser Leu Leu Pro Ser Ser His Ser Thr
65          70          75          80
Pro Arg Asp Arg Ser Ala Trp Arg Ser Ser Gly Ser Cys Arg Arg Lys
          85          90          95
Thr Ala Asn Ala Gly Ile Pro Lys Phe Ser Thr Leu Pro Thr Thr Thr
          100          105          110
Ser Leu Leu Met Trp Thr Leu Leu Trp Thr Leu Met Ala Cys Ile Gln
          115          120          125
Ser Leu Ala Pro Leu Ala Pro Asp Thr
          130          135

```

<210> 18
 <211> 621
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

```

<400> 18
Met Pro Gly Phe Tyr Glu Ile Val Ile Lys Val Pro Ser Asp Leu Asp

```

	1			5					10				15			
	Glu	His	Leu	Pro	Gly	Ile	Ser	Asp	Ser	Phe	Val	Asn	Trp	Val	Ala	Glu
				20					25				30			
	Lys	Glu	Trp	Glu	Leu	Pro	Pro	Asp	Ser	Asp	Met	Asp	Leu	Asn	Leu	Ile
			35					40					45			
	Glu	Gln	Ala	Pro	Leu	Thr	Val	Ala	Glu	Lys	Leu	Gln	Arg	Asp	Phe	Leu
		50					55					60				
	Thr	Glu	Trp	Arg	Arg	Val	Ser	Lys	Ala	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Phe	Val
65					70						75				80	
	Gln	Phe	Glu	Lys	Gly	Glu	Ser	Tyr	Phe	His	Met	His	Val	Leu	Val	Glu
				85						90				95		
	Thr	Thr	Gly	Val	Lys	Ser	Met	Val	Leu	Gly	Arg	Phe	Leu	Ser	Gln	Ile
			100						105				110			
	Arg	Glu	Lys	Leu	Ile	Gln	Arg	Ile	Tyr	Arg	Gly	Ile	Glu	Pro	Thr	Leu
		115					120						125			
	Pro	Asn	Trp	Phe	Ala	Val	Thr	Lys	Thr	Arg	Asn	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly
		130					135					140				
	Asn	Lys	Val	Val	Asp	Glu	Cys	Tyr	Ile	Pro	Asn	Tyr	Leu	Leu	Pro	Lys
145					150						155				160	
	Thr	Gln	Pro	Glu	Leu	Gln	Trp	Ala	Trp	Thr	Asn	Met	Glu	Gln	Tyr	Leu
				165						170				175		
	Ser	Ala	Cys	Leu	Asn	Leu	Thr	Glu	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Ala	Gln	His
			180						185					190		
	Leu	Thr	His	Val	Ser	Gln	Thr	Gln	Glu	Gln	Asn	Lys	Glu	Asn	Gln	Asn
		195						200					205			
	Pro	Asn	Ser	Asp	Ala	Pro	Val	Ile	Arg	Ser	Lys	Thr	Ser	Ala	Arg	Tyr
		210					215					220				
	Met	Glu	Leu	Val	Gly	Trp	Leu	Val	Asp	Lys	Gly	Ile	Thr	Ser	Glu	Lys
[0023]	225				230						235				240	
	Gln	Trp	Ile	Gln	Glu	Asp	Gln	Ala	Ser	Tyr	Ile	Ser	Phe	Asn	Ala	Ala
				245						250				255		
	Ser	Asn	Ser	Arg	Ser	Gln	Ile	Lys	Ala	Ala	Leu	Asp	Asn	Ala	Gly	Lys
			260						265					270		
	Ile	Met	Ser	Leu	Thr	Lys	Thr	Ala	Pro	Asp	Tyr	Leu	Val	Gly	Gln	Gln
		275						280					285			
	Pro	Val	Glu	Asp	Ile	Ser	Ser	Asn	Arg	Ile	Tyr	Lys	Ile	Leu	Glu	Leu
		290					295					300				
	Asn	Gly	Tyr	Asp	Pro	Gln	Tyr	Ala	Ala	Ser	Val	Phe	Leu	Gly	Trp	Ala
305					310						315				320	
	Thr	Lys	Lys	Phe	Gly	Lys	Arg	Asn	Thr	Ile	Trp	Leu	Phe	Gly	Pro	Ala
				325						330				335		
	Thr	Thr	Gly	Lys	Thr	Asn	Ile	Ala	Glu	Ala	Ile	Ala	His	Thr	Val	Pro
			340						345					350		
	Phe	Tyr	Gly	Cys	Val	Asn	Trp	Thr	Asn	Glu	Asn	Phe	Pro	Phe	Asn	Asp
		355						360					365			
	Cys	Val	Asp	Lys	Met	Val	Ile	Trp	Trp	Glu	Glu	Gly	Lys	Met	Thr	Ala
		370					375					380				
	Lys	Val	Val	Glu	Ser	Ala	Lys	Ala	Ile	Leu	Gly	Gly	Ser	Lys	Val	Arg
385					390						395				400	
	Val	Asp	Gln	Lys	Cys	Lys	Ser	Ser	Ala	Gln	Ile	Asp	Pro	Thr	Pro	Val
				405						410				415		
	Ile	Val	Thr	Ser	Asn	Thr	Asn	Met	Cys	Ala	Val	Ile	Asp	Gly	Asn	Ser
			420						425					430		
	Thr	Thr	Phe	Glu	His	Gln	Gln	Pro	Leu	Gln	Asp	Arg	Met	Phe	Lys	Phe
		435						440					445			
	Glu	Leu	Thr	Arg	Arg	Leu	Asp	His	Asp	Phe	Gly	Lys	Val	Thr	Lys	Gln
		450					455					460				

Glu Val Lys Asp Phe Phe Arg Trp Ala Lys Asp His Val Val Glu Val
 465 470 475 480
 Glu His Glu Phe Tyr Val Lys Lys Gly Gly Ala Lys Lys Arg Pro Ala
 485 490 495
 Pro Ser Asp Ala Asp Ile Ser Glu Pro Lys Arg Val Arg Glu Ser Val
 500 505 510
 Ala Gln Pro Ser Thr Ser Asp Ala Glu Ala Ser Ile Asn Tyr Ala Asp
 515 520 525
 Arg Tyr Gln Asn Lys Cys Ser Arg His Val Gly Met Asn Leu Met Leu
 530 535 540
 Phe Pro Cys Arg Gln Cys Glu Arg Met Asn Gln Asn Ser Asn Ile Cys
 545 550 555 560
 Phe Thr His Gly Gln Lys Asp Cys Leu Glu Cys Phe Pro Val Ser Glu
 565 570 575
 Ser Gln Pro Val Ser Val Val Lys Lys Ala Tyr Gln Lys Leu Cys Tyr
 580 585 590
 Ile His His Ile Met Gly Lys Val Pro Asp Ala Cys Thr Ala Cys Asp
 595 600 605
 Leu Val Asn Val Asp Leu Asp Asp Cys Ile Phe Glu Gln
 610 615 620

<210> 19

<211> 738

<212> PRT

<213> 腺相关病毒

<400> 19

[0024]

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
 1 5 10 15
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240

	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His
					245					250					255	
	Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Asn	Gly	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Asp
			260					265						270		
	Asn	Thr	Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn
		275						280					285			
	Arg	Phe	His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn
	290						295					300				
	Asn	Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn
305						310					315					320
	Ile	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Glu	Gly	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala
					325					330						335
	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln
				340					345					350		
	Leu	Pro	Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe
			355					360					365			
	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn
370							375					380				
	Asn	Gly	Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr
385						390					395					400
	Phe	Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Glu	Phe	Ser	Tyr
					405					410						415
	Gln	Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser
				420					425					430		
	Leu	Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu
			435					440					445			
	Ser	Arg	Thr	Gln	Ser	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Gly	Thr	Gln	Gln	Leu	Leu
	450						455					460				
[0025]	Phe	Ser	Gln	Ala	Gly	Pro	Asn	Asn	Met	Ser	Ala	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp
465						470					475					480
	Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Leu	Ser
					485					490						495
	Gln	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His
				500					505					510		
	Leu	Asn	Gly	Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Ala	Met	Ala	Thr
			515					520					525			
	His	Lys	Asp	Asp	Glu	Glu	Arg	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Met
	530						535					540				
	Phe	Gly	Lys	Gln	Gly	Ala	Gly	Lys	Asp	Asn	Val	Asp	Tyr	Ser	Ser	Val
545						550					555					560
	Met	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	
					565					570						575
	Glu	Gln	Tyr	Gly	Val	Val	Ala	Asp	Asn	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Ala	Ala
				580					585					590		
	Pro	Ile	Val	Gly	Ala	Val	Asn	Ser	Gln	Gly	Ala	Leu	Pro	Gly	Met	Val
			595					600					605			
	Trp	Gln	Asn	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile
	610						615					620				
	Pro	His	Thr	Asp	Gly	Asn	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe
625						630					635					640
	Gly	Leu	Lys	His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Val
					645						650					655
	Pro	Ala	Asp	Pro	Pro	Thr	Thr	Phe	Ser	Gln	Ala	Lys	Leu	Ala	Ser	Phe
				660					665					670		
	Ile	Thr	Gln	Tyr	Ser	Thr	Gly	Gln	Val	Ser	Val	Glu	Ile	Glu	Trp	Glu
			675					680					685			
	Leu	Gln	Lys	Glu	Asn	Ser	Lys	Arg	Trp	Asn	Pro	Glu	Ile	Gln	Tyr	Thr

690	695	700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp		
705	710	715
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg		
	725	730
Asn Leu		735

<210> 20
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 20

Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ser Thr Arg Ala Ala Val	
1	5
Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Ile Ile Lys Glu Phe Met Arg	
	20
Phe Lys Val His Met Glu Gly Ser Val Asn Gly His Glu Phe Glu Ile	
	35
Glu Gly Glu Gly Glu Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Thr Gln Thr Ala Lys	
	50
Leu Lys Val Thr Lys Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Trp Asp Ile Leu	
65	70
Ser Pro Gln Phe Met Tyr Gly Ser Lys Ala Tyr Val Lys His Pro Ala	
	85
Asp Ile Pro Asp Tyr Leu Lys Leu Ser Phe Pro Glu Gly Phe Lys Trp	
	100
[0026] Glu Arg Val Met Asn Phe Glu Asp Gly Gly Val Val Thr Val Thr Gln	
	115
Asp Ser Ser Leu Gln Asp Gly Glu Phe Ile Tyr Lys Val Lys Leu Arg	
	130
Gly Thr Asn Phe Pro Ser Asp Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Met	
145	150
Gly Trp Glu Ala Ser Ser Glu Arg Met Tyr Pro Glu Asp Gly Ala Leu	
	165
Lys Gly Glu Ile Lys Gln Arg Leu Lys Leu Lys Asp Gly Gly His Tyr	
	180
Asp Ala Glu Val Lys Thr Thr Tyr Lys Ala Lys Lys Pro Val Gln Leu	
	195
Pro Gly Ala Tyr Asn Val Asn Ile Lys Leu Asp Ile Thr Ser His Asn	
	210
Glu Asp Tyr Thr Ile Val Glu Gln Tyr Glu Arg Ala Glu Gly Arg His	
225	230
Ser Thr Gly Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys	
	245
	250

<210> 21
 <211> 286
 <212> PRT
 <213> 腺相关病毒

<400> 21

Met Ser Ile Gln His Phe Arg Val Ala Leu Ile Pro Phe Phe Ala Ala	
1	5
Phe Cys Leu Pro Val Phe Ala His Pro Glu Thr Leu Val Lys Val Lys	
	20
	25
	30

	Asp	Ala	Glu	Asp	Gln	Leu	Gly	Ala	Arg	Val	Gly	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp
		35					40					45				
	Leu	Asn	Ser	Gly	Lys	Ile	Leu	Glu	Ser	Phe	Arg	Pro	Glu	Glu	Arg	Phe
	50					55					60					
	Pro	Met	Met	Ser	Thr	Phe	Lys	Val	Leu	Leu	Cys	Gly	Ala	Val	Leu	Ser
	65				70					75					80	
	Arg	Ile	Asp	Ala	Gly	Gln	Glu	Gln	Leu	Gly	Arg	Arg	Ile	His	Tyr	Ser
				85					90					95		
	Gln	Asn	Asp	Leu	Val	Glu	Tyr	Ser	Pro	Val	Thr	Glu	Lys	His	Leu	Thr
			100					105					110			
	Asp	Gly	Met	Thr	Val	Arg	Glu	Leu	Cys	Ser	Ala	Ala	Ile	Thr	Met	Ser
		115					120						125			
	Asp	Asn	Thr	Ala	Ala	Asn	Leu	Leu	Thr	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Lys	
		130				135					140					
	Glu	Leu	Thr	Ala	Phe	Leu	His	Asn	Met	Gly	Asp	His	Val	Thr	Arg	Leu
	145				150					155						160
[0027]	Asp	Arg	Trp	Glu	Pro	Glu	Leu	Asn	Glu	Ala	Ile	Pro	Asn	Asp	Glu	Arg
			165						170					175		
	Asp	Thr	Thr	Met	Pro	Val	Ala	Met	Ala	Thr	Thr	Leu	Arg	Lys	Leu	Leu
			180					185						190		
	Thr	Gly	Glu	Leu	Leu	Thr	Leu	Ala	Ser	Arg	Gln	Gln	Leu	Ile	Asp	Trp
		195					200					205				
	Met	Glu	Ala	Asp	Lys	Val	Ala	Gly	Pro	Leu	Leu	Arg	Ser	Ala	Leu	Pro
		210				215					220					
	Ala	Gly	Trp	Phe	Ile	Ala	Asp	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Glu	Arg	Gly	Ser
	225				230					235						240
	Arg	Gly	Ile	Ile	Ala	Ala	Leu	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Pro	Ser	Arg	Ile
				245					250						255	
	Val	Val	Ile	Tyr	Thr	Thr	Gly	Ser	Gln	Ala	Thr	Met	Asp	Glu	Arg	Asn
			260					265					270			
	Arg	Gln	Ile	Ala	Glu	Ile	Gly	Ala	Ser	Leu	Ile	Lys	His	Trp		
		275					280						285			
2																

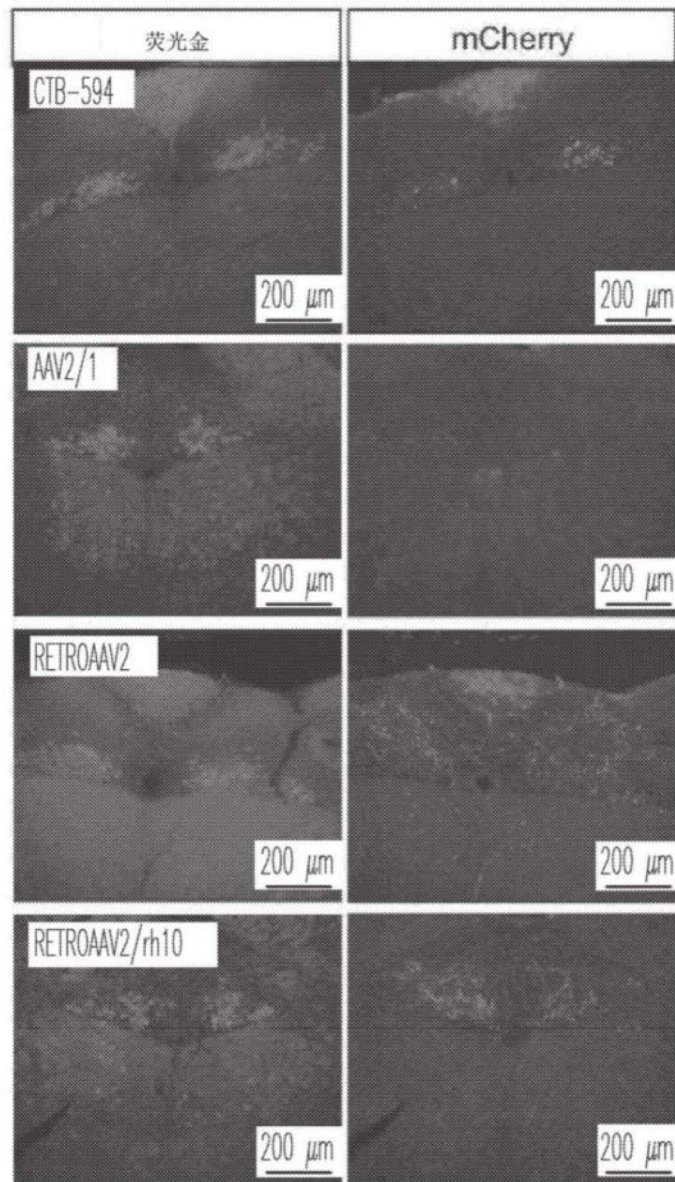


图1

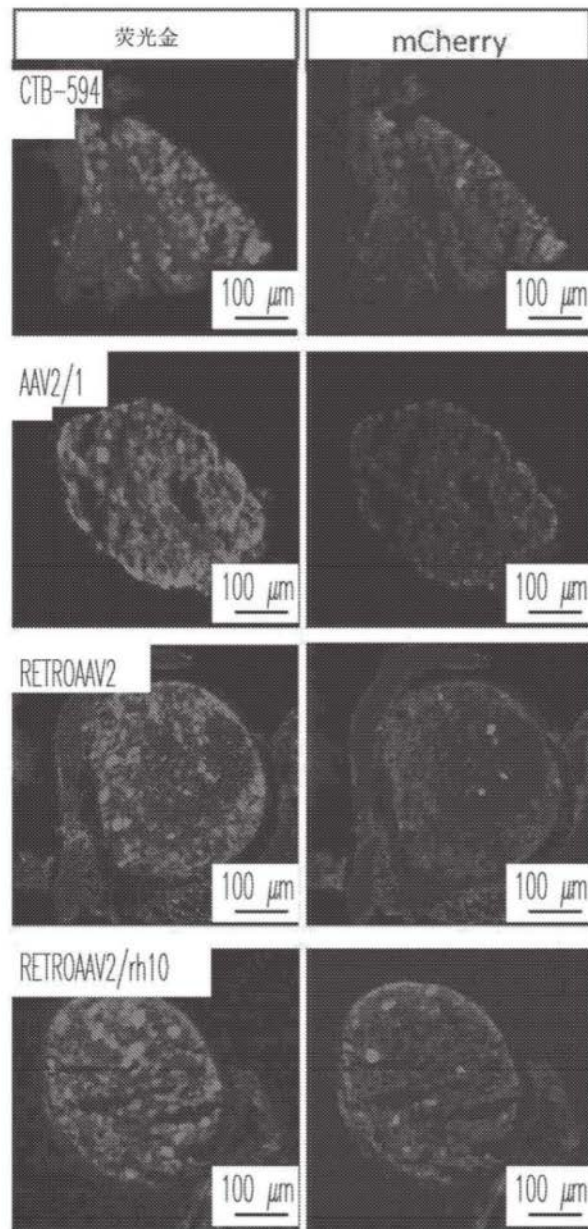


图2A

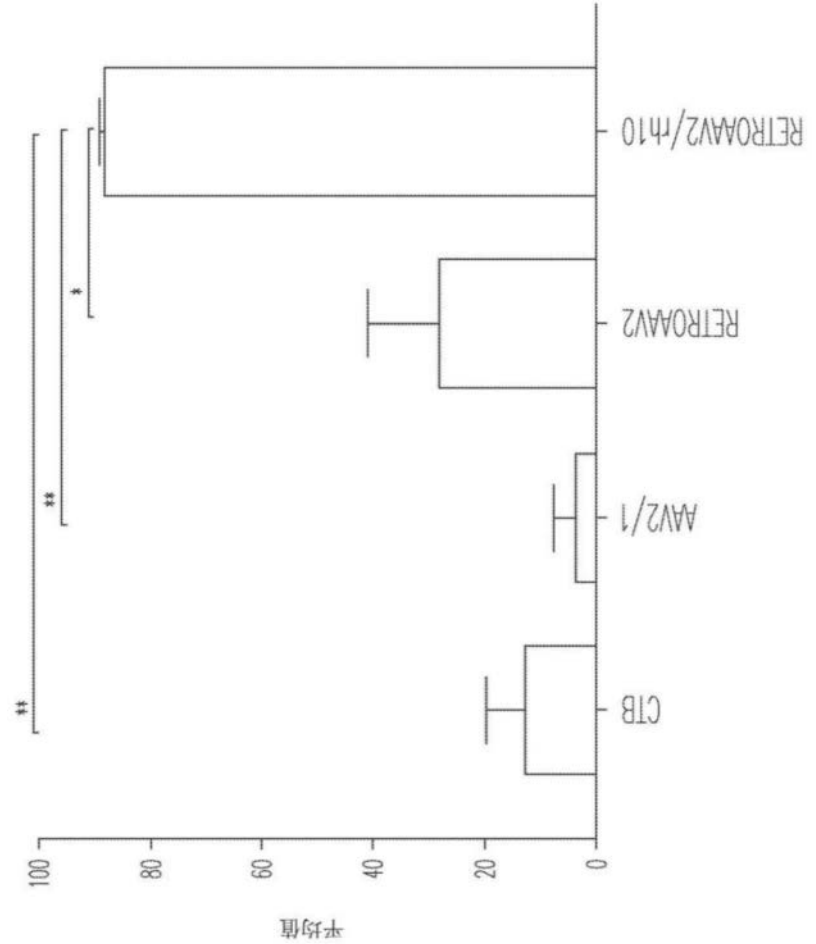


图2B

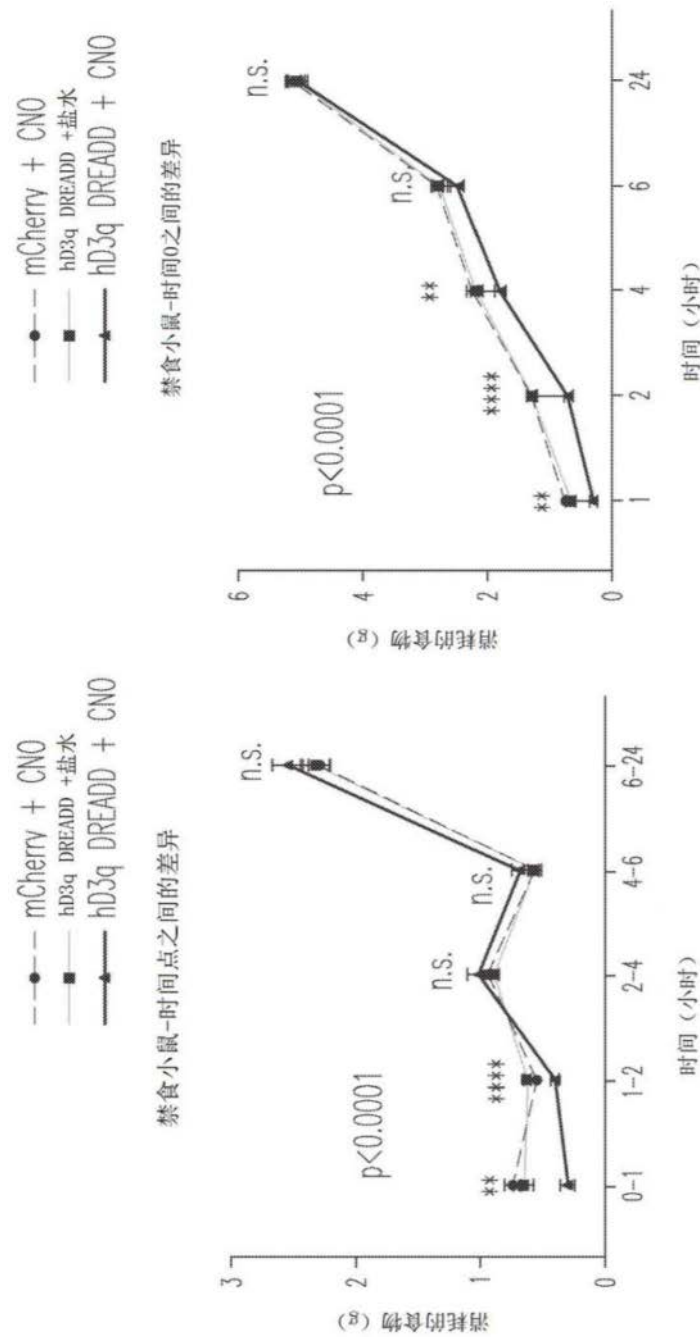


图3

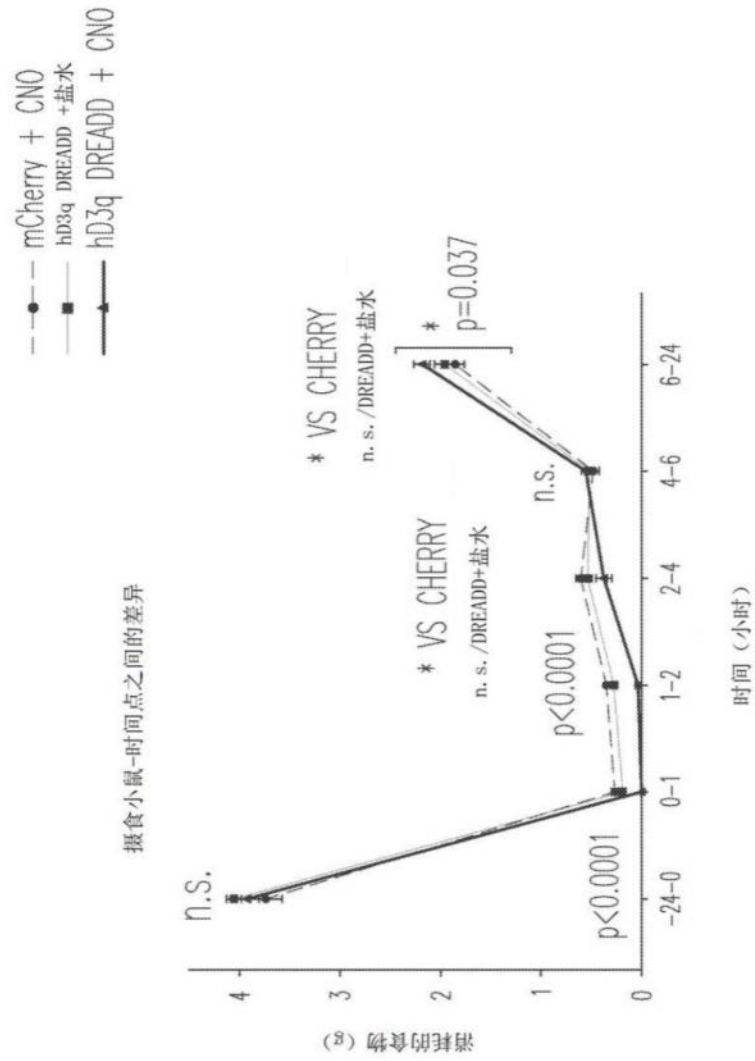


图4A

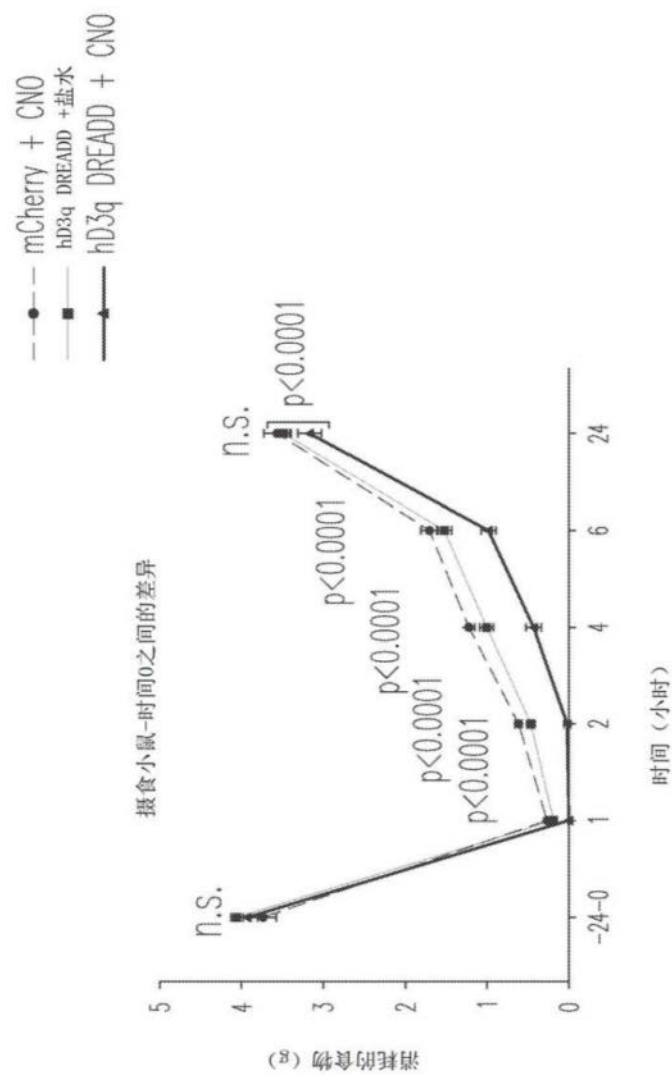


图4B

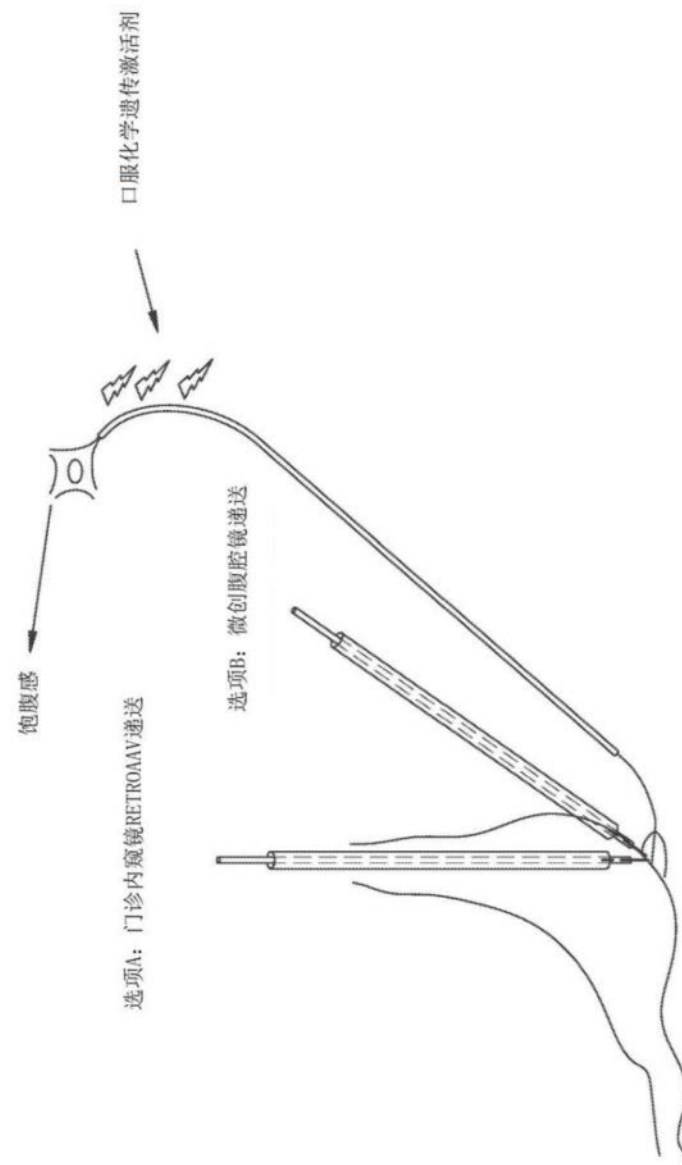


图5

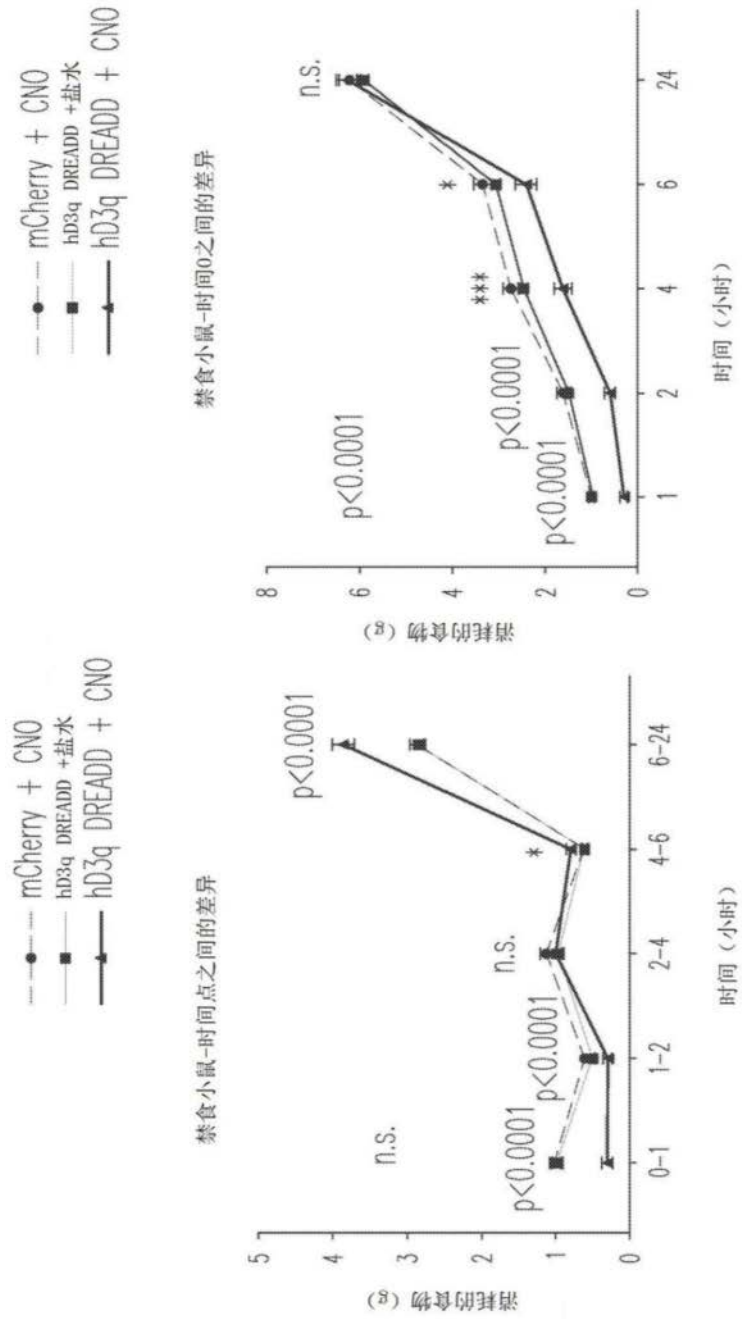


图6

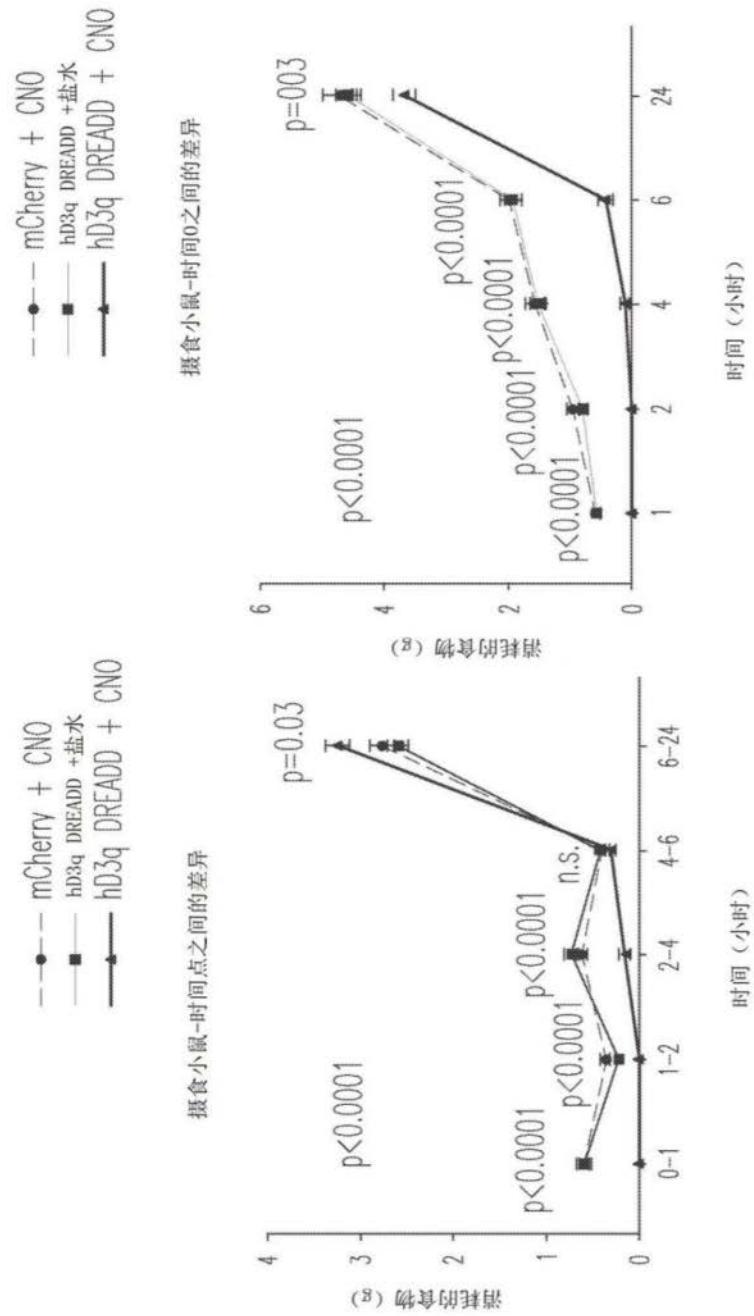


图7

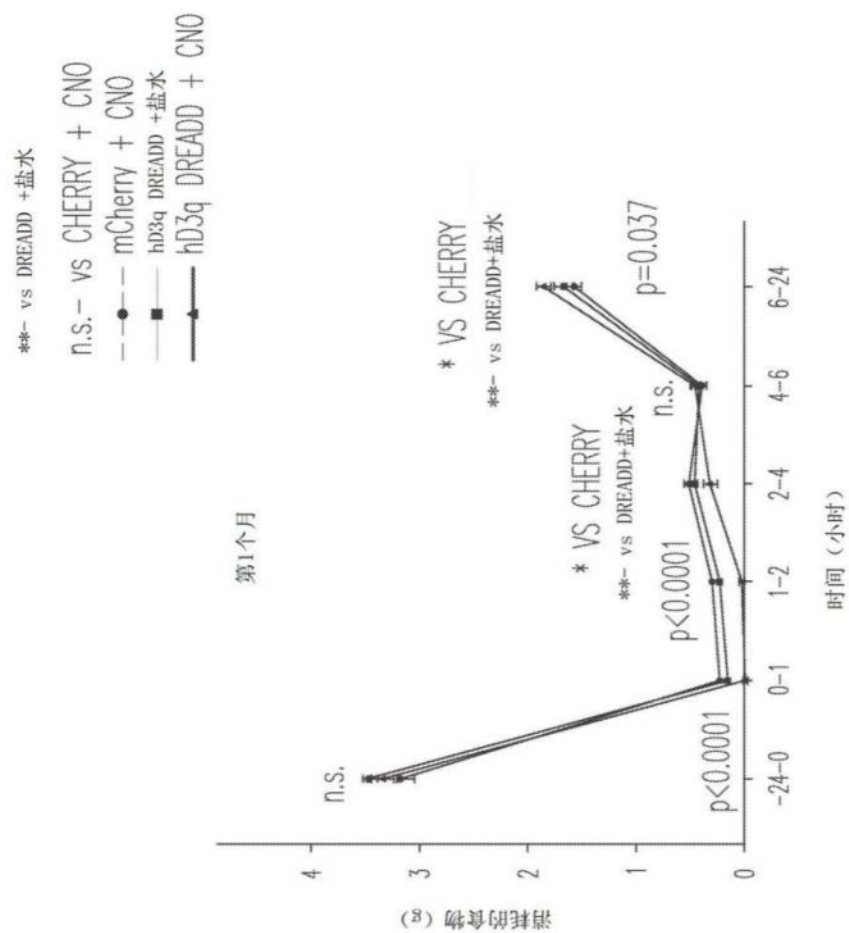


图8A

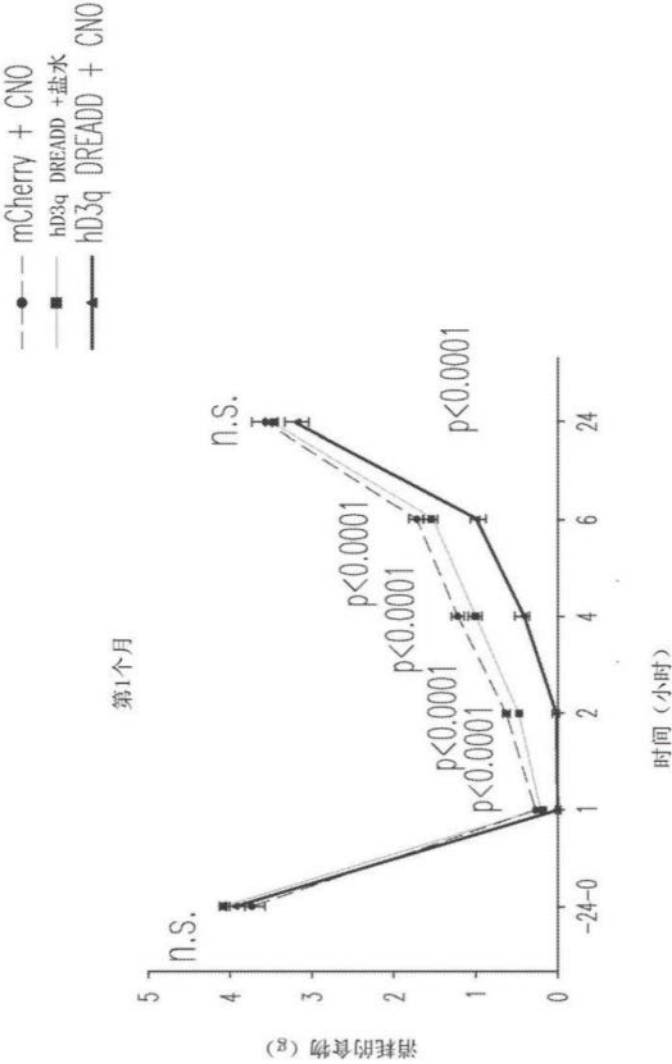
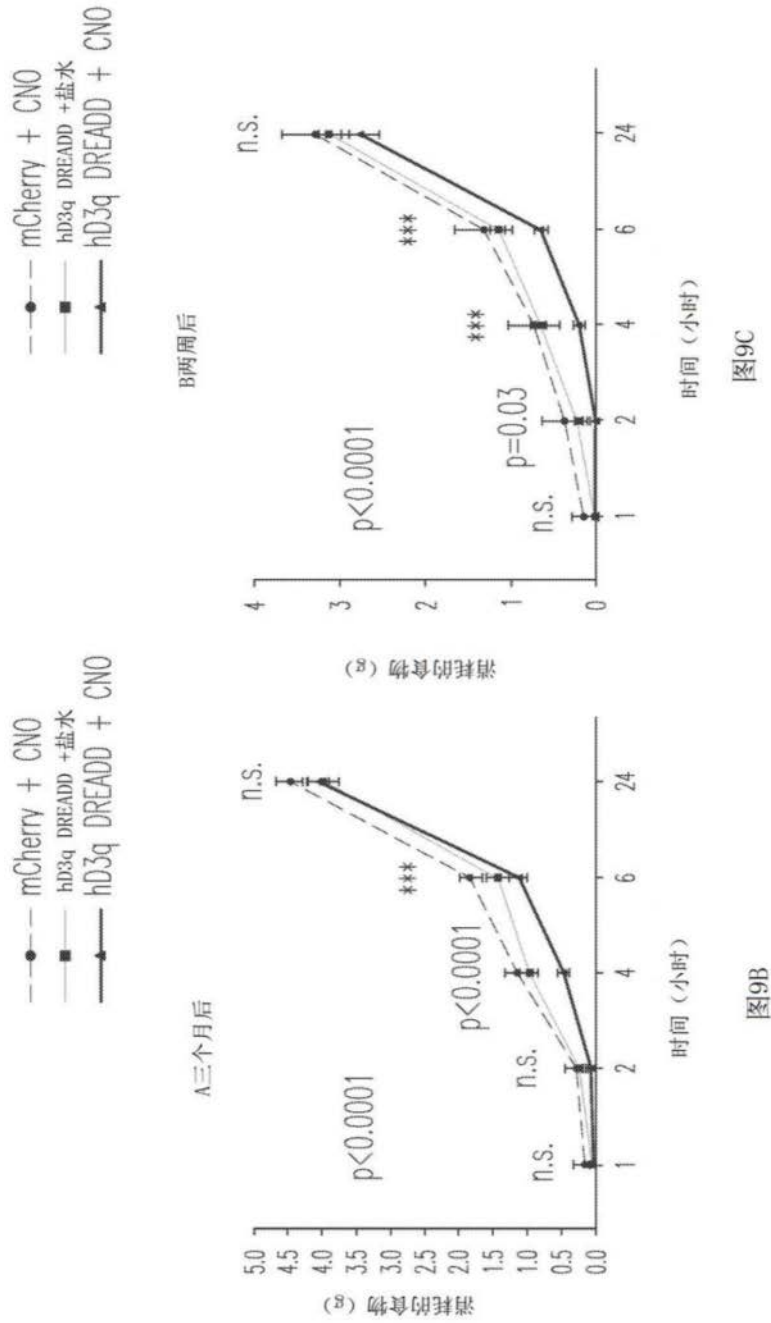


图9A





C三天后

D四天后

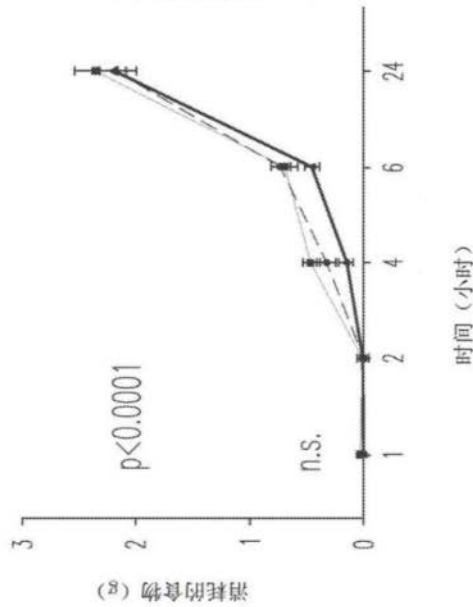


图9D

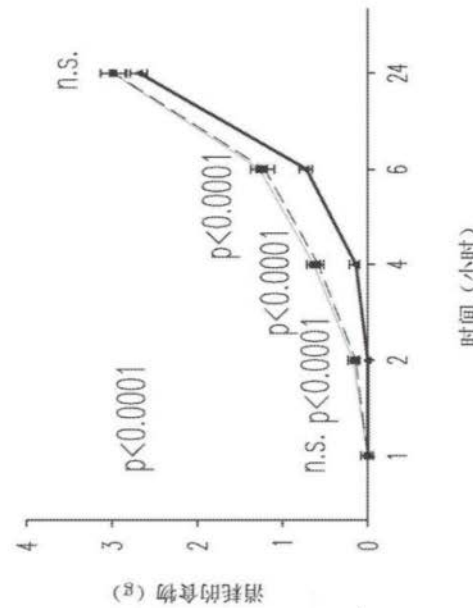


图9E

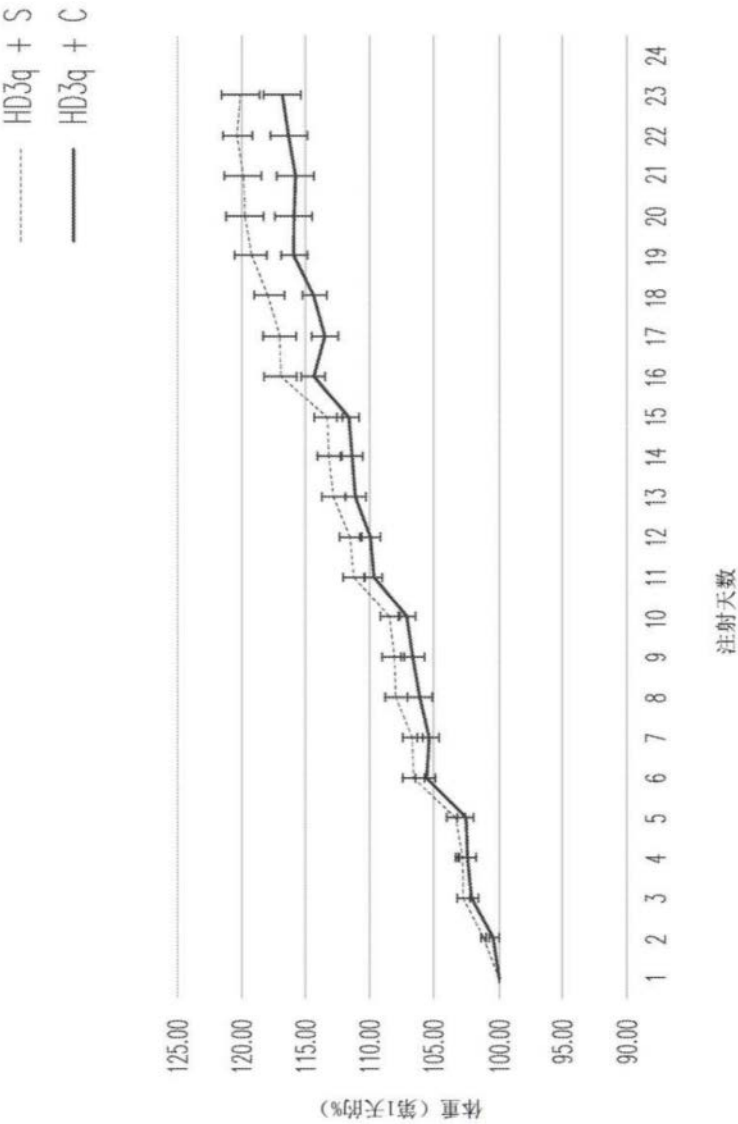


图10

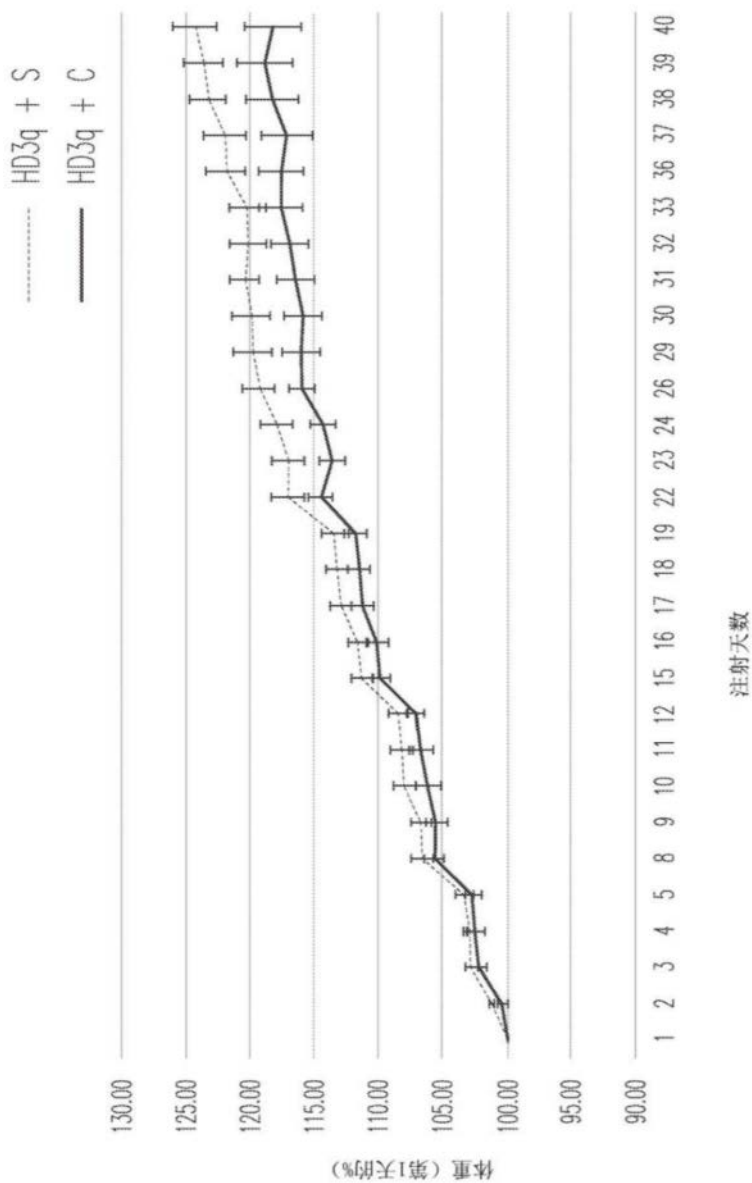


图11

```

1  gctctagaggctcctgtattagagggtcacgtgagtggttttgcgacattttgcgacacccatgtgg
64  tcacgctgggtattttaagcccgagtgagcagcaggggtctccattttgaagcgggaggtttga
127  acgcgcagccacacggcgggtttttacgagattgtgattaaagggtcccagcgaccttgacga
190  gcatctgcccggcatttctgcacgctttgtgaactgggtggcgagaggaattgggagttgccc
253  gccagattctgacatggatctgaattctgattgagcaggcacccctgaccggtggccggaagcct
316  gcatcgctggcgtaatagcgaagaggcccgaccggtcgccttcccacacagttgcgcagcct
379  gaattggcgaatggcgattccgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatatataccagca
442  aggcgatagtttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaaagaagtattg
505  cgacaacgggttaatttgcgtgatggacagactcttttactcgggtggcctcactgattataaaa
568  acacttctcaggattctggcgtaaccttctgtctaaatcccttttaattcggcctcctgttta
631  gctcccgtctgtattctaacgagggaagcacgttatcgtgctcgtcaaaagcaaccatagtac
694  gcgccctgtagcggcgcattaagcgcggcggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctaca
757  cttgccagcgccttagcgcctccttctcgtcttctccttcttctcgtccacggttcgcc
820  ggctttcccgctcaagctctaaatcgggggtcctccttttaggggtccgatttagtgccttacgg
883  caccctgaaccccaaaaaacttgattaggggtgatgggtcacgtagtgggcatcgccctgatag
946  acgggttttctgccccttgacgttgaggtccacggtctttaaatagtggactcttgttccaaact
1009  ggaaacaacactcaaccctatctcgggtctattcttcttgaattataagggttttggcggatttcg
1072  gcataattggttaaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaatttttaacaaaaatatta
1135  acgcttacaaatttaaatatttgcctatacaaatcttctcgttttttggggccttttctgatcatca

```

Cial

图12A

```

1198 accgggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcacgtattctctgtttgc
1261 tccagactctcaggcaatgacctgatagcctttgtagagaccctctcaaaaatagctaccctct
1324 ccggcatgaatttatcagctagAACGGttgaatatcatattgatgggtatttgactgtctccg
1387 gcctttctcaccggttgantctttacctacacattactcaggcattgcatttaaatatatg
1450 agggttctaaaaaatttttatccttgcttggaataaaggctctctccgcnaaagtattacagg
1513 gtcatantgtttttggtaacaacgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttg
1576 ctaattctttgcttgctgtatgattttatggatgttggaatcgcctgatgcggtattttct
1639 ccttacgcatactgtgCGgtattttcacaccgcatatgggtgcactctcagtacaatctgctctga
1702 tgccgcatagtttaagccagcccgacacccgcnaacacccgctgacgcgcctgacgggcttg
1765 tctgctcccgcatccgcttacagacaaactgtgaccgtctccgggagctgcatgtgtcagag
1828 gttttcacccgtcatcacccgaacgcgcgagacgaagggccctcgtgatacgcctattttata
1891 ggtaantgtcatgataaataatggtttcttagacgtcagggtggcacttttcggggaaatgtgcg

          启动子P_1

1954 cggaaacccctattttgtttatttttctaaatacattccaataatgtatccgctcatgagacaata

          氨基青霉素

2017 accctgataaattgcttcaataatattgaaaaaggagagatagagtattcaacatttcctgtgt
      1▶ M S I Q H F R V
2080 cgcccttattcccttttttgcggcatttttgccttctcctgtttttgtcaccagaaacgctggt
      8▶ A L I P F F A A F C L P V F A H P E T L V

```

图12B

AAV2_Rep

1 ATGCCGGGGTTTACGAGATTGTGATTAAGTGCCCGACGACCTTGACGAGCATCTGCCCGGCATT
 1▶ M P G F Y E I V I K V P S D L D E H L P G I
 67 TCTGACAGCTTTGTGAAGTGGTGGCCGAGAGGAATGGGAGTTGCCGCCAGATTCTGACATGGAT
 23▶ S D S F V N W V A E K E W E L P P D S D M D
 PstI
 133 CTGAATCTGATTGAGCAGGCACCCCTGACCGTGGCCGAGAGCTGCAGCGCGACTTTCTGACGGAA
 45▶ L N L I E Q A P L T V A E K L Q R D F L T E
 BglI
 199 TGGCGCCGTGTGAGTAAGGCCCGGGAGGCTCTTTCTTTGTGCAATTTGAGAAGGGAGAGACTAC
 67▶ W R R V S K A P E A L F F V Q F E K G E S Y
 NcoI
 265 TTCCACATGCACGTGCTCGTGGAAACCCACCGGGTGAAATCCATGGTTTTGGGACGTTTCCTGAGT
 89▶ F H M H V L V E T T G V K S M V L G R F L S
 SacII
 331 CAGATTCGCGAAAACTGATTCAGAGAAATTTACCGCGGGATCGAGCCGACTTTGCCAAACTGGTTC
 111▶ Q I R E K L I Q R I Y R G I E P T L P N W F
 397 GCGGTCACAAAGACAGAAATGGCGCGGAGCGGGGAAACAAGGTGGTGGATGAGTGCTACATCCCC
 133▶ A V T K T R N G A G G N K V V D E C Y I P
 463 AATTACTTGCTCCCCAAAACCCAGCCTGAGCTCCAGTGGCGTGGACTAATATGGAACAGTATTTA
 155▶ N Y L L P K T Q P E L Q W A W T N M E Q Y L
 AflIII
 529 AGCGCTGTTTGAATCTCACGGAGCGTAAACGGTTGGTGGCGCAGCATCTGACGCACGTGTCGCAG
 177▶ S A C L N L T E R K R L V A Q H L T H V S Q

图13A

595 ACGCAGGAGCAGAACAAAGAGAAATCAGAAATCCCAATTCTGATCGCCGGTGATCAGATCAAAAACCT
 199▶ T Q E Q N K E N Q N P N S D A P V I R S K T BamHI
 661 TCAGCCAGGTACATGGAGCTGGTCGGGTGGCTCGTGGACAAGGGGATTACCTCGGAGAAGCAGTGG
 221▶ S A R Y M E L V G W L V D K G I T S E K Q W
 727 ATCCAGGAGGACCGGCCTCATACATCTCCTTCAATGCGGCCTCCAATCGCGGTCCCAAATCAAG
 243▶ I Q E D Q A S Y I S F N A A S N S R S Q I K
 793 GCTGCCCTTGGACAATGCGGGAAGATTATGAGCCTGACTAAACCGCCCCGACTACCTGGTGGGC
 265▶ A A L D N A G K I M S L T K T A P D Y L V G
 859 CAGCAGCCCGTGGAGGACATTTCCAGCAATCGGATTTTATAAAATTTTGGAACTAAACGGGTACGAT
 287▶ Q Q P V E D I S S N R I Y K I L E L N G Y D
 925 CCCCATAATGCGGCTTCCGTCTTTCTGGGATGGGCCACGAAAAAGTTGGCAAGAGGAACACCATC
 309▶ P Q Y A A S V F L G W A T K K F G K R N T I
 991 TGGCTGTTTGGGCCTGCAACTACCGGGAAGACCAACATCGCGGAGGCCATAGCCACACTGTGCCC
 331▶ W L F G P A T T G K T N I A E A I A H T V P
 1057 TTCTACGGGTGCGTAAACTGGACCAATGAGAACTTTCCCTTCAACGACTGTGTCGACAAGATGGTG
 353▶ F Y G C V N W T N E N F P F N D C V D K M V
 1123 ATCTGGTGGGAGGAGGGGAAGATGACCGCCAAGGTCTGGAGTCGGCCAAAGCCATTCTCGGAGGA
 375▶ I W W E E G K M T A K V V E S A K A I L G G
 1189 AGCAAGGTGCGCGTGGACCAAGAAATGCAAGTCTCGGCCAGATAGACCCGACTCCCGTGATCGTC
 397▶ S K V R V D Q K C K S S A Q I D P T P V I V
 661 Stul
 727 SalI

图13B

1255 ACCTCCAAACACCAACATGTGCGCGTGATTGACGGGAACTCAACGACCTTCGAACACCAGCAGCCG
 419▶ T S N T N M C A V I D G N S T T F E H Q Q P
 1321 TTGCAAGACCGGATGTTCAAAATTTGAACTCACCGCGCTCTGGATCATGACTTTGGGAAGGTCAAC
 441▶ L Q D R M F K F E L T R R L D H D F G K V T
 EcoRI
 1387 AAGCAGGAAGTCAAAGACTTTTCCGGTGGGCAAAAGGATCACGTGGTTGAGGTGGAGCATGAATTC
 463▶ K Q E V K D F F R W A K D H V V E V E H E F
 1453 TACGTCAAAAAGGGTGAGCCAAAGAAAGACCCGCCCCAGTGACGCAGATATAAGTGAGGCCCAAA
 485▶ Y V K K G G A K K R P A P S D A D I S E P K
 HindIII
 1519 CGGGTGGCGGAGTCAGTTGGCGAGCCATCGACGTGACGCGGGAAGCTTCGATCAACTACGCAGAC
 507▶ R V R E S V A Q P S T S D A E A S I N Y A D
 KpnI
 1585 AGGTACCAAAACAAATGTTCTCGTCACGTGGGCGATGAATCTGATGCTTTCCTGCAGACAATGC
 529▶ R Y Q N K C S R H V G M N L M L F P C R Q C
 EcoRI
 1651 GAGAGAAATGAATCAGAAATTCAAATATCTGCTTCACTCACGGACAGAAAGACTGTTAGAGTGCTTT
 551▶ E R M N Q N S N I C F T H G Q K D C L E C F
 1717 CCCGTGTCAGAATCTCAACCCGTTTCTGTCTCAAAAAGGCGTATCAGAAAACCTGTGTACATTCAT
 573▶ P V S E S Q P V S V V K K A Y Q K L C Y I H
 1783 CATATCATGGGAAAGGTGCCAGACGCTTGCACTGCCTCGCATCTGGTCAATGTGGATTTGGATGAC
 595▶ H I M G K V P D A C T A C D L V N V D L D D
 XhoI
AAVrh10_Cap

图13C

```

1849 TGCATCTTTGAACAAtaatgattttaatcaggtATGGCTGCCGATGGTTATCTTCAGATTGGCT
617▶ C I F E Q 1▶ M A A D G Y L P D W L
1915 CGAGGACAACCTCTCTGAGGGGATTCCGAGTGGTGGGACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAA
11▶ E D N L S E G I R E W W D L K P G A P K P K
1981 AGCCAACCAAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGTCTGGTCTTCTGGCTACAAGTACCTCGGACC
33▶ A N Q Q K Q D D G R G L V L P G Y K Y L G P
StuI
2047 CTTCAACGGACTCGACAAAGGGGAGCCCGTCAACGCGGGGACGCGAGCGGCCCTCGAGCACGACAA
55▶ F N G L D K G E P V N A A D A A L E H D K
2113 GGCCTACGACCAGCAGCTCAAAGCGGTGACAAATCCGTACCTGCGGTATAACCAACGCGACGCCGA
77▶ A Y D Q Q L K A G D N P Y L R Y N H A D A E
2179 GTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCAGGC
99▶ F Q E R L Q E D T S F G G N L G R A V F Q A
2245 CAAGAAGCGGTTCTCGAACCTCTCGGTCTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAA
121▶ K K R V L E P L G L V E E G A K T A P G K K
AgeI
2311 GAGACCGGTAGAGCCATCACCCAGCGTTCTCCAGACTCCTCTACGGGCATCGGCAAGAAAGGCCA
143▶ R P V E P S P Q R S P D S S T G I G K K G Q
2377 GCAGCCCGCGAAAAAGAGACTCAACTTTGGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTGCCCGACCTCA
165▶ Q P A K K R L N F G Q T G D S E S V P D P Q
PstI
2443 ACCAATCGGAGAACCCCGCAGGCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACATGGCTGCAGGCGGTGG
187▶ P I G E P P A G P S G L G S G T M A A G G G

```

图13D

```

2509 CGCTCCAAATGGCAGACAAATAACGAAGGCGCCGACGGAGTGGGTAGTTCCTCAGGAAATTGGCATTG
209▶ A P M A D N N E G A D G V G S S S G N W H C
2575 CGATTCACATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCAACAGACCCGGAACCTGGGCCCTCCCCACCTA
231▶ D S T W L G D R V I T T S T R T W A L P T Y
2641 CAACAACCACTCTACAAGCAAAATCTCCAACGGGACTTCGGGAGGAAGCACCAACGACAACACCTA
253▶ N N H L Y K Q I S N G T S G G S T N D N T Y
2707 CTTGGGCTACAGCACCCCTGGGGTATTTTGACTTTTAAACAGATTCACATGCCACTTCTCACCACG
275▶ F G Y S T P W G Y F D F N R F H C H F S P R
2773 TGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACCTGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTCTT
297▶ D W Q R L I N N N W G F R P K R L N F K L F
2839 CAACATCCAGGTCAAGGAGGTCAAGCAGAAATGAAGGCCAACAGACCATCGCCAATAACCTTACCAG
319▶ N I Q V K E V T Q N E G T K T I A N N L T S
2905 CACGATTCAGGTCTTTACGGACTCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCTCGGCTCTGCGCACCAGGG
341▶ T I Q V F T D S E Y Q L P Y V L G S A H Q G
2971 CTGCCTGCCCTCCGTTCCCGGCGGACGTCCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACAA
363▶ C L P P F P A D V F M I P Q Y G Y L T L N N
3037 TGGCAGTCAGGCCGTGGGCGGTTCCCTCCTCTACTGCCTGGAGTACTTTCTCTCAAAATGCTGAG
385▶ G S Q A V G R S S F Y C L E Y F P S Q M L R
3103 AACGGGCAACAACCTTGAGTTCAGTACCAGTTTGAGGACGTGCCCTTTTCAAGCAGCTACGGCGCA
407▶ T G N N F E F S Y Q F E D V P F H S S Y A H
3169 CAGCCAAAGCCTGGACCGGCTGATGAACCCCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCTCGGAC
429▶ S Q S L D R L M N P L I D Q Y L Y L S R T

```

KpnI

ScaI

AflIII

图13E

```

3235 TCAGTCCACGGGAGGTACCGCAGGAACTCAGCAGTTGCTATTTTCTCAGGCCGGGCTTAATAACAT
451▶ Q S T G G T A G T Q Q L L F S Q A G P N N M
                               MluI
                               AflII
3301 GTCGGCTCAGGCCAAAACTGGCTACCCGGGCCCTGCTACCGGCAGCAACGGCTCTCCACGACACT
473▶ S A Q A K N W L P G P C Y R Q Q R V S T T L
                               SmaI
                               AgeI
3367 GTCGCAAAATAACAACAGCAACTTTGCTGGACCGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGAGA
495▶ S Q N N N S N F A W T G A T K Y H L N G R D
3433 CTCTCTGGTAAATCCCGGTGTCGCTATGGCAACCCACAAGGACGACGAAAGCGGATTTTTCGTC
517▶ S L V N P G V A M A T H K D D E E R F P S
3499 CAGCGGAGTCTTAATGTTGGGAAACAGGGAGCTGGAAAAAGACAACTGGACTATAGCAGCGTTAT
539▶ S G V L M F G K Q G A G K D N V D Y S V M
3565 GCTAACCAAGTGAGGAAGAAATTAACCAACCAACCCAGTGGCCACAGAAACAGTACGGGTGTGGC
561▶ L T S E E I K T T N P V A T E Q Y G V V A
3631 CGATAACCTGCAACAGCAAAACGCCGCTCCTATTGTAGGGGCCGTCAACAGTCAAGGAGCCTTACC
583▶ D N L Q Q Q N A A P I V G A V N S Q G A L P
                               AflIII
                               PstI
3697 TGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACGTGTACCTGCAGGGTCTTATCTGGGCCAAGATTCTCACAC
605▶ G M V W Q N R D V Y L Q G P I W A K I P H T
3763 GGACGGAAACTTTTCATCCCTCGCCGCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACCCGCCCTCCTCAGAT
627▶ D G N F H P S P L M G G F G L K H P P Q I

```

图13F

3829 CCTGATTAAGAAATACACCTGTTCCCGCGGATCCTCCAACCTACCTTCAGTCAAGCTAAGCTGGCGTC
 649▶ L I K N T P V P A D P P T T F S Q A K L A S
 3895 GTTCATCACGCAGTACAGCACCGGACAGGTGAGCGTGGAAATTGAATGGGAGCTGCAGAAAGAAAA
 671▶ F I T Q Y S T G Q V S V E I E W E L Q K E N
 3961 CAGCAAAACGCTGGAAACCCAGAGATTCAATACACTTCCAACTACTACAAATCTACAAATGTGGACTT
 693▶ S K R W N P E I Q Y T S N Y Y K S T N V D F
 4027 TGCTGTTAACACAGATGGCAGCTTATTCCTGAGCCTCGCCCCATCGGCACCCGTTACCTCACCCGTAA
 715▶ A V N T D G T Y S E P R P I G T R Y L T R N
 4093 TCTGtaattgcttgtaataatcaataaacccgggttgattcggttcagttgnaactttggctctcggaag
 737▶ L
 4159 ggcgaattcgctttaaacctgcaggactagaggctcctgtattagagggtcagtgagtggttttgcgac
 4225 attttgcgacacccatgtggtcacgctgggtatttaagcccgagtgagcagcaggggtctccatttt
 4291 gaagcgggagggtttgnaacgcgcagccgcgaagccgaattctgcagatatccatcacactggcggcc
 4357 gctcgactagagcggccgaccgcgggtggagctccagcttttgttccctttagtgagggttaatt
 4423 gcgcgcttgccgtaataatcatggtcatagctgttccctgtgtgaaattgttatccgctcacantcca
 4489 cacacatacagagccggaagcatanaagtgtaaacctgggtgcctaantgagtgagctaacacaca
 4555 ttaattgcgttgcgctcactgcccgctttccagtcggggaanacctgtcgtgcccagctgcattaatga

SacII BamHI
 PstI
 BglI
 AgeI
 EcoRI PstI
 EcoRI PstI EcoRV NotI
 SacII
 NotI

图13G

```

4621 atcggccaaacgcgcggggagaggggtttgctgtattgggcgtcttccgcttctcgtcactgac
4687 tcgctgcgtcggctcgttcggctcggcgagcggtatcagctcactcaaaagcggtantacggtta
      AflIII
4753 tccacagaaatcaggggataaacgcagggaagaacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaac
4819 cgtaaaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaat
4885 cgaacgtcangtcagagggtgggcgaancccgacaggaactataaagataccaggcgtttccccctgga
4951 agctccctcgtgcgtctctctgttccgaccctgcgttaaccggatacctgtccgctttctccct
5017 tcgggaagcgtggcgctttctcatagctcacgctgtaggatatctcagttcgggtgtaggtcgttcgc
5083 tccaaagctgggctgtgtgcacgaancccccgttcagccccgaccgctgcgcttatccggtaactat
5149 cgtcttgagtcacaaaccggtaagacacgaacttatcgccactgggcagcagccactggtaacaggatt
5215 agcagagcgaggatattggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagc
5281 agaaagaaacagtatttggatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagc
5347 tcttgatccggcaaaacaaccaccgcgtggtagcgggtggtttttttgttttgcaagcagcagattacg
5413 cgcagaaaaaaaggatctcaagaagatccttttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaac
5479 gaaaaactcacgttaagggttttgggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatcctttta
5545 aattaaaaaatgaagtttttaaatcaatctaaagtatatatgagtaanaacttgggtctgacagttaccna
5611 tgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgtctatttctgttcatccatagttgcctgactc
5677 cccgtcgtgtagataactacgatcacgggaggggttaccatcttgccccagtgctgcaantgataccg
      BglI
5743 cgagaccacgcgtcaccgggtccagattttatcagcaataaaccagccagccgggaaggccgagcgc

```

图13H

```

5809 agaagtggtcctgcacactttatccgcctccatccagtcctattaatgttgccgggaagctagagta
5875 agtagttcggcagttaatagtttgcgcaacggttggtgccattgctacaggcatcggtgtcacgc
5941 tcgtcgtttggtagtggttcattcagctccgggtcccaacgatacaggcgagttacatgatcccc
6007 atgttgtgcanaaaagcggttagctccttcgggtcctccgatacgttgtcagaagtaagttggccgca
6073 gtgttatcactcatggttatggcagcactgcataattctcttactgtcatgcatccgttaagatgc
6139 ttttctgtgactggtgagtaactcanccaagtcattctgagaaatagtgatgaggcgaccgagttgc
6205 tcttgccgggtcaatacgggataatataccggccacatagcagaaacttttaaaagtgtctcatctt
6271 ggaaaacgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttacgctgttgagatccagtttcgattgtaa
6337 cccactcgtgcaccccaactgatcttcagcatcttttactttccaccagcgttcttggtgagcaaaa
6403 acagggaaggcaaaatgccgcaaaaagggaataaggggcgacacggaaatgttgaatactactatctc
6469 ttcccttttcaatatatttgaaagcatttatcagggttatgtctcatgagcggatatcatatttgaa
6535 tgtattttagaaaaataaaacaataagggttcggcgacatttcccgaaaaagtgccacctaatttg
6601 taagcgttaatatatttgttaaaattcgcttaaattttgttaaatcagctcattttttaaccaat
6667 aggcgaaatcggcaaaatcccttataaaatcaaaagaatagaccgagataggggttgagtggttc
6733 cagtttggaacaagagtcacataatnaagaaacgtggactccaacgtcaaaagggcgaaaaaccgtct
6799 atcagggcgatggccactacgtgaaccatcaccttaataagttttttgggggtcgaagtgccgta
6865 aagcactaaatcggaaacccctaaggagagcccccgattttagagcttgacgggggaagccggcgaaacg

```

图13I

```

6931  tggcgagaaaggaaaggaaagaaagcgaagaggagcgggcgctagggcgctggcaagtgtagcgggtca
                               BglI
6997  cgctgcgcgtaaaccacacacccgcgcgttaatgcgcgcgtacagggcggtcccatctgcctat
7063  tcaggctgcgcacactgttgggaaggcgatcggtgcgggcctcttcgctattacgccacgctggcgga
7129  aagggggatgtgctgcgaaggcgatttaagtgggtaacgcgccagggttttcccagtcacgcgcgttgta
                               KpnI
7195  aaacgacggccagtgagcgcgcgtaatacgactcactatagggcggaattgggtacccggggccccc
                               SalI
7261  tcgatacgaaggtcgacgggtatcgggggagctcgcagggtctccattttgaaagcgggaggttttgaaacg
7327  cgcagccgcc

```

图13J

```

2143 gaaagtaanaagatgctgaagatcagttgggtgcacgagtggtttacatcgaactggatctcaa
29▶ K V K D A E D Q L G A R V G Y I E L D L N
2206 cagcggtaagatccttgagagttttcggcccgagaacgttttccaatgatgagcacttttaa
50▶ S G K I L E S F R P E E R F P M S T F K
2269 agttctgtatgtggcgggtattatccgtatttgacgccgggcaagagcaactcggtcgccg
71▶ V L L C G A V L S R I D A G Q E Q L G R R
2332 catacactattctcagaatgacttggttgagtactcaccagtcacaganaagcatcttacgga
92▶ I H Y S Q N D L V E Y S P V T E K H L T D
2395 tggcatgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaacatgagtgatataacactgcggccaa
113▶ G M T V R E L C S A A I T M S D N T A A N
2458 cttacttctgacaaacgatcggaggaccgaaggagctaacccgttttttgcacaacatggggga
134▶ L L L T T I G G P K E L T A F L H N M G D
2521 tcatgtaactcgccttgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcg
155▶ H V T R L D R W E P E L N E A I P N D E R
2584 tgacaccacgatgcctgtagcaantggcaacaacgcttgcgcaaacattataactggcgaaactact
176▶ D T T M P V A M A T T L R K L L T G E L L
2647 tactctagcttcccgcaacattaatagactggatggggcggaataaagtgcaggaccact
197▶ T L A S R Q Q L I D W M E A D K V A G P L
2710 tctgcgtcggcccttccggctggctggtttattgctgataaantctggagccggtgagcgtgg
218▶ L R S A L P A G W F I A D K S G A G E R G
2773 gtctcgggtatcattgcagcactggggccagatggtaagccctcccgtagtattatcta
239▶ S R G I I A A L G P D G K P S R I V V I Y
2836 cagcagggggagtcaggcaactatggatgaacgaatatagacagatcgctgagataggtgcctc
260▶ T T G S Q A T M D E R N R Q I A E I G A S

```

图13K

```

2899 actgattaaagcattggtaactgtcagaccgaagttactcatatatactttagattgatttaaa
281▶ L I K H W
2962 acttcattttttaatttaaaggatctagggtgaagatcctttttgatantctcatgaccanaat
3025 cccttaacgtgagtttctgtccactgagcgtcagaccccgtaganaagatcaagggtcttc
3088 ttgagatccttttttctgcgcgtantctgctgttgcaaacaaaaaacaccgctaccagc
3151 ggtggtttgttcgggatcagagactaccnaactcttttccgaaggtaactggcttcagcag
3214 agcgagatataccnaatactgttcttctagtgtagcgtagttagggccaccacttcnagaaactc
3277 tgtagcaccgcctacataacctgcctctgctaantcctgttaccagtggtgctgctgcccagtgccga
3340 taagtcgtgtcttaccgggttggaactcaagacgatatgtaccggataaggcgagcggtcggg
3403 ctgaacgggggttcgtgcacacagcccagcttgaggcgaaacgacctacaccgaactgagata
3466 cctacagcgtgagctatgagaaagcgccacgcttccgaagggaagaaaggcggaacaggtatcc
3529 ggtangcggcaggggtcggaaacaggagagcgcacgaggggagcttccagggggaacgcctggtta
3592 tctttatagtcctgtcgggttttcgccacctctgacttgagcgtcgaattttgtgctcgtc
3655 agggggcgagcctatggaaaaacgccagcaacgcggcctttttacgggttcttgcccttttg
3718 ctggccttttgctcacatgttcttttctgctgttatccccctgattctctgttggaataaccgtattac
3781 cgccctttgagtgagctgataccgctcgcgcagccgaacgacccgagcgagcgagtcagtgag
3844 cgaggaaagcggaaagagcgcccccaatacgcnaaacccctctctcccgcggttggtggttcattta
EcoRI
3907 atgcagaatttcccatcatcaataatacttattttggattgaagccaatatgataatgagg
3970 gggtaggagtctgtgacgtggcgggggcggtgggaacggggcggggtgacgtagtagctctagag

```

图13L

```

4033 gtcctgtattagaggtcacgtgagtggttttcgcacatttttcgcacaccatgttggtcacgctgg
4096 gtatttaagcccgagtgagcagcaggggtctccattttgaagcgggagggtttgaacgcgcagc

      AAV2 Rep

4159 caccacggcggggttttacgagattgtgatttaagggtccccagcgaccttgacgagc
4215 atctgcccgcatcttgacagctttgtgaactgggtggccgagaaaggaatggga
4270 gttgcccgcatcttgacatggatctgaatctgaatctgattgagcagggcacccctgacc
      1▶ M D L N L I E Q A P L T
4325 gtggccgagaagctgcagcgcgactttctgacgggaatggcgccgtgtgagtaagg
      13▶ V A E K L Q R D F L T E W R R V S K
4380 ccccgaggcccttttctgtgcaatttgagaaggagagagctacttccacat
      31▶ A P E A L F F V Q F E K G E S Y F H M
4435 gcacgtgctcgtggaaaaccaccgggggtgaatccatggttttgggacgttttcctg
      49▶ H V L V E T T G V K S M V L G R F L
4490 agtcagattcgcgaaaaaactgattcagagaaatttaccgggggtcgcgagccgactt
      68▶ S Q I R E K L I Q R I Y R G I E P T
4545 tgccaaaactgggttcgcggtcacaaaagaccagaaatggcgccggaggcggggaacaa
      86▶ L P N W F A V T K T R N G A G G N K
      SacI
4600 ggtaggtggatgagtgctacatcccccaattacttgctcccccaaaacccagcctgag
      104▶ V V D E C Y I P N Y L L P K T Q P E
4655 ctccagtgggcgtagtaataatggaacagatatttaagcgccctgtttgaatctca

```

图13M

```

123▶ L Q W A W T N M E Q Y L S A C L N L
4710 cggagcgtaaacgggttggtggcgagcatctgacgcacgtgtcgcagacgcagga
141▶ T E R K R L V A Q H L T H V S Q T Q E
4765 gcagaacaagagaatcagaatcccaattctgctgagccgggtgatcagatcaaaa
159▶ Q N K E N Q N P N S D A P V I R S K
4820 acttcagccagggtacatggagctggctcgggtggctcgtggacaaggggattacct
178▶ T S A R Y M E L V G W L V D K G I T
                               BamHI
4875 cggagaagcagtggtatccaggaggaccaggcctcatacatctccttcaatgcggc
196▶ S E K Q W I Q E D Q A S Y I S F N A A
4930 ctccaactcgcgggtcccaaatcaaggctgccttggacaatgcgggaaagattatg
214▶ S N S R S Q I K A A L D N A G K I M
4985 agcctgactaaaaccgccccgactactctggtggggccagcagcccggtggaggaca
233▶ S L T K T A P D Y L V G Q Q P V E D
5040 ttccagcaatcgggatttatataaaattttggaaactaaacgggtacgatccccaata
251▶ I S S N R I Y K I L E L N G Y D P Q Y
5095 tgcggcttccgtcttcttgggtggccacgaaanaagttcggcaagagggaacacc
269▶ A A S V F L G W A T K K F G K R N T
5150 atctgggtgtttgggcctgcaactaccggggaagaccacaatcgcgggagggccatag
288▶ I W L F G P A T T G K T N I A E A I
5205 ccacactgtgcccttctacgggtgcgtaaactggaccaatgagaaactttccctt
306▶ A H T V P F Y G C V N W T N E N F P F

```

图13N

5260 caacgactgtgtcgacaagatggtgatctggtggaggaggagggaagatgaccgcc
 324▶ N D C V D K M V I W W E E G K M T A
 5315 aaggtcgtggagtcggccaaagccattctcggagggaagcaaggtgcgctggacc
 343▶ K V V E S A K A I L G G S K V R V D
 5370 agaaatgcaagtcctcggcccgatagacccgactcccgatgacgtcacctccaa
 361▶ Q K C K S S A Q I D P T P V I V T S N
 5425 caccacatgtgcgctgattgacggggaactcaacgacaccttcgaacacacagcag
 379▶ T N M C A V I D G N S T T F E H Q Q
 5480 ccgttgcaagaccggatgttcaaatgtgaactcacccgctcttggtatcatgact
 398▶ P L Q D R M F K F E L T R R L D H D
 5535 ttgggaagggtcaccacagcagggaagtcaaaagactttttccggtgggcaaaaggatca
 416▶ F G K V T K Q E V K D F F R W A K D H
 EcoRI
 5590 cgtggttgagggtggagcatgaattctacgtcaaaaagggtggagccaagaaaaga
 434▶ V V E V E H E F Y V K K G G A K K R
 5645 cccgccccagtgacgcagatatataagtgaagcccaaacgggtgcgagagtcagttg
 453▶ P A P S D A D I S E P K R V R E S V
 HindIII
 5700 cgcagccatcgacgtcagacgcgggaagcttcgatcaactacgcagacaggtacca
 471▶ A Q P S T S D A E A S I N Y A D R Y Q
 5755 aaacaaaatgttctcgtcacgctgggcatgaatctgatgtgtttccctgcagacaa
 489▶ N K C S R H V G M N L M L F P C R Q

图130

EcoRI
 5810 tgcgagagaatgaaccagaattccaatatatctgtcttcaactcacggacagaaagact
 508 C E R M N Q N S N I C F T H G Q K D
 5865 gtttagagtgctttcccggtgtcagaatctcaaccggtttctgtcgtcaaaaaaggc
 526 C L E C F P V S E S Q P V S V V K K A
 5920 gtatcagaaaactgtgctacatttcatacatcatgggaaagggtgccagacgcttgc
 544 Y Q K L C Y I H H I M G K V P D A C
 5975 actgcctgcgatctgggtcaatgtgtgggttggtgactgcacatcttttgaacaataaat
 563 T A C D L V N V G L D D C I F E Q
retroAAV2 Cap
 6031 gatttaantcagggtatggctgccgatgggttatcttccagattggctcgaggacactc
 1 M A A D G Y L P D W L E D T
 6088 tctctgaaggaataagacagtggtgggaagctcaaacctggcccaccaccacccaaa
 15 L S E G I R Q W W K L K P G P P P K
 6143 gccgcagagcgggcataaggacgacagcaggggtcttctgtgcttctctgggtacaag
 33 P A E R H K D D S R G L V L P G Y K
 6198 tacctcggacccttcaacggactcgaacaggggagcgggtcaacgagggcagacg
 52 Y L G P F N G L D K K G E P V N E A D

图13P

```

6253 cgcggccctcgagcagcagacaaagcctacgaccggcagctcgacagcggagacaa
70▶ A A A L E H D K A Y D R Q L D S G D N
6308 cccgtacctcaagtacaaccacgcgcgaggtttcaggagcgccttaaaagaa
88▶ P Y L K Y N H A D A E F Q E R L K E
6363 gatacgtcttttgggggcaacctcggacgagcagctctccaggcgaaaaagaggg
107▶ D T S F G G N L G R A V F Q A K K R
6418 ttcttgaacctctgggcctggttgagggaacctgtaagacggctccgggaaaaaa
125▶ V L E P L G L V E E P V K T A P G K K
6473 gaggccggtagagcactctctgtggagccagactcctcctcgggaaccggaaag
143▶ R P V E H S P V E P D S S S G T G K
6528 gcgggcagcagcctgcagaagaaaaagatttggtcagactggagacgcag
162▶ A G Q Q P A R K R L N F G Q T G D A
6583 actcagtaacctgacccccagcctctcggaagccaccagcagccccctctgtct
180▶ D S V P D P Q P L G Q P P A A P S G L
6638 gggaaactaatacgtggctacaggcagtgggcaccacaatggcagacaataacgag
198▶ G T N T M A T G S G A P M A D N N E

```

图13Q

```

6693  ggccgcgacggagtggttaattcctcctcgggaaattggcatcgtgcgattccacatgga
217▶  G A D G V G N S S G N W H C D S T W
6748  tggcgacagagtcataccaccagcaccggaacctgggccctgcccacctaca
235▶  M G D R V I T T S T R T W A L P T Y N
6803  caaccacctctacaacaattttccagccaatcaggagcctcgaacgacgaatcac
253▶  N H L Y K Q I S S Q S G A S N D N H
6858  tactttggctacagcacccttgggggtattttgacttcaacagattccactgcc
272▶  Y F G Y S T P W G Y F D F N R F H C
6913  acttttcaccacgtgactggcaagactcatcaacaacaactggggattccgacc
290▶  H F S P R D W Q R L I N N N W G F R P
6968  caagagactcaacttcaagctctttaacattcaagtcaagagggtcacgcagaat
308▶  K R L N F K L F N I Q V K E V T Q N
7023  gacggtacgacgacgattgcccaataaccttaccagcacgggttcagggtgttactg
327▶  D G T T T I A N N L T S T V Q V F T
7078  actcgggagtaccagctcccgtagctcctcggtcggcgcatcaaggatgcctccc
345▶  D S E Y Q L P Y V L G S A H Q G C L P

```

图13R

```

7133 gccgttccagcagacgtcttcatggtgccacagtattggatacctcaccctgaac
363▶ P F P A D V F M V P Q Y G Y L T L N
      N382D
7188 gacgggagtcaggcagtaggacgctcttcatttttactgcctggagtactttcctt
382▶ D G S Q A V G R S S F Y C L E Y F P
7243 ctcatgtctgcgtaccggaacaaacttttaccttcagctacactttttgaggacgt
400▶ S Q M L R T G N N F T F S Y T F E D V
7298 tcctttccacagcagctacgctcacagccagagctctggaccgtctcatgaatcct
418▶ P F H S S Y A H S Q S L D R L M N P
7353 ctcatcgaccagtacctgtattacttgagcagaacaaacactccaagtggaacca
437▶ L I D Q Y L Y Y L S R T N T P S G T
7408 ccacgcagtcaggcttcagtttttctcagggcggagcgagtgacatttcgggacca
455▶ T T Q S R L Q F S Q A G A S D I R D Q
7463 gtctagggaactggcttcctggaccctgtttaccgccagcagcgagtatcaaaagaca
473▶ S R N W L P G P C Y R Q Q R V S K T
7518 tctgcggaataacaacacagtgatactcgtggactggagctaccacgaagtaccacc

```

图13S

```

492▶ S A D N N N S E Y S W T G A T K Y H
7573 tcaatggcagagactctctgggtgaatccgggcccgccatggccaagccacaagga
510▶ L N G R D S L V N P G P A M A S H K D
7628 cgatgaagaaaagtttttctcagagcggggttctcatcttgggaagcaaggc
528▶ D E E K F F P Q S G V L I F G K Q G
7683 tcagagaaaacaattgtggacattgaaaaggctcatgattacagacgaagaggaaa
547▶ S E K T N V D I E K V M I T D E E E
7738 tcaggacaaccaatcccgtaggctacggagcagtatgggttctgtatctaccaacct
565▶ I R T T N P V A T E Q Y G S V S T N L
LADQDYTKTA插入
7793 ccagagaggcaaccctagcagaccagactacacaaaaaaactgctaggcagcagct
583▶ Q R G N L A D Q D Y T K T A R Q A A
7848 accgcagatgtcaacacacacaaagcgttcttcaggccatgggtctggcaggacagag
602▶ T A D V N T Q G V L P G M V W Q D R
1▶ M S T H K A F F Q A W S G R T E
7903 atgtgtaccttcagggggcccatctgggcaagattccacacacggacggacattt
17▶ M C T F R G P S G Q R F H T R T D I
620▶ D V Y L Q G P I W A K I P H T D G H F

```

图13T

```

7958  tcacccctctccctcatgggtggattcgggacttaaacacccctctccccagatt
35▶  F T P L P S W V D S D L N T L L P R F
638▶  H P S P L M G G F G L K H P P P Q I
8013  ctcatcagaacaccccggtacctgcggaatccttcgaccaccttcagtgcgga
53▶  S S R T P R Y L R I L R P P S V R Q
657▶  L I K N T P V P A N P S T T F S A A
8068  agtttgcttccttcacacagctactccacgggacaggtcagcgtggagatcga
72▶  S L L P S S H S T P R D R S A W R S
675▶  K F A S F I T Q Y S T G Q V S V E I E
                                V708I
8123  gtgggagctgcagaaggaaacacagcaaacgctgggaatccccgaaatttcagttacact
90▶  S G S C R R K T A N A G I P K F S T L
693▶  W E L Q K E N S K R W N P E I Q Y T
8178  tccaactacaacaagctctattaatgtggactttactgtggacacactaatggcgtgt
108▶  P T T S L L M W T L L W T L M A C
712▶  S N Y N K S I N V D F T V D T N G V
                                NotI
8233  attcagagcctcgcccatattggcaccagataacctgactcgtaatctgtgaattgcgg
127▶  I Q S L A P L A P D T
730▶  Y S E P R P I G T R Y L T R N L
8289  ccgcttgtttaataaaccggttttaattcggttggaactttggctctcggtattctt
8352  ttcttatctagtttccat

```

图13U

ITR (-1)

1 tagctgcgcgtcgctcgctcactgagccgcccggaagcccgggcgctcgggcg
 58 acctttggtcgccggcctcagtgagcgagcgagcgagggagtggaac
 115 tccatcactaggggttccttgtagttaattgattaacccgcatcttatctacg
 172 tagccatgctctagggtaccattgacgtcaataatgacgtatggtcccatagtaacgc

CMV增强子 (263)

229 caatagagactttccattgacgtcaatgggtggactattttacggtanaactgcccact
 286 tggcagtaacatcaagtgatcatatgccaagtagcccccctattgacgtcaatgacg
 343 gtaaatggccgcctggcatattatgccagtaacgttatgggactttcctactt

CBA启动子 (413)

400 ggcagtaacatctacgtatttagtcatcgctattaccatgggtcgaggtgagccccacgt
 457 tctgcttcaactctcccccatctccccccctccccaccaccatatttgatatttta
 514 ttttttaattattttgtgcagcgatggggcgggggggggggggcgcgccag
 571 gcggggcgggggcgagggcgagggcgggcgagggcgaggggtgcggcgag
 628 ccaatcagagcgggcgctccgaagtttctttttatggcgagggcgggcgggc

CBA-RBG内含子 (720)

685 ggccctataaaaaaggaagcgcgcgggcgggggggagtcgacgctgcttcgc
 742 cccgtgccccgctccgcccgcctcgcgccgccccggcctctgactgacgag
 799 ttactccacacaggtgagcgggcgggacggccctctctcctccgggtgtanttagcgc

图14A

856 ttggtttantgacggcttgtttcttttctgtggctgcgtgaagcccttgaggggctc
913 cgggagggcccttgtgcgggggagcggctcggggtgtccgcgggggagcggctg
970 ccttcgggggggacgggacgggcgggttcggcttctggtgtgacccggcggctc
1027 tagagcctctgctaaccatgttcattgcctctcttcttcttctctacagctcctgggcac
1084 cgtctgattattgtctgtctcatcatcttggcaagaattggatccactcgatg
1141 gagctcgcgactagaattccaccatggactacaagaacgatgacgacaagggcagca
1198 ctagggccgcgtgagcaagggcgaggaggaataacatggccatcatcaaggagttca
1255 tgcgcttcaaggtgcacatggagggtcctcgtgaacggccacgagttcgagatcgagg
1312 gcgagggcgagggccgccctctacgaggggacccagaccgcccaagctgaaggtagacca
1369 aggggtggcccccctgccttcgctgggaacatcctgtcccctcagttcatgtacggct
1426 caaggcctacgtgaagcaccgccgcgacatccccgactacttgtagctgtcctcc
1483 ccgagggcttcaagtgggagcgcgtgatgaacttcgaggacggcggcgtggtgaccg
1540 tgggtgaggggagggggggggggggggggggggggggggggggggggggggggggg

图14B

gatttaaatcagggtatgggtgctgcgcatgggttatcttccagattggctcgcaggagacactc
tctctgaagggaataaagacagtggttggaagctcaaacctggccccaccaccacaaa
ggccgcaggaggcggcatalaaggacgcacagcaggcgggtcttggcttctctgggtacaagg
tacctcgggaccccttcacgggactcgcacaaaggagagccgggtcaacgagggcaggacg
ccgcggccctcggagcacgcacaaagcctacgcaccggcagctcgcacagccggagagacaa
cccgtaacctcaagtacaaaccacgcccgcgcggaggtttcagggagcgcccttaaaagaa
gatacgtcttttggggggcaacctcgggacgcagcagctctccaggcgcaaaaaggagggg
ttcttgaaacctctgggacctgggttgaggaaacctgttaaggacgggtcccggggaaaaaa
gaggccgggtaggagcactctcctgtggagccaggactcctcctcggggaaaccgggaaaag
ggggggccaggcagcctgcagagaaaaagattgaaatttgggtcagactgggagacgcag
actcagtaacctgacccccaggcctctcgggacagccaccaggagccccctctgggtct

图15A

gggaactaatatcagtggtacaggcagtgggcgaccaatggcagacaataacgag
 ggccgcgacggagtggtatctctgggaaattggcattggcattccacatggga
 tgggcgacagagtcaccaccagcaccggaaacctggggccctggccacctataa
 caaccacctatacaaaaatttccagccaatcaggagcctcgaaacgaatcac
 tacttgggtacagcacccttgggggtattttgacttcaacagattccactgcc
 actttaccacgtgactggcaaaagactcatcaacaacaactgggggattccgacc
 caagagactcaactcaagctcttaacattcaagtcaaaagaggtcacgcagaat
 gacggtacgacgagattggccaataaaccttaccagcacgggttcagggttttactg
 actcggagttaccagctccgtacgtcctcgggtcggcgcatcaagggtgcctccc
 gccgttcccagcagacgtcttcattggtggccacagtatgggtatcctcacctgaac
 gacgggagtcaggcagtagacgctcttcttatttactgcctggagttacttctt
 ctgagatgctgctaccgggaaacaactttaccttcagctacacttttgaggacgt
 tctttccacagcagctacgtcacagccagagttctggaccgtctcatgaaatcct
 ctcatcgaccagttacctgtattacttgaggagaaacaatacactccaagtggaaacca
 ccacgcagtcagggttcagttttctcaggccgggagcgagtgacattcggggacca
 gtctaggaaactggcttctggaccctgttaacggccagcagcaggtatcaaaagaca
 tctcgggataaacaacacagtgataactcgtgggactggaggtaccagaataccacc

图15B

```

tcaatggcagagactctctggtgaatccgggcccggccatggcaagccacaaggaa
cgatgaagaaaaagttttctctcagagcggggttctcatcttgggaagcaaggc
tcagagaaaaacaatgtggacattgaaaaaggtcatgattacagacgaagaggaaa
tcaggacaaccaatccggtggctacggagcagtatggttctgtatctaccaacct
ccaggaggcaaacctagcagaccagactacacaaaaactgtctaggaagcagct
accgagatgtcaacacacaaggcgttcttcaggcatggtctggcaggacagag
atgtgtaccttcaggggccatctgggcaaaagattccacacacgggacggacattt
tcacctctctccctcatgggtggattcggacttaaacacctctctcccagatt
ctcatcaagaaacacccgggtacctcggaatccttcgaccaccttcagtgcgga
agtttgcttctctcatcacacagtactccacgggacaggtcagcgtggagatcga
gtggagctgcagaaaggaacacagcaaacgctgggaatccgaaaattcagtacact
tccaaactacaacaagtctattaatgtggactttactgtggacactaatggcgtgt
attcagagcctcgcccattggcacccagataactgactcgtaatctgtaattggg
ccgcttgtaatacaataaacggtttaattcgtttcagttgaacttgggtctctcggtattct
ttcttatctagttccat (SEQ ID NO: 4)

```

图15C

MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLP
 YKYLGPFGNLDKGEVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLYKNHADAE
 FQERLKEDTSFGGNLGRAVFAQAKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHS
 PVEPDSSSGTGKAGQPARKRLNFGQTGDADSVDPQLGQPPAAPSGL
 GTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMDRVITTTSTRT
 WALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSPRD
 WQRLINNWNWGFPRKRLNFKLFIQVKEVTQNDGTTIANNLSTVQVFT
 DSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVQYGYLTLDGSAVGRSSFYC
 LEYFPSQMLRTGNNTFFSYTFEDVPFHSSYAHQSLSRLMNLIDQYLYYL
 SRTNTPSGTTTQSRQLFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADN
 NNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQ
 GSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLADQDYTKT
 ARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPLMG
 GFGLKHPPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQ
 KENSKRWNPEIQYTSNYNKSNINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL(SEQ
 ID NO: 5)
 TGCATCTTTGAACAATAATgatttaaatcaggATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCT
 CGAGGACAACCTCTCTGAGGGCATTCGCGAGTGGTGGACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACC
 CAA
 AGCCAAACCAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGTCTGGTCTTCTGGCTACAAGTACCTCGG
 ACC
 CTTCAACGGA CTGACAAGGGGGAGCCCGTCAACGGCGGGACGACGGCCCTCGAGCAGC
 ACAA

图15D

GGCCTACGACCGAGCTCAAAGCGGGTGACAAATCCGTACCTGCGGTATAACCACGCCGACGC
 CGA
 GTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGCAACCTCGGGCGAGCAGTCTTCCA
 GGC
 CAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGTCTGGTTGAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAA
 GAA
 GAGACCGGTAGAGCCATCACCCAGCGTTCTCCAGACTCCTCTACGGGCATCGGCAAGAAAGG
 CCA
 GCAGCCCGCGAAAAAGAGACTCAACTTTGGGCAGACTGGCGACTCAGAGTCAGTGCCCGACCC
 TCA
 ACCAATCGGAGAACCCCCCGCAGGCCCTCTGGTCTGGGATCTGGTACAATGGCTGCAGGCGG
 TGG
 CGCTCCAATGGCAGACAAATAACGAAGGCGCCGACGGAGTGGGTAGTTCTCAGGAAATTGGCA
 TTG
 CGATTCCACATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCACCAGCACCCGAACTGGGCCCTCCCCACC
 TA
 CAACAACCACTCTACAAGCAAATCTCCAACGGGACTTCGGGAGGAAGCACCAACGACAACAC
 CTA
 CTTCGGCTACAGCACCCCTGGGGTATTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCAC
 G
 TGACTGGCAGCGACTCATCAACAACAACTGGGGATTCCGGGCCAAGAGACTCAACTTCAAGCTC

图15E

TT
CAACATCCAGGTCAAGGAGGTACGGCAGAATGAAGGCACCAAGACCATCGCCAATAACCTTAC
CAG
CACGATTCAGGTCCTTTACGGACTCGGAATACCAGCTCCCGTACGTCCCTCGGCTCTGCGCACCAG
GG
CTGCCTGCCTCCGTTCCCGGGGACGTCCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTCTGAACA
A
TGGCAGTCAGGCCGTGGGCCGTTCCCTCTACTGCCTGGAGTACTTTCCCTTCTCAAAATGCTGA
G
AACGGGCAACAACCTTTGAGTTCAGCTACCAAGTTTGAGGACGTGCCCTTTTCACAGCAGCTACGCG
CA
CAGCCAAAGCCTGGACCGGCTGATGAACCCCTCATCGAACCACTACCTGTACTACCTGTCTCGG
AC
TCAGTCCACGGGAGGTACCGCAGGAACCTCAGCAGTTGCTATTTTCTCAGGCCGGGCTAATAAC
AT
GTCGGCTCAGGCCCAAAACTGGCTACCCGGGGCCCTGCTACCGGCAGCAACGCGTCTCCACGAC
ACT
GTCGCAAAATAACAACAGCAACTTTGCCTGGACCGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGCAGA
GA
CTCTCTGGTAAATCCCGGTGTCGCTATGGCAACCCACAAGGACGACGAAGAGCGATTTTTTCCG
TC

图15F

CAGCGGAGTCTTAATGTTTGGGAAACAGGGAGCTGGAAAAGACAAACGTGGACTATAGCAGCGT
 TAT
 GCTAACCAAGTGAGGAAGAAATTAAACCAACCAACCCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCGTGGT
 GGC
 CGATAACCTGCAACAGAGCAAAACGCCGCTCCTATTGTAGGGGCCGTCAACAGTCAAGGAGCCTTA
 CC
 TGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACGTGTACCTGCAGGGTCTCTATCTGGGCCAAGATTCTCTCAC
 AC
 GGACGGAAACTTTTCATCCCTCGCCGCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACCCGCCCTCCTCAG
 AT
 CCTGATTAAAGAATACACCTGTTCCCGGGGATCCTCCAACCTACCTTCAGTCAAGCTAAGCTGGCGT
 C
 GTTCATCACGCAGTACAGCACCGGACAGGTGAGTGGAAATTGAATGGGAGCTGCAGAAAGA
 AAA
 CAGCAAACGCTGGAAACCCAGAGATTCAATACACTTCCAACCTACTACAAATCTACAAATGTGGAC
 TT
 TGCTGTTAACACAGATGGCACCTTATTCTGAGCCTCGCCCCATCGGCACCCGTTACCTCACCCGTA
 A
 TCTGtaattgcttgaatcaataaacgggttgattcgtttcagttgaactttgggtctctgcgaag
 ggcgaaattcgtttaaacctgcaggactagaggtcctgtattagaggtcacgtgaggttttgcgac
 atttgcgacaccatgtgggtcacgctgggtatttaagcccgagtgagcacgcaggggtctccattt

图15G

gaagcggggagggtttgaaaggcggcaggccggcaaggccggaattctgcagatatccatcacctggcgccc
 gctcgactagaggcgggccggccacggcgggtggagctccagcttttggttcccttagtgagggttaatt
 gcgcgcttggcgtaatcatgggtcatagctgttccctgtgtgaaattgttatccgctcacaaattcca
 caaacatacggaggccgggaagcataaagtgtaaagcctgggggtgacctaatgaggtgagctaaactaca
 ttaattgctgttgcgctcactgcccgtcttccagtcggggaacccgtcgtgcccagctgcatattaatga
 atcggcccaacggcggcggggagaggcgggtttgctgtattggggcgctcttcggcttctcgtcactgac
 tgcctgcgctcgggtcgttccgggtgcggcggagcgggtatcagctcactcaaaaggcgggtaatacgggtta
 tccacaggaaatcagggggataaacgggaagaaacatgtgaggaacaaaggccaaaggccaaaggccagggaac
 cgtaaaaaggccgggttgcgtggcggttttccataggctcggcccccctggcggagcatcacaaaaaat
 cgacgctcaagtcaggagggtggcgaacccggacaggactataaagatatccaggcgtttcccccctggga
 agctccctcgtgctgctctcgttccggacccctggcgttaccgggataacctgtcggcctttctccct
 tcggggaaggcgtggggcgtttctcattagctcacgctgtgtaggtatctcaggttcgggtgtaggtcgttcg
 tcacaggctggggctgtgtgcacgaaaccccggttcaggccggacccgctggccttatccggtaactat
 cgtcttgaggtccaacccgggtaaagaaacggacttatcgccactggcgagcaggccactgggtaaacaggatt
 agcaggaggcgggtatgtaggcgggtgctacaggagttcttgaaagtgggtggccctaaactacgggctacact
 agaaaggaaacagtatttgggtatctgctgctgtgaaaggccagttaccttcgggaaagaggttgggtagc
 tcttggatccggcaaaacaaacacccgctgggtagcgggtgttttttggtttggcaaggcaggcaggattacg
 cgcaagaaaaaaagggaatcaaggagatccttttgatctttctacgggggtctggacgctcaggtggaaac
 gaaaactcacgttaaggggattttgggtcatgagattatcaaaaaggatcttccacctagatcccttta
 aattaaaaaatgaagttttaaatcaatcataaagtataatgagtaaaacttgggtcaggacaggttaccaa
 tgccttaatcagtgagggaacctatctcaggcgatctgtctatttcgttcatccatagttgcttgacatc
 ccgctggtgtgtagataaactacgataacggggaggggccttaacatctgggcccagggtgctgcaatgataccgg

图15H

cgagagccacgctcacgggctccagatttatcagcaataaaccagccagccggagaggccggagcgc
 agaatggctctgcgaactttatccgctccatccagcttattaattgttgcgggagagctagagta
 agtagttcggcaggttaatagtttgcgcaacggttggcattgttgcatacaggcatcgtgggtgtcacgc
 tcgtcgttgggtatggcttcaatcagctccggttcccaacgatacaggcgagttacatgatcccc
 atggttgcaaaaaagcggttagctcctcggctcctcgatcgttgcagaaagtaagtggccgca
 gtgttatcactcatgggttatggcagcactgcataaatctcttactgtcatgtccatcgttaagatgc
 tttctgtgactggtagagtaactcaaccaggctcattctgagaaatagtgtagcggcgagccggagttgc
 tcttgcccggtcacaatacgggataataccggccacacatagcagaactttaaaagtgctcatcatt
 ggaaaaacggttctcggggcgaaaaactcaaggatcttaccgctgttggagatccagttcggatgtaa
 cccactcgtgcacccaaactgatacttcagcatcttttactttcacagcgtttcttgggtgagcaaaa
 acaggagggcaaaatgcgcgaaaaaagggaataaaggggcgacacgggaataatgttgaatactatactc
 ttcttttcaatatattattgaaagcatttatcagggttattgtctcatgagcgggatacatatttgaa
 tgtatttagaaaaaataaaacaaatagggggttcggcgacatttccccgaaaaagtgccacctaaattg
 taagcgttaataattttgttaaaattcggcgttaaaattttgttaaatcagctcatttttaaccaat
 agggccgaaatcggcaaaatccctataaaatcaaaagaaatagacaggatagggttggagttgttc
 cagtttgggaacaaagaggtccactatbaaaggacgtggactccaacgtcaaaaggcggaaaaaaccgtc
 atcaggggcgatggcccactacgtgaaccataccctaaatcaagtttttgggggtcggagggtgcgt
 aagcactaaatcgggaacccataaaggggagccccgatttagagcttggacgggggaagccggcggaacg
 tggcgaaagaaaggaaagaaagcgaagaggcggcgttagggcgcttagggcgctggcaagtgttagcgggtca
 cgtcggcggttaaacacacaccccgccgcttaattgcccggctacacggggcgctcccatcggccat
 tcagggtcgcgcgaactgttgggaagggcggaatcgggtgcggggcctcttcgctattacggcagcgtggga
 aaggggggatgtgtcggcaaggcggttaaggttggggtaacggcaggggttttccaggtcacggacgttgtta

图15I

aaacgacgagtgagcgcggtataacgactcactataggcggaattgggtaccgggcccccc
 tcgatcgaggtcgacggtatcgggggagctcgagggtctccatttgaagcgggggtttgaacg
 cgcagccgcc (SEQ ID NO: 6)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLP
 YKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA
 FQERLQEDTSFGGNLGRAVFAKAKRVLEPLGLVEEGAKTAPKKRPVEPS
 PQRSPDSSGTGIGKKGQQAQKRLNFGQTGDSVDPQPIGEPAGPSGL
 GSGTMAAGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDRVITSTRT
 WALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYDFNRFHCHFS
 DWQRLINNNGFRPKRLNFKLFIQVKEVTQNEGKTIANNLTSTIQVFTD
 SEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIQYGYLTNNGSAVGRSSFYCL
 EYFPSQMLRTGNNEFSYQFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLNPLIDQYLYLS
 RTQSTGGTAGTQQLLFSQAGPNMSAQAKNWLPGCYRQQRVSTTLSQN
 NNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVPVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMTFGK
 QGAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQQQNAAPVGA
 VNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPVWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKHP
 PQILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS
 NPEIQYTSNYKSTNVDFAVNTDGTYSERPIGTRYLTRNL (SEQ ID NO: 7)

图15J

```

1540  tgacccaggactcctccctgcaggacggcgaggttcattctacaagggtgaagctgcgcg
126▶V T Q D S S L Q D G E F I Y K V K L R
1597  gcaccaacttccctccgcagcgcccgtaatgcagaagagaccatgggctgggagg
145▶G T N F P S D G P V M Q K K T M G W E
1654  cctcctccgagcggtgtaccccgaggacggcgccctgaaggcgagatcaagcaga
164▶A S S E R M Y P E D G A L K G E I K Q
1711  ggctgaagctgaaggacggcgccactacgacgtgaggtcaagaccacctacaagg
183▶R L K L K D G G H Y D A E V K T T Y K
1768  ccagaagcccgtagcgtgcccgccctacacgtaacatcaagttggacatca
202▶A K K P V Q L P G A Y N V N I K L D I
1825  cctcccaaacgaggactacaccatcgtggacacgtacgaacgcgcggggcgcc
221▶T S H N E D Y T I V E Q Y E R A E G R
1882  actccaccggcgcatggacgagctgtacaaagtaatatagggaattcgcataatcaagctta
240▶H S T G G M D E L Y K • •
      WPRE (1943)
1939  tcgataatcaacctctggattacaaaatttgtgaagattgactgggtattcttaact
1996  atgttgctccttttacgctatgtggatacgtgcttttaatgcctttgtatcatgcta
2053  ttgcttcccgtagggcttttcattttctcctcttgatataaatcctgggtgctctc
2110  tttatgaggagttgtggcccgttgtcaggcaacgtggcggtggtgcactgtgtttg
2167  ctgacgcacccccactgggtggggcattgccaccacacctgcagctccttccggga
2224  ctttcgctttccccctccctatttgccacggcggaactcatcgccgctgcttgc
2281  gctgctggacaggggctcggtgtgtgggcactgacaattccgtggtgtgtcgggga

```

图15K

2338 aatcatcgctcctttccttggtgctgctgcctgtgttgccacctggattctgcgcggga
 2395 cgtccttctgctacgtcccttcgcccctcaatccagcggaccttcttcccgcgccc
 2452 tgctgcggctctgcgccctcttcgcgctcttcgcttccgcttccgcccctcagacgagtcgga
 BGH
 2509 tctccctttggcgccctcccgcatcgataccgctgctgctgctgacgacctcgac
 2566 tggccttctagttgccagccatctgtgtttgcccctcccccgctgccttcttgac
 2623 cctggagggtgccactcccactgtcctttcctaatanaatgaggaaattgcatcgca
 2680 ttgtctgagtaggtgtcattctattcttctgggggtgggtgggagcaggacagcaaggg
 2737 ggaggattgggaagacaaatagcaggcatgctggggatgcggtgggtctctatggcttc
 2794 tgaggcggaaagaaaccagctgggctcgactagagcatggctacgtagataagtagc
 2851 atggcgggttaatcatttaactacaaaggaaacccctagtgatggagtggccactccct
 2908 ctctgcgcctcgtcgtcactgagggcgggcgaccaaaggctgcccgcgcgcggg
 ITR (3004)
 2965 gctttgcccggcgccctcagtgagcgagcgagcgagcgtttttgcaaaagcc
 3022 taggcctccaaaagcctcctcactacttcttggaatagctcagagcgcgaggcg
 3079 ctgcgcctctgcataaataaanaanaaatagtacagccatggggcgaggaaatgggcgga
 3136 actgggcggagttaggggcgggattggcggaattagggcgaggactatggttgctga
 3193 ctaattgagatgcattgctttgcatacttctgcctgctggggagcctggggactttcc
 3250 acacctgggttgctgactaatgtgagatgcattgctttgcatacttctgcctgctgggga
 3307 gcctggggactttccacacccctaactgacacacattccacagctgcatatgaatc

图15L

```

3364 ggccaacgcgcggggagagggcggtttgctgtattgggcgctcttccgcttccctcgtc
3421 actgactcgtcgtcgtcgtcgttctcggctgcggcgagcggtatcagctcactcaaaag
3478 gcggtaatacgggttatccacagatcaggggataacgcaggaagaacatgtgagca
3535 aaaggccagcaaaaggccaggaaaccgtaaaaaggccgcgtgctggcggttttccat
3592 aggtccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtcagaggtggcga
3649 aaccgcacaggaactatanaagataccaggcgtttccccctggaaagctccctcgtcgc
3706 tctcctgttccgaccctgcgccttacccggatacctgtccgccttctcccttcggga
3763 agcgtggcgctttctcatagctcacgctgtagggtatctcagttcgggtgaggtcgtt
3820 cgctccaaagctggcgtgtgtgcacgaacccccgttcagcccgacccgctgcgcctta
3877 tcggtaactatcgtcttgagtcacaaacccggtaagacacgacttatcggccactggca
3934 gcagccactggtaacaggaattagcagagcgagggtatgtaggcgggtgtacagagttc
3991 ttgaagtggtggcctaactacggctacactagaaagaaacagtatattgggtatctgcgt
4048 ctgctgaagccagttaccttcggnaaaagagttggtagctcttgatccggcaaacaa
4105 accaccgctggtagcgggtgtttttttgtttgcagcagcagattacgcgcagaaaaa
4162 aaaggatctcaagaagatccttttgatcttttctacggggctgacgctcagtggaac
4219 gaaaactcacgttaagggaattttgggtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctag
4276 atccttttaaattaaaaaatgaagtttttaaatcaatctaaagtatatatgtgagtaaac
                                     氨苄青霉素 (4345)
4333 tgggtcgacagttaccgaatgcttaaatcagtgaggcaacctatctcagcgatctgtcta
                                     2864 W H K I L S A G I E A I Q R

```

图15M

```

4390 ttctggttcattccatagttgcctgactccccgctggtgtagataactacgatacgggag
2714 N R E D M T A Q S G T T Y I V V I R S
4447 ggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccgagacccacgctcaccggct
2524 P K G D P G L A A I I G R S G R E G A
4504 ccagatttatcagcaataaacccagccagccgggaagggcggcagcagaagtgtcct
2334 G S K D A I F W G A P L A S R L L P G
4561 gcaactttatccgcctccatccagctctatattgttgcgggaagctagagtaagt
2144 A V K D A E M W D I L Q Q R S A L T L
4618 agttcgccagttaatagtttgccaacggttgccattgctacagggcatcgtggtg
1954 L E G T L L K R L T T A M A V P M T T
4675 tcacgctcgctgttggatatggcttcattcagctccgggttcccaacgatacaggcga
1764 D R E D N P I A E N L E P E W R D L R
4732 gttacatgatcccccatgttgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcctccgac
1574 T V H D G M N H L F A T L E K P G G I
4789 gttgtcagaagtaagttggccgcagtggttatcactcatggttatggcagcactgcat
1384 T T L L N A A A T N D S M T I A A S C
4846 aattcttactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtactca
1194 L E R V T M G D T L H K E T V P S Y E
4903 accaagtcattctgagaatagtgatatgcccggaccgagttgctcttgccccggtca
1004 V L D N Q S Y H I R R G L Q E Q G A D
4960 atacgggataataccgcgccacatagcagaactttaaagtgtcatattggaaaaa
814 I R S L V A G C L L V K F T S M M P F
5017 cgttcttcggggcgaaaactctcaaggatcttacccgtgttgagatccagttcgtg
624 R E E P R F S E L I K G S N L D L E I

```

图15N

```

5074 taaccactcgtagccccaactgatcttcagcatcttttacttttaccagcgtttct
434 Y G V R A G L Q D E A D K V K V L T E
5131 gggtagcacaacacaggaaggcacaatgccgcacaaaggggaataagggcgacacgg
244 P H A F V P L C F A A F F P I L A V R
5188 aaatgttgatatactatactctctctcttttcaatatatttgaagcattttatcaggg
54 F H Q I S M
5245 tattgtctcatgagcggatacatattttgaatgtatttagaaaaataaacaantaggg
5302 gtccgcgcacatttccccgaanaagtgccaccctgacgtctangaaaccattatttc
5359 atgacattaacctataaaaaataggcggtatcacgagggcccttctgtctcgcggttc
5416 ggtgatgacggtgaaaaacctctgcacatgcagctcccgagacgggtcacagcttgt
5473 ctgtaagcggatgccgggagcagacaagcccgtcagggcggtcagcgggtgtggc
5530 ggggtgcgggctggcttaactatgcggcatcagagcagattgtactgagagtgcac
5587 cattcgacgctctcccttatgcgactcctgcatttaggaagcagcccagtagtggtt
5644 gaggccgttgagcacccgcgcgcgaagggaatggtgcatgcagggagatggcgcccaa
5701 cagtcccccgccacggggcctgccaccataccacgcgcgaacaagcgctcatgag

```

图150

```
5758 cccgaagtggcgagcccgatcttccccatcgggtgatgtcggcgatatagggcgccagc
5815 aaccgcacctgtggcgccggtgatgccgcccacgatgcgtccggcgtagaggatctg
5872 gctagcgatgacccctgctgattggttcgctgaccatttccgggtgaggacggcggtt
5929 accagaaactcagaagggttcgtccaaacacccgactctgacggcagtttacgagag
5986 agatgatagggtctgcttcagtangccagatgctacacaaattaggcttgtaacattt
6043 gtcgttagaacgcggtacaaattaatatacatttattgtatcatacacatacgtt
6100 taggtgacactatagaaatacacgggaatttc
```

图15P

M4人

```

manftpvngs sgnqsvrlvt ssshryetv emvfiatvtg slslvtvvgv ilvmlsikvn
rqlqtvnnvf lfslacadli igafsmnlyt vyikgywpl gavcdlwl ldyvvsnasv
mnlilisfdr yfcvtkplty parrtkmag lmiaaawvls fvlwapailf wqfvvgkrtv
pdnqcfiqfl snpavtfgta iaafylpvvi mtvlyihisl asrsvhkhrr pegpkekkak
tlaflksplm kqsvkkpppg eaareelng kleeapppal ppprpvadv dtsnesssgs
atqntkerpa telstteatt pampapplqp ralnpasrws kiquvktqg necvtaieiv
patpagmrpa anvarckfasi arnqvkrkrq maarerkvtr tifaillafi ltwtpynvmv
lvntfcqsci pdtvwsigyw lcyvnstinp acyalcnatf kktfrhlilc qyrnigtar
(SEQ ID NO:10)

```

```

manftpvngs sgnqsvrlvt ssshryetv emvfiatvtg slslvtvvgv ilvmlsikvn
rqlqtvnnvf lfslacadli igafsmnlyt vyikgywpl gavcdlwl ldyvvsnasv
mnlilisfdr yfcvtkplty parrtkmag lmiaaawvls fvlwapailf wqfvvgkrtv
pdnqcfiqfl snpavtfgta iaafylpvvi mtvlyihisl asrsvhkhrr pegpkekkak
tlaflksplm kqsvkkpppg eaareelng kleeapppal ppprpvadv dtsnesssgs
atqntkerpa telstteatt pampapplqp ralnpasrws kiquvktqg necvtaieiv
patpagmrpa anvarckfasi arnqvkrkrq maarerkvtr tifaillafi ltwtpynvmv
lvntfcqsci pdtvwsigyw lcyvnstinp acyalcnatf kktfrhlilc qyrnigtar
(SEQ ID NO:11)

```

图16A

M3人

```

mtlhnnstts plfpnissw ihspsdaglp pgtvthfgsy nvsraagnfs spdgtddpl
gghtvwqvfv iafltgilal vtiignilvi vsfkvnkqlk tvnnyflsl acadliigvi
smnlfthyii mnrwalgnla cdlwlaidyv asnasvmnl1 visdryfsi trpltyrskr
ttkragvmig lawvisfvlw apailfwqyf vgkrtvppge cfiquflsept itfgtaiaaf
ympvtintil ywriyketek rtkelagqla sgteaetenf vhtgssrsc ssyelqqsm
krsnrkygr chfwfttksw kpsseqmdqd hssdswnnn daaaslensa sdeedigse
traiyshivk lpghstilns tklpssdn1q vpeelgmvd lerkadklqa qksvddggsf
pksfslpiq lesavdtakt sdvnssvgks tatlp1sfke atlakrfalk trsqitkrkr
mslvkekkaa qtl1saillaf iitwtpynim vlvntfcdsc ipktfwnlgy wlcyinstvn
pvcyalcnkt frttfkm111 cqcdkkkrk qyqqrqsvi fhkrapegal (SEQ ID
NO.: 12)

```

图16B