202334194

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202334194 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111140939 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/745 (2006.01)* *A61K38/26 (2006.01)*
A61K48/00 (2006.01) *A61P7/04 (2006.01)*

(30)優先權：2021/10/27 美國 63/272,324
2022/02/02 美國 63/306,037
2022/07/29 美國 63/369,864

(71)申請人：美商雷傑納榮製藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：沙賓 利亞 SABIN, LEAH (US)；基羅梭斯 克里斯托 KYRATSOUS, CHRISTOS (US)；佩發尼斯 伊凡吉羅 PEFANIS, EVANGELOS (US)；莫勒坦克 斯凡 MOLLER-TANK, SVEN (US)；卡塔寇斯基 約瑟夫 KATAKOWSKI, JOSEPH (US)；拜克 安德魯 BAIK, ANDREW (US)；希格納 凱薩琳 CYGNAR, KATHERINE (US)；沙邁 寶拉米 SAMAI, POULAMI (US)；卡拉法提 菲利普 CALAFATI, PHILIP (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：454 項 圖式數：19 共 1038 頁

(54)名稱

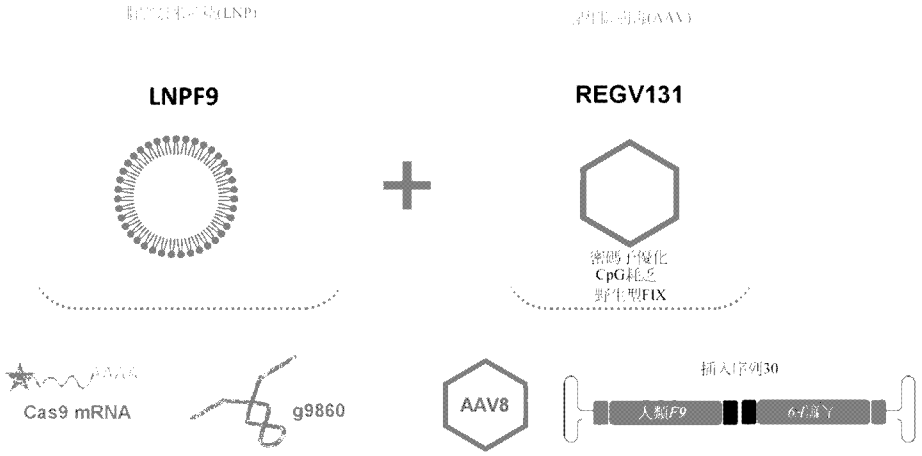
用於表現因子ＩＸ以便治療Ｂ型血友病的組成物及方法

(57)摘要

本發明提供允許將 FIX 編碼序列插入標靶基因體基因座(諸如內源 ALB 基因座)中及/或允許 FIX 編碼序列表現的核酸構築體及組成物。該等核酸構築體及組成物可用於將 F9 核酸引入細胞的方法、將 F9 核酸整合於標靶基因體基因座的方法、在細胞中表現 FIX 的方法及治療個體之 B 型血友病或 FIX 缺乏症的方法。

Nucleic acid constructs and compositions that allow insertion of a FIX coding sequence into a target genomic locus such as an endogenous ALBlocus and/or expression of the FIX coding sequence are provided. The nucleic acid constructs and compositions can be used in methods of introducing a F9nucleic acid into a cell, methods of integration of a F9nucleic acid into a target genomic locus, methods of expression of FIX in a cell, and in methods of treating hemophilia B or FIX deficiency in a subject.

指定代表圖：


LNPF9
REGV131
密碼子優化
CpG耗乏
野生型FIX
Cas9 mRNA
g9860
AAV8
插入序列30
人類F9
6-f高Y

【圖 3】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於表現因子ＩＸ以便治療Ｂ型血友病的組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR EXPRESSING FACTOR IX FOR HEMOPHILIA B THERAPY

【中文】

本發明提供允許將FIX編碼序列插入標靶基因體基因座(諸如內源*ALB*基因座)中及/或允許FIX編碼序列表現的核酸構築體及組成物。該等核酸構築體及組成物可用於將*F9*核酸引入細胞的方法、將*F9*核酸整合於標靶基因體基因座的方法、在細胞中表現FIX的方法及治療個體之B型血友病或FIX缺乏症的方法。

【英文】

Nucleic acid constructs and compositions that allow insertion of a FIX coding sequence into a target genomic locus such as an endogenous *ALB* locus and/or expression of the FIX coding sequence are provided. The nucleic acid constructs and compositions can be used in methods of introducing a *F9* nucleic acid into a cell, methods of integration of a *F9* nucleic acid into a target genomic locus, methods of expression of FIX in a cell, and in methods of treating hemophilia B or FIX deficiency in a subject.

【指定代表圖】圖3

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於表現因子ＩＸ以便治療Ｂ型血友病的組成物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR EXPRESSING FACTOR IX FOR HEMOPHILIA B THERAPY

【技術領域】

【0001】本發明提供允許將FIX編碼序列插入標靶基因體基因座中及/或允許FIX編碼序列表現的核酸構築體及組成物。

【先前技術】

【0002】B型血友病為一種罕見的先天性遺傳病症，其特徵為凝固因子IX (FIX)缺乏或缺失，導致出血素質。該病症由*因子9* (*F9*)基因發生遺傳或自發X性聯隱性突變、導致FIX蛋白缺失或缺陷而引起。B型血友病的全球發病率大致為25,000個活產男胎中出現1個。2019年完成的最新的全世界血友病調查報導了在美國有4,093位B型血友病患者，而B型血友病患者在全世界總共有31,997位。世界血友病聯合會(World Federation of Hemophilia)，「全球年度調查報告2019 (Report on the Annual Global Survey

2019)」，世界血友病聯合會(2020)。

【0003】儘管女性攜帶者亦會受到影響，但X性聯隱性突變引起的B型血友病主要影響男性。B型血友病的出血傾向與該因子的實測濃度有關且分類為輕度、中度或重度。在B型血友病的重度及中重度個案中，頻繁的自發出血事件為最常見的症狀。此類出血事件可發生於肌肉及關節，導致疼痛及運動受限，且若久不治療，則會使關節長期損傷而出現滑膜炎、關節病及肌無力。

【0004】美國的當前照護標準為使用重組的或來源於血液供者之血漿的凝血因子濃縮物(CFC)預防及治療出血事件。然而，3-4%的CFC輸注時會發生過敏反應，且約5%的患者在重複投藥之後出現FIX中和抗體。Srivastava等人，「WFH血友病管理準則(WFH Guidelines for the Management of Hemophilia)」，《血友病(*Haemophilia*)》26.6:1-158 (2020)。因子置換亦繁重(需要頻繁的靜脈內投藥)、成本高且減少但不能消除出血事件，仍會引起關節疾病惡化及失能。

【發明內容】

【0005】提供包含核酸構築體的組成物，該核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列或該第一因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列；包含該等組成物之細胞；及使用此類核酸構築體的方法，諸如將*因子9*核酸引入細胞的方法、將*因子9*核酸構築體整合至細胞之靶基因中的方法、

在細胞中表現因子IX的方法、治療個體之因子IX缺乏症的方法、治療個體之B型血友病的方法，及預防或抑制患有B型血友病之個體自發出血的方法。

【0006】在一個態樣中，提供包含核酸構築體的組成物，該核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列或該第一因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166、165、164及167-171中之任一者至少95%一致，視情況其中該因子IX蛋白編碼序列為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(II)與SEQ ID NO: 159、160及161中之任一者至少99%一致且：(i) CpG耗乏；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii) CpG耗乏且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0007】在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；(II)與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(III)與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0008】在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(II)與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0009】在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或第一因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。在一些此類組成物

中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166、165或159。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166、165或159組成。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166或159。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166或159組成。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 165組成。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成。

【0010】在一些此類組成物中，核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體。在一些此類組成物中，核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。在一些此類組成物中，核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體，且核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。在一些此類組成物中，核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子。

【0011】在一些此類組成物中，核酸構築體為雙向構

築體。在一些此類組成物中，核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列的反向互補序列，或其中核酸構築體包含第二因子IX蛋白編碼序列及第一因子IX蛋白編碼序列的反向互補序列。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列與第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0012】在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0013】在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 165至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0014】在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編

碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0015】在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【0016】在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或第一因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏，且第二因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或第二因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏。

【0017】在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體，且第二因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼

序列編碼包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白，且第二因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白。

【0018】在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成。

【0019】在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。在一些此類組成物中：(I)第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成；且(II)第二因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 165組成。

【0020】在一些此類組成物中，核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，或其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第二因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第一因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列與第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且其中第一聚腺苷酸化信號與第二聚腺苷酸化信號不同。

【0021】在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。

【0022】在一些此類組成物中，核酸構築體包含SEQ ID NO: 210或180或其反向互補序列。

【0023】在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。

【0024】在一些此類組成物中，核酸構築體包含SEQ ID NO: 209或179或其反向互補序列。

【0025】在一些此類組成物中，核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。在一些此類組成物中，核酸構築體為單股DNA。在一些此類組成物中，核酸構築體存在於核酸載體或脂質奈米顆粒中。在一些此類組成物中，核酸構築體存在於核酸載體中。在一些此類組成物中，核酸載體為病毒載體。在一些此類組成物中，核酸載體為腺相關病毒(AAV)載體，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，AAV載體為單股AAV (ssAAV)載體。在一些此類組成物中，AAV載體來源於AAV8載體、AAV3B載體、AAV5載體、AAV6載體、AAV7載體、AAV9載體、AAVrh.74載體或AAVhu.37載體。在一些此類組成物中，AAV載體為重組AAV8 (rAAV8)載體。在一些此類組成物中，AAV載體為單股rAAV8載體。

【0026】在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向

互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【0027】在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；

或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【0028】在一些此類組成物中，核酸構築體為單向構築體。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166；其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0029】在一些此類組成物中，核酸構築體為單向構築體。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化

信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165；其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0030】在一些此類組成物中，核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。在一些此類組成物中，核酸構築體為單股DNA。在一些此類組成物中，核酸構築體存在於核酸載體或脂質奈米顆粒中。在一些此類組成物中，核酸構築體存在於核酸載體中。在一些此類組成物中，核酸載體為病毒載體。在一些此類組成物中，核酸載體為腺相關病毒(AAV)載體，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，AAV載體為單股AAV (ssAAV)載體。在一些此類組成物中，AAV載體來源於AAV8載體、AAV3B載體、AAV5載體、AAV6載體、AAV7載體、AAV9載體、AAVrh.74載體或AAVhu.37載體。在一些此類組成物中，AAV載體為重組AAV8 (rAAV8)載體。在一些此類組成物中，AAV載體為單股rAAV8載體。

【0031】在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0032】在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況

其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。在一些此類組成物中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0033】一些此類組成物進一步包含靶向靶基因中之核酸酶靶點的核酸酶藥劑。在一些此類組成物中，靶基因為白蛋白基因，視情況其中該白蛋白基因為人類白蛋白基因。在一些此類組成物中，核酸酶藥劑包含：(a)鋅指核酸酶(ZFN)；(b)轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)；或(c)(i) Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸；及(ii)嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含靶向嚮導RNA靶序列的DNA靶向區段，且其中嚮導RNA結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向嚮導RNA靶序列。在一些此類組成物中，核酸酶藥劑包含：(a) Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸；及(b)嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含靶向白蛋白基因之內含子1中之嚮導RNA靶序列的DNA靶向區段，且其中該嚮導RNA結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向嚮導RNA靶序列。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因。

【0034】在一些此類組成物中：(I)DNA靶向區段包含

SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸，視情況其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或(II)DNA靶向區段與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致，視情況其中DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致。在一些此類組成物中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者，視情況其中DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者。在一些此類組成物中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 30-61中之任一者組成，視情況其中DNA靶向區段由SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者組成。在一些此類組成物中，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62-125中之任一者，視情況其中嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者。

【0035】在一些此類組成物中：(I) DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或(II) DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36至少90%或至少95%一致。在一些此類組成物中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36。在一些此類組成物中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 36組成。在一些此類組成物中，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100。

【0036】在一些此類組成物中：(I) DNA靶向區段包

含SEQ ID NO: 30中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或(II) DNA靶向區段與SEQ ID NO: 30至少90%或至少95%一致。在一些此類組成物中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30。在一些此類組成物中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 30組成。在一些此類組成物中，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94。

【0037】在一些此類組成物中：(I) DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 33中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或(II) DNA靶向區段與SEQ ID NO: 33至少90%或至少95%一致。在一些此類組成物中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 33。在一些此類組成物中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 33組成。在一些此類組成物中，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97。

【0038】在一些此類組成物中：(I) DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 41中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或(II) DNA靶向區段與SEQ ID NO: 41至少90%或至少95%一致。在一些此類組成物中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 41。在一些此類組成物中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 41組成。在一些此類組成物中，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105。

【0039】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA。在一些此類組成物中，嚮導RNA包含至少一種修飾。在一些此類組成物中，至少一種修飾包括2'-O-甲基修飾的核苷酸。在一些此類組成物中，至少一種修飾

包含核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。在一些此類組成物中，至少一種修飾包含嚮導RNA 5'端前五個核苷酸中之一或多者處的修飾。在一些此類組成物中，至少一種修飾包含嚮導RNA 3'端最後五個核苷酸中之一或多者處的修飾。在一些此類組成物中，至少一種修飾包含嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。在一些此類組成物中，至少一種修飾包含嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。在一些此類組成物中，至少一種修飾在嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處包含2'-O-甲基修飾的核苷酸。在一些此類組成物中，至少一種修飾在嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處包含2'-O-甲基修飾的核苷酸。在一些此類組成物中，至少一種修飾包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0040】在一些此類組成物中，嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0041】在一些此類組成物中，嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0042】在一些此類組成物中，嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv) 嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0043】在一些此類組成物中，嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0044】在一些此類組成物中，Cas蛋白為Cas9蛋白。在一些此類組成物中，Cas蛋白為或來源於釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*) Cas9蛋白。在一些此類組成物中，Cas蛋白包含SEQ ID NO: 11中所示之序列。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的核酸經密碼子優化以在哺乳動物細胞或人類細胞中表現。在一些此類組成物中，組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA包含至少一種修飾。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA經修飾以在一或多個或所有尿苷位置包含經修飾的尿苷。在一些此類組成物中，經修飾的尿苷為假尿苷或N1-甲基-假尿苷，視情況為N1-甲基-假尿苷。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷、視情況經N1-甲基-假尿苷取代。在一些此類組成物中，經修飾的尿苷為假尿苷。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA包含5'帽。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示的序列。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示的序列。在一些此類組成物中，編碼Cas蛋白的mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示的序列。

【0045】在一些此類組成物中，組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼

Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。

【0046】在一些此類組成物中，組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。

【0047】在一些此類組成物中，組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況完全經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含編碼

Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。

【0048】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0049】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0050】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0051】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0052】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0053】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0054】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0055】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築

體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0056】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0057】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0058】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，

嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0059】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0060】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；

(iii) 嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0061】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii) 嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，

嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0062】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0063】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0064】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0065】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0066】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0067】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0068】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0069】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0070】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0071】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ

ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0072】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導

RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0073】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0074】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；

(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0075】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，

嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0076】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0077】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；

(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0078】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導

RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0079】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0080】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0081】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0082】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0083】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0084】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0085】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0086】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0087】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，且其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，且編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID

NO: 226中所示之序列。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0088】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0089】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導

RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0090】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0091】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；

(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0092】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，

嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0093】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA

完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0094】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子

IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0095】在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，組成物包含呈RNA形式的嚮導

RNA，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中組成物包含編碼Cas蛋白之核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白之mRNA，編碼Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白之mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ

ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0096】在一些此類組成物中，Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA與脂質奈米顆粒結合。在一些此類組成物中，脂質奈米顆粒包含陽離子型脂質、中性脂質、輔助脂質及隱形脂質。在一些此類組成物中，陽離子脂質為脂質A。在一些此類組成物中，中性脂質為DSPC。在一些此類組成物中，輔助脂質為膽固醇。在一些此類組成物中，隱形脂質為1,2-二肉荳蔻醯基-rac-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000 (PEG2k-DMG)。在一些此類組成物中，陽離子脂質為脂質A，中性脂質為DSPC，輔助脂質為膽固醇，隱形脂質為PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，脂質奈米顆粒包含以下莫耳比的四種脂質：約50 mol%的脂質A、約9 mol%的DSPC、約38 mol%的膽固醇及約3 mol%的PEG2k-DMG。

【0097】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質

A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0098】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0099】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0100】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0101】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質

A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0102】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0103】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0104】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0105】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核

苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白

編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末

端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0106】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白

蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0107】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白

的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向

構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0108】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全

經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0109】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視

情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0110】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導

RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、

DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0111】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含

視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第

二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO:

166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0112】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-

甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0113】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質

A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0114】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0115】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0116】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0117】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質

A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0118】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0119】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0120】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0121】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核

苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白

編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末

端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0122】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白

蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0123】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白

的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向

構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0124】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全

經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0125】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視

情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0126】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導

RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、

DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0127】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含

視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第

二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO:

166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0128】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-

甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 225中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0129】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質

A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0130】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0131】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0132】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62或94，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0133】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質

A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0134】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 65或97，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0135】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0136】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 73或105，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0137】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核

苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白

編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末

端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0138】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白

蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅

動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0139】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白

蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白

的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向

構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0140】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全

經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 94且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第

二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少

一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0141】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視

情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0142】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導

RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 97且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、

DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其

中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0143】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含

視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因

子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO:

166。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0144】在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中組成物包含呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 105且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-

甲基修飾之核苷酸，其中組成物包含編碼Cas蛋白的核酸，其中核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質顆粒結合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主

要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類組成物中，核酸構築體為包含第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 165，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 165。視情況，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0145】在一些此類組成物中，組成物係用於將*因子*9核酸引入細胞中的方法、將因子9核酸構築體整合至細胞中之靶基因中的方法，或在細胞中表現因子IX的方法。在一些此類組成物中，組成物係用於治療個體之因子IX缺乏症的方法中。在一些此類組成物中，組成物係用於治療個體之B型血友病的方法中。在一些此類組成物中，細胞為新生兒細胞。在一些此類組成物中，新生兒細胞來自出生

後24週內的人類新生兒個體。在一些此類組成物中，新生兒細胞來自出生後12週內的人類新生兒個體。新生兒細胞來自出生後8週內的人類新生兒個體。新生兒細胞來自出生後4週內的人類新生兒個體。在一些此類組成物中，細胞不為新生兒細胞。在一些此類組成物中，個體為新生兒個體。在一些此類組成物中，新生兒個體為出生後24週內的人類新生兒個體。在一些此類組成物中，新生兒個體為出生後12週內的人類新生兒個體。在一些此類組成物中，新生兒個體為出生後8週內的人類新生兒個體。在一些此類組成物中，新生兒個體為出生後4週內的人類新生兒個體。在一些此類組成物中，個體不為新生兒個體。

【0146】在另一態樣中，提供包含任一種上述組成物的細胞。在一些此類細胞中，核酸構築體整合於內源標靶基因座中，且其中由內源標靶基因座表現因子IX蛋白，或其中核酸構築體整合於內源白蛋白基因座之內含子1中，且其中由內源白蛋白基因座表現因子IX蛋白。一些此類細胞為人類細胞。一些此類細胞為肝臟細胞(例如人類肝細胞)。肝臟細胞視情況為肝細胞。在一些此類細胞中，細胞為新生兒細胞。在一些此類細胞中，新生兒細胞來自出生後24週內的人類新生兒個體。在一些此類細胞中，新生兒細胞來自出生後12週內的人類新生兒個體。在一些此類細胞中，新生兒細胞來自出生後8週內的人類新生兒個體。在一些此類細胞中，新生兒細胞來自出生後4週內的人類新生兒個體。在一些此類細胞中，該細胞不為新生兒

細胞。在一些此類細胞中，細胞係離體或活體外細胞。在一些此類細胞中，細胞係活體內細胞。

【0147】在另一個態樣中，提供將因子9核酸引入細胞中的方法、將因子9核酸構築體整合至細胞中之靶基因的方法及在細胞中表現因子IX的方法。一些此類方法係將因子9核酸引入細胞中，包含將任一種上述組成物投與細胞。一些此類方法係將因子9核酸構築體整合於細胞中之靶基因中，包含將任一種上述組成物投與細胞，其中核酸酶藥劑使靶基因中的核酸酶靶點裂解以形成裂解位點，核酸構築體被插入裂解位點中以形成經修飾的靶基因，且由經修飾的靶基因表現因子IX蛋白。一些此類方法係用於在細胞中表現因子IX，包含將任一種上述組成物投與細胞，其中核酸酶藥劑使靶基因中的核酸酶靶點裂解以形成裂解位點，核酸構築體被插入裂解位點中以形成經修飾的靶基因，且由經修飾的靶基因表現因子IX蛋白。

【0148】在一些此類方法中，核酸酶藥劑包含：(a)Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸；及(b)嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含靶向嚮導RNA靶序列的DNA靶向區段，且其中該嚮導RNA結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向嚮導RNA靶序列。

【0149】在一些此類方法中，同時投與核酸構築體、Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA。在一些此類方法中，核酸構築體與Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的

一或多種DNA不同時投與。

【0150】在一些此類方法中，靶基因為白蛋白基因，且核酸酶靶點存在於白蛋白基因之內含子1中。在一些此類方法中，細胞為肝臟細胞。在一些此類方法中，細胞為肝細胞。在一些此類方法中，細胞為人類細胞(例如人類肝臟細胞)。在一些此類方法中，細胞為新生兒細胞。在一些此類方法中，新生兒細胞來自出生後24週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞來自出生後12週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞來自出生後8週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞來自出生後4週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，細胞不為新生兒細胞。在一些此類方法中，細胞係活體內細胞。在一些此類方法中，細胞係活體外或離體細胞。

【0151】在另一態樣中，提供治療個體之因子IX缺乏症的方法、治療個體之B型血友病的方法，及預防或抑制患有B型血友病之個體之自發出血的方法。一些此類方法係用於治療個體之因子IX缺乏症，包含將任一種上述組成物投與個體。一些方法係用於治療個體之B型血友病，包含將任一種上述組成物投與個體。一些方法係用於預防或抑制患有B型血友病之個體的自發出血，包含將任一種上述組成物投與個體。

【0152】在一些此類方法中，血友病B為輕度B型血友病。在一些此類方法中，B型血友病為中度B型血友

病。在一些此類方法中，B型血友病為重度B型血友病。

【0153】在一些此類方法中，核酸酶藥劑包含：(a)Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸；及(b)嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含靶向嚮導RNA靶序列的DNA靶向區段，且其中該嚮導RNA結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向嚮導RNA靶序列。在一些此類方法中，嚮導RNA靶序列存在於白蛋白基因之內含子1中。

【0154】在一些此類方法中，同時投與核酸構築體、Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA。在一些此類方法中，核酸構築體與Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA不同時投與。

【0155】在一些此類方法中，個體為人類個體。在一些此類方法中，個體為新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後24週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後12週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後8週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後4週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，個體不為新生兒個體。

【0156】在一些此類方法中，該方法使得個體中的循環因子IX蛋白達到治療上有效的含量。在一些此類方法中，該方法使得個體中的循環因子IX凝血活性達到治療上有效的位準。在一些此類方法中，該方法與包含將編碼因

子IX蛋白之游離型表現載體投與對照個體的方法相比，使得個體中的因子IX蛋白表現增加。在一些此類方法中，該方法與包含將編碼因子IX蛋白之游離型表現載體投與對照個體的方法相比，使得個體的血清因子IX蛋白含量增加。在一些此類方法中，該方法使得個體之血清因子IX蛋白含量為至少約1 μg/mL、至少約2 μg/mL、至少約3 μg/mL、至少約4 μg/mL或至少約5 μg/mL。在一些此類方法中，該方法使得個體的血清因子IX蛋白含量為至少約5 μg/mL。在一些此類方法中，該方法使得個體的血清因子IX蛋白含量在約1 μg/mL與約10 μg/mL之間。

【0157】在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約1%、正常值的至少約5%、正常值的至少約10%、正常值的至少約15%、正常值的至少約20%、正常值的至少約25%、正常值的至少約30%、正常值的至少約35%、正常值的至少約40%、正常值的至少約45%或正常值的至少約50%。在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的約40%與約150%之間或約40%與約100%之間。

【0158】在一些此類方法中：(I)個體患有重度血友病，且該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約1%或大於約1%；(II)個體患有中度血友病，且該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約5%或大於約5%；或(III)個體患有

輕度血友病，且該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%或大於約50%。

【0159】在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約15%。

【0160】在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的小於約300%、小於約250%、小於約200%或小於約150%。

【0161】在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準相較於個體之基線因子IX蛋白含量或凝血活性位準增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。

【0162】在一些此類方法中，在組成物投與之後，循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準維持至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約1年或至少約2年。在一些此類方法中，投與之後的第六個月，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。在一些此類

方法中，投與之後的第一年，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。在一些此類方法中，投與之後的第六個月，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。在一些此類方法中，在投與之後的第二年，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。在一些此類方法中，在投與之後的第二年，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。在一些此類方法中，投與之後的第六個月，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【0163】在一些此類方法中，在組成物投與個體之前，該方法進一步包含評估個體之預先存在的AAV免疫性。在一些此類方法中，預先存在的AAV免疫性為預先存在的AAV8免疫性。在一些此類方法中，評估預先存在的AAV免疫性包含利用總抗體免疫分析或中和抗體分析來評估免疫原性。

【0164】亦提供用於將編碼因子IX蛋白之核酸插入新生兒細胞、新生兒細胞群或新生兒個體之標靶基因體基因座中的組成物及方法，或用於在新生兒細胞、新生兒細胞群或新生兒個體中自標靶基因體基因座表現編碼因子IX蛋白之核酸的組成物及方法。亦針對個體(例如新生兒個體)

提供治療因子IX缺乏症的方法、預防或抑制自發出血的方法及治療B型血友病的方法。亦提供新生兒細胞或新生兒細胞群，其包含插入標靶基因體基因座中的編碼因子IX蛋白之核酸。

【0165】在一個態樣中，提供將編碼因子IX蛋白之核酸插入新生兒細胞或新生兒細胞群之標靶基因體基因座中的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒細胞或新生兒細胞群：(a)包含因子IX蛋白編碼序列之核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，且核酸構築體被插入標靶基因體基因座中。在另一態樣中，提供在新生兒細胞或新生兒細胞群中自標靶基因體基因座表現因子IX蛋白的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒細胞或新生兒細胞群：(a)包含因子IX蛋白編碼序列的核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，核酸構築體被插入標靶基因體基因座中以形成經修飾的標靶基因體基因座，且自經修飾的標靶基因體基因座表現因子IX蛋白。在一些此類方法中，新生兒細胞為肝臟細胞或新生兒細胞群為肝臟細胞群。在一些此類方法中，新生兒細胞為肝細胞或新生兒細胞群為肝細胞群。在一些此類方法中，新生兒細胞為人類細胞或新生兒細胞群為人類細胞群。在一些此

類方法中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後24週內的新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後12週內的新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後8週內的新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後4週內的新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒細胞係活體外或離體細胞或新生兒細胞群係活體外或離體細胞群。在一些此類方法中，新生兒細胞係新生兒個體的活體內細胞或新生兒細胞群係新生兒個體的活體內細胞群。

【0166】在另一個態樣中，提供將編碼因子IX蛋白之核酸插入新生兒個體之新生兒細胞或新生兒細胞群之標靶基因體基因座中的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒個體：(a)包含因子IX蛋白編碼序列之核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，且核酸構築體被插入標靶基因體基因座中。在另一態樣中，提供在新生兒個體之新生兒細胞或新生兒細胞群中自標靶基因體基因座表現因子IX蛋白的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒個體：(a)包含因子IX蛋白編碼序列的核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，核酸構築體被

插入標靶基因體基因座中以形成經修飾的標靶基因體基因座，且自經修飾的標靶基因體基因座表現因子IX蛋白。在一些此類方法中，新生兒細胞為肝臟細胞或新生兒細胞群為肝臟細胞群。在一些此類方法中，新生兒細胞為肝細胞或新生兒細胞群為肝細胞群。在一些此類方法中，新生兒細胞為人類細胞或新生兒細胞群為人類細胞群。

【0167】在另一個態樣中，提供治療有需要之新生兒個體之因子IX缺乏症的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒個體：(a)包含因子IX蛋白編碼序列的核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，核酸構築體被插入標靶基因體基因座中以形成經修飾的標靶基因體基因座，且自經修飾的標靶基因體基因座表現因子IX蛋白。在另一態樣中，提供預防或抑制患有B型血友病之新生兒個體之自發出血的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒個體：(a)包含因子IX蛋白編碼序列的核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，核酸構築體被插入標靶基因體基因座中以形成經修飾的標靶基因體基因座，且自經修飾的標靶基因體基因座表現因子IX蛋白，且預防或抑制新生兒個體的自發出血。在一些此類方法中，個體患有B型血友病。在另一態樣中，提供治療有需要之

新生兒個體之B型血友病的方法。一些此類方法包含將以下各者投與新生兒個體：(a)包含因子IX蛋白編碼序列的核酸構築體；及(b)核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向標靶基因體基因座中的核酸酶靶點，其中核酸酶藥劑使核酸酶靶點裂解，核酸構築體被插入標靶基因體基因座中以形成經修飾的標靶基因體基因座，且自經修飾的標靶基因體基因座表現因子IX蛋白，從而治療B型血友病。在一些此類方法中，個體患有輕度B型血友病。在一些此類方法中個體患有中度B型血友病。在一些此類方法中，個體患有重度B型血友病。

【0168】在一些此類方法中，新生兒個體為出生後24週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後12週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後8週內的人類新生兒個體。在一些此類方法中，新生兒個體為出生後4週內的人類新生兒個體。

【0169】在一些此類方法中，該方法與包含將編碼因子IX蛋白之游離型表現載體投與對照個體的方法相比，使得個體中的因子IX蛋白表現增加。在一些此類方法中，該方法與包含將編碼因子IX蛋白之游離型表現載體投與對照個體的方法相比，使得個體的血清因子IX蛋白含量增加。在一些此類方法中，該方法使得個體之血清因子IX蛋白含量為至少約1 μg/mL、至少約2 μg/mL、至少約3 μg/mL、至少約4 μg/mL或至少約5 μg/mL。在一些此類方法中，該方

法使得個體的血清因子IX蛋白含量為至少約5 μg/mL。在一些此類方法中，該方法使得個體的血清因子IX蛋白含量在約1 μg/mL與約10 μg/mL之間。在一些此類方法中，該方法使得因子IX蛋白的表現相對於個體之因子IX蛋白基線表現增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。在一些此類方法中，該方法使得血清因子IX蛋白含量相對於個體之血清因子IX蛋白基線含量增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。在一些此類方法中，投與之後的第六個月，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。在一些此類方法中，投與之後的第一年，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。在一些此類方法中，投與之後的第六個月，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。在一些此類方法中，在投與之後的第二年，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。在一些

此類方法中，在投與之後的第二年，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。在一些此類方法中，投與之後的第六個月，因子IX蛋白的表現或活性為人類個體之因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。在一些此類方法中，該方法使得個體中的循環因子IX蛋白達到治療上有效的含量。在一些此類方法中，該方法使得個體中的循環因子IX凝血活性達到治療上有效的位準。在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約1%、正常值的至少約5%、正常值的至少約10%、正常值的至少約15%、正常值的至少約20%、正常值的至少約25%、正常值的至少約30%、正常值的至少約35%、正常值的至少約40%、正常值的至少約45%或正常值的至少約50%。在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的約40%與約150%之間或約40%與約100%之間。在一些此類方法中，個體患有重度血友病，且該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約1%或大於約1%。在一些此類方法中，個體患有中度血友病，且該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約5%或大於約5%。在一些此類方法中，個體患有輕度血友病，且該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約

35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%或大於約50%。在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白或凝血活性位準達成正常值的至少約15%。在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的小於約300%、小於約250%、小於約200%或小於約150%。在一些此類方法中，該方法使得循環的因子IX蛋白含量或凝血活性位準相較於個體之基線因子IX蛋白含量或凝血活性位準增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。在一些此類方法中，個體為人類個體。

【0170】在一些此類方法中，核酸構築體與核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸同時投與。在一些此類方法中，核酸構築體與核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸不同時投與。在一些此類方法中，核酸構築體係在核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸之前投與。在一些此類方法中，核酸構築體係在核酸酶藥劑或編碼核酸酶藥劑的一或多種核酸之後投與。

【0171】在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此

類方法中，因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166、165、164及167-171中之任一者至少95%一致，視情況其中因子IX蛋白編碼序列為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(II)與SEQ ID NO: 159、160及161中之任一者至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；(II)與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(III)與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(II)與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼

序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166、165或159。在一些此類方法中，因子IX蛋白質編碼序列由SEQ ID NO: 166、165或159組成。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166或159。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166或159組成。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白質編碼序列由SEQ ID NO: 166組成。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類方法中，因子IX蛋白質編碼序列由SEQ ID NO: 159組成。

【0172】在一些此類方法中，核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體。在一些此類方法中，核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。在一些此類方法中，核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體，且核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。在一些此類方法中，核酸構築體

不包含同源臂。在一些此類方法中，核酸構築體經由非同源末端接合而插入標靶基因體基因座中。在一些此類方法中，核酸構築體包含同源臂。在一些此類方法中，核酸構築體經由同源定向修復而插入標靶基因體基因座中。在一些此類方法中，核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子。

【0173】在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，且因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列。在一些此類方法中，核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列的反向互補序列。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列與第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID

NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或第一因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏，且第二因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或第二因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體，且第二因子IX蛋白編碼序列編碼與

SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白，且第二因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成且第二因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成且第二因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成。在一些此類方法中，核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列。在一些此類方法中，第一因子IX蛋白編碼序列與第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且其中第一聚腺苷酸化信號與第二聚腺苷酸化信號不同。

【0174】在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接

受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類方法中，核酸構築體包含SEQ ID NO: 210或180或其反向互補序列。

【0175】在一些此類方法中，核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。在一些此類方法中，核酸構築體為單股DNA。

【0176】在一些此類方法中，核酸構築體存在於核酸載體或脂質奈米顆粒中。在一些此類方法中，核酸構築體存在於核酸載體中。在一些此類方法中，核酸載體為病毒載體。在一些此類方法中，核酸載體為腺相關病毒(AAV)載體，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，AAV載體為單股AAV (ssAAV)載體。在

一些此類方法中，AAV載體源自AAV8載體、AAV3B載體、AAV5載體、AAV6載體、AAV7載體、AAV9載體、AAVrh.74載體或AAVhu.37載體。在一些此類方法中，AAV載體為重組AAV8 (rAAV8)載體。在一些此類方法中，AAV載體為單股rAAV8載體。

【0177】在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【0178】在一些此類方法中，核酸構築體為單向構築體。在一些此類方法中，核酸構築體為包含因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166；其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0179】在一些此類方法中，核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。在一些此類方法中，核酸構築體為單股DNA。在一些此類方法中，核酸構築體存在於核酸載體或脂質奈米顆粒中。在一些此類方法中，核酸構築體存在於核酸載體中。在一些此類方法中，核酸載體為病毒載體。在一些此類方法中，核酸載體為腺相關病毒(AAV)載體，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，AAV載體為單股AAV (ssAAV)載體。在一些此類方法中，AAV載體源自AAV8載體、AAV3B載體、AAV5載體、AAV6載體、AAV7載體、AAV9載體、

AAVrh.74載體或AAVhu.37載體。在一些此類方法中，AAV載體為重組AAV8 (rAAV8)載體。在一些此類方法中，AAV載體為單股rAAV8載體。

【0180】在一些此類方法中，核酸構築體為包含因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0181】在一些此類方法中，標靶基因體基因座為白蛋白基因，視情況其中白蛋白基因為人類白蛋白基因。在一些此類方法中，核酸酶靶點存在於白蛋白基因之內含子1中。在一些此類方法中，核酸酶藥劑包含：(a)鋅指核酸酶(ZFN)；(b)轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)；或(c)(i) Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸；及(ii)嚮導RNA或編

碼嚮導RNA的一或多種DNA，其中嚮導RNA包含靶向嚮導RNA靶序列的DNA靶向區段，且其中嚮導RNA結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向嚮導RNA靶序列。

【0182】在一些此類方法中，核酸酶藥劑包含：(a) Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸；及(b)嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含靶向嚮導RNA靶序列的DNA靶向區段，且其中該嚮導RNA結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向嚮導RNA靶序列。在一些此類方法中，嚮導RNA靶序列存在於白蛋白基因之內含子1中。在一些此類方法中，白蛋白基因為人類白蛋白基因。在一些此類方法中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸，視情況其中DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。在一些此類方法中，DNA靶向區段與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致，視情況其中DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致。在一些此類方法中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者，視情況其中DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者。在一些此類方法中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 30-61中之任一者組成，視情況其中DNA靶向區段由SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者組成。在一些此類方法中，嚮

導RNA包含SEQ ID NO: 62-125中之任一者，視情況其中嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者。在一些此類方法中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。在一些此類方法中，DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36至少90%或至少95%一致。在一些此類方法中，DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36。在一些此類方法中，DNA靶向區段由SEQ ID NO: 36組成。在一些此類方法中，嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100。

【0183】在一些此類方法中，該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA。在一些此類方法中，嚮導RNA包含至少一種修飾。在一些此類方法中，至少一種修飾包含2'-O-甲基修飾的核苷酸。在一些此類方法中，至少一種修飾包含核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。在一些此類方法中，至少一種修飾包含嚮導RNA 5'端前五個核苷酸中之一或多者處的修飾。在一些此類方法中，至少一種修飾包含嚮導RNA 3'端最後五個核苷酸中之一或多者處的修飾。在一些此類方法中，至少一種修飾包含嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。在一些此類方法中，至少一種修飾包含嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。在一些此類方法中，至少一種修飾包含嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。在一些此類方法中，至少一種修飾包含嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。在一些此類方法中，至少一種修飾包

含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。在一些此類方法中，嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。在一些此類方法中，該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【0184】在一些此類方法中，Cas蛋白為Cas9蛋白。在一些此類方法中，Cas9蛋白來源於釀膿鏈球菌(*Streptococcuspyogenes*) Cas9蛋白、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcusaureus*) Cas9蛋白、空腸彎曲桿菌(*Campylobacterjejuni*) Cas9蛋白、嗜熱鏈球菌(*Streptococcusthermophilus*) Cas9蛋白，或腦膜炎奈瑟氏菌(*Neisseriameningitidis*) Cas9蛋白。在一些此類方法中，Cas蛋白來源於釀膿鏈球菌Cas9蛋白。在一些此類方法中，Cas蛋白包含SEQ ID NO: 11中所示之序列。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的核酸經密碼子優化以便在哺乳動物細胞或人類細胞中表現。在一些此類方法中，該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋

白的mRNA。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA包含至少一種修飾。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA經修飾以在一或多個或所有尿苷位置包含經修飾之尿苷。在一些此類方法中，經修飾之尿苷為假尿苷或N1-甲基-假尿苷，視情況為N1-甲基-假尿苷。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA經修飾以在一或多個或所有尿苷位置包含經修飾之尿苷。在一些此類方法中，經修飾的尿苷為假尿苷。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA包含5'帽。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類方法中，編碼Cas蛋白的mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示的序列。在一些此類方法中，該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類方法中，該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。

【0185】在一些此類方法中，該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且其中該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列。在一些此類方法中，該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類方法中，該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且其中該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas

蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類方法中，核酸構築體為包含因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序

列，且其中雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類方法中，核酸構築體為包含因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中核酸構築體不包含同源臂。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0186】在一些此類方法中，Cas蛋白或編碼Cas蛋白的核酸及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的一或多種DNA與脂質奈米顆粒結合。在一些此類方法中，脂質奈米顆粒包含陽離子脂質、中性脂質、輔助脂質及隱形脂質。在一些此類方法中，陽離子型脂質係脂質A(十八碳-9,12-二烯酸

(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)。在一些此類方法中，中性脂質為二硬脂醯磷脂醯膽鹼或1,2-二硬脂醯-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)。在一些此類方法中，輔助脂質為膽固醇。在一些此類方法中，隱形脂質為PEG2k-DMG。在一些此類方法中，陽離子脂質為脂質A，中性脂質為DSPC，輔助脂質為膽固醇，且隱形脂質為PEG2k-DMG。在一些此類方法中，脂質奈米顆粒包含呈以下莫耳比的四種脂質：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【0187】在一些此類方法中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，其中該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，且編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類方法中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯

鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類方法中，白蛋白基因為人類白蛋白基因，其中該方法包含投與呈RNA形式的嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，其中該方法包含投與編碼Cas蛋白的核酸，其中該核酸包含編碼Cas蛋白的mRNA，編碼Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼Cas蛋白的mRNA完全經假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾，且其中嚮導RNA及編碼Cas蛋白的mRNA與脂質奈米顆粒結合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的

脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，核酸構築體為包含因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中因子IX蛋白編

碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類方法中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體

中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，核酸構築體為包含因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，其中核酸構築體自5'至3'包含：剪接受體、因子IX蛋白編碼序列及聚腺苷酸化信號，其中因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，其中核酸構築體不包含同源臂，且其中核酸構築體存在於單股rAAV8載體中，視情況其中核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類方法中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【0188】在一些此類方法中，在組成物投與個體之前，該方法進一步包含評估個體之預先存在的AAV免疫性。在一些此類方法中，預先存在的AAV免疫性為預先存

在的AAV8免疫性。在一些此類方法中，評估預先存在的AAV免疫性包含利用總抗體免疫分析或中和抗體分析來評估免疫原性。

【0189】在另一個態樣中，提供藉由任一種上述方法製備的新生兒細胞或新生兒細胞群。在另一態樣中，提供包含核酸構築體的新生兒細胞或新生兒細胞群，該核酸構築體包含插入標靶基因體基因座中的因子IX蛋白編碼序列。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞為肝臟細胞或新生兒細胞群為肝臟細胞群。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞為肝細胞或新生兒細胞群為肝細胞群。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞為人類細胞或新生兒細胞群為人類細胞群。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後24週內的人類新生兒個體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後12週內的人類新生兒個體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後8週內的人類新生兒個體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞或新生兒細胞群來自出生後4週內的人類新生兒個體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞為活體外或離體細胞或新生兒細胞群為活體外或離體細胞群。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，新生兒細胞為個體的活體內細胞或新生兒細胞群為活體內細胞群。在一些此類

新生兒細胞或新生兒細胞群中，表現因子IX蛋白。

【0190】在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166、165、164及167-171中之任一者至少95%一致，視情況其中因子IX蛋白編碼序列為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(II)與SEQ ID NO: 159、160及161中之任一者至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；(II)與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(III)與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞

群中，因子IX蛋白編碼序列：(I)與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或(II)與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166、165或159。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166、165或159組成。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166或159。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166或159組成。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類新生兒細胞或新

生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成。

【0191】在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體，且核酸構築體包含因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且其中因子IX蛋白編碼序列可操作地連接至標靶基因體基因座處的內源啟動子。

【0192】在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體為雙向構築體，且因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列的反向互補序列。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一因子IX蛋白編碼序列與第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，(i)第一因

子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，(i)第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子

優化，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或第一因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏，且第二因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或第二因子IX蛋白編碼序列中的CpG完全耗乏。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體，且第二因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白，且第二因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一個因子IX蛋白編碼序列

由SEQ ID NO: 159組成，第二個因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一個因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 166組成且第二個因子IX蛋白編碼序列由SEQ ID NO: 159組成。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號的反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列的反向互補序列及第二剪接受體的反向互補序列。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，第一因子IX蛋白編碼序列與第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且其中第一聚腺苷酸化信號與第二聚腺苷酸化信號不同。

【0193】在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體為雙向構築體，其中因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，其中核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，其中：(i)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，其中核酸構築體不包含驅動因子IX蛋白表現的啟動子，且

其中因子IX蛋白編碼序列可操作地連接至標靶基因體基因座處的內源啟動子。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸構築體包含SEQ ID NO: 210或180或其反向互補序列。

【0194】在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，標靶基因體基因座為白蛋白基因，視情況其中該白蛋白基因為人類白蛋白基因。在一些此類新生兒細胞或新生兒細胞群中，核酸酶靶點存在於白蛋白基因之內含子1中。

【圖式簡單說明】

【0195】[**圖1**]顯示凝血級聯的示意圖。

【0196】[**圖2**]顯示CRISPR/Cas9介導雙向AAV插入模板插入白蛋白(*ALB*)基因座的示意圖。描繪了人類*ALB*基因座，其中Cas9切割位點用剪刀表示。描繪了F9DNA插入模板中之與*因子9*(*F9*)轉殖基因側接的剪接受體位點。描繪了位於各*F9*轉殖基因之後的終止轉錄之聚腺苷酸化序列。插入且藉由內源*ALB*啟動子驅動轉錄之後，*ALB*外顯子1與所插入的*F9*DNA模板之間發生剪接(圖中以虛線標示)，產生雜合體*ALB-F9* mRNA。在蛋白質成熟期間，ALB信號肽(sp；外顯子1中編碼且圖中以括號標示)促進因子IX (FIX)分泌且連同FIX原肽一起被移除，從而在血漿中產生成熟野生型FIX。

【0197】[**圖3**]顯示開發候選物LNPF9，其為含有Cas9 mRNA及靶向人類*ALB*內含子1之sgRNA9860的脂質奈米顆

粒；以及開發候選物REGV131，其為封裝有由插入序列30編碼之雙向*F9*插入模板的重組AAV8 (rAAV8)衣殼。

【0198】[**圖4**]顯示由插入序列30編碼之雙向*F9*插入模板的示意圖。

【0199】[**圖5**]顯示PHH中之活體外FIX表現。將PHH接種於96孔盤中且接著用每個細胞恆定6.0E+4vg的封裝於rAAV8中之指定插入模板(插入序列72、插入序列29或插入序列30)處理。將包含Cas9 mRNA及靶向*ALB*內含子1之四種sgRNA (g9860、g9857、g9874及g9844)之一的LNP以一系列3倍連續稀釋液、以1000ng/mL至4.1ng/mL範圍內的濃度添加至重複孔中。在37℃下培育細胞，第3天及第5天更換培養基，且第8天經由hFIXELISA量測hFIX表現。

【0200】[**圖6**]顯示PCH中的活體外FIX表現。將PCH接種於96孔盤中且接著用每個細胞恆定6.0E+4vg的封裝於rAAV8中之指定插入模板(插入序列72、插入序列29或插入序列30)處理。將包含Cas9 mRNA及靶向ALB內含子1之四種sgRNA (g9860、g9857、g9874及g9844)之一的LNP以一系列3倍連續稀釋液、以1000ng/mL至4.1ng/mL範圍內的濃度添加至重複孔中。在37℃下培育細胞，第3天及第5天更換培養基，且第8天經由hFIXELISA量測hFIX表現。

【0201】[**圖7**]顯示經LNPF9及/或REGV131處理之$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠之血漿中的所量測hFIX表現。在指定時間點自小鼠分離出血漿且在中規模裝置(Meso Scale Device，MSD)平台上利用特異性針對hFIX的偵測抗體

(AHIX-5041；Haematologic Technologies)量化hFIX含量。

【0202】[**圖8A**]顯示經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9*-/-小鼠之血漿中的hFIX活性。活性係基於專門量測FIX活性的顯色分析。

【0203】[**圖8B**]顯示經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9*-/-小鼠之血漿中之hFIX表現與相對hFIX活性的相關度。

【0204】[**圖9**]顯示CpG未耗乏之*F9*插入模板(插入序列72)及CpG耗乏之*F9*插入模板(插入序列27、插入序列28、插入序列29及插入序列30)在基於人類初代漿細胞樣DC之分析中的IFN-I反應。

【0205】[**圖10A**]顯示經LNPF9 (g9860)及/或REGV131(插入序列30)或REGV013 (插入序列72)處理之食蟹獼猴之血漿中的所量測hFIX表現。在指定時間點自猴分離出血漿且在中規模裝置(MSD)平台上利用特異性針對hFIX的偵測抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)量化hFIX含量。

【0206】[**圖10B**]顯示經LNPF9及/或REGV131或REGV013處理之猴之血漿中之所評估hFIX含量與hFIX活性的相關度。使用特異性針對hFIX的抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)，利用拉下技術(pull-down technique)，自猴血漿分離出人類FIX (hFIX)蛋白，且利用顯色FIX活性分析(BioPhenFIX, Hypen BioMed)測定hFIX功能活性。

【0207】[**圖10C**]顯示經LNPF9 (g9860)及/或REGV131 (插入序列30)處理之食蟹獼猴之血漿中的hFIX表現在6個月時程中的量測值。在指定時間點自猴分離出血漿且在中規模裝置(MSD)平台上利用特異性針對hFIX的偵測抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)量化hFIX含量。

【0208】[**圖11**]顯示的示意圖描述在成年小鼠及新生小鼠中測試的不同人類因子IX (hFIX)插入模板。

【0209】[**圖12A**]顯示在游離型hFIX (游離基因體)、LNP-g666+hFIX-HDR-500 模板 (HDR500) 、 LNP-g666+hFIX-HDR-800 模板 (HDR800) 及 LNP-g666+hFIX-NHEJ模板(NHEJ)投與後的不同時間點，新生小鼠(n=4-10/組；雄性及雌性)及成年小鼠(n=5/組；雌性)的血漿hFIX含量。新生小鼠的投藥依P0或P1進行。注射生理鹽水的小鼠用作陰性對照。資料用對數標度顯示。[**圖12B**]顯示在游離型hFIX (游離基因體)、LNP-g666+hFIX-HDR-500模板(HDR500) 、 LNP-g666+hFIX-HDR-800 模板 (HDR800) 及LNP-g666+hFIX-NHEJ模板(NHEJ)投與後的不同時間點，新生小鼠(n=4-10/組；雄性及雌性)的血漿hFIX含量。新生小鼠的投藥依P0或P1進行。注射生理鹽水的小鼠用作陰性對照。資料用線性標度顯示。

【0210】[**圖13A**及**13B**]顯示使用145 bp ITR、141 bp ITR及130 bp ITR質體產生的重組AAV8hFIX病毒對人類初代肝細胞發揮類似的效能。第7天藉由ELISA量測hFIX表現。

【0211】[**圖14A**]顯示經LNPF9及/或REGV131處理之*ALB*$^{hu/hu}$/*F9*$^{-/-}$小鼠之血漿中的所量測hFIX表現。在指定時間點自小鼠分離出血漿且在中規模裝置(MSD)平台上利用特異性針對hFIX的偵測抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)量化hFIX含量。所示值為平均值+SEM。

【0212】[**圖14B**]顯示處理之後的第6週，經LNPF9及/或REGV131處理之*ALB*$^{hu/hu}$/*F9*$^{-/-}$小鼠之血漿中的所量測hFIX表現。

【0213】[**圖14C**]顯示在處理之後的各時間點，經LNPF9及/或REGV131之不同劑量組合處理之*ALB*$^{hu/hu}$/*F9*$^{-/-}$小鼠之血漿中的hFIX表現。

【0214】[**圖15A**]顯示經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9-/-*小鼠之血漿中的相對hFIX活性。在指定時間點自小鼠分離出血漿。活性係基於專門量測FIX活性的顯色分析。

【0215】[**圖15B**]顯示在處理之後的第6週，經LNPF9及/或REGV131處理之*ALB*$^{hu/hu}$/*F9*$^{-/-}$小鼠之血漿中的相對hFIX活性。

【0216】[**圖15C**]顯示經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9-/-*小鼠之血漿中之hFIX表現與相對hFIX活性的相關度。依含量與活性的相關度繪製個別動物的資料。

【0217】[**圖16**]顯示在處理之後的第4週，經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9-/-*小鼠之尾巴切割之後的出血時間。所示值為平均值+SEM。

【0218】[**圖17**]顯示在處理之後的第6週，經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9*-/-小鼠之未稀釋血漿的活化部分凝血酶原時間(aPTT)時間。所示值為平均值+SEM。

【0219】[**圖18**]顯示在一段凝血/aPTT分析中，小鼠產生的人類FIX展現與經純化之人類FIX相似的特異活性，小鼠產生的該人類FIX來自經LNPF9及/或REGV131處理之*ALBhu/hu/F9*-/-小鼠。

【0220】[**圖19**]顯示在兩階段顯色受質(CS)分析中，小鼠產生的人類FIX展現與經純化之人類FIX相似的特異活性，小鼠產生的該人類FIX來自經LNPF9及/或REGV131處理的*ALBhu/hu/F9*-/-小鼠。

【實施方式】

定義

【0221】本文中可互換使用之術語「蛋白質」、「多肽」及「肽」係指任何長度的胺基酸聚合形式，包括編碼胺基酸及非編碼胺基酸以及以化學方式或生物化學方式修飾或衍生的胺基酸。術語亦包括已經修飾之聚合物，諸如肽主鏈經修飾之多肽。術語「結構域」係指蛋白質或多肽中之具有特定功能或結構的任何部分。

【0222】蛋白質據稱具有「N端」及「C端」。術語「N端」係指蛋白質或多肽的起點，其由具有游離胺基團(-NH2)的胺基酸封端。術語「C端」係指由自由羧基

(-COOH)封端的胺基酸鏈(蛋白質或多肽)末端。

【0223】本文中可互換使用的術語「核酸」及「聚核苷酸」包括任何長度的核苷酸聚合形式，包括核糖核苷酸、去氧核糖核苷酸或其類似物或修飾形式。其包括單股、雙股或多股DNA或RNA、基因體DNA、cDNA、DNA-RNA雜合體及包含嘌呤鹼基、嘧啶鹼基或其他天然、經化學修飾、經生物化學修飾、非天然或衍生之核苷酸鹼基的聚合物。

【0224】核酸據稱具有「5'端」及「3'端」，原因在於單核苷酸反應而產生寡核苷酸，其反應方式使得一個單核苷酸戊醣環的5'磷酸酯在一個方向上經由磷酸二酯鍵連接至其相鄰單核苷酸戊醣環的3'氧。若寡核苷酸之5'磷酸酯不連接至單核苷酸戊醣環之3'氧，則該寡核苷酸之末端被稱為「5'端」。若寡核苷酸之3'氧不連接至另一個單核苷酸戊醣環之5'磷酸酯，則該寡核苷酸之末端被稱為「3'端」。一種核酸序列，即使處於較大寡核苷酸內部，亦可稱其具有5'端及3'端。在線性或環形DNA分子中，離散的元件被稱為位於「上游」或5'元件，或「下游」或3'元件。

【0225】術語「基因體整合」係指核酸已引入細胞中以使得核苷酸序列整合至細胞基因體中。可利用任何方案將核酸穩定併入細胞基因體中。

【0226】術語「病毒載體」係指一種重組核酸，其包括至少一個病毒起點元件且包括足以或容許封裝於病毒載

體顆粒中的元件。載體及/或顆粒可用於活體外、離體或活體內將DNA、RNA或其他核酸轉移至細胞中之目的。許多形式的病毒載體為已知的。

【0227】術語「分離」就細胞、組織(例如肝臟樣本)、蛋白質及核酸而言包括：相對於通常可原位存在的其他細菌、病毒、細胞或其他組分相對地經純化的細胞、組織(例如肝臟樣本)、蛋白質及核酸，直至且包括細胞、組織(例如肝臟樣本)、蛋白質及核酸之基本上純製劑。術語「分離」亦包括無天然存在之對應物、已化學合成且因此基本上未被其他細胞、組織(例如肝臟樣本)、蛋白質及核酸污染或已自天然伴隨之大部分其他組分(例如細胞組分)(例如其他細胞蛋白質、聚核苷酸或細胞組分)分離或純化的細胞、組織(例如肝臟樣本)、蛋白質及核酸。

【0228】術語「野生型」包括具有如正常(相比於突變、病變、改變等)狀態或情形下所發現之結構及/或活性的實體。野生型基因及多肽通常以多種不同形式(例如對偶基因)存在。

【0229】術語「內源序列」係指細胞或動物內天然存在的核酸序列。舉例而言，人類的內源*ALB*序列係指人類*ALB*基因座處天然存在的原生*ALB*序列。

【0230】「外源」分子或序列包括細胞中通常不存在之彼形式的分子或序列。通常存在包括就細胞之特定發育階段及環境條件而言的存在。舉例而言，外源分子或序列可包括對應內源序列在細胞內的突變形式，諸如內源序列

的人類化形式，或可包括與細胞內之內源序列對應、但呈不同形式的序列(亦即，不處於染色體內)。相比之下，內源分子或序列包括通常以彼形式存在於處於特定環境條件下、特定發育階段之特定細胞中的分子或序列。

【0231】術語「異源」當在核酸或蛋白質的上下文中使用時，表示該核酸或蛋白質包含至少兩種區段，該至少兩種區段合起來不會天然存在於同一分子中。舉例而言，術語「異源」當結合核酸區段或蛋白質區段使用時，表示該核酸或蛋白質包含兩種或更多種種序列，發現該等子序列在自然界中不具有彼此相同的關係(例如接合在一起)。作為一個實例，核酸載體的「異源」區域為另一種核酸分子內或連接至另一種核酸分子的核酸區段，發現該核酸區段與自然界中的其他分子不相關。舉例而言，核酸載體之異源區域可包括編碼序列，該編碼序列側接自然界中未發現與該編碼序列相關之序列。同樣，蛋白質的「異源」區域為另一種肽分子內或連接至另一種肽分子的胺基酸區段，發現該胺基酸區段與自然界中的其他肽分子不相關(例如融合蛋白，或具有標籤的蛋白質)。類似地，核酸或蛋白質可以包含異源標記或異源分泌或定位序列。

【0232】「密碼子優化」(亦即，「密碼子優化的序列」)係利用密碼子的簡併，如限定胺基酸之三鹼基對密碼子組合的多重性所展現，且通常包括修改核酸序列以增強特定宿主細胞中之表現的方法，其藉由用宿主細胞基因中更頻繁或最頻繁使用的密碼子置換原生序列的至少一個

密碼子、同時維持原生胺基酸序列來達成。舉例而言，與天然存在的核酸序列相比，編碼因子IX蛋白的核酸可經修飾以取代既定原核或真核細胞(包括細菌細胞、酵母細胞、人類細胞、非人類細胞、哺乳動物細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞、倉鼠細胞或任何其他宿主細胞)中具有更高利用頻率的密碼子。密碼子使用表容易獲得，例如「密碼子使用資料庫」。且此等表可以多種方式改編。參見Nakamura等人(2000)，《核酸研究(*Nucleic Acids Res.*)》28(1):292，該文獻以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。亦可利用電腦算法對用於在特定宿主中表現的特定序列進行密碼子優化(參見例如《基因締造(Gene Forge)》)。

【0233】術語「基因座」係指一種基因(或重要序列)、DNA序列、多肽編碼序列或位置在生物體基因體之染色體上的特定區位。舉例而言，「*ALB*基因座」可指*ALB*基因、*ALB*DNA序列、白蛋白編碼序列或*ALB*位置在生物體基因體之染色體上的特定區位，該特定區位就此類序列所駐存之處而言已鑑別。「*ALB*基因座」可包含*ALB*基因的調控元件，包括例如增強子、啟動子、5'及/或3'非轉譯區(UTR)或其組合。

【0234】術語「基因」係指染色體中的DNA序列，該DNA序列可含有至少一個編碼區及至少一個非編碼區(若天然存在)。染色體中之編碼產物(例如但不限於RNA產物及/或多肽產物)的DNA序列在5'端與3'端均可包括間雜有

非編碼內含子的編碼區及鄰近於編碼區定位的序列，使得基因對應於全長mRNA（包括5'非轉譯序列與3'非轉譯序列）。另外，基因中可存在其他非編碼序列，包括調控序列(例如但不限於啟動子、增強子及轉錄因子結合位點)、聚腺苷酸化信號、內部核糖體進入位點、靜默子、隔離序列及基質連接區域。此等序列可接近於基因之編碼區(例如但不限於在10kb內)或位於遠側位點，且其影響基因之轉錄及轉譯位準或速率。

【0235】術語「對偶基因」係指基因的變異體形式。一些基因具有多種不同形式，其位於染色體上的相同位置或基因座。二倍體生物體在各基因座處具有兩個對偶基因。每一對對偶基因代表特定基因座的基因型。若特定基因座存在兩個相同對偶基因，則基因型描述為同型接合，且若兩個對偶基因不同，則基因型描述為異型接合。

【0236】「啟動子」為通常包含TATA盒的DNA調控區域，該TATA盒能夠引導RNA聚合酶II在特定聚核苷酸序列之適當轉錄起始位點起始RNA合成。啟動子可以另外包含影響轉錄起始速率的其他區域。本文所揭示之啟動子序列調節可操作地連接之聚核苷酸的轉錄。啟動子可在本文所揭示之一或多種細胞類型(例如小鼠細胞、大鼠細胞、多能細胞、單細胞階段胚胎、分化細胞或其組合)中具有活性。啟動子可為例如組成型活性啟動子、條件性啟動子、誘導性啟動子、時間限制性啟動子(例如發育調控性啟動子)或空間限制性啟動子(例如細胞特異性或組織特

異性啟動子)。啟動子之實例可見於例如WO 2013/176772中，該文獻以全文引用的方式併入本文中用於所有目的。

【0237】「可操作連接」或「可操作地連接」包括兩個或更多個組件(例如啟動子及另一種序列元件)的併接，使得兩種組件發揮正常功能且存在至少一種組件可介導對至少一種其他組件發揮功能的可能性。舉例而言，若啟動子回應於一或多種轉錄調控因子之存在或不存在而控制編碼序列之轉錄位準，則該啟動子可操作地連接至該編碼序列。可操作連接可包括彼此間鄰接或反式作用之此類序列(例如調控序列可在一定距離發揮作用以控制編碼序列轉錄)。

【0238】本文提供的方法及組成物採用多種不同的組件。在通篇說明書中，一些組件可具有活性變異體及片段。術語「功能性」係指蛋白質或核酸(或其片段或變異體)展現生物活性或功能之固有能力。相較於原始分子，功能片段或變異體的生物功能可相同或實際上可改變(例如在其特異性或選擇性或功效方面)，但保持該分子的基本生物功能。

【0239】術語「變異體」係指與群體中最盛行之序列有差異(例如差異為一個核苷酸)的核苷酸序列，或與群體中最盛行之序列有差異(例如差異為一個胺基酸)的序列。

【0240】當提及蛋白質時，術語「片段」意謂比全長蛋白質短或胺基酸比全長蛋白質少的蛋白質。當提及核酸時，術語「片段」意謂比全長核酸短或核苷酸比全長核酸

少的核酸。舉例而言，當提及蛋白質片段時，片段可為N端片段(亦即，蛋白質C端的一部分移除)、C端片段(亦即，蛋白質N端的一部分移除)，或內部片段(亦即，蛋白質N端及C端各自的一部分移除)。舉例而言，當提及核酸片段時，片段可為5'片段(亦即，核酸3'端的一部分移除)、3'片段(亦即，核酸5'端的一部分移除)，或內部片段(亦即，核酸5'端及3'端各自的一部分移除)。

【0241】在兩個聚核苷酸或多肽序列的上下文中，「序列一致性」或「一致性」係指在指定的比較窗內根據最大一致性進行排比時，兩個序列中之殘基相同。當結合蛋白質使用序列一致性百分比時，不一致的殘基位置通常差異在於保守胺基酸取代，其中胺基酸殘基被具有相似化學特性(例如電荷或疏水性)的其他胺基酸殘基取代且因此不改變分子功能特性。當序列的差異之處在於保守取代時，序列一致性百分比可向上調節以校正取代之保守性質。差異之處在於此類保守取代的序列被稱為具有「序列相似性」或「相似性」。進行此調節的方式已熟知。典型地，此涉及將保守取代作為部分錯配而非全部錯配來評分，藉此增加序列一致性百分比。因此，舉例而言，在一致胺基酸被賦予1分且非保守取代被賦予零分的情況下，保守取代的賦分在0與1之間。計算保守取代的評分，例如用程式PC/GENE (Intelligenetics, Mountain View, California)所執行。

【0242】「序列一致性百分比」包括藉由在比較窗內

比較兩個最佳排比的序列(完全匹配的殘基數目最大)而測定的值，其中與參考序列(其不包含添加或缺失)相比，聚核苷酸序列在比較窗中的部分可包含添加或缺失(亦即，空位)以便達成兩個序列的最佳排比。該百分比如下計算：測定兩個序列中存在一致核酸鹼基或胺基酸殘基之位置的數目以產生匹配位置數，將該匹配位置數除以比較窗中之總位置數且將結果乘以100以產生序列一致性百分比。除非另外說明(例如，較短序列包括連接之異源序列)，否則比較窗為所比較兩個序列中之較短序列的全長。

【0243】除非另有說明，序列一致性/相似性值包括使用GAP10版、利用以下參數獲得的值：使用空位權重50及長度權重3獲得的一致性%及相似性%，以及nwsgapdna.cmp評分矩陣；使用空位權重8及長度權重2獲得的一致性%及%相似性，以及BLOSUM62評分矩陣；或其任何等效程式。「等效程式」包括針對所討論之任何兩個序列產生具有一致核苷酸或胺基酸殘基匹配及序列一致性的一致百分比之排比(與GAP10版產生的對應排比相比)的任何序列比較程式。

【0244】術語「保守胺基酸取代」係指序列中通常存在的胺基酸被尺寸、電荷或極性相似的不同胺基酸取代。保守取代之實例包括用諸如異白胺酸、纈胺酸或白胺酸之非極性(疏水性)殘基取代另一個非極性殘基。同樣，保守取代之實例包括用一個極性(親水性)殘基取代另一個，諸

如在精胺酸與離胺酸之間、在麩醯胺酸與天冬醯胺之間或在甘胺酸與絲胺酸之間。此外，將鹼性殘基(例如賴氨酸、精氨酸或組氨酸)替換為另一個，或將一個酸性殘基(例如天冬氨酸或谷氨酸)替換為另一個酸性殘基為保守替換的另外的例子。非保守取代之實例包括用諸如異白胺酸、纈胺酸、白胺酸、丙胺酸或甲硫胺酸之非極性(疏水性)胺基酸殘基取代諸如半胱胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸或離胺酸之極性(親水性)殘基及/或用極性殘基取代非極性殘基。典型的胺基酸分類總結如下。

【0245】

表 1. 胺基酸分類.

丙胺酸	Ala	A	非極性	中性	1.8
精胺酸	Arg	R	極性	正電	-4.5
天冬醯胺	Asn	N	極性	中性	-3.5
天冬胺酸	Asp	D	極性	負電	-3.5
半胱胺酸	Cys	C	非極性	中性	2.5
麩胺酸	Glu	E	極性	負電	-3.5
麩醯胺酸	Gln	Q	極性	中性	-3.5
甘胺酸	Gly	G	非極性	中性	-0.4
組胺酸	His	H	極性	正電	-3.2
異白胺酸	Ile	I	非極性	中性	4.5
白胺酸	Leu	L	非極性	中性	3.8
賴胺酸	Lys	K	極性	正電	-3.9
甲硫胺酸	Met	M	非極性	中性	1.9
苯丙胺酸	Phe	F	非極性	中性	2.8
脯胺酸	Pro	P	非極性	中性	-1.6
絲胺酸	Ser	S	極性	中性	-0.8
蘇胺酸	Thr	T	極性	中性	-0.7
色胺酸	Trp	W	非極性	中性	-0.9
酪胺酸	Tyr	Y	極性	中性	-1.3
纈胺酸	Val	V	非極性	中性	4.2

【0246】「同源」序列(例如核酸序列)包括與已知參考序列一致或基本上相似的序列，使得其與已知參考序列例如至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致。同源序列可以包括例如直系同源序列及旁系同源序列。同源基因例如典型地經由物種形成事件(直系同源基因)或基因複製事件(旁系同源基因)由共同祖先DNA序列傳下來。「直系同源」基因包括藉由物種形成而自共同祖先基因進化的不同物種之基因。直系同源物在進化過程中典型地保持相同功能。「旁系同源」基因包括基因體內與複製相關的基因。旁系同源物可在進化過程中進化出新功能。

【0247】術語「活體外」包括人工環境及在人工環境內發生的製程或反應(例如試管或分離之細胞或細胞株)。術語「活體內」包括天然環境(例如細胞或生物體或身體)及在天然環境內發生的製程或反應。術語「離體」包括已自個體之體內移出的細胞及在此類細胞內發生的製程或反應。

【0248】如本文所用，術語「新生兒」在人類的上下文中涵蓋最大或不到1歲(52週)，較佳為最大或不到24週齡，更佳為最大或不到12週齡，更佳為最大或不到8週齡，且甚至更佳為最大或不到4週齡的人類個體。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大4週齡。在某些實施例

中，新生兒人類個體為最大8週齡。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後7天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後6天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後5天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後4天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1天內。上文所揭示之時間窗係針對人類個體且亦旨在涵蓋其他動物之對應的發育時間窗。如本文所用，「新生兒細胞」為新生兒個體的細胞，且新生兒細胞群為新生兒個體的細胞群。

【0249】如本文所用，對照樣品或對照個體中的「對照」為用於量測(例如疾病之徵象或症狀的診斷性量測)的比較物。在某些實施例中，對照可為同一個體在較早時間點(例如在治療干預之前)的個體樣本。在某些實施例中，對照可為正常個體(亦即，未患經治療之個體所患疾病的個體)的量測值，以提供正常對照，例如個體樣本中的FIX濃度或活性。在某些實施例中，正常對照可為群體對照，亦即，一般群體中之個體的平均值。在某些實施例中，對照可為患有相同疾病的未治療個體。在某些實施例中，對照可為經不同療法(例如照護標準)治療的個體。在某些實

施例中，對照可為來自患有所比較個體之疾病之個體之自然史研究的個體或個體群。在某些實施例中，對照根據某些因素(例如年齡、性別)與所測試之個體匹配。在某些實施例中，對照可為特定實驗室(例如臨床實驗室)的對照位準。適當對照的選擇係在本領域熟習此項技術者的能力範圍內。

【0250】「包含」或「包括」一或多種所述成分之組成物或方法可包括未具體敍述之其他成分。舉例而言，「包含」或「包括」蛋白質之組成物可含有單獨或與其他成分組合之該蛋白質。過渡片語「基本上由……組成」意謂請求項之範圍解釋為涵蓋請求項中所述的指定成分及對所主張發明的基本及新穎特徵無實質影響的彼等成分。因此，術語「基本上由……組成」當用於本發明之請求項時，不希望解釋為等效於「包含」。

【0251】「視情況(Optional)」或「視情況地(optionally)」意謂隨後描述之事件或情境可能發生或可能不發生，且該描述包括事件或情境發生之情形及事件或情境不發生之情形。

【0252】對值範圍的指定包括該範圍內或界定該範圍之所有整數，及由該範圍內之整數界定的所有子範圍。舉例而言，5至10個核苷酸理解為5、6、7、8、9或10個核苷酸，而5%至10%理解為含有5%及所有可能的值直至10%。

【0253】20個核苷酸序列中的至少17個核苷酸應理解為包括所提供序列之17、18、19或20個核苷酸，藉此提供

上限，即使該上限未特定提供，正如所清楚理解的那樣。類似地，至多3個核苷酸應理解為涵蓋0、1、2或3個核苷酸，從而提供下限，即使該下限未特定提供。當「至少」、「至多」或其他類似語言修飾數字時，其可理解為修飾數列中的各數字。

【0254】如本文所用，「不超過」或「小於」應理解為與片語相鄰的值，及根據上下文邏輯所得出的邏輯較低值或整數，直至零。舉例而言，「不超過2個核苷酸鹼基對」之雙螺旋區具有2、1或0個核苷酸鹼基對。當「不超過」或「小於」存在於一系列數字或範圍之前時，應理解，該數列或範圍中之各數字經修飾。

【0255】如本文所用，應瞭解，當用100%表示一種值的最大量(例如100%抑制或100%囊封)時，該值受到偵測方法的限制。舉例而言，100%抑制理解為抑制至低於分析偵測位準的位準，且100%囊封理解為在囊泡外偵測不到旨在用於囊封的材料。

【0256】除非上下文另外顯而易見，否則術語「約」涵蓋所述值之±5%值。在某些實施例中，術語「約」應理解為涵蓋本領域內容許的偏差或誤差，例如相對於平均值的2個標準差，或用於量測之方法的靈敏度或本領域所容許之值之百分比，例如隨著年齡增長。當「約」存在於數列中之第一個值之前時，其可理解為修飾該數列中之各值。

【0257】術語「及/或」係指且涵蓋一或多個相關列

舉項的任何及所有可能組合，以及當以替代方式(「或」)解釋時的組合缺乏。

【0258】術語「或」係指特定清單中之任一個成員且亦包括該清單之成員的任何組合。

【0259】除非上下文另外明確規定，否則單數形式的冠詞「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個提及物。舉例而言，術語「蛋白質」或「至少一種蛋白質」可包括複數種蛋白質，包括其混合物。

【0260】統計顯著性意謂$p \leq 0.05$。

【0261】在本申請案中之序列與指定登錄號或登錄號之位置之間存在衝突的情況下，以本申請案中的序列為準。

相關申請案之交叉參考

【0262】本申請案主張2021年10月27日提申之美國申請案第63/272,324號、2022年2月2日提申之美國申請案第63/306,037號及2022年7月29日提申之美國申請案第63/369,864號的益處，該等美國申請案各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

對序列表的參考

經由EFS網以正文檔案形式提交

【0263】檔案057766-586369.xml中編寫的序列表為516個千位元組，於2022年10月26日創建且以引用的方式

併入本文中。

I.概述

【0264】本文提供允許將因子IX(FIX)編碼序列插入標靶基因體基因座(諸如內源白蛋白(*ALB*)基因座)中及/或允許FIX編碼序列表現的核酸構築體及組成物。核酸構築體及組成物可用於將*因子9* (*F9*)核酸引入細胞的方法、將*F9*核酸整合於標靶基因體基因座的方法、在細胞中表現FIX的方法及治療個體之B型血友病或FIX缺乏症的方法。在一些情況下，細胞或個體可為如本文所定義的新生兒細胞或新生兒個體。在其他情況下，細胞不為新生兒細胞，且個體不為新生兒個體。亦提供核酸酶藥劑(例如靶向內源*ALB*基因座)或編碼核酸酶藥劑的核酸以促進核酸構築體整合於標靶基因體基因座(諸如內源*ALB*基因座)。

【0265】更特定而言，本文在一些實施例中描述一種基於CRISPR/Cas9基因編輯技術且視情況包含於脂質奈米顆粒(LNP)遞送系統中的治療產物，該治療產物與視情況包含於重組腺相關病毒血清型8 (rAAV8)中之*F9*DNA基因插入模板(例如單向或雙向*F9*DNA基因插入模板)結合。CRISPR/Cas9組件已設計成靶向且切割標靶基因座(例如安全港基因座，諸如肝細胞中的*ALB*基因座)的雙股DNA，從而允許*F9*DNA模板插入基因體中的標靶基因體基因座處。轉殖基因插入得到功能*F9*基因，該基因編碼B型血友病患者中的缺失或缺乏基因體*F9*。

【0266】在一些情況下，與原生FIX編碼序列相比，本文所揭示之構築體中的FIX編碼序列針對表現進行了最佳化。在其他情況下，本文所揭示之構築體中的FIX編碼序列可包含原生FIX編碼序列。舉例而言，本文所揭示之構築體中的FIX編碼序列可包括一或多種修飾，諸如密碼子優化(例如相對於人類密碼子)、CpG二核苷酸耗乏、隱性剪接位點突變或其任何組合。在一個特定實例中，與原生FIX編碼序列相比，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一個特定實例中，與原生FIX編碼序列相比，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個(例如引入一個CpG以使隱性剪接位點突變)之外其餘皆被移除且一或多個或所有鑑別出的隱性剪接位點已突變或移除。在另一個特定實例中，與原生FIX編碼序列相比，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在另一個特定實例中，與原生FIX編碼序列相比，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列的所有CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG完全耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。

【0267】特定而言，本文提供包含兩種不同FIX編碼序列(亦即，第一FIX編碼序列及第二FIX編碼序列之反向

互補序列)的雙向構築體。在此類雙向構築體之一個實例中，與原生FIX編碼序列相比，一個FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)(例如，與原生FIX編碼序列相比，其中所有的CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG完全耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)，且與原生FIX編碼序列相比，另一FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個隱性剪接位點已突變或移除(例如，與原生FIX編碼序列相比，其中所有CpG二核苷酸除一個(例如引入一個CpG以使隱性剪接位點突變)之外其餘被移除且一或多個或所有鑑別出的隱性剪接位點已突變或移除)。

【0268】經密碼子優化且CpG完全耗乏的FIX編碼序列之一個特定實例闡述於SEQ ID NO: 166中。經密碼子優化且CpG完全耗乏之FIX編碼序列的另一個特定實例闡述於SEQ ID NO: 165中。所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除且經修飾以使一或多個隱性剪接位點突變之最佳化原生FIX編碼序列的一個特定實例闡述於SEQ ID NO: 159中。包含兩種不同FIX編碼序列(亦即，第一FIX編碼序列及第二FIX編碼序列之反向互補序列)之雙向構築體的一個特定實例包括SEQ ID NO: 166及159中所示之FIX編碼序列。包含兩種不同FIX編碼序列(亦即，第一FIX編碼序列及第二FIX編碼序列之反向互補序列)之雙向構築體的另一

個特定實例包括SEQ ID NO: 165及159中所示之FIX編碼序列。

【0269】本文亦提供包含單一FIX編碼序列的單向構築體。在此類單向構築體之一個實例中，與原生FIX編碼序列相比，FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)(例如與原生FIX編碼序列相比，其中所有的CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG完全耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以在人類或哺乳動物中表現))。在此類單向構築體之另一實例中，與原生FIX編碼序列相比，FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個隱性剪接位點已突變或移除(例如，與原生FIX編碼序列相比，其中所有CpG二核苷酸除一個(例如引入一個CpG以使隱性剪接位點突變)之外其餘皆被移除且一或多個或所有鑑別出的隱性剪接位點已突變或移除)。

【0270】經密碼子優化且CpG完全耗乏的FIX編碼序列之一個特定實例闡述於SEQ ID NO: 166中。經密碼子優化且CpG完全耗乏之FIX編碼序列的另一個特定實例闡述於SEQ ID NO: 165中。所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除且經修飾以使一或多個隱性剪接位點突變之最佳化原生FIX編碼序列的一個特定實例闡述於SEQ ID NO: 159中。單向構築體之一個特定實例包含SEQ ID NO: 166中所示之FIX編碼序列。單向構築體之另一個特定實例包

含SEQ ID NO: 165中所示之FIX編碼序列。單向構築體之另一個特定實例包含SEQ ID NO: 159中所示之FIX編碼序列。

【0271】與上一代FIX編碼序列及上一代雙向*F9*插入卡匣相比，本文所揭示之構築體在維持FIX表現(位準、活性、低變異性、可製造性)的同時，亦移除可能影響模板在人類患者中之效能的潛在負面特徵，從而將野生型小鼠及非人類靈長類動物中所觀測的非預期隱性剪接事件減至最少且使CpG耗乏，原因在於AAV病毒載體中的CpG位點含有未甲基化C殘基，該等未甲基化C殘基可為強TLR9促效劑。

【0272】本文所述的基因插入平台亦具有優於現有游離型FIX平台的優勢。舉例而言，由於所用的*F9*插入模板無啟動子，因此不存在與含有啟動子之構築體之整合有關的問題。由於所用AAV卡匣中不存在啟動子/調控元件，因此該等AAV卡匣在隨機插入時不大可能影響相鄰基因座的表現。同樣，由於所用卡匣的5'端不存在同框ATG/甲硫胺酸，因此單獨的模板不產生蛋白質。另外，經由脫靶插入產生蛋白質的可能性極低，因為產生蛋白質必需內含子插入，從而在正確閱讀框架中剪接。優於現有*F9*游離基因體平台的另一個優勢在於，在活體內利用自高活性基因體基因座轉錄來達成穩定的蛋白質表現，因此，無需利用FIX的高度活化變異體達成治療活性。相比之下，處於臨床試驗中的游離型FIX平台編碼FIX的高度活化突變變異體

以便達成治療活性位準。然而，本文所揭示之方法中的組成物引起高位準的表現，即使野生型成熟FIX在不存在任何人工高度活化突變的情況下編碼時亦引起高位準的表現。此外，由於在使用非複製游離型載體的情況下，轉殖基因的長期保持可能存在問題，使得必需投與更多病毒以便達成連續的治療反應，因此本文所揭示之組成物及方法中的編碼序列整合優於非整合游離型載體。然而，此等後續暴露可使得病毒被快速中和且因此使得轉殖基因表現減少。對於本文所揭示之組成物及方法而言，此並非問題—由於該等組成物及方法達成整合於基因體中及永久表現，因此無需再給藥。

II.表現因子IX用的組成物

【0273】本文提供允許將因子IX (FIX)編碼序列插入標靶基因體基因座(諸如內源白蛋白(*ALB*)基因座)中及/或允許FIX編碼序列表現的核酸構築體及組成物。該等核酸構築體及組成物可用於整合至標靶基因體基因座中及/或表現於細胞中的方法或治療B型血友病或FIX缺乏症的方法。亦提供核酸酶藥劑(例如靶向內源*ALB*基因座)或編碼核酸酶藥劑的核酸以促進核酸構築體整合於標靶基因體基因座(諸如內源*ALB*基因座)。

A.*因子9*核酸構築體

【0274】本文所述之組成物及方法包括使用核酸構築

體，該核酸構築體包含FIX蛋白編碼序列(*因子9*(*F9*)核酸)或FIX蛋白編碼序列之反向互補序列(例如異源FIX蛋白編碼序列(異源*F9*核酸)或異源FIX蛋白編碼序列之反向互補序列)。舉例而言，核酸構築體可包含FIX蛋白編碼序列(*F9*核酸)，諸如異源FIX蛋白編碼序列(例如異源*F9*核酸)。如本文中別處所揭示，此類核酸構築體可在標靶基因體基因座被核酸酶藥劑或CRISPR/Cas系統裂解之後，插入標靶基因體基因座中，或可在不插入標靶基因體基因座(例如游離基因體)的情況下用於FIX表現。舉例而言，如本文中別處所揭示，此類核酸構築體可插入藉由核酸酶藥劑或CRISPR/Cas系統產生的裂解位點中，或可在不插入裂解位點(例如游離基因體)的情況下用於FIX表現。術語裂解位點包括被核酸酶藥劑(例如與嚮導RNA複合的Cas9蛋白)產生切口或雙股斷裂的DNA序列。「異源」FIX蛋白編碼序列可指已作為外源來源引入宿主細胞基因體內之位點(例如基因體基因座，諸如安全港基因座，包括*ALB*內含子1)的編碼序列。亦即，異源蛋白編碼序列相對於其插入位點而言為異源的，且由此類異源編碼序列表現的多肽稱為異源多肽。異源編碼序列可為天然存在的或工程改造的，且可為野生型或變異體。異源編碼序列可以包括不同於編碼異源多肽之序列的核苷酸序列(例如內部核醣體進入位點)。異源編碼序列可為宿主基因體中天然存在的編碼序列，其為野生型或變異體(例如突變體)。舉例而言，儘管宿主細胞含有所關注之編碼序列(作為野生型或作為變異

體)，但相同編碼序列或其變異體可作為外源來源引入(例如用於在高度表現的基因座表現)。異源編碼序列亦可為天然不存在於宿主基因體中或表現天然不存在於宿主基因體中之異源多肽的編碼序列。異源編碼序列可包括外源核酸序列(例如核酸序列不是接受者細胞內源的)，或相對於其插入位點及/或相對於其接受者細胞而言，可為異源的。

【0275】本文所揭示之*F9*核酸構築體的長度可變化。構築體可為例如約1 kb至約5 kb，諸如約1 kb至約4.5 kb或約1 kb至約4 kb。例示性核酸構築體的長度在約1 kb至約5 kb之間或在約1 kb至約4 kb之間。或者，核酸構築體的長度可在約1 kb至約1.5 kb、約1.5 kb至約2 kb、約2 kb至約2.5 kb、約2.5 kb至約3 kb、約3 kb至約3.5 kb、約3.5 kb至約4 kb、約4 kb至約4.5 kb或約4.5 kb至約5 kb之間。或者，核酸構築體的長度可為例如不超過5 kb、不超過4.5 kb、不超過4 kb、不超過3.5 kb、不超過3 kb或不超過2.5 kb。

【0276】構築體可包含去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)，可為單股、雙股或部分單股及部分雙股，且可以線性或環形(例如小環)形式引入宿主細胞中。參見例如US 2010/0047805、US 2011/0281361及US 2011/0207221，其各自以全文引用的方式併入本文以用於所有目的。若以線性形式引入，則構築體的末端可藉由已知方法保護(例如防止核酸外切降解)。舉例而言，可將一或多個雙去氧

核苷酸殘基添加至線性分子之3'端，且/或可將自互補寡核苷酸與一個或兩個末端接合。參見例如Chang等人(1987)《美國國家科學院院刊(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*)》84:4959-4963及Nehls等人(1996)《科學(*Science*)》272:886-889，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。用於保護外源聚核苷酸以防降解的其他方法包括但不限於添加末端胺基及使用經修飾之核苷酸間鍵，諸如硫代磷酸酯、胺基磷酸酯及O-甲基核糖或去氧核糖殘基。構築體可作為載體分子之一部分引入細胞中，該載體分子具有其他序列，諸如複製起點、啟動子及編碼抗生素抗性的基因。構築體可缺病毒元件。此外，構築體可作為裸核酸引入，可作為與藥劑(諸如脂質體或泊洛沙姆)複合的核酸引入，或可藉由病毒(例如腺病毒、腺相關病毒(AAV)、疱疹病毒、逆轉錄病毒或慢病毒)遞送。

【0277】本文所揭示之構築體可在任一個或兩個末端經修飾，以包括所需的一或多個適合結構特徵及/或賦予一或多種功能益處。舉例而言，結構修飾可視用於將本文所揭示之構築體遞送至宿主細胞之方法(例如使用病毒載體遞送或封裝於脂質奈米顆粒中遞送)而變化。此類修飾包括例如末端結構，諸如反向末端重複序列(ITR)、髮夾、環及其他結構，諸如螺環。舉例而言，本文所揭示之構築體可包含一個、兩個或三個ITR或可包含不超過兩個ITR。結構修飾的各種方法已知。

【0278】一些構築體可在插入位點插入，以使得其表

現由內源啟動子驅動(例如內源*ALB*啟動子，當構築體整合於宿主細胞的*ALB*基因座中時)。此類構築體可不包含驅動FIX表現的啟動子。舉例而言，FIX表現可由宿主細胞的啟動子驅動(例如內源*ALB*啟動子，當轉殖基因整合於宿主細胞的*ALB*基因座中時)。在此類情況下，構築體可缺乏驅動其表現的控制元件(例如啟動子及/或增強子)(例如無啟動子構築體)。然而，在其他情況下，構築體可包含驅動或在整合後驅動游離基因體中之FIX表現的啟動子及/或增強子，例如組成型啟動子或誘導型或組織特異性(例如肝臟特異性或血小板特異性)啟動子。非限制性例示性組成型啟動子包括細胞巨大病毒即刻早期啟動子(CMV)、猿猴病毒(SV40)啟動子、腺病毒主要晚期啟動子(MLP)、勞斯肉瘤病毒(RSV)啟動子、小鼠乳腺腫瘤病毒(MMTV)啟動子、磷酸甘油酯激酶(PGK)啟動子、延伸因子-α(EF1a)啟動子、泛素啟動子、肌動蛋白啟動子、微管蛋白啟動子、免疫球蛋白啟動子、其功能性片段或前述中之任一者之組合。舉例而言，啟動子可為CMV啟動子或截斷的CMV啟動子。在另一實例中，啟動子可為EF1a啟動子。非限制性例示性誘導型啟動子包括可藉由熱衝擊、光、化學物質、肽、金屬、類固醇、抗生素或醇誘導的啟動子。誘導型啟動子可為基礎(非誘導)表現位準較低的啟動子，諸如Tet-On®啟動子(Clontech)。儘管並非表現所必需的，但構築體可包含轉錄或轉譯調控序列，諸如啟動子、增強子、隔離子、內部核糖體進入位點、編碼肽的其他序列，及/或聚

腺苷酸化信號。構築體可包含處於編碼信號肽之信號序列下游且與其可操作地連接的編碼異源FIX蛋白之序列。在一些實例中，核酸構築體在編碼FIX蛋白之核酸的同源非依賴性插入中起作用。此類核酸構築體可在例如非分裂細胞中起作用(例如其中非同源末端接合(NHEJ)、非同源重組(HR)為藉以修復雙股DNA中斷之主要機制的細胞)。此類構築體可為例如同源非依賴性供體構築體。此類核酸構築體可在例如分裂細胞(例如主動分裂細胞)中起作用。

【0279】本文所揭示之構築體可經修飾以包括或排除為任何特定用途所必需的且/或賦予一或多種所需功能的任何適合結構特徵。舉例而言，本文所揭示之一些構築體不包含同源臂。本文所揭示之一些構築體能夠藉由非同源末端接合而插入標靶DNA序列中的供核酸酶藥劑用之切割位點(例如能夠插入安全港基因，諸如*ALB*基因座)。一些此類構築體不包含同源臂。舉例而言，在利用如本文所揭示的核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)進行裂解之後，可將此類構築體插入鈍端雙股斷裂中。在一特定實施例中，構築體可經由AAV來遞送且能夠藉由非同源末端接合進行插入(例如構築體可為不包含同源臂之構築體)。

【0280】在一特定實例中，構築體可經由同源非依賴性靶向整合進行插入。舉例而言，構築體中的異源*F9*核酸可在每一側側接供核酸酶藥劑用的靶點(例如該靶點與靶向插入之標靶DNA序列(例如安全港基因)中的靶點相同，且使用相同核酸酶藥劑使靶向插入的標靶DNA序列裂

解)。核酸酶藥劑接著可使與異源*F9*核酸側接的靶點裂解。在一特定實例中，藉由AAV介導之遞送來遞送構築體，且與異源*F9*核酸側接之靶點的裂解可移除AAV的反向末端重複序列(ITR)。在一些情況下，若將異源*F9*核酸以正確取向插入切割位點或標靶DNA序列中，則靶向插入的標靶DNA序列(例如安全港基因座中的標靶DNA序列，諸如包括側接原間隔子相鄰模體的gRNA靶序列)不再存在，但若將異源*F9*核酸以相反取向插入切割位點或標靶DNA序列中，則重新形成標靶DNA序列。此可有助於確保異源*F9*核酸以正確取向插入以達成表現。

【0281】本文所揭示之構築體可包含聚腺苷酸化尾序列(例如FIX編碼序列的下游或3'端)。適合聚腺苷酸化尾序列的設計方法已熟知。聚腺苷酸化尾序列可例如作為FIX編碼序列下游的「聚腺苷酸」鏈段編碼。聚腺苷酸尾可包含例如至少20、30、40、50、60、70、80、90或100個腺嘌呤，且視情況至多300個腺嘌呤。在一特定實例中，聚腺苷酸尾包含95、96、97、98、99或100個腺嘌呤核苷酸。適合聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列的設計方法已熟知。舉例而言，儘管已鑑別出諸如UAUAAA或AU/GUAAA之變異體，但哺乳動物系統中通常使用聚腺苷酸化信號序列AAUAAA。參見例如Proudfoot (2011)《基因及發育(*Genes & Dev.*)》25(17):1770-82，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。術語聚腺苷酸化信號序列係指引導轉錄終止及聚腺苷酸尾添加至mRNA轉

錄本中的任何序列。在真核生物中，轉錄終止子被蛋白因子識別，且終止之後發生聚腺苷酸化，一種在聚(腺苷酸)聚合酶存在下添加聚(腺苷酸)尾至mRNA轉錄本中的過程。哺乳動物聚(腺苷酸)信號典型地由約45核苷酸長的核心序列組成，該核心序列可側接用於增強裂解及聚腺苷酸化效率的各種輔助序列。核心序列係由以下組成：mRNA中的高度保守上游元件(AATAAA或AAUAAA)(稱為聚腺苷酸識別模體或聚腺苷酸識別序列)，其被裂解及聚腺苷酸化特異性因子(CPSF)識別；以及未充分定義的下游區域(富含U或G和U)，其被裂解刺激因子(CstF)結合。可使用的轉錄終止子實例包括例如人類生長激素(HGH)聚腺苷酸化信號、猿猴病毒40 (SV40)晚期聚腺苷酸化信號、兔β-血球蛋白聚腺苷酸化信號、牛生長激素(BGH)聚腺苷酸化信號、磷酸甘油酯激酶(PGK)聚腺苷酸化信號、AOX1轉錄終止序列、CYC1轉錄終止序列，或已知適於調控真核細胞中之基因表現的任何轉錄終止序列。在一個實例中，聚腺苷酸化信號為猿猴病毒40 (SV40)晚期聚腺苷酸化信號。舉例而言，聚腺苷酸化信號可包含、主要由或由SEQ ID NO: 199組成。在另一實例中，聚腺苷酸化信號為牛生長激素(BGH)聚腺苷酸化信號或CpG耗乏的BGH聚腺苷酸化信號。舉例而言，聚腺苷酸化信號可包含、主要由或由SEQ ID NO: 200組成。

【0282】本文所揭示之構築體亦可包含剪接受體位點(例如可操作地連接至FIX編碼序列，諸如FIX編碼序列的

上游或5')。剪接受體位點可例如包含NAG或由NAG組成。在一特定實例中，剪接受體為*ALB*剪接受體(例如用於將*ALB*的外顯子1與外顯子2剪接在一起的*ALB*剪接受體(亦即，*ALB*外顯子2剪接受體))。舉例而言，此類剪接受體可來源於人類*ALB*基因。在另一實例中，剪接受體可來源於小鼠*Alb*基因(例如用於將小鼠*Alb*之外顯子1與外顯子2剪接在一起的*ALB*剪接受體(亦即，小鼠*Alb*外顯子2剪接受體))。在另一實例中，剪接受體為*F9*剪接受體(例如用於將*F9*之外顯子1與外顯子2剪接在一起的*F9*剪接受體)。舉例而言，此類剪接受體可來源於人類*F9*基因。或者，此類剪接受體可來源於小鼠*F9*基因。適用於真核生物的其他適合剪接受體(包括人工剪接受體)已熟知。參見例如Shapiro等人(1987)《核酸研究(*Nucleic Acids Res.*)》15:7155-7174及Burset等人(2001)《核酸研究》29:255-259，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。在一特定實例中，剪接受體為小鼠*Alb*外顯子2剪接受體。在一特定實例中，剪接受體可包含、主要由或由SEQ ID NO: 201組成。

【0283】在一些實例中，本文所揭示之核酸構築體可為下文更詳細描述的雙向構築體。在一些實例中，本文所揭示之核酸構築體可為下文更詳細描述的單向構築體。同樣，在一些實例中，本文所揭示之核酸構築體可存在於如本文中別處更詳細描述的載體(例如病毒載體，諸如AAV或rAAV8)及/或脂質奈米顆粒中。

*(1)*因子9 *(F9)*

【0284】凝血因子IX (FIX；亦稱為克氏因子(Christmas factor)或血漿凝血活酶組分或PTC)係由*因子9*(*F9*)編碼且為肝臟中合成之415個胺基酸的絲胺酸蛋白酶。其為維生素K依賴性血漿蛋白，其藉由在Ca^{2+}離子、磷脂及因子VIIIa存在下將因子X轉化為其活性形式來參與血液凝結的內在路徑。FIX的血漿濃度為因子VIII的約50倍，且FIX的半衰期約為24小時。

【0285】利用本文揭示之組成物及方法表現的FIX可為任何野生型或變異型FIX。在一個實例中，FIX為人類FIX蛋白。人類FIX被賦予UniProt參考編號P00740。人類因子IX的例示性胺基酸序列被賦予NCBI登錄號NP_000124.1且闡述於SEQ ID NO: 1中。例示性人類*F9*mRNA (cDNA)序列被賦予NCBI登錄號NM_000133.4且闡述於SEQ ID NO: 2中。例示性人類*F9*編碼序列被賦予CCDSIDCCDS14666.1且闡述於SEQ ID NO: 3中。

【0286】在一些實例中，FIX (例如人類FIX)為野生型FIX (例如野生型人類FIX)序列或其片段。舉例而言，FIX可為包含成熟FIX胺基酸序列(亦即，信號肽及原肽移除之後的FIX序列)的片段，或包含成熟FIX胺基酸序列及一部分原肽的片段。在一個特定實例中，FIX可包含SEQ ID NO: 195或可與SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少99.5%一致。

【0287】在一些實例中，FIX (例如人類FIX)不為FIX的高度活化或高功能變異體(亦即，FIX不具有增強變異型FIX(相對於野生型)活性的一或多個突變)。在其他實例中，FIX (例如人類FIX)不為FIX的FVIII非依賴性變異體(亦即，FIX不具有允許變異型FIX在缺乏其輔因子(因子VIII)的情況下活化凝血的一或多個突變)。在其他實例中，FIX (例如人類FIX)不為FIX的高度活化或高功能變異體且不為FIX的FVIII非依賴性變異體。

【0288】在其他實例中，FIX (例如人類FIX)為變異型FIX (例如人類變異型FIX)或其片段。舉例而言，變異型FIX或其片段可包含一或多個突變。在一個實例中，變異型FIX或其片段相對於野生型可具有增強變異型FIX(高度活化或高功能)活性的一或多個突變，諸如位置R338的胺基酸取代(例如R338A或R338L)及/或位置S377的胺基酸取代(例如S377W)。參見例如US 2019/0017039及US 2020/0172892，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。本文所提及的編號為標準FIX編號，其中位置1為SEQ ID NO: 1中之胺基酸47的酪胺酸(亦即，在SEQ ID NO: 1中，成熟FIX蛋白中的第一個胺基酸位於信號肽及原肽之後)。變異型FIX之其他實例包含殘基338處之胺基酸，其選自丙胺酸、白胺酸、纈胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、甲硫胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。其他FIX變異體包含殘基338處之胺基酸，其選自白胺酸、半胱胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、組胺酸、離胺酸、天冬醯胺、麩醯胺

酸或酪胺酸。在另一實例中，變異型FIX或其片段可具有允許變異型FIX在缺乏其輔因子(因子VIII)的情況下活化凝血的一或多個突變，諸如以下位置處的胺基酸取代：L6、V181、E185、Y259、A261、K265、Y345、I383、E388或其組合(例如L6F、V181I、E185D、E185S、Y259F、A261K、K265A、K265T、Y345F、I383V、E188G或其組合)。參見例如US10,125,357、US10,000,748、US10,604,749、US2008/0214462、US8,022,187及US8,513,386，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。在另一實例中，變異型FIX或其片段可具有允許變異型FIX在缺乏其輔因子(因子VIII)的情況下活化凝血的一或多個突變，諸如位置V181、K265、I383或其組合處的胺基酸取代，或位置L6、V181、K265、I383、E185或其組合處的胺基酸取代(例如L6F突變、V181I突變、K265A或K265T突變、I383V突變、E185D突變或其組合，諸如L6F/V181I/K265A/I383V、L6F/V181I/K265T/I383V、V181I/K265A/I383V/E185D、V181I/K265T/I383V/E185D、V181I/K265A/I383V/E185S，或V181I/K265T/I383V/E185S，或V181I突變、K265A或K265T突變、I383V突變或其組合，諸如V181I/K265A/I383V或V181I/K265T/I383V)。在另一實例中，變異型FIX或其片段相對於野生型可具有增強變異型FIX活性的一或多個突變及允許變異型FIX在缺乏其輔因子(因子VIII)的情況下活化凝血的一或多個突變。

【0289】本文所揭示之構築體中的FIX編碼序列可包

括不含任何修飾的野生型FIX編碼序列。本文所揭示之構築體中的FIX編碼序列可包括一或多個修飾，諸如密碼子優化(例如相對於人類密碼子)、CpG二核苷酸耗乏、隱性剪接位點突變、一或多個糖基化位點的添加，或其任何組合。構築體中的CpG二核苷酸會限制構築體的治療效用。首先，未甲基化CpG二核苷酸可與宿主鐸樣(toll-like)受體-9 (TLR-9)相互作用以刺激固有的促炎免疫反應。其次，CpG二核苷酸發生甲基化後，其可引起甲基-CpG結合蛋白所協調的轉殖基因表現被抑制。隱性剪接位點為前信使RNA中的序列，其通常不用作剪接位點，但可藉由例如使典型剪接位點不活化或在之前不存在之處形成剪接位點的突變活化。準確剪接位點的選擇對於成功的基因表現至關重要，且隱性剪接位點的移除可有利於使用正常或預定的剪接位點。

【0290】在一個實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的所有鑑別出之隱性剪接位點已突變或移除。在另一實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)。在另一實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除。在另一實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸皆被移除(亦即，CpG完全耗乏)。在另一實例中，本文所揭示

之構築體中的FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在一特定實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一特定實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個(例如引入一個CpG使隱性剪接位點突變)之外其餘皆被移除，且該FIX編碼序列中的一或多個或所有鑑別出的隱性剪接位點已突變或移除。在另一特定實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在另一個特定實例中，本文所揭示之構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸皆被移除(亦即，CpG完全耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。

【0291】提供經密碼子優化的各種FIX編碼序列。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化(例如CpG耗乏(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化)。在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO:

162-171中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列組成。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0292】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列

編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0293】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 166或165中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166或165中所示之序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 166或165中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至

少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0294】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至

少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 166中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例

如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0295】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少

95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致

且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 165中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0296】亦提供各種最佳化原生FIX編碼序列。在一

個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編

碼與(或所含序列與)SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0297】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序

列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪

接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0298】當本文揭示特定*F9*核酸構築體序列時，其意欲涵蓋所揭示的序列或該序列之反向互補序列。舉例而言，若本文揭示的*F9*核酸構築體由假設序列5'-CTGGACCGA-3'組成，則其亦意欲涵蓋該序列之反向互補序列(5'-TCGGTCCAG-3')。同樣，當本文中以特定的5'至

3'次序揭示雙向構築體元件時，其亦意欲涵蓋彼等元件之次序的反向互補序列。同樣，當本文中以特定的5'至3'次序揭示單向構築體元件時，其亦意欲涵蓋彼等元件之次序的反向互補序列。其原因之一為，在本文揭示的許多實施例中，*F9*核酸構築體為單股重組AAV載體的一部分。單股AAV基因體作為有義股(正股基因體)或反義股(負股基因體)封裝，且+極性與-極性的單股AAV基因體以同等頻率封裝於成熟rAAV病毒粒子中。參見例如LING等人(2015)《分子遺傳學醫學雜誌(*J. Mol. Genet. Med.*)》9(3):175, Zhou等人(2008)《分子療法(*Mol. Ther.*)》16(3):494-499, 及Samulski等人(1987)《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》61:3096-3101，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

(2)雙向構築體

【0299】本文揭示的*F9*核酸構築體可為雙向構築體。此類雙向構築體可允許增強所編碼FIX的插入及表現。當與如本文所述的核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統、鋅指核酸酶(ZFN)系統、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)系統組合使用時，核酸構築體的雙向性允許構築體在任一方向上插入(亦即，不限於在一個方向上插入)標靶基因體基因座內，從而允許FIX以任一取向插入時表現，藉此增強表現效率，如本文中舉例說明。舉例而言，當與如本文所述的核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統、鋅指核酸酶

(ZFN)系統、轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)系統)組合使用時，核酸構築體的雙向性允許構築體在任一方向上插入(亦即，不限於在一個方向上插入)裂解位點或標靶插入位點內，從而允許FIX以任一取向插入時表現，藉此增強插入及表現效率，如本文中舉例說明。

【0300】如本文所揭示的雙向構築體可包含至少兩個核酸區段，其中第一區段包含第一FIX編碼序列，且第二區段包含第二FIX編碼序列之反向互補序列，或反之亦然。然而，本文揭示的其他雙向構築體可包含至少兩個核酸區段，其中第一區段包含FIX編碼序列，且第二區段包含另一蛋白質之編碼序列的反向互補序列，或反之亦然。反向互補序列係指作為參考序列之互補序列的序列，其中互補序列以反向取向書寫。舉例而言，假設序列5'-CTGGACCGA-3'的完全互補序列為3'-GACCTGGCT-5'，且該完全反向互補序列書寫為5'-TCGGTCCAG-3'。反向互補序列不一定為完全互補序列，且仍可編碼與參考序列相同之多肽或類似之多肽。由於密碼子使用冗餘，因此反向互補序列可不同於編碼相同多肽之參考序列。編碼序列視情況可包含一或多種其他序列，諸如編碼胺基端或羧基端胺基酸序列的序列，諸如與FIX或其他蛋白質連接的信號序列、標記序列(例如HiBit)或異源功能序列(例如核定位序列(NLS)或自裂解肽)。

【0301】當本文揭示特定雙向構築體序列時，其意欲涵蓋所揭示的序列或該序列之反向互補序列。舉例而言，

若本文揭示的雙向構築體由假設序列5'-CTGGACCGA-3'組成，則其亦意欲涵蓋該序列之反向互補序列(5'-TCGGTCCAG-3')。同樣，當本文中以特定的5'至3'次序揭示雙向構築體元件時，其亦意欲涵蓋彼等元件之次序的反向互補序列。舉例而言，若本文揭示的雙向構築體自5'至3'包含第一剪接受體、第一編碼序列、第一終止子、第二終止子之反向互補序列、第二編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，則其亦意欲涵蓋自5'至3'包含第二剪接受體、第二編碼序列、第二終止子、第一終止子之反向互補序列、第一編碼序列之反向互補序列及第一剪接受體之反向互補序列的構築體。其原因之一為，在本文揭示的許多實施例中，雙向構築體為單股重組AAV載體的一部分。單股AAV基因體作為有義股(正股基因體)或反義股(負股基因體)封裝，且+極性與-極性的單股AAV基因體以同等頻率封裝於成熟rAAV病毒粒子中。參見例如LING等人(2015)《分子遺傳學醫學雜誌(*J. Mol. Genet. Med.*)》9(3):175, Zhou等人(2008)《分子療法(*Mol. Ther.*)》16(3):494-499, 及Samulski等人(1987)《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》61:3096-3101，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

【0302】當至少兩個片段均編碼FIX時，至少兩個片段可編碼相同的FIX蛋白或不同的FIX蛋白。不同的FIX蛋白可為至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少約99.5%一致。舉例

而言，第一區段可編碼野生型FIX蛋白或其片段，且第二區段可編碼變異型FIX蛋白或其片段，或反之亦然。或者，第一區段可編碼第一變異型FIX蛋白，且第二區段可以編碼不同於第一變異型FIX蛋白的第二變異型FIX蛋白。兩個區段較佳編碼相同的FIX蛋白(亦即，100%一致)。

【0303】即使當該兩個片段編碼相同的FIX蛋白時，第一個片段中的FIX編碼序列亦可不同於第二個片段中的FIX編碼序列。在一些雙向構築體中，第一編碼序列中的密碼子使用與第二編碼序列中的密碼子使用相同。在其他雙向構築體中，第二編碼序列採用與第一編碼序列之密碼子使用不同的密碼子使用，以減少髮夾形成。可以對編碼序列之一或兩者進行密碼子優化以在宿主細胞中表現。在一些雙向構築體中，僅一個編碼序列為密碼子優化的。在一些雙向構築體中，第一個編碼序列為密碼子優化的。在一些雙向構築體中，第二個編碼序列為密碼子優化的。在一些雙向構築體中，兩個編碼序列均為密碼子優化的。舉例而言，第二FIX編碼序列可經密碼子優化或可將一或多個替代密碼子用於第一區段中之FIX編碼序列所編碼之相同FIX的一或多個胺基酸(亦即，相同胺基酸序列)。如本文所用，替代密碼子係指用於既定胺基酸之密碼子使用變化，且可為或可不為用於既定表現系統之優先或優化密碼子(密碼子優化)。優選的密碼子使用，或在既定表現系統中耐受良好的密碼子為已知的。

【0304】在一個實例中，第二區段包含FIX編碼序列

的反向互補序列，其採用與第一區段中之FIX編碼序列不同的密碼子使用以減少髮夾形成。此類反向互補序列與第一區段中之編碼序列之少於全部的核苷酸形成鹼基對，然而其視情況編碼相同多肽。在一個實例中，第二區段中的反向互補序列與第一區段中的編碼序列基本上不互補(例如互補不超過70%)。然而，在其他情況下，第二片段包含與第一片段中的編碼序列高度互補(例如至少90%互補)的反向互補序列。

【0305】第二區段可以與第一區段具有任何百分比的互補性。舉例而言，第二區段序列可與第一區段具有至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約97%或至少約99%互補性。作為另一實例，第二區段序列可與第一區段具有小於約30%、小於約35%、小於約40%、小於約45%、小於約50%、小於約55%、小於約60%、小於約65%、小於約70%、小於約75%、小於約80%、小於約85%、小於約90%、小於約95%、小於約97%或小於約99%互補性。在一些核酸構築體中，第二編碼序列之反向互補序列可與第一編碼序列基本上不互補(例如互補不超過70%)，與第一編碼序列之片段基本上不互補，與第一編碼序列高度互補(例如至少90%互補)，與第一編碼序列之片段高度互補，與第一編碼序列之反向互補序列約50%至約80%一致，或與第一編碼序

列之反向互補序列約60%至約100%一致。

【0306】本文所揭示之雙向構築體可經修飾以包括任何特定用途所必需的且/或賦予一或多種所需功能的任何適合結構特徵。舉例而言，本文揭示的雙向核酸構築體不一定包含同源臂且/或可為例如同源性非依賴性供體構築體。部分地由於核酸構築體的雙向功能，因此可如本文所述將雙向構築體在任一方向上插入基因體基因座中以允許FIX有效插入及/或表現。

【0307】在一些情況下，雙向核酸構築體不包含驅動FIX表現之啟動子。舉例而言，FIX表現可由宿主細胞的啟動子驅動(例如內源*ALB*啟動子，當轉殖基因整合於宿主細胞的*ALB*基因座中時)。在其他情況下，雙向核酸構築體可以包含一或多個可操作地連接至FIX編碼序列的啟動子。亦即，儘管並非表現所必需的，但本文揭示的構築體可包含轉錄或轉譯調控序列，諸如啟動子、增強子、隔離子、內部核糖體進入位點、編碼肽的其他序列，及/或聚腺苷酸化信號。一些雙向構築體可包含驅動第一FIX編碼序列表現的啟動子及/或驅動第二FIX編碼序列之反向互補序列表現的啟動子之反向互補序列。

【0308】本文所揭示之雙向構築體可經修飾以包括或排除為任何特定用途所必需的且/或賦予一或多種所需功能的任何適合結構特徵。舉例而言，本文所揭示之一些雙向核酸構築體不包含同源臂。部分地由於核酸構築體的雙向功能，因此可如本文所述將雙向構築體在任一方向(取

向)上插入基因體基因座中以允許異源FIX有效插入及/或表現。

【0309】在一些情況下，雙向構築體可以包含一或多個(例如兩個)聚腺苷酸化尾序列或聚腺苷酸化信號序列。在一些雙向構築體中，第一區段可包含聚腺苷酸化信號序列。在一些雙向構築體中，第二區段可包含聚腺苷酸化信號序列。在一些雙向構築體中，第一區段可包含第一聚腺苷酸化信號序列，且第二區段可包含第二聚腺苷酸化信號序列(例如聚腺苷酸化信號序列的反向互補序列)。在一些雙向構築體中，第一區段可包含位於第一編碼序列3'的第一聚腺苷酸化信號序列。在一些雙向構築體中，第二區段可包含位於第二編碼序列之反向互補序列5'的第二聚腺苷酸化信號序列之反向互補序列。在一些雙向構築體中，第一區段可包含位於第一編碼序列3'的第一聚腺苷酸化信號序列，且第二區段可包含位於第二編碼序列之反向互補序列5'的第二聚腺苷酸化信號序列之反向互補序列。第一與第二聚腺苷酸化信號序列可相同或不同。在一個實例中，第一與第二聚腺苷酸化信號不同。在一特定實例中，第一聚腺苷酸化信號為猿猴病毒40(SV40)晚期聚腺苷酸化信號(或其變異體)，且第二聚腺苷酸化信號為牛生長激素(BGH)聚腺苷酸化信號(或其變異體)，或反之亦然。舉例而言，一個聚腺苷酸化信號可為SV40聚腺苷酸化信號，且另一聚腺苷酸化信號可為CpG耗乏的BGH聚腺苷酸化信號。在一特定實例中，一個聚腺苷酸化信號可包含、主要

由或由SEQ ID NO: 199組成，且另一聚腺苷酸化信號可包含、主要由或由SEQ ID NO: 200組成。

【0310】在一些雙向構築體中，第一區段與第二區段均包含聚腺苷酸化尾序列。適合聚腺苷酸化尾序列的設計方法已知。舉例而言，在一些雙向構築體中，第一與第二區段中之一或兩者包含開放閱讀框下游的聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列(亦即，編碼序列3'的聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列，或編碼序列之反向互補序列5'的聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列之反向互補序列)。在第一及/或第二區段中，聚腺苷酸化尾序列可作為例如FIX編碼序列(或另一蛋白編碼序列)下游的「聚腺苷酸」鏈段編碼。聚腺苷酸尾可包含例如至少20、30、40、50、60、70、80、90或100個腺嘌呤，且視情況至多300個腺嘌呤。在一特定實例中，聚腺苷酸尾包含95、96、97、98、99或100個腺嘌呤核苷酸。適合聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列的設計方法已熟知。舉例而言，儘管已鑑別出諸如UAUAAA或AU/GUAAA之變異體，但哺乳動物系統中通常使用聚腺苷酸化信號序列AAUAAA。參見例如Proudfoot (2011)《基因及發育(*Genes & Dev.*)》25(17):1770-82，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。在一些雙向構築體中，可利用單一雙向終止子在有義或反義股方向上終止RNA聚合酶轉錄(亦即，終止RNA聚合酶自第一區段與第二區段轉錄)。雙向終止子之實例包括ARO4、TRP1、

TRP4、ADH1、CYC1、GAL1、GAL7及GAL10終止子。

【0311】在一些情況下，雙向構築體可包含一或多個(例如兩個)剪接受體位點。在一些雙向構築體中，第一區段可包含剪接受體位點。在一些雙向構築體中，第二區段可包含剪接受體位點。在一些雙向構築體中，第一區段可包含第一剪接受體位點，且第二區段可包含第二剪接受體位點(例如剪接受體位點的反向互補序列)。在一些雙向構築體中，第一區段包含位於第一編碼序列5'的第一剪接受體位點。在一些雙向構築體中，第二區段包含位於第二編碼序列之反向互補序列3'的第二剪接受體位點之反向互補序列。在一些雙向構築體中，第一區段包含位於第一編碼序列5'的第一剪接受體位點，且第二區段包含位於第二編碼序列之反向互補序列3'的第二剪接受體位點之反向互補序列。第一與第二剪接受體位點可相同或不同。在一特定實例中，兩種剪接受體均為小鼠*Alb*外顯子2剪接受體。在一特定實例中，兩種剪接受體均可包含、主要由或由SEQ ID NO: 201組成。

【0312】雙向構築體可包含編碼連接至剪接受體之第一編碼序列的第一編碼序列及可操作地連接至剪接受體之反向互補序列的第二編碼序列之反向互補序列。本文揭示的雙向構築體亦可包含構築體之任一個或兩個末端的剪接受體位點，或第一區段與第二區段中的剪接受體位點(例如編碼序列5'的剪接受體位點，或編碼序列之反向互補序列3'的剪接受體之反向互補序列)。剪接受體位點可例如包

含NAG或由NAG組成。在一特定實例中，剪接受體為*ALB*剪接受體(例如用於將*ALB*的外顯子1與外顯子2剪接在一起的*ALB*剪接受體(亦即，*ALB*外顯子2剪接受體))。舉例而言，此類剪接受體可來源於人類*ALB*基因。在另一實例中，剪接受體可來源於小鼠*Alb*基因(例如用於將小鼠*Alb*之外顯子1與外顯子2剪接在一起的*ALB*剪接受體(亦即，小鼠*Alb*外顯子2剪接受體))。在另一實例中，剪接受體為*F9*剪接受體(例如用於將*F9*之外顯子1與外顯子2剪接在一起的*F9*剪接受體)。舉例而言，此類剪接受體可來源於人類*F9*基因。或者，此類剪接受體可來源於小鼠*F9*基因。適用於真核生物的其他適合剪接受體位點(包括人工剪接受體)已熟知。參見例如Shapiro等人(1987)《核酸研究(*Nucleic Acids Res.*)》15:7155-7174及Burset等人(2001)《核酸研究》29:255-259，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。雙向構築體中所用的剪接受體可相同或不同。在一特定實例中，兩種剪接受體均為小鼠*Alb*外顯子2剪接受體。

【0313】雙向構築體可呈環形或線性。舉例而言，雙向構築體可呈線性。舉例而言，第一區段與第二區段可以線性方式經由連接子序列接合。舉例而言，包含反向互補序列之第二區段之5'端連接至第一區段之3'端。或者，第一區段之5'端可與包含反向互補序列之第二區段之3'端連接。連接子可為任何適合的長度。舉例而言，連接子的長度可介於約5個核苷酸至約2000個核苷酸之間。作為一實

例，連接子序列的長度可為約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約150、約200、約250、約300、約500、約1000、約1500、約2000或更多個核苷酸。亦可將除連接子序列之外或代替連接子序列的其他結構元件插入第一區段與第二區段之間。

【0314】本文所揭示之雙向構築體可為單股、雙股或部分單股及部分雙股DNA或RNA。舉例而言，構築體可為單股或雙股DNA。在一些實施例中，核酸可如本文所述經修飾(例如使用核苷類似物)。在一特定實例中，雙向構築體為單股的(例如單股DNA)。

【0315】本文所揭示之雙向構築體可在任一個或兩個末端經修飾，以包括所需的一或多個適合結構特徵及/或賦予一或多種功能益處。舉例而言，結構修飾可視用於將本文所揭示之構築體遞送至宿主細胞之方法(例如使用病毒載體遞送或封裝於脂質奈米顆粒中遞送)而變化。此類修飾包括例如末端結構，諸如反向末端重複序列(ITR)、髮夾、環及其他結構，諸如螺環。舉例而言，本文所揭示之構築體可包含一個、兩個或三個ITR或可包含不超過兩個ITR。結構修飾的各種方法已知。

【0316】類似地，可藉由已知方法保護構築體的一個或兩個末端(例如以防核酸外切降解)。舉例而言，可將一

或多個雙去氧核苷酸殘基添加至線性分子之3'端，且/或可將自互補寡核苷酸與一個或兩個末端接合。參見例如Chang等人(1987)《美國國家科學院院刊(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*)》84:4959-4963及Nehls等人(1996)《科學(*Science*)》272:886-889，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。用於保護構築體以防降解的其他方法包括但不限於添加末端胺基及使用經修飾的核苷酸間鍵，諸如硫代磷酸酯、胺基磷酸酯及O-甲基核糖或去氧核糖殘基。

【0317】如本文更詳細地揭示，可將本文所揭示之雙向構築體作為載體之一部分引入細胞中，該載體具有其他序列，諸如複製起點、啟動子及編碼抗生素抗性的基因。構築體可以裸核酸形式引入，可以核酸與藥劑(諸如脂質體、聚合物或泊洛沙姆(poloxamer))之複合物形式引入，或可藉由病毒載體(例如腺病毒、AAV、疱疹病毒、逆轉錄病毒、慢病毒)遞送。

【0318】本文所揭示之雙向構築體中的FIX編碼序列可包括一或多個修飾，諸如密碼子優化(例如相對於人類密碼子)、CpG二核苷酸耗乏、隱性剪接位點突變、添加一或多個糖基化位點，或其任何組合。構築體中的CpG二核苷酸會限制構築體的治療效用。首先，未甲基化CpG二核苷酸可與宿主鐸樣(toll-like)受體-9 (TLR-9)相互作用以刺激固有的促炎免疫反應。其次，CpG二核苷酸發生甲基化後，其可引起甲基-CpG結合蛋白所協調的轉殖基因表現被

抑制。隱性剪接位點為前信使RNA中的序列，其通常不用作剪接位點，但可藉由例如使典型剪接位點不活化或在之前不存在之處形成剪接位點的突變活化。準確剪接位點的選擇對於成功的基因表現至關重要，且隱性剪接位點的移除可有利於使用正常或預定的剪接位點。

【0319】在一個實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的所有鑑別出之隱性剪接位點已突變或移除。在另一實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)。在另一實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除。在另一實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸皆被移除(亦即，CpG完全耗乏)。在另一實例中，本文所揭示之雙向構築體中的FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在一特定實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一個特定實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個或所有鑑別出之隱性剪接位點已突變或移除。在另一個特定實例中，本文所揭示之雙向構築體

中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在另一個特定實例中，本文所揭示之雙向構築體中之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸皆被移除(亦即，CpG完全耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。

【0320】在一個特定實例中，本文所揭示之雙向構築體中之一個FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列中的一或多個隱性剪接位點已突變或移除，且本文所揭示之雙向構築體中之另一FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在另一個特定實例中，本文所揭示之雙向構築體中之一個FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除且該FIX編碼序列中的一或多個或所有鑑別出之隱性剪接位點已突變或移除，且本文所揭示之雙向構築體中之另一FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG完全耗乏)且經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。

【0321】在例示性雙向構築體中，第二區段位於第一區段的3'，第一FIX編碼序列與第二FIX編碼序列均編碼相同的人類FIX蛋白，第二FIX編碼序列採用與第一FIX編碼序列之密碼子使用不同的密碼子使用，第一區段包含位於

第一FIX編碼序列3'的第一聚腺苷酸化信號序列，第二區段包含位於第二FIX編碼序列之反向互補序列5'的第二聚腺苷酸化信號序列之反向互補序列，第一區段包含位於第一FIX編碼序列5'的第一剪接受體位點，第二區段包含位於第二FIX編碼序列之反向互補序列3'的第二剪接受體位點之反向互補序列，核酸構築體不包含驅動第一FIX蛋白或第二FIX蛋白表現的啟動子，且視情況，核酸構築體不包含同源臂。

【0322】在雙向構築體之一個實例中，第一FIX蛋白編碼序列與第二FIX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的FIX蛋白序列，且一個FIX編碼序列為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化(例如CpG耗乏且經密碼子優化，或CpG完全耗乏且經密碼子優化)。在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列。在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO:

162-171中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列組成。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0323】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少95%、至少96%、

至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列。在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含(或所含序列包含) SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX

蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0324】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 166或165中所示之序列。在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166或165中所示之序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 166或165中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少

99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0325】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、

至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 166中所示之序列。在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，一個FIX編碼序列編碼與

(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0326】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一

實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 165中所示之序列。在另一

實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0327】亦提供各種最佳化原生FIX編碼序列。在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、

至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列。在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少

96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0328】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序

列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接

供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0329】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。一個FIX編碼

序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、

至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少

99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0330】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少

98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少

99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列

編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0331】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致

的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示

之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，

上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0332】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編

碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移

除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0333】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個

FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ

ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個

或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0334】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少

93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序

列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編

碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0335】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列

與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有

鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0336】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如

CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、

至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少

99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0337】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至

少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與)SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與)SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與)SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所

含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個

FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0338】在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 166中所示之序列。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少

95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體

序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0339】在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如

CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另

一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與)

SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0340】在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋

白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示

之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，

上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0341】在一個實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少

99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為

CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0342】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一

致的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)

SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少

96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0343】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少

96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159

至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個

FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0344】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、

至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一

FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0345】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ

ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與)SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修

飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0346】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如

CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另

一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與)

SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0347】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、

至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含

SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋

白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0348】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少

99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的

(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0349】在另一實例中，一個FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG

耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX

蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所

含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0350】在另一實例中，一個FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 165中所示之序列。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋

白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示

之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，

上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0351】在另一實例中，一個FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至

少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與)SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所

有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0352】在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。一個FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，一個FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。在一個實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少

97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159

至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，另一FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，另一FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，另一FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。另一FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，另一FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，一個或兩個FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個

FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一或兩個FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的一個或兩個FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0353】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 202-224或172-194中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 202-224或172-194中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 202-224或172-194中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 202-224或172-194中之任一者。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 202-224或172-194中之任一者組成。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 202-224或172-194中之任一者組成。

【0354】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含

與SEQ ID NO: 203-224或173-194中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 203-224或173-194中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 203-224或173-194中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 203-224或173-194中之任一者。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 203-224或173-194中之任一者組成。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 203-224或173-194中之任一者組成。

【0355】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 204-224或174-194中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 204-224或174-194中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 204-224或174-194中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例

中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 204-224或174-194中之任一者。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 204-224或174-194中之任一者組成。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 204-224或174-194中之任一者組成。

【0356】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210或209或180或179至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210或209或180或179至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210或209或180或179至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 210或209或180或179。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 210或209或180或179組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 210或209或180或179組成。

【0357】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210或180至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210

或180至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210或180至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 210或180。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 210或180組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 210或180組成。

【0358】在特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 210至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 210。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 210組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 210組成。

【0359】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 180至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一

特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 180至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 180至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 180。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 180組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 180組成。

【0360】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 209或179至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 209或179至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 209或179至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 209或179。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 209或179組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 209或179組成。

【0361】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 209至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少

98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 209至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 209至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 209。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 209組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 209組成。

【0362】在一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 179至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一個特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 179至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含與SEQ ID NO: 179至少99%、至少99.5%或100%一致的序列。在另一特定實例中，例示性雙向構築體包含SEQ ID NO: 179。在另一特定實例中，例示性雙向構築體主要由SEQ ID NO: 179組成。在另一特定實例中，例示性雙向構築體係由SEQ ID NO: 179組成。

(3)單向構築體

【0363】本文所揭示之*F9*核酸構築體可為單向構築

體。

【0364】當本文揭示特定單向構築體序列時，其意欲涵蓋所揭示的序列或該序列之反向互補序列。舉例而言，若本文揭示的單向構築體由假設序列5'-CTGGACCGA-3'組成，則其亦意欲涵蓋該序列之反向互補序列(5'-TCGGTCCAG-3')。同樣，當本文中以特定的5'至3'次序揭示單向構築體元件時，其亦意欲涵蓋彼等元件之次序的反向互補序列。其原因之一為，在本文揭示的許多實施例中，單向構築體為單股重組AAV載體的一部分。單股AAV基因體作為有義股(正股基因體)或反義股(負股基因體)封裝，且+極性與-極性的單股AAV基因體以同等頻率封裝於成熟rAAV病毒粒子中。參見例如LING等人(2015)《分子遺傳學醫學雜誌(*J. Mol. Genet. Med.*)》9(3):175, Zhou等人(2008)《分子療法(*Mol. Ther.*)》16(3):494-499, 及Samulski等人(1987)《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》61:3096-3101，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

【0365】在單向構築體中，FIX編碼序列可為野生型FIX編碼序列而無需進一步修飾。在單向構築體中，FIX編碼序列可經密碼子優化以便在宿主細胞中表現。舉例而言，FIX編碼序列可經密碼子優化或可將一或多個替代密碼子用於FIX的一或多個胺基酸(亦即，相同胺基酸序列)。如本文所用，替代密碼子係指用於既定胺基酸之密碼子使用變化，且可為或可不為用於既定表現系統之優先

或優化密碼子(密碼子優化)。優選的密碼子使用，或在既定表現系統中耐受良好的密碼子為已知的。

【0366】本文所揭示之單向構築體可經修飾以包括任何特定用途所必需的且/或賦予一或多種所需功能的任何適合結構特徵。舉例而言，本文揭示的單向核酸構築體不一定包含同源臂且/或可為例如同源性非依賴性供體構築體。

【0367】在一些情況下，單向核酸構築體不包含驅動FIX表現的啟動子。舉例而言，FIX表現可由宿主細胞的啟動子驅動(例如內源*ALB*啟動子，當轉殖基因整合於宿主細胞的*ALB*基因座中時)。在其他情況下，單向核酸構築體可包含一或多個可操作地連接至FIX編碼序列的啟動子。亦即，儘管並非表現所必需的，但本文揭示的構築體可包含轉錄或轉譯調控序列，諸如啟動子、增強子、隔離子、內部核糖體進入位點、編碼肽的其他序列，及/或聚腺苷酸化信號。一些單向構築體可以包含驅動FIX編碼序列表現的啟動子。

【0368】在一些情況下，單向構築體可以包含一或多種聚腺苷酸化尾序列或聚腺苷酸化信號序列。一些單向構築體可包含位於FIX編碼序列3'的聚腺苷酸化信號序列。在一特定實例中，聚腺苷酸化信號為猿猴病毒40(SV40)晚期聚腺苷酸化信號(或其變異體)。在另一個特定實例中，聚腺苷酸化信號為牛生長激素(BGH)聚腺苷酸化信號(或其變異體)。在另一個特定實例中，聚腺苷酸化信號為CpG耗

乏的BGH聚腺苷酸化信號。舉例而言，聚腺苷酸化信號可為SV40聚腺苷酸化信號或CpG耗乏的BGH聚腺苷酸化信號。在一特定實例中，聚腺苷酸化信號可包含、主要由或由SEQ ID NO: 199組成。在另一個特定實例中，聚腺苷酸化信號可包含、主要由或由SEQ ID NO: 200組成。

【0369】適合聚腺苷酸化尾序列的設計方法已知。舉例而言，一些單向構築體包含開放閱讀框下游的聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列(亦即，編碼序列3'的聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列)。在第一及/或第二區段中，聚腺苷酸化尾序列可作為例如FIX編碼序列(或另一蛋白編碼序列)下游的「聚腺苷酸」鏈段編碼。聚腺苷酸尾可包含例如至少20、30、40、50、60、70、80、90或100個腺嘌呤，且視情況至多300個腺嘌呤。在一特定實例中，聚腺苷酸尾包含95、96、97、98、99或100個腺嘌呤核苷酸。適合聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列的設計方法已熟知。舉例而言，儘管已鑑別出諸如UAUAAA或AU/GUAAA之變異體，但哺乳動物系統中通常使用聚腺苷酸化信號序列AAUAAA。參見例如Proudfoot (2011)《基因及發育(*Genes & Dev.*)》25(17):1770-82，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0370】在一些情況下，單向構築體可以包含一或多個剪接受體位點。一些單向構築體包含位於FIX編碼序列5'的剪接受體位點。在一特定實例中，剪接受體為小鼠*Alb*

外顯子2剪接受體。在一特定實例中，剪接受體可包含、主要由或由SEQ ID NO: 201組成。

【0371】剪接受體位點可例如包含NAG或由NAG組成。在一特定實例中，剪接受體為*ALB*剪接受體(例如用於將*ALB*的外顯子1與外顯子2剪接在一起的*ALB*剪接受體(亦即，*ALB*外顯子2剪接受體))。舉例而言，此類剪接受體可來源於人類*ALB*基因。在另一實例中，剪接受體可來源於小鼠*Alb*基因(例如用於將小鼠*Alb*之外顯子1與外顯子2剪接在一起的*ALB*剪接受體(亦即，小鼠*Alb*外顯子2剪接受體))。在另一實例中，剪接受體為*F9*剪接受體(例如用於將*F9*之外顯子1與外顯子2剪接在一起的*F9*剪接受體)。舉例而言，此類剪接受體可來源於人類*F9*基因。或者，此類剪接受體可來源於小鼠*F9*基因。適用於真核生物的其他適合剪接受體位點(包括人工剪接受體)已熟知。參見例如Shapiro等人(1987)《核酸研究(*Nucleic Acids Res.*)》15:7155-7174及Burset等人(2001)《核酸研究》29:255-259，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

【0372】單向構築體可呈環形或線性。舉例而言，單向構築體可呈線性。

【0373】本文所揭示之單向構築體可為單股、雙股或部分單股及部分雙股DNA或RNA。舉例而言，構築體可為單股或雙股DNA。在一些實施例中，核酸可如本文所述經修飾(例如使用核苷類似物)。在一特定實例中，單向構築

體為單股的(例如單股DNA)。

【0374】本文所揭示之單向構築體可在任一個或兩個末端經修飾，以包括所需的一或多個適合結構特徵及/或賦予一或多種功能益處。舉例而言，結構修飾可視用於將本文所揭示之構築體遞送至宿主細胞之方法(例如使用病毒載體遞送或封裝於脂質奈米顆粒中遞送)而變化。此類修飾包括例如末端結構，諸如反向末端重複序列(ITR)、髮夾、環及其他結構，諸如螺環。舉例而言，本文所揭示之構築體可包含一個、兩個或三個ITR或可包含不超過兩個ITR。結構修飾的各種方法已知。

【0375】類似地，可藉由已知方法保護構築體的一個或兩個末端(例如以防核酸外切降解)。舉例而言，可將一或多個雙去氧核苷酸殘基添加至線性分子之3'端，且/或可將自互補寡核苷酸與一個或兩個末端接合。參見例如Chang等人(1987)《美國國家科學院院刊(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*)》84:4959-4963及Nehls等人(1996)《科學(*Science*)》272:886-889，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。用於保護構築體以防降解的其他方法包括但不限於添加末端胺基及使用經修飾的核苷酸間鍵，諸如硫代磷酸酯、胺基磷酸酯及O-甲基核糖或去氧核糖殘基。

【0376】如本文更詳細地揭示，可將本文所揭示之單向構築體作為載體之一部分引入細胞中，該載體具有其他序列，諸如複製起點、啟動子及編碼抗生素抗性的基因。

構築體可以裸核酸形式引入，可以核酸與藥劑(諸如脂質體、聚合物或泊洛沙姆(poloxamer))之複合物形式引入，或可藉由病毒載體(例如腺病毒、AAV、疱疹病毒、逆轉錄病毒、慢病毒)遞送。

【0377】本文所揭示之單向構築體中的FIX編碼序列可包括一或多種修飾，諸如密碼子優化(例如相對於人類密碼子)、CpG二核苷酸耗乏、隱性剪接位點突變、一或多個糖基化位點的添加，或其任何組合。構築體中的CpG二核苷酸會限制構築體的治療效用。首先，未甲基化CpG二核苷酸可與宿主鐸樣(toll-like)受體-9 (TLR-9)相互作用以刺激固有的促炎免疫反應。其次，CpG二核苷酸發生甲基化後，其可引起甲基-CpG結合蛋白所協調的轉殖基因表現被抑制。隱性剪接位點為前信使RNA中的序列，其通常不用作剪接位點，但可藉由例如使典型剪接位點不活化或在之前不存在之處形成剪接位點的突變活化。準確剪接位點的選擇對於成功的基因表現至關重要，且隱性剪接位點的移除可有利於使用正常或預定的剪接位點。

【0378】在一個實例中，本文所揭示之單向構築體中之FIX編碼序列中的一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一實例中，本文所揭示之單向構築體中之FIX編碼序列中的所有鑑別出之隱性剪接位點已突變或移除。在另一實例中，本文所揭示之單向構築體中之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)。在另一實例中，本文所揭示之單向構築體之FIX編碼序列中

的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除。在另一實例中，本文所揭示之單向構築體之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸皆被移除(亦即，CpG完全耗乏)。在另一實例中，本文所揭示之單向構築體中的FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在一特定實例中，本文所揭示之單向構築體之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且一或多個隱性剪接位點已突變或移除。在另一特定實例中，本文所揭示之單向構築體之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，且該FIX編碼序列中的一或多個或所有鑑別出的隱性剪接位點已突變或移除。在另一個特定實例中，本文所揭示之單向構築體之FIX編碼序列中的一或多個CpG二核苷酸被移除(亦即，CpG耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。在另一個特定實例中，本文所揭示之單向構築體之FIX編碼序列中的所有CpG二核苷酸皆被移除(亦即，CpG完全耗乏)且該FIX編碼序列經密碼子優化(例如經密碼子優化以便在人類或哺乳動物中表現)。

【0379】在一種例示性單向構築體中，該構築體包含位於FIX編碼序列3'的聚腺苷酸化信號序列，該構築體包含位於FIX編碼序列5'的剪接受體位點，且該核酸構築體不包含驅動FIX蛋白表現的啟動子，且視情況，該核酸構築體不包含同源臂。

【0380】在單向構築體之一個實例中，FIX蛋白編碼序列為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化(例如CpG耗乏且經密碼子優化，或CpG完全耗乏且經密碼子優化)。在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與)SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 162-171中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 162-171中之任一者中所示的序列組成。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的

FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0381】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 164-171中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 164-171中之任一者中所示的序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。

視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含(或所含序列包含) SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0382】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166或165至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO:

166或165中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166或165中所示之序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 166或165中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0383】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少

98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或

所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 166至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 166中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 166中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼

序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0384】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至

少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 165至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 165中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 165中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且/或經密碼子優化。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如CpG完全耗乏)且經密碼子優化。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195

至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0385】亦提供各種最佳化原生FIX編碼序列。在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159-161中之任一者至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列組成。在另一實例中，FIX編碼序列係由SEQ ID NO: 159-161中之任一者中所示的序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性

剪接供體序列)突變。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

【0386】在一個實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少

90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列與(或所含

序列與) SEQ ID NO: 159至少99%、至少99.5%或100%一致且編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。在另一實例中，FIX編碼序列包含SEQ ID NO: 159中所示之序列。在另一實例中，FIX編碼序列主要由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。在另一實例中，一個FIX編碼序列由SEQ ID NO: 159中所示之序列組成。FIX編碼序列可為例如CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除，或CpG完全耗乏)且/或經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。舉例而言，FIX編碼序列可為CpG耗乏的(例如所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏)且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列(例如所有鑑別出的隱性剪接供體序列)突變。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼與(或所含序列與) SEQ ID NO: 195至少99%、至少99.5%或100%一致(且例如保持原生FIX活性)的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195中所示之序列的FIX蛋白。視情況，

上述實例中的FIX編碼序列編碼基本上由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。視情況，上述實例中的FIX編碼序列編碼由SEQ ID NO: 195中所示之序列組成的FIX蛋白。

(4)載體

【0387】本文所揭示之*F9*核酸構築體可在載體中提供以便表現或整合於標靶基因體基因座中且由標靶基因體基因座表現。載體可包含其他序列，諸如複製起點、啟動子及編碼抗生素抗性的基因。載體亦可包含如本文別處所揭示的核酸酶藥劑組件。舉例而言，載體可包含*F9*核酸構築體、CRISPR/Cas系統(編碼Cas蛋白及gRNA的核酸)、CRISPR/Cas系統的一或多種組件，或其組合(例如F9核酸構築體及gRNA)。在一些情況下，包含*F9*核酸構築體的載體不包含本文所述核酸酶藥劑的任何組件(例如不包含編碼Cas蛋白的核酸且不包含編碼gRNA的核酸)。一些此類載體包含與標靶基因體基因座中之靶點對應的同源臂。其他此類載體不包含任何同源臂。

【0388】一些載體可呈環形。或者，載體可呈線性。載體可加以封裝以便經由脂質奈米顆粒、脂質體、非脂質奈米顆粒或病毒衣殼遞送。非限制性例示性載體包括質體、噬質體、黏質體、人工染色體、小染色體、轉座子、病毒載體及表現載體。

【0389】載體可為例如病毒載體，諸如腺相關病毒

(AAV)載體。AAV可為任何適合的血清型且可為單股AAV(ssAAV)或自互補AAV (scAAV)。其他例示性病毒/病毒載體包括逆轉錄病毒、慢病毒、腺病毒、牛痘病毒、痘病毒及單純疱疹病毒。病毒可感染分裂細胞、非分裂細胞，或分裂細胞與非分裂細胞。病毒可以整合至宿主基因體中，或者不整合至宿主基因體中。此類病毒亦可經工程改造以使免疫力降低。病毒可為複製勝任型或可為複製缺乏型(例如額外多輪病毒粒子複製及/或封裝所必需之一或多種基因的缺乏)。病毒可引起短暫表現、持久表現(例如至少1週、2週、1個月、2個月或3個月)或永久表現。病毒載體可自其野生型對應物經基因修飾而得。舉例而言，病毒載體可包含一或多種核苷酸之插入、缺失或取代以促進選殖或使得載體之一或多個特性發生變化。此類特性可包括封裝容量、轉導效率、免疫原性、基因體整合、複製、轉錄及轉譯。在一些實例中，可缺失病毒基因體的一部分以使得病毒能夠封裝具有較大尺寸之外源序列。在一些實例中，病毒載體可具有增強之轉導效率。在一些實例中，可降低病毒在宿主中誘導的免疫反應。在一些實例中，促進病毒序列整合至宿主基因體中之病毒基因(諸如整合酶)可經突變，以致病毒不能整合。在一些實例中，病毒載體可為複製缺乏型。在一些實例中，病毒載體可包含外源轉錄或轉譯控制序列以驅動載體上之編碼序列表現。在一些實例中，病毒可為輔助依賴型。舉例而言，病毒可需要一或多種輔助病毒來供應病毒組件(諸如病毒蛋白)，該等病毒

組件為擴增載體及將載體封裝於病毒顆粒中所必需的。在此類情況下，可將一或多種輔助組件(包括編碼病毒組件的一或多種載體)連同本文所述之載體系統一起引入宿主細胞或宿主細胞群中。在其他實例中，病毒可不含輔助組件。舉例而言，病毒能夠在無輔助病毒之情況下擴增及封裝載體。在一些實例中，本文所述之載體系統亦可編碼病毒擴增及封裝所必需的病毒組件。

【0390】例示性病毒效價(例如AAV效價)包括每毫升10^{12}、10^{13}、10^{14}、10^{15}及10^{16}個載體基因體。例示性病毒效價(例如AAV效價)包括每毫升約10^{12}、約10^{13}、約10^{14}、約10^{15}及約10^{16}個載體基因體(vg)，或在約10^{12}至約10^{16}vg/mL之間、或在約10^{12}至約10^{15}vg/mL之間、或在約10^{12}至約10^{14}vg/mL之間、或在約10^{12}至約10^{13}vg/mL之間、或在約10^{13}至約10^{16}vg/mL之間、或在約10^{14}至約10^{16}vg/mL之間、或在約10^{15}至約10^{16}vg/mL之間、或在約10^{13}至約10^{15}vg/mL之間。其他例示性病毒效價(例如AAV效價包括每公斤體重約10^{12}、約10^{13}、約10^{14}、約10^{15}及約10^{16}個載體基因體(vg)，或在每公斤體重約10^{12}至約10^{16}vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{15}vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{14}vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{13}vg之間、在每公斤體重約10^{13}至約10^{16}vg之間、在每公斤體重約10^{14}至約10^{16}vg之間、在每公斤體重約10^{15}至約10^{16}vg之間、在每公斤體重約10^{13}至約10^{15}vg之間。在一個實例中，病毒效價係介於約10^{13}至約10^{14}vg/mL或vg/kg之間。在另一實例

中，病毒效價係介於約10^{12}至約10^{13}vg/mL或vg/kg之間(例如約10^{12}至約10^{13}vg/kg之間)。在另一實例中，病毒效價係介於約10^{12}至約10^{14}vg/mL或vg/kg之間(例如約10^{12}至約10^{14}vg/kg之間)。舉例而言，病毒效價可介於約1.5E12至約1.5E13vg/kg之間，可為約1.5E12vg/kg，或可為約1.5E13vg/kg。在另一實例中，病毒效價為約2E13vg/mL或vg/kg。

【0391】腺相關病毒(AAV)在許多物種(包括人類及非人類靈長類動物(NHP))中具地方流行性。迄今為止已分離出且表徵至少12種天然血清型及數百種天然變異體。參見例如Li等人(2020)《自然遺傳學評論(*Nat. Rev. Genet.*)》21:255-272，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。AAV顆粒天然地由含有單股DNA (ssDNA)基因體的非包膜二十面體蛋白質衣殼構成。DNA基因體側接兩個反向末端重複序列(ITR)，該兩個反向末端重複序列充當病毒複製起點及封裝信號。*rep*基因編碼為病毒複製及封裝所必需的四種蛋白質，而*cap*基因編碼決定AAV血清型的三種結構衣殼亞單元，及促進病毒粒子在一些血清型中組裝的組裝活化蛋白(AAP)。

【0392】重組AAV(rAAV)為治療人類疾病之基因療法中當前最常用之病毒載體之一，該基因療法藉由將治療轉殖基因活體內遞送至靶細胞來進行。實際上，rAAV載體係由類似於天然AAV的二十面體衣殼構成，但rAAV病毒粒子不用殼體包裹AAV蛋白編碼序列或AAV複製序列。此

等病毒載體不可複製。rAAV載體中僅需的病毒序列為兩個ITR，該兩個ITR為rAAV載體製造期間導引基因體複製及封裝所必需的。rAAV基因體缺乏AAV*rep*及*cap*基因，以致其在活體內不複製。藉由將*rep*及*cap*基因與病毒輔助蛋白一起以反式表現且將預定的轉殖基因卡匣側接AAVITR來產生rAAV載體。

【0393】在治療rAAV基因體中，基因表現卡匣置於ITR序列之間。典型地，rAAV基因體卡匣包含驅動治療轉殖基因表現的啟動子及其後的聚腺苷酸化序列。與rAAV表現卡匣側接的ITR通常來源於AAV2，經分離且轉變成重組病毒載體的第一血清型。此後，大部分rAAV產生方法依賴於基於AAV2*Rep*的封裝系統。參見例如Colella等人(2017)《分子治療方法及臨床發展(*Mol. Ther. MethodsClin.Dev.*)》8:87-104，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0394】可使用之ITR的一些非限制性實例包括包含、基本上由或由SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197或SEQ ID NO: 198組成的ITR。ITR之其他實例包含一或多個突變(與SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197或SEQ ID NO: 198相比)且可與SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197或SEQ ID NO: 198至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。在本文所揭示之一些rAAV基因體中，*F9*核酸構築體在兩側側接相同ITR (亦即，ITR位於5'端，且ITR的

反向互補序列位於3'端)。在一個實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在另一實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 197組成。在一個實例中，至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，5'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，3'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一個實例中，5'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一個實例中，3'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一個實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在本文所揭示之其他rAAV基因體中，*F9*核酸構築體在各端側接不同ITR。在一個實例中，一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且另一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 197組成。在另一實例中，一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且另一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 197組成，且另一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。

【0395】重組AAV載體之特定血清型影響其在活體內對特定組織之趨向性。AAV衣殼蛋白負責介導附接至靶細胞及進入靶細胞，隨後逃出胞內體且遷移至細胞核。因

此，開發rAAV載體時選擇血清型將影響載體在活體內注射時很可能結合且轉導的細胞類型及組織。rAAV的若干血清型(包括rAAV8)當在小鼠、NHP及人類中全身性遞送時能夠在肝臟中轉導。參見例如Li等人(2020)《自然遺傳學評論(*Nat. Rev. Genet.*)》21:255-272，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0396】進入細胞核後，病毒粒子釋放出ssDNA基因體且合成互補DNA股以產生雙股DNA(dsDNA)分子。雙股AAV基因體天然地經由其ITR環化且變成游離基因體，該等游離基因體將在細胞核中的染色體外持久存在。因此，在游離型基因療法計劃中，rAAV遞送的rAAV游離基因體在非分裂細胞中提供啟動子驅動的長期基因表現。然而，隨著細胞分裂，rAAV遞送的此游離型DNA被稀釋。相比之下，本文所述的基因療法係基於基因插入以實現長期的基因表現。

【0397】當本文揭示包含特定序列(例如特定的雙向構築體序列或特定的單向構築體序列)的特定rAAV時，其意欲涵蓋所揭示的序列或該序列的反向互補序列。舉例而言，若本文揭示的雙向或單向構築體由假設序列5'-CTGGACCGA-3'組成，則其亦意欲涵蓋該序列之反向互補序列(5'-TCGGTCCAG-3')。同樣，當本文中揭示包含呈特定5'至3'次序之雙向或單向構築體元件的rAAV時，其亦意欲涵蓋彼等元件之次序的反向互補序列。舉例而言，若本文揭示包含雙向構築體的rAAV，該雙向構築體自5'至3'包

含第一剪接受體、第一編碼序列、第一終止子、第二終止子之反向互補序列、第二編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，則其亦意欲涵蓋自5'至3'包含第二剪接受體、第二編碼序列、第二終止子、第一終止子之反向互補序列、第一編碼序列之反向互補序列及第一剪接受體之反向互補序列的構築體。單股AAV基因體作為有義股(正股基因體)或反義股(負股基因體)封裝，且+極性與-極性的單股AAV基因體以同等頻率封裝於成熟rAAV病毒粒子中。參見例如LING等人(2015)《分子遺傳學醫學雜誌(*J. Mol. Genet. Med.*)》9(3):175, Zhou等人(2008)《分子療法(*Mol. Ther.*)》16(3):494-499, 及Samulski等人(1987)《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》61:3096-3101，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

【0398】ssDNAAAV基因體係由兩種開放閱讀框架Rep及Cap組成，該兩種開放閱讀框架側接兩個反向末端重複序列，以實現互補DNA股的合成。構築AAV轉移質體時，轉殖基因置於兩個ITR之間，且Rep與Cap可以反式提供。除Rep及Cap之外，AAV亦可需要含有腺病毒基因的輔助質體。此等基因(E4、E2a及VA)介導AAV複製。舉例而言，轉移質體、Rep/Cap及輔助質體可轉染至含有腺病毒基因E1+的HEK293細胞中以產生感染性AAV顆粒。或者，Rep、Cap及腺病毒輔助基因可組合於單一質體中。類似的封裝細胞及方法可用於其他病毒，諸如逆轉錄病毒。

【0399】已鑑別出多種AAV血清型。此等血清型不同

之處在於其感染的細胞類型(亦即，其趨向性)，從而允許優先轉導特定細胞類型。術語「AAV」包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜交體、禽AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類動物AAV、非靈長類動物AAV及綿羊AAV。AAV之各種血清型的基因體序列，以及原生末端重複序列(TR)、Rep蛋白及衣殼亞單元的序列在此項技術中已知。該等序列可發現於文獻中或諸如GenBank之公共資料庫中。如本文所用，「AAV載體」係指包含不具有AAV起點之異源序列(亦即，AAV的異源核酸序列)、典型地包含編碼所關注之異源多肽之序列的AAV載體。構築體可包含AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜交體、禽類AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類動物AAV、非靈長類動物AAV及綿羊AAV衣殼序列。一般而言，異源核酸序列(轉殖基因)側接至少一個AAV反向末端重複序列(ITR)且通常側接兩個AAV反向末端重複序列(ITR)。AAV載體可為單股AAV載體(ssAAV)或自互補AAV載體(scAAV)。肝臟組織之血清型實例包括AAV3B、

AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh.74及AAVhu.37，尤其AAV8。在一特定實例中，包含核酸構築體的AAV載體可為重組AAV8 (rAAV8)。如本文所述的rAAV8載體為其中衣殼來自AAV8的載體。舉例而言，使用AAV2之ITR及AAV8之衣殼的AAV載體在本文中被視為rAAV8載體。

【0400】可經由假型化進一步改進趨向性，假型化為將來自不同病毒血清型的衣殼與基因體混合。舉例而言，AAV2/5表示含有封裝於血清型5之衣殼中之血清型2之基因體的病毒。使用假型化病毒可改良轉導效率，以及改變趨向性。亦可利用來源於不同血清型的雜合體衣殼改變病毒趨向性。舉例而言，AAV-DJ含有來自八種血清型的雜合體衣殼且在活體內對廣泛範圍的細胞類型呈現高感染性。AAV-DJ8為呈現AAV-DJ特性、但腦吸收增強的另一實例。AAV血清型亦可經由突變加以修飾。AAV2突變修飾之實例包括Y444F、Y500F、Y730F及S662V。AAV3突變修飾之實例包括Y705F、Y731F及T492V。AAV6突變修飾之實例包括S663V及T492V。其他假型化/經修飾之AAV變異體包括AAV2/1、AAV2/6、AAV2/7、AAV2/8、AAV2/9、AAV2.5、AAV8.2及AAV/SASTG。

【0401】為了加快轉殖基因表現，可使用自互補AAV (scAAV)變異體。由於AAV依賴於細胞的DNA複製機制合成AAV單股DNA基因體之互補股，因此會延遲轉殖基因表現。為了解決此延遲，可使用含有在感染後能夠自發地黏

接之互補序列的scAAV，從而消除宿主細胞DNA合成的需求。然而，亦可使用單股AAV (ssAAV)載體。

【0402】為了增加封裝容量，可將兩個AAV轉移質體(第一個使用3'剪接供體且第二個使用5'剪接受體)之間的較長轉殖基因分裂。共感染細胞後，此等病毒形成串聯體，剪接在一起，且可表現全長轉殖基因。儘管此允許較長轉殖基因表現，但表現效率低下。用於增加容量的類似方法係利用同源重組。舉例而言，可將兩個轉移質體之間的轉殖基因分裂，但該兩個轉移質體具有實質性序列重疊，使得共表現誘導全長轉殖基因的同源重組及表現。

【0403】載體(例如AAV，諸如重組AAV8)可在例如10mM磷酸鈉、180mM氯化鈉及0.005%泊洛沙姆188(pH7.3)中調配。

B.核酸酶藥劑及CRISPR/Cas系統

【0404】本文所揭示之方法及組成物可利用核酸酶藥劑(諸如規律間隔短回文重複序列簇(CRISPR)/CRISPR相關(Cas)系統、鋅指核酸酶(ZFN)系統，或轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)系統或此類系統之組件)修飾靶基因(諸如安全港基因(例如ALB))中的標靶基因體基因座，以便F9核酸構築體插入，如本文所揭示。一般而言，核酸酶藥劑涉及使用工程化裂解系統誘導核酸酶靶點產生雙股斷裂或切口(亦即，單股斷裂)。裂解或切割可經由使用特定核酸酶(諸如工程化ZFN、TALEN，或使用工程化嚮導RNA的

CRISPR/Cas系統)導引核酸酶靶點發生特異性裂解或切割。誘導所需靶序列產生切口或雙股斷裂的任何核酸酶藥劑均可用於本文所揭示之方法及組成物中。核酸酶藥劑可用於在宿主基因體內的所需基因座(靶基因)處形成插入位點，*F9*核酸構築體在該位點插入以表現FIX。FIX相對於其插入位點或基因座(靶基因)可為異源的，諸如其中FIX通常不受到表現的安全港基因座。或者，FIX相對於其插入位點(諸如內源*F9*基因座中的插入)可為非異源的，以校正缺乏的*F9*基因。

【0405】在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統。在另一實例中，核酸酶藥劑包含一或多種ZFN。在又另一實例中，核酸酶藥劑包含一或多種TALEN。在一特定實例中，CRISPR/Cas系統或此類系統的組件靶向細胞內的*ALB*基因或基因座(例如*ALB*基因體基因座)，或靶向細胞內之*ALB*基因或基因座的內含子1。在一更特定實例中，CRISPR/Cas系統或此類系統的組件靶向細胞內之人類*ALB*基因或基因座，或人類*ALB*基因或基因座之內含子1。

【0406】CRISPR/Cas系統包括轉錄本及參與Cas基因表現或引導Cas基因活性的其他元件。CRISPR/Cas系統可為例如I型、II型、III型系統或V型系統(例如亞型V-A或亞型V-B)。本文所揭示之方法及組成物可使用CRISPR/Cas系統，其利用CRISPR複合物(包含嚮導RNA (gRNA)與Cas蛋白的複合物)對核酸進行定點結合或裂解。靶向*ALB*基因或基因座的CRISPR/Cas系統包含Cas蛋白(或編碼Cas蛋白

的核酸)及一或多種嚮導RNA(或編碼一或多種嚮導RNA的DNA)，該一或多種嚮導RNA中的每一者靶向標靶基因體基因座(例如*ALB*基因或基因座)中的不同嚮導RNA靶序列。

【0407】本文揭示之組成物及方法中所用的CRISPR/Cas系統可為非天然存在的。非天然存在的系統包括表明涉及人類手工的任何事物，諸如由其天然存在之狀態改變或突變之系統的一或多種組件、至少基本上不含自然界中與其天然結合的至少一種其他組件，或與至少一種與其天然不結合的其他組件結合。舉例而言，一些CRISPR/Cas系統使用包含天然不一起存在之gRNA及Cas蛋白的非天然存在之CRISPR複合物，使用天然不存在的Cas蛋白，或使用天然不存在的gRNA。

(1)標靶基因體基因座及白蛋白(ALB)

【0408】可使用能夠表現基因的任何標靶基因體基因座，諸如安全港基因座(安全港基因，諸如ALB)或內源F9基因座。核酸構築體可整合於標靶基因體基因座之任何部分中。舉例而言，核酸構築體可插入標靶基因體基因座的內含子或外顯子中或可置換標靶基因體基因座的一或多個內含子及/或外顯子。在一特定實例中，核酸構築體可整合於標靶基因體基因座的內含子中，諸如標靶基因體基因座的第一內含子(例如*ALB*內含子1)。參見例如WO 2020/082042、US 2020/0270617、WO 2020/082041、US

2020/0268906、WO 2020/082046及US 2020/0289628，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。整合於標靶基因體基因座中的構築體可操作地連接至標靶基因體基因座處的內源啟動子(例如內源*ALB*啟動子)。

【0409】所整合外源DNA與宿主基因體之間的相互作用可限制整合的可靠性及安全性且可產生明顯的表型效應，該等表型效應不歸因於靶向基因修飾，而是實際上歸因於整合對周圍內源基因的非預期效應。舉例而言，隨機插入的轉殖基因可經歷位置效應及靜默，從而使其表現不可靠及不可預測。同樣，外源DNA整合於染色體基因座中可影響周圍內源基因及染色質，從而改變細胞行為及表型。安全港基因座包括染色體基因座，其中轉殖基因或其他外源核酸插入序列可穩定地且可靠地表現於所關注之所有組織中而不會明顯地改變細胞行為或表型(亦即，對宿主細胞無任何有害的影響)。參見例如Sadelain等人(2012)《自然癌症評論(*Nat. Rev. Cancer*)》12:51-58，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。舉例而言，安全港基因座可為其中所插入之基因序列表現不受始於鄰近基因之任何通讀表現干擾的安全港基因座。舉例而言，安全港基因座可包括其中外源DNA可以可預測方式整合且發揮功能且對內源基因結構或表現不會產生不利影響的染色體基因座。安全港基因座可包括基因外區域或基因內區域，諸如非必要、非必需或能夠被破壞而不具有明顯表型後果的基因內之基因座。

【0410】此類安全港基因座可在所有組織中提供開放染色質組態且可在胚胎發育期間及成年廣泛表現。參見例如Zambrowicz等人(1997)《美國國家科學院院刊(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*)》94:3789-3794，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。另外，可高效率靶向安全港基因座，且可在表型不明顯的情況下破壞安全港基因座。安全港基因座之實例包括*ALB*、*CCR5*、*HPRT*、*AAVS1*及*Rosa26*。參見例如美國專利第7,888,121號、第7,972,854號、第7,914,796號、第7,951,925號、第8,110,379號、第8,409,861號、第8,586,526號；以及美國專利公開案第2003/0232410號、第2005/0208489號、第2005/0026157號、第2006/0063231號、第2008/0159996號、第2010/00218264號、第2012/0017290號、第2011/0265198號、第2013/0137104號、第2013/0122591號、第2013/0177983號、第2013/0177960號及第2013/0122591號，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0411】在一特定實例中，安全港基因座為基因體內的基因座，其中可插入基因而對宿主細胞(諸如肝細胞)不會產生顯著有害影響(例如與對照細胞相比，不產生細胞凋亡、壞死及/或衰老，或不產生大於5%、10%、15%、20%、25%、30%或40%細胞凋亡、壞死及/或衰老)。安全港基因座可允許外源基因過度表現而對宿主細胞(諸如肝細胞)不會產生顯著有害影響(例如與對照細胞相比，不產

生細胞凋亡、壞死及/或衰老，或不產生大於5%、10%、15%、20%、25%、30%或40%細胞凋亡、壞死及/或衰老)。期望的安全港基因座可為其中所插入之基因序列表現不受始於鄰近基因之通讀表現干擾的安全港基因座。安全港可為人類安全港(例如肝臟組織或肝細胞宿主細胞的人類安全港)。

【0412】在一特定實例中，標靶基因體基因座為*ALB*基因座，諸如*ALB*基因座之內含子1。在一個更特定實例中，標靶基因體基因座為人類*ALB*基因座，諸如人類*ALB*基因座(例如SEQ ID NO: 4)之內含子1。

(2) Cas蛋白

【0413】Cas蛋白通常包含至少一個可與嚮導RNA相互作用的RNA識別域或結合域。Cas蛋白亦可包含核酸酶域(例如去氧核糖核酸酶域或核糖核酸酶域)、DNA結合域、解螺旋酶域、蛋白質-蛋白質相互作用域、二聚合域及其他域。一些此類域(例如去氧核糖核酸酶域)可來自原生Cas蛋白。可添加其他此類域以製備經修飾的Cas蛋白。核酸酶域具有核酸裂解催化活性，包括核酸分子的共價鍵斷裂。裂解可產生鈍端或交錯式末端，且其可為單股或雙股的。舉例而言，野生型Cas9蛋白典型地將產生鈍端裂解產物。或者，野生型Cpf1蛋白(例如FnCpf1)可產生具有5-核苷酸5'突出端的裂解產物，其中在非標靶股上之PAM序列的第18個鹼基對之後且在標靶股上之第23個鹼基之後發

生裂解。Cas蛋白可具有在標靶基因體基因座產生雙股斷裂(例如出現鈍端的雙股斷裂)的足夠裂解活性，或其可為在標靶基因體基因座產生單股斷裂的切口酶。

【0414】Cas蛋白之實例包括Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas5e (CasD)、Cas6、Cas6e、Cas6f、Cas7、Cas8a1、Cas8a2、Cas8b、Cas8c、Cas9 (Csn1或Csx12)、Cas10、Cas10d、CasF、CasG、CasH、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1 (CasA)、Cse2 (CasB)、Cse3 (CasE)、Cse4 (CasC)、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4及Cu1966，以及其同源物或經修飾的形式。

【0415】例示性Cas蛋白為Cas9蛋白或衍生自Cas9蛋白的蛋白質。Cas9蛋白來自II型CRISPR/Cas系統且典型地共用四種具有保守架構的關鍵模體。模體1、2及4為RuvC樣模體，且模體3為HNH模體。例示性Cas9蛋白來自釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、嗜熱鏈球菌(*Streptococcus thermophilus*)、鏈球菌屬(*Streptococcussp.*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、達松維爾擬諾卡氏菌(*Nocardiopsis dassonvillei*)、始旋鏈黴菌(*Streptomyces pristinaespiralis*)、產綠色鏈黴菌(*Streptomyces viridochromogenes*)、產綠色鏈黴菌(*Streptomyces*

viridochromogenes)、玫瑰鏈孢囊菌(*Streptosporangium roseum*)、玫瑰鏈孢囊菌(*Streptosporangium roseum*)、嗜酸熱脂環酸芽胞桿菌(*Alicyclobacillus acidocaldarius*)、假真菌樣芽孢桿菌(*Bacillus pseudomycoides*)、硒化芽孢桿菌(*Bacillu sselenitireducens*)、西伯利亞微小桿菌(*Exiguobacterium sibiricum*)、德氏乳桿菌(*Lactobacillus delbrueckii*)、唾液乳桿菌(*Lactobacillus salivarius*)、海洋微顫菌(*Microscilla marina*)、伯克霍爾德氏細菌(*Burkholderiales bacterium*)、食萘極單胞菌(*Polaromonas naphthalenivorans*)、極單胞菌屬(*Polaromonas sp.*)、海洋固氮藍藻(*Crocosphaera watsonii*)、藍桿藻屬(*Cyanothece sp.*)、銅綠微囊藻(*Microcystis aeruginosa*)、聚球藻屬(*Synechococcus sp.*)、阿拉伯糖醋鹽桿菌(*Acetohalobium arabaticum*)、得津西制氨菌(*Ammonifex degensii*)、熱解纖維素菌(*Caldicelulosiruptor becscii*)、金礦菌(*Candidatus Desulforudis*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、艱難梭菌(*Clostridium difficile*)、大芬戈爾德菌(*Finegoldia magna*)、嗜熱鹽鹼厭氧菌(*Natranaerobius thermophilus*)、嗜熱丙酸厭氧腸狀菌(*Pelotomaculum thermopropionicum*)、喜溫嗜酸硫桿菌(*Acidithiobacilluscaldus*)、嗜酸氧化亞鐵硫桿菌(*Acidithiobacillus ferrooxidans*)、酒色異著色菌(*Allochromatium vinosum*)、海桿菌屬(*Marinobacter sp.*)、嗜鹽亞硝化球菌(*Nitrosococcus halophilus*)、瓦氏亞硝化桿菌(*Nitrosococcus watsoni*)、遊海假交替單胞菌

(*Pseudoalteromonas haloplanktis*)、消旋纖線桿菌(*Ktedonobacter racemifer*)、伊夫氏甲烷鹽菌(*Methanohalobium evestigatum*)、多變魚腥藻(*Anabaena variabilis*)、泡沫節球藻(*Nodularia spumigena*)、念珠藻屬(*Nostoc sp.*)、極大節旋藻(*Arthrospira maxima*)、鈍頂節旋藻(*Arthrospira platensis*)、鈍頂節旋藻屬(*Arthrospira sp.*)、鞘絲藻屬(*Lyngbya sp.*)、原型微鞘藻(*Microcoleus chthonoplastes*)、顫藻屬(*Oscillatoria sp.*)、運動石袍菌(*Petrotoga mobilis*)、非洲高熱桿菌(*Thermosipho africanus*)、海洋藍細菌(*Acaryochloris marina*)、腦膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)及空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)。Cas9家族成員之其他實例描述於WO 2014/131833中，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。來自釀膿鏈球菌的Cas9 (SpCas9)(例如被賦予UniProt登錄號Q99ZW2)為例示性Cas9蛋白。例示性SpCas9蛋白序列列示於SEQ ID NO: 8 (由SEQ ID NO: 9中所示之DNA序列編碼)。例示性SpCas9 mRNA (cDNA)序列列示於SEQ ID NO: 10。較小Cas9蛋白(例如當與嚮導RNA編碼序列及用於Cas9及嚮導RNA之調控元件組合時，編碼序列與最大AAV封裝容量相容的Cas9蛋白，諸如SaCas9及CjCas9及Nme2Cas9)為其他例示性Cas9蛋白。舉例而言，來自金黃色葡萄球菌的Cas9 (SaCas9)(例如被賦予UniProt登錄號J7RUA5)為另一種例示性Cas9蛋白。同樣，來自空腸彎曲桿菌的Cas9 (CjCas9)(例如被賦予

UniProt登錄號Q0P897)為另一種例示性Cas9蛋白。參見例如Kim等人(2017)，《自然通訊(*Nat. Commun.*)》8:14500，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。SaCas9小於SpCas9，且CjCas9小於SaCas9與SpCas9。來自腦膜炎奈瑟氏菌的Cas9 (Nme2Cas9)為另一種例示性Cas9蛋白。參見例如Edraki等人(2019)《分子細胞(*Mol. Cell*)》73(4):714-726，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。來自嗜熱鏈球菌的Cas9蛋白(例如由CRISPR1基因座(St1Cas9)編碼的嗜熱鏈球菌LMD-9Cas9或來自CRISPR3基因座(St3Cas9)的嗜熱鏈球菌Cas9)為其他例示性Cas9蛋白。來自新兇手弗朗西斯氏菌(*Francisella novicida*)的Cas9 (FnCas9)或識別替代PAM(E1369R/E1449H/R1556A取代)的RHA新兇手弗朗西斯氏菌Cas9變異體為其他例示性Cas9蛋白。此等及其他例示性Cas9蛋白評述於例如Cebrian-Serrano及Davies (2017)《哺乳動物基因體(*Mamm. Genome*)》28(7):247-261，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。Cas9編碼序列、Cas9 mRNA及Cas9蛋白序列之實例提供於WO 2013/176772、WO 2014/065596、WO 2016/106121、WO 2019/067910、WO 2020/082042、US 2020/0270617、WO 2020/082041、US 2020/0268906、WO 2020/082046及US 2020/0289628中，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。ORFs及Cas9之特定實例提供於WO 2019/067910段落[0449]的表30中，且Cas9 mRNAs及ORFs

的特定實例提供於WO 2019/067910段落[0214]至[0234]中。亦參見WO 2020/082046A2（第84至85頁）及WO 2020/069296的表24，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。例示性SpCas9蛋白序列包含、主要由或由SEQ ID NO: 11組成。編碼該SpCas9蛋白序列的例示性SpCas9 mRNA序列包含、主要由或由SEQ ID NO: 12組成。編碼該SpCas9蛋白序列的另一種例示性SpCas9 mRNA序列包含、主要由或由SEQ ID NO: 225組成。編碼該SpCas9蛋白序列的另一種例示性SpCas9 mRNA序列包含SEQ ID NO: 226。例示性SpCas9編碼序列包含、主要由或由SEQ ID NO: 227組成。

【0416】Cas蛋白的另一個實例為Cpf1 (來自普氏菌屬(*Prevotella*)及弗朗西斯氏菌屬1的CRISPR)蛋白質。Cpf1為大型蛋白質(約1300個胺基酸)，其含有與Cas9之對應域同源的RuvC樣核酸酶域以及Cas9之特徵性富精胺酸簇的對應物。然而，Cpf1缺乏存在於Cas9蛋白中的HNH核酸酶域，且與含有長插入序列(包括HNH域)的Cas9相比，RuvC樣域鄰接於Cpf1序列中。參見例如Zetsche等人(2015)《細胞(*Cell*)》163(3):759-771，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。例示性Cpf1蛋白來自土拉熱弗朗西斯氏菌1 (*Francisella tularensis 1*)、土拉弗朗西斯氏菌新兇手亞種(*Francisella tularensis subsp. novicida*)、阿爾本斯普氏菌(*Prevotella albensis*)、毛螺科菌(*Lachnospiraceae bacterium*) *MC20171*、蛋白溶解丁酸弧

菌(*Butyrivibrio proteoclasticus*) *GW2011_GWA2_33_10*、異域菌門細菌(*Peregrinibacteria bacterium*) *GW2011_GWC2_44_17*、史密斯氏菌屬(*Smithella sp.*) *SCADC*、胺基酸球菌屬(*Acidaminococcus sp.*) *BV3L6*、毛螺科菌*MA2020*、白蟻甲烷支原體暫定種(*Candidatus Methanoplasma termitum*)、挑剔真桿菌(*Eubacterium eligens*)、牛眼莫拉氏菌(*Moraxella bovoculi*) *237*、稻田鉤端螺旋體(*Leptospira inadai*)、毛螺科菌*ND2006*、犬口腔卟啉單胞菌(*Porphyromonascrevioricanis*) *3*、解糖胨普氏菌(*Prevotelladisiens*)及獼猴卟啉單胞菌(*Porphyromonas macacae*)。來自新兇手弗朗西斯氏菌U112的Cpf1 (FnCpf1；被賦予UniProt登錄號A0Q7Q2)為例示性Cpf1蛋白。

【0417】Cas蛋白之另一實例為CasX (Cas12e)。CasX為RNA導引式DNA核酸內切酶，其在DNA中產生交錯式雙股斷裂。CasX的尺寸小於1000個胺基酸。例示性CasX蛋白來自δ變形菌綱(*Deltaproteobacteria*)(DpbCasX或DpbCas12e)及浮黴菌門(*Planctomycetes*)(PlmCasX或PlmCas12e)。如同Cpf1，CasX係利用單一RuvC活性位點進行DNA裂解。參見例如Liu等人(2019)《自然》566(7743):218-223，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0418】Cas蛋白之另一實例為CasΦ (CasPhi或Cas12j)，其唯一地發現於噬菌體中。CasΦ的尺寸小於1000個胺基酸(例如700至800個胺基酸)。CasΦ裂解而產生

交錯式5'突出端。CasΦ中的單一RuvC活性位點能夠進行crRNA處理及DNA切割。參見例如Pausch等人(2020)《科學》369(6501):333-337，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0419】Cas蛋白可為野生型蛋白質(亦即，自然界中存在的彼等蛋白質)、經修飾的Cas蛋白(亦即，Cas蛋白變異體)，或野生型或經修飾之Cas蛋白的片段。就野生型或經修飾之Cas蛋白的催化活性而言，Cas蛋白亦可為活性變異體或片段。就催化活性而言，活性變異體或片段可包含與野生型或經修飾之Cas蛋白或其一部分至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大序列一致性，其中活性變異體在所需裂解位點保持切割能力且因此保持切口誘導活性或雙股斷裂誘導活性。對切口誘導活性或雙股斷裂誘導活性的分析已知且通常量測Cas蛋白對含有裂解位點之DNA受質的總體活性及特異性。

【0420】經修飾之Cas蛋白的一個實例為經修飾之SpCas9-HF1蛋白，其為釀膿鏈球菌Cas9之高保真變異體，該變異體含有為了減少非特異性DNA接觸而設計的變異(N497A/R661A/Q695A/Q926A)。參見例如Kleinstiver等人(2016)《自然》529(7587):490-495，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。經修飾之Cas蛋白的另一實例為經修飾之eSpCas9變異體(K848A/K1003A/R1060A)，其為了減少脫靶效應而設計。參見例如Slaymaker等人

(2016)《科學》351(6268):84-88，其以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。其他SpCas9變異體包括K855A及K810A/K1003A/R1060A。此等及其他經修飾之Cas蛋白評述於例如Cebrian-Serrano及Davies (2017)《哺乳動物基因體(*Mamm. Genome*)》28(7):247-261，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。經修飾之Cas9蛋白的另一實例為xCas9，其為可識別範圍擴展之PAM序列的SpCas9變異體。參見例如Hu等人(2018)《自然》556:57-63，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0421】Cas蛋白可經修飾以增加或減少核酸結合親和力、核酸結合特異性及酶活性中之一或多者。Cas蛋白亦可經修飾以改變蛋白質的任何其他活性或特性，諸如穩定性。舉例而言，Cas蛋白中的一或多個核酸酶域可經修飾、缺失或不活化，或Cas蛋白可截斷以移除對於蛋白質功能而言並非必不可少的結構域，或最佳化(例如增強或減少)Cas蛋白的活性或特性。

【0422】Cas蛋白可包含至少一個核酸酶域，諸如去氧核糖核酸酶域。舉例而言，野生型Cpf1蛋白通常包含使標靶DNA之雙股均裂解的RuvC樣域，其可能呈二聚體組態。同樣，CasX及CasΦ通常包含使標靶DNA之雙股均裂解的單一RuvC樣域。Cas蛋白亦可包含至少兩個核酸酶域，諸如去氧核糖核酸酶域。舉例而言，野生型Cas9蛋白通常包含RuvC樣核酸酶域及HNH樣核酸酶域。RuvC與

HNH域各自可切割雙股DNA的不同股以在DNA中產生雙股斷裂。參見例如Jinek等人(2012)《科學》337(6096):816-821，其以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0423】可使一或多個核酸酶域缺失或突變，以使得其不再發揮功能或使其核酸酶活性降低。舉例而言，若Cas9蛋白中的一個核酸酶域缺失或突變，則所得Cas9蛋白可稱為切口酶且可在雙股標靶DNA內產生單股斷裂，而非雙股斷裂(亦即，其可使互補股或非互補股裂解，而非使兩者均裂解)。若Cas9蛋白中的核酸酶域無一者缺失或突變，則Cas9蛋白將保持雙股斷裂誘導活性。使Cas9轉變成切口酶的突變實例為釀膿鏈球菌Cas9之RuvC域中的D10A突變(Cas9之位置10的天冬胺酸突變為丙胺酸)。同樣，釀膿鏈球菌Cas9之HNH域中的H939A (胺基酸位置839的組胺酸變成丙胺酸)、H840A (胺基酸位置840的組胺酸變成丙胺酸)或N863A (胺基酸位置N863的天冬醯胺變成丙胺酸)可使Cas9轉變成切口酶。使Cas9轉變成切口酶之突變的其他實例包括向嗜熱鏈球菌Cas9的對應突變。參見例如Sapranauskas等人(2011)《核酸研究(*Nucleic Acids Res.*)》39(21):9275-9282及WO2013/141680，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。此類突變可使用諸如定點誘變、PCR介導誘變或總基因合成等方法產生。產生切口酶之其他突變的實例可見於例如WO 2013/176772及WO 2013/142578中，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0424】xCas9催化域中之不活化突變的實例與上文針對SpCas9所述的彼等突變相同。金黃色葡萄球菌Cas9蛋白之催化域中之不活化突變的實例亦已知。舉例而言，金黃色葡萄球菌Cas9酶(SaCas9)可包含位置N580的取代(例如N580A取代)或位置D10的取代(例如D10A取代)，以產生Cas切口酶。參見例如WO2016/106236，該案以全文引用的方式併入本文中以達成所有目的。Nme2Cas9催化域中之不活化突變的實例亦已知(例如D16A或H588A)。St1Cas9催化域中之不活化突變的實例亦已知(例如D9A、D598A、H599A或N622A)。St3Cas9催化域中之不活化突變的實例亦已知(例如D10A或N870A)。CjCas9催化域中之不活化突變的實例亦已知(例如D8A或H559A之組合)。FnCas9及RHAFnCas9之催化域中之不活化突變的實例亦已知(例如N995A)。

【0425】Cpf1蛋白之催化域中之不活化突變的實例亦已知。就來自新兇手弗朗西斯氏菌U112 (FnCpf1)、胺基酸球菌屬BV3L6 (AsCpf1)、毛螺科菌ND2006 (LbCpf1)及牛眼莫拉氏菌237 (MbCpf1Cpf1)的Cpf1蛋白而言，此類突變可包括AsCpf1之位置908、993或1263或Cpf1直系同源物之對應位置的突變，或LbCpf1之位置832、925、947或1180或Cpf1直系同源物之對應位置的突變。此類突變可包括例如AsCpf1之突變D908A、E993A及D1263A或Cpf1直系同源物之對應突變、或LbCpf1之D832A、E925A、D947A及D1180A或Cpf1直系同源物之對應突變中的一或多者。參

見例如US 2016/0208243，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0426】CasX蛋白之催化域中之不活化突變的實例亦已知。就來自δ變形菌綱的蛋白質而言，其他CasX直系同源物中之D672A、E769A及D935A (個別地或組合)或對應位置為不活化突變。參見例如Liu等人(2019)《自然》566(7743):218-223，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0427】CasΦ蛋白之催化域中之不活化突變的實例亦已知。舉例而言，單獨或組合之D371A與D394A為不活化突變。參見例如Pausch等人(2020)《科學》369(6501):333-337，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0428】Cas蛋白亦可操作地連接至異源多肽而成為融合蛋白。舉例而言，Cas蛋白可與裂解域融合。參見WO2014/089290，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。Cas蛋白亦可與異源多肽融合，從而提供增強或減少的穩定性。融合域或異源多肽可位於Cas蛋白的N端、C端或內部。

【0429】作為一個實例，Cas蛋白可與一或多種異源多肽融合，從而達成亞細胞定位。此類異源多肽可包括例如一或多種核定位信號(NLS)(諸如單分型SV40NLS及/或雙分型α-內輸蛋白NLS)以便靶向細胞核、粒線體定位信號以便靶向粒線體、ER保持信號及其類似物。參見例如

Lange等人(2007)《生物化學雜誌(*J. Biol. Chem.*)》282(8):5101-5105，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。此類亞細胞定位信號可位於Cas蛋白的N端、C端或內部的任何位置。NLS可包含一段鹼性胺基酸，且可為單分型序列或雙分型序列。視情況，Cas蛋白可包含兩個或更多個NLS，包括位於N端的NLS (例如α-內輸蛋白NLS或單分型NLS)及位於C端的NLS (例如SV40NLS或雙分型NLS)。Cas蛋白亦可包含位於N端的兩個或更多個NLS及/或位於C端的兩個或更多個NLS。

【0430】舉例而言，Cas蛋白可與1至10個NLS融合(例如與1至5個NLS融合或與一個NLS融合)。在使用一個NLS的情況下，NLS可在Cas蛋白序列的N端或C端連接。其亦可插入Cas蛋白序列內。或者，Cas蛋白可與超過一個NLS融合。舉例而言，Cas蛋白可與2、3、4或5個NLS融合。在一特定實例中，Cas蛋白可與兩個NLS融合。在某些環境中，兩個NLS可相同(例如兩個SV40NLS)或不同。舉例而言，Cas蛋白可與羧基端連接的兩個SV40NLS序列融合。或者，Cas蛋白可與兩個NLS融合：一個連在N端且一個連在C端。在其他實例中，Cas蛋白可與3個NLS融合或不與NLS融合。NLS可為單分型序列，諸如SV40NLS、PKKKRKV (SEQ ID NO: 13)或PKKKRRV (SEQ ID NO: 14)。NLS可為雙分型序列，諸如核質蛋白NLS：KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 15)。在一特定實例中，單一PKKKRKV (SEQ ID NO: 13)NLS可連在Cas蛋白之

C端。融合位點視情況包括一或多個連接子。

【0431】Cas蛋白亦可可操作地連接至細胞穿透域或蛋白質轉導域。舉例而言，細胞穿透域可來源於HIV-1TAT蛋白、來自人類B型肝炎病毒的TLM細胞穿透模體、MPG、Pep-1、VP22、來自單純疱疹病毒的細胞穿透肽，或聚精胺酸肽序列。參見例如WO 2014/089290及WO 2013/176772，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。細胞穿透域可位於Cas蛋白的N端、C端或內部的任何位置。

【0432】Cas蛋白亦可可操作地連接至異源多肽以便容易追蹤或純化，諸如螢光蛋白、純化標籤或抗原決定基標籤。螢光蛋白之實例包括綠色螢光蛋白(例如GFP、GFP-2、tagGFP、turboGFP、eGFP、Emerald、Azami綠、單體Azami綠、CopGFP、AceGFP、Zs綠1)、黃色螢光蛋白(例如YFP、eYFP、Citrine、Venus、YPet、PhiYFP、Zs黃1)、藍色螢光蛋白(例如eBFP、eBFP2、Azurite、mKalama1、GFPuv、Sapphire、T-sapphire)、青藍色螢光蛋白(例如eCFP、Cerulean、CyPet、AmCyan1、Midoriishi-青藍色)、紅色螢光蛋白(例如mKate、mKate2、mPlum、DsRed單體、mCherry、mRFP1、DsRed-Express、DsRed2、DsRed單體、HcRed-Tandem、HcRed1、AsRed2、eqFP611、mRasberry、mStrawberry、Jred)，及橙色螢光蛋白(mOrange、mKO、Kusabira橙、單體Kusabira橙、mTangerine、tdTomato)或任何其他適合螢

光蛋白。標籤實例包括麩胱甘肽-S-轉移酶(glutathione-S-transferase，GST)、甲殼素結合蛋白(CBP)、麥芽糖結合蛋白(MBP)、硫氧還蛋白(thioredoxin，TRX)、聚(NANP)、串聯親和純化(tandemaffinitypurification，TAP)標籤、myc、AcV5、AU1、AU5、E、ECS、E2、FLAG、血球凝集素(HA)、nus、Softag1、Softag3、Strep、SBP、Glu-Glu、HSV、KT3、S、S1、T7、V5、VSV-G、組胺酸(His)、生物素羧基載體蛋白(BCCP)及調鈣素。

【0433】Cas蛋白亦可繫拴至經標記之核酸。此類繫拴(亦即，實體連接)可經由共價相互作用或非共價相互作用達成，且繫拴可為直接繫拴(例如經由直接融合或化學結合，此可藉由修飾蛋白質上的半胱胺酸或離胺酸殘基或內含肽修飾來達成)，或可經由一或多個中介連接子或轉接分子(諸如鏈黴抗生物素蛋白或適體)達成。參見例如Pierce等人(2005)《醫藥化學小評論(*MiniRev. Med. Chem.*)》5(1):41-55；Duckworth等人(2007)《德國應用化學國際版(*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*)》46(46):8819-8822；Schaeffer及Dixon (2009)《澳大利亞化學雜誌(*Australian J. Chem.*)》62(10):1328-1332；Goodman等人(2009)《*Chembiochem*》10(9):1551-1557；及Khatwani等人(2012)《生物有機化學與醫藥化學通訊(*Bioorg. Med. Chem.*)》20(14):4532-4539，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。用於合成蛋白質-核酸結合物的非共價策略包括生物素-鏈黴抗生物素蛋白及鎳-

組胺酸方法。可藉由使用多種化學物質將適當官能化的核酸與蛋白質連接來合成蛋白質-核酸共價結合物。一些此等化學物質涉及寡核苷酸直接連接至蛋白質表面上的胺基酸殘基(例如離胺酸胺或半胱胺酸硫醇)，而其他更複雜流程需要對蛋白質進行轉譯後修飾或涉及蛋白質催化或反應域。用於蛋白質共價連接至核酸的方法可包括例如寡核苷酸與蛋白質離胺酸或半胱胺酸殘基化學交聯、所表現之蛋白質接合、化學酶方法及使用光學適體。經標記之核酸可繫拴至Cas蛋白的C端、N端或內部區域。在一個實例中，經標記之核酸繫拴至Cas蛋白的C端或N端。同樣，Cas蛋白可繫拴至經標記之核酸的5'端、3'端或內部區域。亦即，經標記之核酸可以任何取向及極性繫拴。舉例而言，Cas蛋白可繫拴至經標記之核酸的5'端或3'端。

【0434】Cas蛋白可以任何形式提供。舉例而言，Cas蛋白可以蛋白質形式提供，諸如與gRNA複合的Cas蛋白。或者，Cas蛋白可以編碼Cas蛋白的核酸形式提供，諸如RNA (例如信使RNA (mRNA))或DNA。視情況，編碼Cas蛋白的核酸可經密碼子優化以便在特定細胞或生物體中有效轉譯成蛋白質。舉例而言，編碼Cas蛋白的核酸可經修飾以取代密碼子，該等密碼子在細菌細胞、酵母細胞、人類細胞、非人類細胞、哺乳動物細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞或所關注之任何其他宿主細胞中的使用頻率高於天然存在之聚核苷酸序列。當將編碼Cas蛋白的核酸引入細胞中時，Cas蛋白可在細胞中短暫地、有條件地

或組成性表現。

【0435】編碼Cas蛋白的核酸可穩定整合於細胞基因體中且可操作地連接至細胞中具有活性的啟動子。或者，編碼Cas蛋白的核酸可操作地連接至表現構築體中的啟動子。表現構築體包括能夠引導所關注之基因或其他核酸序列(例如Cas基因)表現且可將所關注之此類核酸序列轉移至靶細胞中的任何核酸構築體。舉例而言，編碼Cas蛋白的核酸可存在於包含編碼gRNA之DNA的載體中。或者，其可存在於與包含編碼gRNA之DNA之載體分開的載體或質體中。可用於表現構築體中的啟動子包括在例如以下中之一或多者中具有活性的啟動子：真核細胞、人類細胞、非人類細胞、哺乳動物細胞、非人類哺乳動物細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞、多能細胞、胚胎幹(ES)細胞、成體幹細胞、發育受限制的祖細胞、經誘導之多能幹(iPS)細胞，或單細胞階段胚胎。此類啟動子可為例如條件性啟動子、誘導型啟動子、組成型啟動子或組織特異性啟動子。視情況，啟動子可為驅動Cas蛋白在一個方向上表現且驅動嚮導RNA在另一方向上表現的雙向啟動子。此類雙向啟動子可由以下組成：(1)含有以下3種外部控制元件的習知完整單向PolIII啟動子：遠端序列元件(DSE)、近端序列元件(PSE)及TATA盒；以及(2)第二鹼性PolIII啟動子，其包括PSE及與DSE之5'端以反向取向融合的TATA盒。舉例而言，在H1啟動子中，DSE與PSE及TATA盒相鄰，且可藉由產生雜合啟動子而使啟動子呈現雙向，其中

藉由將PSE與來源於U6啟動子的TATA盒附接來控制反向轉錄。參見例如US2016/0074535，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。使用雙向啟動子同時表現編碼Cas蛋白及嚮導RNA之基因允許產生緊湊的表現卡匣以促進遞送。

【0436】可利用不同啟動子驅動Cas表現或Cas9表現。在一些方法中，使用小啟動子，以使得Cas或Cas9編碼序列可裝配至AAV構築體中。舉例而言，Cas或Cas9及一或多種gRNA（例如1種gRNA或2種gRNA或3種gRNA或4種gRNA)可經由LNP介導之遞送(例如以RNA形式)或腺相關病毒(AAV)介導之遞送(例如AAV2介導之遞送、AAV5介導之遞送、AAV8介導之遞送或AAV7m8介導之遞送)加以遞送。舉例而言，核酸酶藥劑可為CRISPR/Cas9，且可經由LNP介導之遞送或AAV介導之遞送來遞送Cas9 mRNA及靶向人類內源*ALB*基因座之內含子1的gRNA。Cas或Cas9及gRNA可經由單一AAV或經由兩種各別AAV遞送。舉例而言，第一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣，且第二AAV可運載gRNA表現卡匣。類似地，第一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣，且第二AAV可運載兩個或更多個gRNA表現卡匣。或者，單一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的Cas或Cas9編碼序列)及gRNA表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的gRNA編碼序列)。類似地，單一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的Cas或Cas9編碼序列)及兩個或更多個gRNA

表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的gRNA編碼序列)。可利用不同啟動子驅動gRNA表現，諸如U6啟動子或小tRNAGln。同樣，可利用不同啟動子驅動Cas9表現。舉例而言，使用小啟動子，以使得Cas9編碼序列可裝配至AAV構築體中。類似地，使用小Cas9蛋白(例如SaCas9或CjCas9)最大化AAV封裝容量。

【0437】以mRNA形式提供的Cas蛋白可經修飾以改良穩定性及/或免疫原性特性。可對mRNA內的一或多個核苷進行修飾。mRNA核鹼基之化學修飾實例包括假尿苷、1-甲基-假尿苷及5-甲基-胞苷。編碼Cas蛋白的mRNA亦可加帽。該帽可為例如帽1結構，其中+1核糖核苷酸在核糖之2'O位置發生甲基化。舉例而言，加帽可在活體內產生優良活性(例如藉由模擬天然帽)，可產生減少對宿主先天免疫系統之刺激的天然結構(例如可減少先天免疫系統中之模式識別受體活化)。編碼Cas蛋白的mRNA亦可發生聚腺苷酸化(以包含聚(腺苷酸)尾)。編碼Cas蛋白的mRNA亦可經修飾以包括假尿苷(例如可完全被假尿苷取代)。作為另一實例，可使用加帽且發生聚腺苷酸化的含有N1-甲基-假尿苷之CasmRNA。編碼Cas蛋白的mRNA亦可經修飾以包括N1-甲基-假尿苷(例如可完全被N1-甲基-假尿苷取代)。作為另一實例，可使用完全被假尿苷取代的CasmRNA (亦即，所有標準尿嘧啶殘基經假尿苷置換，假尿苷為其中尿嘧啶經由碳-碳鍵而非氮-碳鍵連接的尿苷異構體)。作為另一實例，可使用完全被N1-甲基-假尿苷取代的CasmRNA

(亦即，所有標準尿嘧啶殘基經N1-甲基-假尿苷置換)。同樣，可藉由使用同義密碼子耗乏尿苷來修飾CasmRNA。舉例而言，可使用加帽且發生聚腺苷酸化的完全被假尿苷取代之CasmRNA。舉例而言，可使用加帽且發生聚腺苷酸化的完全被N1-甲基-假尿苷取代之CasmRNA。

【0438】CasmRNA可至少在一個、複數個或所有尿苷位置包含經修飾之尿苷。經修飾之尿苷可為在5號位置經修飾(例如經鹵素、甲基或乙基修飾)之尿苷。經修飾之尿苷可為在1號位置經修飾(例如經鹵素、甲基或乙基修飾)之假尿苷。經修飾之尿苷可為例如假尿苷、N1-甲基假尿苷、5-甲氧基尿苷、5-碘尿苷或其組合。在一些實例中，經修飾之尿苷為5-甲氧基尿苷。在一些實例中，經修飾之尿苷為5-碘尿苷。在一些實例中，經修飾之尿苷為假尿苷。在一些實例中，經修飾之尿苷為N1-甲基-假尿苷。在一些實例中，經修飾之尿苷為假尿苷與N1-甲基-假尿苷之組合。在一些實例中，經修飾之尿苷為假尿苷與5-甲氧基尿苷之組合。在一些實例中，經修飾之尿苷為N1-甲基假尿苷與5-甲氧基尿苷之組合。在一些實例中，經修飾之尿苷為5-碘尿苷與N1-甲基-假尿苷之組合。在一些實例中，經修飾之尿苷為假尿苷與5-碘尿苷之組合。在一些實例中，經修飾之尿苷為5-碘尿苷與5-甲氧基尿苷之組合。

【0439】本文揭示的CasmRNA亦可包含5'帽，諸如Cap0、Cap1或Cap2。5'帽通常為經由5'-三磷酸酯連接至mRNA之5'至3'鏈之第一核苷酸(亦即，帽近端的第一核苷

酸)之5'位的7-甲基鳥嘌呤核糖核苷酸(其可進一步修飾，例如對於ARCA而言)。在Cap0中，mRNA之帽近端的第一與第二核苷酸之核糖均包含2'-羥基。在Cap1中，mRNA之第一及第二轉錄核苷酸之核糖分別包含2'-甲氧基及2'-羥基。在Cap2中，mRNA之帽近端的第一與第二核苷酸之核糖均包含2'-甲氧基。參見例如Katibah等人(2014)《美國國家科學院院刊》111(33):12025-30及Abbas等人(2017)《美國國家科學院院刊》114(11):E2106-E2115，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。大多數內源性高等真核生物mRNA (包括哺乳動物mRNA (諸如人類mRNA))包含Cap1或Cap2。與Cap1及Cap2不同的Cap0及其他帽結構在哺乳動物(諸如人類)中可具有免疫原性，原因在於其被先天免疫系統的組件(諸如IFIT-1及IFIT-5)識別為非自我的，此可導致包括I型干擾素在內的細胞介素含量升高。先天免疫系統之組件(諸如IFIT-1及IFIT-5)亦可與eIF4E競爭結合具有除Cap1或Cap2外之帽的mRNA，從而潛在地抑制mRNA轉譯。

【0440】可以共轉錄方式包括帽。舉例而言，ARCA(抗反向帽類似物；Thermo Fisher Scientific目錄號AM8045)為一種帽類似物，其包含與鳥嘌呤核糖核苷酸之5'位連接的7-甲基鳥嘌呤3'-甲氧基-5'-三磷酸酯，該帽類似物可在初始時活體外併入轉錄本中。ARCA產生Cap0帽，其中帽近端第一核苷酸之2'位為羥基。參見例如Stepinski等人(2001)《*RNA*》7:1486-1495，該文獻以全文

引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0441】CleanCap™AG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG；TriLink Biotechnologies目錄號N-7113)或CleanCap™GG (m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG；TriLink Biotechnologies目錄號N-7133)可用於以共轉錄方式提供Cap1結構。CleanCap™AG及CleanCap™GG之3'-O-甲基化形式亦可分別以目錄號N-7413及N-7433購自TriLink Biotechnologies。

【0442】或者，帽可以轉錄後方式添加至RNA中。舉例而言，牛痘加帽酶可市購(New England Biolabs目錄號M2080S)且具有由其D1亞單元提供的RNA三磷酸酶及鳥苷酸轉移酶活性以及由其D12亞單元提供的鳥嘌呤甲基轉移酶。因此，其可在S-腺苷甲硫胺酸及GTP存在下將7-甲基鳥嘌呤添加至RNA中，以便得到Cap0。參見例如Guo及Moss (1990)《美國國家科學院院刊》87:4023-4027以及Mao及Shuman (1994)《生物化學雜誌(*J. Biol. Chem.*)》269:24472-24479，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0443】CasmRNA可進一步包含聚腺苷酸化(聚A或聚(A)或聚腺嘌呤)尾。聚A尾可包含例如至少20、至少30、至少40、至少50、至少60、至少70、至少80、至少90或至少100個腺嘌呤，及視情況至多300個腺嘌呤。舉例而言，聚A尾可包含95、96、97、98、99或100個腺嘌呤核苷酸。

(3)嚮導RNA

【0444】「嚮導RNA」或「gRNA」為一種RNA分子，其結合至Cas蛋白(例如Cas9蛋白)且使Cas蛋白靶向標靶DNA內的特定位置。嚮導RNA可包含兩個區段：「DNA靶向區段」(亦稱為「嚮導序列」)及「蛋白結合區段」。「區段」包括分子的節段或區域，諸如RNA中之核苷酸的鄰接鏈段。一些gRNA (諸如Cas9的彼等gRNA)可包含兩種各別RNA分子：「活化因子-RNA」(例如tracrRNA)及「標靶因子-RNA」(例如CRISPRRNA或crRNA)。其他gRNA為單一RNA分子(單一RNA聚核苷酸)，其亦可稱為「單分子gRNA」、「單一嚮導RNA」或「sgRNA」。參見例如WO 2013/176772、WO 2014/065596、WO 2014/089290、WO 2014/093622、WO 2014/099750、WO 2013/142578及WO 2014/131833，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。嚮導RNA可指CRISPRRNA (crRNA)，或crRNA與反式活化CRISPRRNA (tracrRNA)之組合。crRNA與tracrRNA可以單一RNA分子(單一嚮導RNA或sgRNA)形式或以兩種各別RNA分子(雙重嚮導RNA或dgRNA)形式結合。舉例而言，對於Cas9，單一嚮導RNA可包含與tracrRNA融合(例如經由連接子融合)的crRNA。舉例而言，對於Cpf1及CasΦ，僅需crRNA便可達成對靶序列的結合。術語「嚮導RNA」及「gRNA」包括雙分子(亦即，模組化) gRNA及單分子gRNA。在本文所揭示之一些

方法及組成物中，gRNA為釀膿鏈球菌Cas9 gRNA或其等效物。在本文所揭示之一些方法及組成物中，gRNA為金黃色葡萄球菌Cas9 gRNA或其等效物。

【0445】例示性雙分子gRNA包含crRNA樣(「CRISPRRNA」或「標靶因子-RNA」或「crRNA」或「crRNA重複序列」)分子及對應tracrRNA樣(「反式活化CRISPRRNA」或「活化因子-RNA」或「tracrRNA」)分子。crRNA包含gRNA之DNA靶向區段(單股)與一段核苷酸，該段核苷酸形成gRNA之蛋白質結合區段之dsRNA雙螺旋體的一半。位於DNA靶向區段下游(3')之crRNA尾(例如用於釀膿鏈球菌Cas9)的一實例包含、主要由或由GUUUUAGAGCUAUGCU (SEQ ID NO: 16)或GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (SEQ ID NO: 17)組成。本文揭示之任一個DNA靶向區段可與SEQ ID NO: 16或17之5'端接合以形成crRNA。

【0446】對應tracrRNA (活化因子-RNA)包含一段核苷酸，該段核苷酸形成gRNA之蛋白質結合區段之dsRNA雙螺旋體的另一半。crRNA的核苷酸鏈段與tracrRNA之核苷酸鏈段互補且雜交，以形成gRNA之蛋白質結合域的dsRNA雙螺旋體。因此，可稱各crRNA具有對應tracrRNA。tracrRNA序列(例如用於釀膿鏈球菌Cas9)之實例包含、主要由組成或由以下中之任一者組成：AGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUU (SEQ ID NO: 18)、

AAACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA
UCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU(SE
Q ID NO: 19)，或GUUGGAACCAUUCAAAACAGCAUA
GCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA
AAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 20)。

【0447】在crRNA與tracrRNA均需要的系統中，crRNA與對應tracrRNA雜交而形成gRNA。在僅需crRNA的系統中，crRNA可為gRNA。crRNA另外提供與標靶DNA之互補股雜交的單股DNA靶向區段。若用於細胞內的修飾，則既定crRNA或tracrRNA分子的確切序列可設計成其中將使用RNA分子之物種所特有的。參見例如Mali等人(2013)《科學》339(6121):823-826；Jinek等人(2012)《科學》337(6096):816-821；Hwang等人(2013)《自然生物技術學刊(*Nat. Biotechnol.*)》31(3):227-229；Jiang等人(2013)《自然生物技術學刊》31(3):233-239；及Cong等人(2013)《科學》339(6121):819-823，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0448】既定gRNA之DNA靶向區段(crRNA)包含與標靶DNA之互補股序列互補的核苷酸序列，如下文更詳細地描述。gRNA之DNA靶向區段與標靶DNA經由雜交(亦即，鹼基配對)、以序列特異性方式相互作用。因此，DNA靶向區段的核苷酸序列可變化且決定標靶DNA內之將供gRNA與標靶DNA相互作用的位置。個體gRNA之DNA靶向區段可經修飾以與標靶DNA內的任何所需序列雜交。天然

存在的crRNA視CRISPR/Cas系統及生物體而異，但通常含有長度在21至72個核苷酸之間的靶向區段，該靶向區段與長度在21至46個核苷酸之間的兩個直接重複序列(DR)側接(參見例如WO 2014/131833，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的)。在釀膿鏈球菌的情況下，DR具有36個核苷酸長度且靶向區段具有30個核苷酸長度。位於3'的DR與對應tracrRNA互補且與對應tracrRNA雜交，對應tracrRNA又結合至Cas蛋白。

【0449】DNA靶向區段可具有例如至少約12、至少約15、至少約17、至少約18、至少約19、至少約20、至少約25、至少約30、至少約35或至少約40個核苷酸的長度。此類DNA靶向區段可具有例如約12至約100、約12至約80、約12至約50、約12至約40、約12至約30、約12至約25或約12至約20個核苷酸的長度。舉例而言，DNA靶向區段可為約15至約25個核苷酸(例如約17至約20個核苷酸，或約17、18、19或20個核苷酸)。參見例如US 2016/0024523，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。對於來自釀膿鏈球菌的Cas9而言，典型的DNA靶向區段具有16與20個核苷酸之間的長度或17與20個核苷酸之間的長度。對於來自金黃色葡萄球菌的Cas9而言，典型的DNA靶向區段具有21與23個核苷酸之間的長度。對於Cpf1而言，典型的DNA靶向區段具有至少16個核苷酸的長度或至少18個核苷酸的長度。

【0450】在一個實例中，DNA靶向區段可具有約20個

核苷酸的長度。然而，靶向區段亦可使用更短及更長序列(例如15至25個核苷酸的長度，諸如15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個核苷酸的長度)。DNA靶向區段與對應嚮導RNA靶序列之間的一致程度(或DNA靶向區段與嚮導RNA靶序列之另一股之間的互補程度)可為例如約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或約100%。DNA靶向區段與對應的嚮導RNA靶序列可含有一或多個錯配。舉例而言，嚮導RNA的DNA靶向區段與對應的嚮導RNA靶序列可含有1至4、1至3、1至2、1、2、3或4個錯配(例如其中嚮導RNA靶序列的總長度為至少17、至少18、至少19或至少20個或更多個核苷酸)。舉例而言，嚮導RNA的DNA靶向區段與對應的嚮導RNA靶序列可含有1至4、1至3、1至2、1、2、3或4個錯配，其中嚮導RNA靶序列的總長度為20個核苷酸。

【0451】作為一個實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段(亦即，嚮導序列)，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示的序列(DNA靶向區段)組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30-61

中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含

DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由以下組成：與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0452】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段(亦即，嚮導序列)，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示的序列(DNA靶向區段)組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向

區段，該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上或由以下組成：與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示的序列(DNA靶向區段)相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由以下組成：與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0453】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段(亦即，嚮導序列)，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 36中所示

的序列(DNA靶向區段)組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)中之至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內

含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由與SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由以下組成：與SEQ ID NO: 36中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0454】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段(亦即，嚮導序列)，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 30中所示的序列(DNA靶向區段)組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由組成或由SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區

段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由與SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由以下組成：與SEQ ID NO: 30中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0455】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段(亦即，嚮導序列)，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 33中所示的序列(DNA靶向區段)組成。或者，靶向人類*ALB*基因之

內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段

包含、基本上由或由與SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由以下組成：與SEQ ID NO: 33中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0456】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段(亦即，嚮導序列)，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 41中所示的序列(DNA靶向區段)組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由SEQ ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ

ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含與SEQ ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的DNA靶向區段。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由與SEQ ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含DNA靶向區段，該DNA靶向區段包含、基本上由或由以下組成：與SEQ ID NO: 41中所示之序列(DNA靶向區段)中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0457】

表 2.人類 *ALB* 內含子 1 嚮導序列.

嚮導序列	SEQ ID NO:
GAGCAACCUCACUCUUGUCU	30
AUGCAUUUGUUUCAAAAUAU	31
UGCAUUUGUUUCAAAAUAUU	32
AUUUAUGAGAUCAACAGCAC	33
GAUCAACAGCACAGGUUUUG	34
UUAAAUAAAGCAUAGUGCAA	35
UAAAGCAUAGUGCAAUGGAU	36
UAGUGCAAUGGAUAGGUCUU	37
UACUAAAACUUUAUUUUACU	38
AAAGUUGAACAAUAGAAAAA	39
AAUGCAUAAUCUAAGUCAAA	40
UAAUAAAAUUCAAACAUCCU	41
GCAUCUUUAAAGAAUUAUUU	42
UUUGGCAUUUAUUUCUAAAA	43
UGUAUUUGUGAAGUCUUACA	44
UCCUAGGUAAAAAAAAAAAA	45
UAAUUUUCUUUUGCGCACUA	46
UGACUGAAACUUCACAGAAU	47
GACUGAAACUUCACAGAAUA	48
UUCAUUUUAGUCUGUCUUCU	49
AUUAUCUAAGUUUGAAUAUA	50
AAUUUUUAAAAUAGUAUUCU	51
UGAAUUAUUCUUCUGUUUAA	52
AUCAUCCUGAGUUUUUCUGU	53
UUACUAAAACUUUAUUUUAC	54
ACCUUUUUUUUUUUUUACCU	55
AGUGCAAUGGAUAGGUCUUU	56
UGAUUCCUACAGAAAAACUC	57
UGGGCAAGGGAAGAAAAAAA	58
CCUCACUCUUGUCUGGGCAA	59
ACCUCACUCUUGUCUGGGCA	60
UGAGCAACCUCACUCUUGUC	61

【0458】

表 3.人類 *ALB* 內含子 1sgRNA 序列.

完整序列	經修飾之完整序列
GAGCAACCUCACUCUUGU CUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 62)	mG*mA*mG*CAACCUCACUCUUGUCUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 94)
AUGCAUUUGUUUCAAAAU AUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 63)	mA*mU*mG*CAUUUGUUUCAAAAUAUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 95)
UGCAUUUGUUUCAAAAUA UUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 64)	mU*mG*mC*AUUUGUUUCAAAAUAUUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 96)
AUUUAUGAGAUCAACAGC ACGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 65)	mA*mU*mU*UAUGAGAUCAACAGCACGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 97)
GAUCAACAGCACAGGUUU UGGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 66)	mG*mA*mU*CAACAGCACAGGUUUUGGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 98)
UUAAAUAAAGCAUAGUGC AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 67)	mU*mU*mA*AAUAAAGCAUAGUGCAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 99)

完整序列	經修飾之完整序列
UAAAGCAUAGUGCAAUGG AUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 68)	mU*mA*mA*AGCAUAGUGCAAUGGAUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 100)
UAGUGCAAUGGAUAGGUC UUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 69)	mU*mA*mG*UGCAAUGGAUAGGUCUUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 101)
UACUAAAACUUUAUUUUA CUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 70)	mU*mA*mC*UAAAACUUUAUUUUACUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 102)
AAAGUUGAACAAUAGAAA AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 71)	mA*mA*mA*GUUGAACAAUAGAAAAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 103)
AAUGCAUAAUCUAAGUCA AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 72)	mA*mA*mU*GCAUAAUCUAAGUCAAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 104)
UAAUAAAAUUCAAACAUC CUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 73)	mU*mA*mA*UAAAAUUCAAACAUCCUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 105)

完整序列	經修飾之完整序列
GCAUCUUUAAAGAAUUAU UUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 74)	mG*mC*mA*UCUUUAAAGAAUUAUUUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 106)
UUUGGCAUUUAUUUCUAA AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 75)	mU*mU*mU*GGCAUUUAUUUCUAAAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 107)
UGUAUUUGUGAAGUCUUA CAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 76)	mU*mG*mU*AUUUGUGAAGUCUUACAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 108)
UCCUAGGUAAAAAAAAAA AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 77)	mU*mC*mC*UAGGUAAAAAAAAAAAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 109)
UAAUUUUCUUUUGCGCAC UAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 78)	mU*mA*mA*UUUUCUUUUGCGCACUAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 110)
UGACUGAAACUUCACAGA AUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 79)	mU*mG*mA*CUGAAACUUCACAGAAUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 111)

完整序列	經修飾之完整序列
GACUGAAACUUCACAGAA UAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 80)	mG*mA*mC*UGAAACUUCACAGAAUAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 112)
UUCAUUUUAGUCUGUCUU CUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 81)	mU*mU*mC*AUUUUAGUCUGUCUUCUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 113)
AUUAUCUAAGUUUGAAUA UAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 82)	mA*mU*mU*AUCUAAGUUUGAAUAUAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 114)
AAUUUUUAAAAUAGUAUU CUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 83)	mA*mA*mU*UUUUAAAAUAGUAUUCUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 115)
UGAAUUAUUCUUCUGUUU AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 84)	mU*mG*mA*AUUAUUCUUCUGUUUAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 116)
AUCAUCCUGAGUUUUUCU GUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 85)	mA*mU*mC*AUCCUGAGUUUUUCUGUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 117)

完整序列	經修飾之完整序列
UUACUAAAACUUUAUUUU ACGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 86)	mU*mU*mA*CUAAAACUUUAUUUUACGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 118)
ACCUUUUUUUUUUUUUAC CUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 87)	mA*mC*mC*UUUUUUUUUUUUUACCUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 119)
AGUGCAAUGGAUAGGUCU UUGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 88)	mA*mG*mU*GCAAUGGAUAGGUCUUUGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 120)
UGAUUCCUACAGAAAAAC UCGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 89)	mU*mG*mA*UUCCUACAGAAAAACUCGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 121)
UGGGCAAGGGAAGAAAAA AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 90)	mU*mG*mG*GCAAGGGAAGAAAAAAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 122)
CCUCACUCUUGUCUGGGC AAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 91)	mC*mC*mU*CACUCUUGUCUGGGCAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 123)

完整序列	經修飾之完整序列
ACCUCACUCUUGUCUGGG CAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 92)	mA*mC*mC*UCACUCUUGUCUGGGCAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 124)
UGAGCAACCUCACUCUUG UCGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 93)	mU*mG*mA*GCAACCUCACUCUUGUCGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 125)

【0459】

表 4.小鼠 *Alb* 內含子 1 嚮導序列.

嚮導序列	**SEQ ID NO:**
CACUCUUGUCUGUGGAAACA	228

【0460】

表 5.小鼠 *Alb* 內含子 1sgRNA 序列.

完整序列	經修飾之完整序列
CACUCUUGUCUGUGGAAA CAGUUUUAGAGCUAGAAA UAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUU GAAAAAGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 230)	mC*mA*mC*UCUUGUCUGUGGAAACAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmU mGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 231)

【0461】TracrRNA可呈任何形式(例如全長tracrRNA或活性部分tracrRNA)且具有不同長度。其可包括原始轉錄本或經處理的形式。舉例而言，tracrRNA (作為單一嚮導RNA之一部分，或作為雙分子gRNA之一部分的各別分子)可包含、主要由或由野生型tracrRNA序列之全部或一部分(例如野生型tracrRNA序列之約或超過約20、26、

32、45、48、54、63、67、85或更多個核苷酸)組成。來自釀膿鏈球菌之野生型tracrRNA序列之實例包括171-核苷酸、89-核苷酸、75-核苷酸及65-核苷酸形式。參見例如Deltcheva等人(2011)《自然》471(7340):602-607；WO 2014/093661，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。單一嚮導RNA (sgRNA)內之tracrRNA之實例包括sgRNA之+48、+54、+67及+85內發現的tracrRNA區段，其中「+n」表示sgRNA中包括野生型tracrRNA的至多+n個核苷酸。參見US8,697,359，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0462】嚮導RNA之DNA靶向區段與標靶DNA之互補股之間的互補性百分比可為至少60% (例如至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)。DNA靶向區段與標靶DNA之互補股之間在約20個鄰接核苷酸上的互補性百分比可為至少60%。作為一實例，DNA靶向區段與標靶DNA之互補股之間的互補性百分比在標靶DNA互補股5'端的14個鄰接核苷酸上可為100%且在剩餘部分上低至0%。在此情況下，可考慮長度為14個核苷酸的DNA靶向區段。作為另一實例，DNA靶向區段與標靶DNA之互補股之間的互補性百分比在標靶DNA互補股5'端的七個鄰接核苷酸上可為100%且在剩餘部分上低至0%。在此情況下，可考慮長度為7個核苷酸的DNA靶向區段。在一些嚮導RNA中，DNA靶向區段內的至少17個核苷酸與標靶DNA的

互補股互補。舉例而言，DNA靶向區段可具有20個核苷酸的長度且相對於標靶DNA之互補股可包含1、2或3個錯配。在一個實例中，該等錯配與對應於原間隔子相鄰模體(PAM)序列之互補股的區域(亦即，PAM序列之反向互補序列)不相鄰(例如，該等錯配位於嚮導RNA之DNA靶向區段的5'端，或該等錯配位於與對應於PAM序列之互補股區域相距至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19個鹼基對處)。

【0463】gRNA的蛋白質結合區段可包含彼此互補的兩個核苷酸鏈段。蛋白質結合區段的互補核苷酸雜交而形成雙股RNA雙螺旋體(dsRNA)。個體gRNA的蛋白質結合區段與Cas蛋白相互作用，且gRNA將所結合的Cas蛋白經由DNA靶向區段引向標靶DNA內的特定核苷酸序列。

【0464】單一嚮導RNA可包含DNA靶向區段及支架序列(亦即，嚮導RNA的蛋白質結合序列或Cas結合序列)。舉例而言，此類嚮導RNA可具有與3'支架序列接合的5' DNA靶向區段。例示性支架序列(例如用於釀膿鏈球菌Cas9)包含、主要由或由以下組成：GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU(1型；SEQ ID NO: 21)；GUUGGAACCAUUCAAAACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC(2型；SEQ ID NO: 22)；GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU

AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCG AGUCGGUGC(3型；SEQ ID NO: 23)；及GUUUAAGAGCU AUGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (4型；SEQ ID NO: 24)；GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAG UGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU(5型；SEQ ID NO: 25)；GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCG GUGCUUUU(6型；SEQ ID NO: 26)；GUUUAAGAGCUA UGCUGGAAACAGCAUAGCAAGUUUAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCU UUUUU(7型；SEQ ID NO: 27)；或GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGUGC(8型；SEQ ID NO: 28)。在一些嚮導sgRNA中，不存在6型的四個末端U殘基。在一些sgRNA中，僅存在6型之四個末端U殘基中的1、2或3個。靶向本文所揭示之任一種嚮導RNA靶序列的嚮導RNA可包括例如位於嚮導RNA 5'端的DNA靶向區段，該DNA靶向區段與位於嚮導RNA 3'端之任一個例示性嚮導RNA支架序列融合。亦即，本文所揭示的任一個DNA靶向區段可與任一個上述支架序列的5'端接合以形成單一嚮導RNA(嵌合嚮導RNA)。

【0465】嚮導RNA可包括提供其他期望特徵(例如經

修改或調控的穩定性；亞細胞靶向；經由螢光標記追蹤；蛋白質或蛋白質複合物的結合位點；及其類似特徵)的修飾或序列。亦即，嚮導RNA可包括一或多個經修飾之核苷或核苷酸，或替代典型A、G、C及U殘基使用或除此之外使用的一或多個非天然及/或天然存在的組件或組態。此類修飾之實例包括例如5'帽(例如7-甲基鳥苷酸帽(m7G))、3'聚腺苷酸化尾(亦即，3'聚(腺苷酸)尾)；核糖開關序列(例如以允許藉由蛋白質及/或蛋白質複合物達成調控的穩定性及/或調控的可及性)；穩定性控制序列；形成dsRNA雙螺旋體(亦即，髮夾)的序列；使RNA靶向亞細胞位置(例如細胞核、粒線體、葉綠體及其類似物)的修飾或序列；實現追蹤的修飾或序列(例如與螢光分子直接結合、與促進螢光偵測的部分結合、實現螢光偵測的序列，諸如此類)；向蛋白質(例如作用於DNA的蛋白質，包括轉錄活化因子、轉錄抑制因子、DNA甲基轉移酶、DNA去甲基酶、組蛋白乙醯基轉移酶、組蛋白去乙醯基酶及其類似物)提供結合位點的修飾或序列；及其組合。修飾之其他實例包括工程化莖環雙螺旋結構、工程化隆突區域、莖環雙螺旋結構3'的工程化髮夾，或其任何組合。參見例如US 2015/0376586，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。隆突可為雙螺旋體內的不成對核苷酸區域，該雙螺旋體由crRNA樣區域及最小tracrRNA樣區域構成。隆突可在雙螺旋體之一側包含不成對的5'-XXXY-3'，其中X為任何嘌呤且Y可為與相對股核苷酸可形成變偶對的核

苷酸；且可在雙螺旋體的另一側包含不成對的核苷酸區域。

【0466】嚮導RNA可包含經修飾之核苷及經修飾之核苷酸，包括例如以下中之一或多者：(1)磷酸二酯主鏈鍵聯中之一個或兩個非連接磷酸酯氧及/或一或兩個連接磷酸酯氧的變化或置換(例示性主鏈修飾)；(2)核糖成分的變化或置換，諸如核糖上之2'羥基的變化或置換(例示性糖修飾)；(3)磷酸酯部分被去磷酸化連接子置換(例如成批置換)(例示性主鏈修飾)；(4)天然存在之核鹼基的修飾或置換，包括被非典型核鹼基修飾或置換(例示性鹼基修飾)；(5)核糖-磷酸酯主鏈的置換或修飾(例示性主鏈修飾)；(6)寡核苷酸3'端或5'端的修飾(例如末端磷酸酯基的移除、修飾或置換，或部分、帽或連接子的結合(此類3'或5'帽修飾可包含糖及/或主鏈修飾))；及(7)糖的修飾或置換(例示性糖修飾)。其他可能的嚮導RNA修飾包括尿嘧啶或聚尿嘧啶束的修飾或置換。參見例如WO 2015/048577及US 2016/0237455，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。可對Cas編碼核酸(諸如CasmRNA)進行類似修飾。舉例而言，可藉由使用同義密碼子耗乏尿苷來修飾CasmRNA。

【0467】可將諸如上文所列的化學修飾組合，以提供經修飾之gRNA及/或mRNA，該等gRNA及/或mRNA包含可具有兩種、三種、四種或更多種修飾的殘基(核苷及核苷酸)。舉例而言，經修飾之殘基可具有經修飾之糖及經修

飾之核鹼基。在一個實例中，gRNA中的每個鹼基經修飾(例如所有鹼基皆具有經修飾之磷酸酯基，諸如硫代磷酸酯基團)。舉例而言，gRNA中的所有或基本上所有磷酸酯基團可經硫代磷酸酯基團置換。或者或另外，經修飾之gRNA可在5'端或附近包含至少一個經修飾之殘基。或者或另外，經修飾之gRNA可在3'端或附近包含至少一個經修飾之殘基。

【0468】一些gRNA包含一個、兩個、三個或更多個經修飾之殘基。舉例而言，經修飾之gRNA中的至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%位置可為經修飾之核苷或核苷酸。

【0469】未修飾的核酸可容易降解。外源核酸亦可誘導先天性免疫反應。修飾可有助於引入穩定性且減少免疫原性。本文所述的一些gRNA可含有一或多個經修飾之核苷或核苷酸，以將穩定性引向胞內核酸酶或基於血清的核酸酶。本文所述的一些經修飾之gRNA當引入細胞群中時可展現減少的先天性免疫反應。

【0470】本文所揭示之gRNA可包含主鏈修飾，其中經修飾之殘基中的磷酸酯基團可藉由用不同取代基置換一或多個氧來修飾。修飾可包括用經修飾之磷酸酯基團對未修飾之磷酸酯部分進行成批置換，如本文所述。磷酸酯主

鏈之主鏈修飾亦可包括使連接子不帶電或使連接子帶電而具有不對稱電荷分佈的變異。

【0471】經修飾之磷酸酯基團實例包括硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、硼烷磷酸酯、硼烷磷酸酯、氫膦酸酯、胺基磷酸酯、膦酸烷酯或膦酸芳酯，及磷酸三酯。未修飾之磷酸酯基團中的磷原子呈非對掌性。然而，用上述原子或原子基團之一置換非橋連氧之一可使得磷原子呈對掌性。立體對稱磷原子可具有「R」組態(Rp)或「S」組態(Sp)。主鏈亦可藉由用氮(橋連胺基磷酸酯)、硫(橋連硫代磷酸酯)及碳(橋連亞甲基膦酸酯)置換橋連氧(亦即，連接磷酸酯與核苷之氧)而加以修飾。置換可發生在任一連接氧或兩個連接氧處。

【0472】在某些主鏈修飾中，磷酸酯基團可經不含磷之連接基團置換。在一些實施例中，帶電磷酸酯基團可經中性部分置換。可置換磷酸酯基團之部分之實例可包括但不限於例如膦酸甲酯、羥胺基、矽氧烷、碳酸酯、羧甲基、胺基甲酸酯、醯胺、硫醚、環氧乙烷連接子、磺酸酯、磺醯胺、硫代甲縮醛、甲縮醛、肟、亞甲基亞胺基、亞甲基甲基亞胺基、亞甲基肼、亞甲基二甲基肼及亞甲氧基甲基亞胺基。

【0473】亦可構築可模擬核酸之支架，其中磷酸酯連接子及核糖經核酸酶抗性核苷或核苷酸替代物置換。此類修飾可包含主鏈及糖修飾。在一些實施例中，核鹼基可藉由替代主鏈繫拴。實例可包括(但不限於)嗎啉基、環丁

基、吡咯啶及肽核酸(PNA)核苷替代物。

【0474】經修飾之核苷及經修飾之核苷酸可包括對糖基之一或多個修飾(糖修飾)。舉例而言，2'羥基(OH)可經修飾(例如經多種不同氧基或去氧取代基置換)。對2'羥基之修飾可增強核酸之穩定性，原因為羥基不可再發生去質子化而形成2'-烷醇鹽離子。

【0475】2'羥基修飾之實例可包括烷氧基或芳氧基(OR，其中「R」可為例如烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖)；聚乙二醇(PEG)；$O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$，其中R可為例如H或視情況經取代之烷基，且n可為0至20之整數(例如0至4、0至8、0至10、0至16、1至4、1至8、1至10、1至16、1至20、2至4、2至8、2至10、2至16、2至20、4至8、4至10、4至16及4至20)。2'羥基修飾可以為2'-O-Me。同樣，2'羥基修飾可為2'-氟修飾，該修飾係用氟置換2'羥基。2'羥基修飾可包括鎖定核酸(LNA)，其中2'羥基可藉由例如C_{1-6}伸烷基或C_{1-6}伸雜烷基橋連接至同一核糖之4'碳，其中例示性橋可包括亞甲基、伸丙基、醚或胺基橋；O-胺基(其中胺基可為例如NH_2；烷基胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基胺基、二芳基胺基、雜芳基胺基或二雜芳基胺基、乙二胺或聚胺基)及胺基烷氧基、$O(CH_2)_n$-胺基(其中胺基可為例如NH_2；烷基胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基胺基、二芳基胺基、雜芳基胺基或二雜芳基胺基、乙二胺或聚胺基)。2'羥基修飾可包括未鎖定的核酸(UNA)，其中核糖環缺乏C2'-C3'鍵。2'羥基修飾可包括甲

氧基乙基(MOE)($OCH_2CH_2OCH_3$，例如PEG衍生物)。

【0476】去氧2'修飾可包括氫(亦即，去氧核糖，例如位於部分dsRNA之突出端部分)；鹵基(例如溴、氯、氟或碘)；胺基(其中胺基可為例如NH2；烷基胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基胺基、二芳基胺基、雜芳基胺基、二雜芳基胺基或胺基酸)；$NH(CH_2CH_2NH)_nCH_2CH_2$-胺基(其中胺基可例如如本文所述)、-NHC(O)R (其中R可為例如烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖)、氰基；巰基；烷基-硫基-烷基；硫代烷氧基；以及視情況可經例如如本文所述之胺基取代的烷基、環烷基、芳基、烯基及炔基。

【0477】糖修飾可包含糖基，該糖基亦可含有一或多個碳，該一或多個碳具有與核糖中之相應碳相反的立體化學組態。因此，經修飾之核酸可包括含有例如阿拉伯糖作為糖的核苷酸。經修飾之核酸亦可包括無鹼基糖。此等無鹼基糖亦可進一步在一或多個組成性糖原子處經修飾。經修飾之核酸亦可包括一或多種呈L形式之糖(例如L-核苷)。

【0478】可併入經修飾之核酸中的本文所述之經修飾之核苷及經修飾之核苷酸可包括經修飾之鹼基，亦稱為核鹼基。核鹼基之實例包括(但不限於)腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。此等核鹼基可經修飾或全部被置換以提供可併入經修飾之核酸中的經修飾之殘基。核苷酸之核鹼基可獨立地選自嘌呤、嘧啶、嘌呤類似物或嘧

啶類似物。在一些實施例中，核鹼基可包括例如天然存在之鹼基衍生物及合成的鹼基衍生物。

【0479】在雙重嚮導RNA中，crRNA及tracrRNA各自可含有修飾。此類修飾可位於crRNA及/或tracrRNA之一個或兩個末端。在sgRNA中，sgRNA之一個或兩個末端的一或多個殘基可經化學修飾，且/或內部核苷可經修飾，且/或整個sgRNA可經化學修飾。一些gRNA包含5'端修飾。一些gRNA包含3'端修飾。

【0480】本文揭示的嚮導RNA可包含WO 2018/107028A1中所揭示之修飾模式之一，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。本文揭示的嚮導RNA亦可包含US 2017/0114334中所揭示之結構/修飾模式之一，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。本文揭示的嚮導RNA亦可包含WO 2017/136794、WO 2017/004279、US 2018/0187186或US 2019/0048338中所揭示之結構/修飾模式之一，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0481】作為一個實例，位於嚮導RNA之5'或3'端的核苷酸可包括硫代磷酸酯鍵聯(例如鹼基可具有經修飾之磷酸酯基團，該磷酸酯基團為硫代磷酸酯基團)。舉例而言，嚮導RNA可在嚮導RNA之5'或3'端的2、3或4個末端核苷酸之間包括硫代磷酸酯鍵聯。作為另一實例，位於嚮導RNA之5'及/或3'端的核苷酸可具有2'-O-甲基修飾。舉例而言，嚮導RNA可在嚮導RNA之5'及/或3'端(例如5'端)的2、

3或4個末端核苷酸處包括2'-O-甲基修飾。參見例如WO 2017/173054A1及Finn等人(2018)《細胞報告(*Cell Rep.*)》22(9):2227-2235，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。其他可能修飾更詳細地描述於本文中別處。在一特定實例中，嚮導RNA在前三個5'及3'端RNA殘基處包括2'-O-甲基類似物及3'硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。此類化學修飾可例如向嚮導RNA提供較大穩定性及保護以免受核酸外切酶作用，從而允許其在細胞內持久存在的時間長於未修飾的嚮導RNA。此類化學修飾亦可例如防止固有的胞內免疫反應，該固有的胞內免疫反應可主動地使RNA降解或觸發免疫級聯引起細胞死亡。

【0482】作為一個實例，本文所述的任一種嚮導RNA可包含至少一種修飾。在一個實例中，至少一種修飾包含經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸、核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵、經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸，或其組合。舉例而言，至少一種修飾可包含經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸。或者或另外，至少一種修飾可包含介於核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵。或者或另外，至少一種修飾可包含經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸。在一個實例中，本文所述的嚮導RNA包含一或多個經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸及介於核苷酸之間的一或多個硫代磷酸酯(PS)鍵。

【0483】修飾可發生於嚮導RNA中的任何位置。作為一個實例，嚮導RNA在嚮導RNA 5'端前五個核苷酸中之一

或多者處包含修飾，嚮導RNA在嚮導RNA 3'端最後五個核苷酸中之一或多者處包含修飾，或其組合。舉例而言，嚮導RNA可包含嚮導RNA前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵、嚮導RNA最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵，或其組合。或者或另外，嚮導RNA可在嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處包含經2'-O-Me修飾之核苷酸，可在嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處包含經2'-O-Me修飾之核苷酸，或其組合。

【0484】在一個實例中，經修飾之gRNA可包含以下序列：mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO:29)，其中「N」可為任何天然或非天然核苷酸。舉例而言，全部N殘基包含如本文所述的人類*ALB*內含子1DNA靶向區段(例如SEQ ID NO:29中所示之序列，其中N殘基經SEQ ID NO: 30-61中之任一者的DNA靶向區段、SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者的DNA靶向區段或SEQ ID NO: 36之DNA靶向區段置換。舉例而言，在表3中，經修飾之gRNA可包含SEQ ID NO: 94-125中之任一者中所示的序列、SEQ ID NO: 100、94、97及105中之任一者中所示的序列，或SEQ ID NO: 100中所示的序列。術語「mA」、「mC」、「mU」及「mG」表示已經2'-O-Me修飾之核苷酸(分別為A、C、U及

G)。符號「*」描繪硫代磷酸酯修飾。硫代磷酸酯鍵聯或鍵係指一鍵，其中磷酸二酯鍵聯(例如核苷酸鹼基之間的鍵)中的一個非橋接磷酸酯氧被硫取代。當硫代磷酸酯用於產生寡核苷酸時，經修飾之寡核苷酸亦可被稱作S-寡核苷酸。術語A*、C*、U*或G*表示經由硫代磷酸酯鍵連接至下一個(例如3')核苷酸的核苷酸。術語「mA*」、「mC*」、「mU*」及「mG*」表示已經2'-O-Me取代且經由硫代磷酸酯鍵連接至下一個(例如3')核苷酸的核苷酸(分別為A、C、U及G)。

【0485】已顯示可影響核苷酸糖環之另一化學修飾為鹵素取代。舉例而言，核苷酸糖環上之2'-氟(2'-F)取代可增強寡核苷酸結合親和力及核酸酶穩定性。無鹼基核苷酸係指缺乏含氮鹼基之彼等核苷酸。反向鹼基係指相對於正常的5'至3'鍵聯，鍵聯呈反向(亦即，5'至5'鍵或3'至3'鍵聯)之彼等鹼基。

【0486】無鹼基核苷酸可經由反向鍵聯連接。舉例而言，無鹼基核苷酸可經由5'至5'鍵聯連接至末端的5'核苷酸，或無鹼基核苷酸可經由3'至3'鍵聯連接至末端的3'核苷酸。末端5'或3'核苷酸處之反向無鹼基核苷酸亦可稱為反向無鹼基端帽。

【0487】在一個實例中，5'端前三個、四個或五個核苷酸中的一或多個及3'端最後三個、四個或五個核苷酸中的一或多個經修飾。修飾可為例如2'-O-Me、2'-F、反向無鹼基核苷酸、硫代磷酸酯鍵，或熟知可增強穩定性及/或

效能的其他核苷酸修飾。

【0488】在另一實例中，5'端前四個核苷酸及3'端最後四個核苷酸可經由硫代磷酸酯鍵連接。

【0489】在另一實例中，5'端前三個核苷酸與3'端最後三個核苷酸可包含經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸。在另一實例中，5'端前三個核苷酸與3'端最後三個核苷酸包含經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸。在另一實例中，5'端前三個核苷酸與3'端最後三個核苷酸包含反向無鹼基核苷酸。

【0490】嚮導RNA可以任何形式提供。舉例而言，gRNA可以RNA形式、作為兩個分子(各別的crRNA及tracrRNA)或作為一個分子(sgRNA)提供，且視情況與Cas蛋白以複合物形式提供。gRNA亦可以編碼gRNA的DNA形式提供。編碼gRNA的DNA可編碼單一RNA分子(sgRNA)或各別RNA分子(例如各別的crRNA及tracrRNA)。在後一種情況下，編碼gRNA的DNA可作為一個DNA分子或作為分別編碼crRNA及tracrRNA的各別DNA分子提供。

【0491】當gRNA以DNA形式提供時，gRNA可為短暫地、有條件地或組成性表現於細胞中。編碼gRNA的DNA可穩定地整合於細胞基因體中且可操作地連接至細胞中具有活性的啟動子。或者，編碼gRNA的DNA可操作地連接至表現構築體中的啟動子。舉例而言，編碼gRNA的DNA可存在於包含異源核酸(諸如編碼Cas蛋白的核酸)的載體中。或者，其可存在於與包含編碼Cas蛋白之核酸的載體

分開的載體或質體中。可用於此類表現構築體中的啟動子包括在例如以下中之一或多者中具有活性的啟動子：真核細胞、人類細胞、非人類細胞、哺乳動物細胞、非人類哺乳動物細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞、多能細胞、胚胎幹(ES)細胞、成體幹細胞、發育受限制的祖細胞、經誘導之多能幹(iPS)細胞，或單細胞階段胚胎。此類啟動子可為例如條件性啟動子、誘導型啟動子、組成型啟動子或組織特異性啟動子。此類啟動子亦可為例如雙向啟動子。適合啟動子之特定實例包括RNA聚合酶III啟動子，諸如人類U6啟動子、大鼠U6聚合酶III啟動子或小鼠U6聚合酶III啟動子。

【0492】或者，可藉由各種其他方法製備gRNA。舉例而言，可藉由使用例如T7RNA聚合酶進行活體外轉錄來製備gRNA（參見例如WO 2014/089290及WO 2014/065596，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的）。嚮導RNA亦可為藉由化學合成製備的合成產生分子。舉例而言，可化學合成嚮導RNA以在前三個5'及3'端RNA殘基處包括2'-O-甲基類似物及3'硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯。

【0493】嚮導RNA(或編碼嚮導RNA的核酸)可存在於組成物中，該等組成物包含一或多種嚮導RNA(例如1、2、3、4種或更多種嚮導RNA)及增加嚮導RNA穩定性(例如在既定儲存條件(例如-20℃、4℃或環境溫度)下使降解產物保持低於臨限值(諸如低於初始核酸或蛋白質的0.5重量

%)的時段延長；或增加活體內穩定性)之載劑。此類載劑之非限制性實例包括聚(乳酸)(PLA)微球體、聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)微球體、脂質體、微胞、反微胞、脂質卷(lipidcochleates)及脂質微管。此類組成物可進一步包含Cas蛋白，諸如Cas9蛋白或編碼Cas蛋白的核酸。

【0494】作為一個實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由SEQ ID NO: 62-125中之任一者中所示的序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 62-125中之任一者中所示之DNA靶向區段至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 62-125中之任一者中所示之DNA靶向區段至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 62-125中之任一者中所示之序列相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0495】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者中所示的序列組

成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者中所示之DNA靶向區段至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者中所示之DNA靶向區段至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者中所示之序列相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0496】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由SEQ ID NO: 68或100中所示之序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 68或100中所示之DNA靶向區段至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 68或

100中所示之DNA靶向區段至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 68或100中所示之序列相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0497】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由SEQ ID NO: 62或94中所示之序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 62或94中所示之DNA靶向區段至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 62或94中所示之DNA靶向區段至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 62或94中所示之序列相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0498】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由SEQ ID NO: 65或97中所示之序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮

導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 65或97中所示之DNA靶向區段至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 65或97中所示之DNA靶向區段至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 65或97中所示之序列相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

【0499】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由SEQ ID NO: 73或105中所示之序列組成。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 73或105中所示之DNA靶向區段至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 73或105中所示之DNA靶向區段至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的序列。或者，靶向人類

*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可包含、主要由或由以下組成：與SEQ ID NO: 73或105中所示之序列相差不超過3、不超過2或不超過1個核苷酸的序列。

(4)嚮導RNA靶序列

【0500】嚮導RNA的標靶DNA包括gRNA之DNA靶向區段將結合(若結合的充分條件存在)之DNA中所存在的核酸序列。適合的DNA/RNA結合條件包括細胞中通常存在之生理學條件。其他適合的DNA/RNA結合條件(例如游離系統的條件)在此項技術中已知(參見例如《分子選殖：實驗室手冊(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)》第3版(Sambrook等人, Harbor Laboratory Press2001)，該文獻以全文引用之方式併入本文中用於所有目的)。與gRNA互補且與gRNA雜交之標靶DNA股可稱為「互補股」，且與「互補股」互補(且因此與Cas蛋白或gRNA不互補)之標靶DNA股可稱為「非互補股」或「模板股」。

【0501】標靶DNA包括與嚮導RNA雜交之互補股上的序列與非互補股上之對應序列(例如與原間隔子相鄰模體(PAM)鄰接)。如本文所用，術語「嚮導RNA靶序列」專門指非互補股上的序列，該序列對應於與嚮導RNA雜交之互補股上的序列(亦即，反向互補序列)。亦即，嚮導RNA靶序列係指與PAM鄰接之非互補股序列(例如在Cas9的情況下，位於PAM的上游或5')。嚮導RNA靶序列等效於嚮導RNA的DNA靶向區段，但含有胸腺嘧啶而非尿嘧啶。作為

一個實例，SpCas9酶的嚮導RNA靶序列可指5'-NGG-3' PAM上游的非互補股序列。嚮導RNA設計成與標靶DNA之互補股具有互補性，其中嚮導RNA之DNA靶向區段與標靶DNA之互補股之間的雜交促進CRISPR複合物形成。不一定必需完全互補，只要存在足以引起雜交且促進CRISPR複合物形成的互補性。若嚮導RNA在本文中提及靶向嚮導RNA靶序列，則意指嚮導RNA與標靶DNA之互補股序列雜交，該互補股序列為非互補股上之嚮導RNA靶序列的反向互補序列。

【0502】標靶DNA或嚮導RNA靶序列可包含任何聚核苷酸，且可定位於例如細胞核或細胞質中或諸如粒線體或葉綠體之細胞器內。標靶DNA或嚮導RNA靶序列可為細胞內源或外源的任何核酸序列。嚮導RNA靶序列可為編碼基因產物(例如蛋白質)的序列或非編碼序列(例如調控序列)或可包括兩者。

【0503】Cas蛋白對標靶DNA的位點特異性結合及裂解可發生於由以下兩者決定的位置：(i)嚮導RNA與標靶DNA互補股之間的鹼基配對互補性及(ii)標靶DNA之非互補股中的短模體，稱為原間隔子相鄰模體(PAM)。PAM可側接嚮導RNA靶序列。視情況，嚮導RNA靶序列可在3'端側接PAM (例如對於Cas9而言)。或者，嚮導RNA靶序列可在5'端側接PAM (例如對於Cpf1而言)。舉例而言，Cas蛋白的裂解位點可為PAM序列上游或下游之約1至約10個或約2至約5個鹼基對(例如3個鹼基對)(例如在嚮導RNA靶序

列內)。在SpCas9的情況下，PAM序列(亦即，非互補股上的PAM序列)可為5'-N_1GG-3'，其中N_1為任何DNA核苷酸，且其中PAM直接位於標靶DNA之非互補股之嚮導RNA靶序列的3'。因此，與互補股上之PAM對應的序列(亦即，反向互補序列)為5'-CCN_2-3'，其中N_2為任何DNA核苷酸且直接位於標靶DNA互補股上之與嚮導RNA之DNA靶向區段雜交之序列的5'。在一些此類情況下，N_1與N_2可為互補的且N_1-N_2鹼基對可為任何鹼基對(例如N_1=C及N_2=G；N_1=G及N_2=C；N_1=A及N_2=T；或N_1=T，及N_2=A)。在Cas9來自金黃色葡萄球菌的情況下，PAM可為NNGRRT或NNGRR，其中N可為A、G、C或T，且R可為G或A。在Cas9來自空腸彎曲桿菌的情況下，PAM可為例如NNNNACAC或NNNNRYAC，其中N可為A、G、C或T，且R可為G或A。在一些情況下(例如對於FnCpf1而言)，PAM序列可位於5'端上游且具有序列5'-TTN-3'。在DpbCasX的情況下，PAM可具有序列5'-TTCN-3'。在CasΦ的情況下，PAM可具有序列5'-TBN-3'，其中B為G、T或C。

【0504】嚮導RNA靶序列之一實例為緊鄰於由SpCas9蛋白識別之NGG模體之前的20核苷酸DNA序列。舉例而言，嚮導RNA靶序列加PAM之兩個實例為GN_{19}NGG (SEQ ID NO: 5)或N_{20}NGG (SEQ ID NO: 6)。參見例如WO 2014/165825，該案以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。5'端的鳥嘌呤可促進RNA聚合酶在細胞中發揮轉錄作用。嚮導RNA靶序列加PAM之其他實例可包括位於

5'端的兩個鳥嘌呤核苷酸(例如$GGN_{20}NGG$；SEQ ID NO: 7)以促進T7聚合酶在活體外發揮有效轉錄作用。參見例如WO 2014/065596，該案以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。其他嚮導RNA靶序列加PAM可具有SEQ ID NO: 5-7之4至22個核苷酸之間的長度，包括5' G或GG及3' GG或NGG。又其他嚮導RNA靶序列加PAM可具有SEQ ID NO: 5-7之14與20個核苷酸之間的長度。

【0505】與標靶DNA雜交之CRISPR複合物的形成可引起與嚮導RNA靶序列(亦即，標靶DNA之非互補股上的嚮導RNA靶序列及與嚮導RNA雜交之互補股上的反向互補序列)對應之區域內或附近之標靶DNA的一股或兩股裂解。舉例而言，裂解位點可位於嚮導RNA靶序列內(例如關於PAM序列的定義位置)。「裂解位點」包括Cas蛋白使標靶DNA產生單股斷裂或雙股斷裂的位置。裂解位點可僅位於一個股上(例如當使用切口酶時)或位於雙股DNA的兩個股上。裂解位點可位於兩個股上的相同位置(產生鈍端；例如Cas9)或可位於各股上的不同位點(產生交錯式末端(亦即，突出端)；例如Cpf1)。交錯式末端可例如使用兩個Cas蛋白產生，該兩個Cas蛋白各自在不同股上之不同裂解位點產生單股斷裂，從而產生雙股斷裂。舉例而言，第一切口酶可在雙股DNA(dsDNA)之第一股上產生單股斷裂，且第二切口酶可在dsDNA之第二股上產生單股斷裂，從而產生突出序列。在一些情況下，第一股上之切口酶嚮導RNA靶序列或裂解位點與第二股上之切口酶嚮導RNA靶

序列或裂解位點相隔至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、75、100、250、500或1,000個鹼基對。

【0506】亦可選擇嚮導RNA靶序列以最小化脫靶修飾或避免脫靶效應(例如藉由避免與脫靶基因體序列出現兩個或更少錯配)。

【0507】作為一個實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 126-157中之任一者中所示的嚮導RNA靶序列。作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 126-157中之任一者中所示之嚮導RNA靶序列中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。

【0508】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 132、126、129及137中之任一者中所示的嚮導RNA靶序列。作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 132、126、129及137中之任一者中所示之嚮導RNA靶序列中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。

【0509】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 132中所示之嚮導RNA靶序列。作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 132中所示之嚮導RNA靶序列中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。

【0510】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子

1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 126中所示之嚮導RNA靶序列。作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 126中所示之嚮導RNA靶序列中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。

【0511】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 129中所示之嚮導RNA靶序列。作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 129中所示之嚮導RNA靶序列中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。

【0512】作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 137中所示之嚮導RNA靶序列。作為另一實例，靶向人類*ALB*基因之內含子1的嚮導RNA可靶向SEQ ID NO: 137中所示之嚮導RNA靶序列中的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸。

【0513】

表 6.人類 *ALB* 內含子 1 嚮導 RNA 靶序列.

嚮導 RNA 靶序列	SEQ ID NO:
GAGCAACCTCACTCTTGTCT	126
ATGCATTTGTTTCAAAATAT	127
TGCATTTGTTTCAAAATATT	128
ATTTATGAGATCAACAGCAC	129
GATCAACAGCACAGGTTTTG	130
TTAAATAAAGCATAGTGCAA	131
TAAAGCATAGTGCAATGGAT	132
TAGTGCAATGGATAGGTCTT	133
TACTAAAACTTTATTTTACT	134
AAAGTTGAACAATAGAAAAA	135
AATGCATAATCTAAGTCAAA	136
TAATAAAATTCAAACATCCT	137
GCATCTTTAAAGAATTATTT	138
TTTGGCATTTATTTCTAAAA	139
TGTATTTGTGAAGTCTTACA	140
TCCTAGGTAAAAAAAAAAAA	141
TAATTTTCTTTTGCGCACTA	142
TGACTGAAACTTCACAGAAT	143
GACTGAAACTTCACAGAATA	144
TTCATTTTAGTCTGTCTTCT	145
ATTATCTAAGTTTGAATATA	146
AATTTTTAAAATAGTATTCT	147
TGAATTATTCTTCTGTTTAA	148
ATCATCCTGAGTTTTTCTGT	149
TTACTAAAACTTTATTTTAC	150
ACCTTTTTTTTTTTTTACCT	151
AGTGCAATGGATAGGTCTTT	152
TGATTCCTACAGAAAAACTC	153
TGGGCAAGGGAAGAAAAAAA	154
CCTCACTCTTGTCTGGGCAA	155
ACCTCACTCTTGTCTGGGCA	156
TGAGCAACCTCACTCTTGTC	157

【0514】

表 7.小鼠 *Alb* 內含子 1 嚮導 RNA 靶序列.

嚮導 RNA 靶序列	SEQ ID NO:
CACTCTTGTCTGTGGAAACA	229

(5)包含核酸酶藥劑的脂質奈米顆粒

【0515】亦提供包含核酸酶藥劑的脂質奈米顆粒(例如CRISPR/Cas系統)。脂質奈米顆粒或者或另外可包含如

本文所揭示的*F9*核酸構築體。舉例而言，脂質奈米顆粒可包含核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)，可包含*F9*核酸構築體，或可包含核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)與*F9*核酸構築體。關於CRISPR/Cas系統，脂質奈米顆粒可包含Cas蛋白的任何形式(例如蛋白質、DNA或mRNA)且/或可包含嚮導RNA的任何形式(例如DNA或RNA)。在一個實例中，脂質奈米顆粒包含呈mRNA形式(例如如本文所述的經修飾之RNA)的Cas蛋白及呈RNA形式(例如如本文所揭示的經修飾之嚮導RNA)的嚮導RNA。作為另一實例，脂質奈米顆粒可包含呈蛋白質形式的Cas蛋白及呈RNA形式的嚮導RNA。在一特定實例中，嚮導RNA及Cas蛋白各自以RNA形式、經由LNP介導之遞送而引入同一LNP中。如本文中別處更詳細地論述，一或多種RNA可經修飾。舉例而言，嚮導RNA可經修飾以在5'端及/或3'端包含一或多種穩定端修飾。此類修飾可例如在5'端及/或3'端包括一或多個硫代磷酸酯鍵聯且/或在5'端及/或3'端包括一或多個2'-O-甲基修飾。作為另一實例，CasmRNA修飾可包括假尿苷取代(例如完全經假尿苷取代)、5'帽及聚腺苷酸化。作為另一實例，CasmRNA修飾可包括N1-甲基-假尿苷取代(例如完全經N1-甲基-假尿苷取代)、5'帽及聚腺苷酸化。亦考慮如本文中別處所揭示的其他修飾。經由此類方法遞送可引起短暫的Cas表現及/或嚮導RNA的短暫存在，且生物可降解脂質改良清除率、改良耐受性且降低免疫原性。脂質調配物可在改良其細胞吸收的同時，防止生物分子降解。脂

質奈米顆粒為包含複數個脂質分子的顆粒，該等脂質分子在實體上彼此藉由分子間力締合。此等顆粒包括微球體(包括單層及多層囊泡，例如脂質體)、乳液中之分散相、微胞，或懸浮液中之內相。此類脂質奈米顆粒可用於囊封一或多種核酸或蛋白質以便遞送。含有陽離子型脂質的調配物適用於遞送聚陰離子，諸如核酸。可包括在內的其他脂質為中性脂質(亦即，不帶電或兩性離子型脂質)、陰離子型脂質、增強轉染的輔助脂質，及使奈米顆粒可在活體內存在之時間長度延長的隱形脂質。適合陽離子型脂質、中性脂質、陰離子型脂質、輔助脂質及隱形脂質之實例可見於WO 2016/010840A1及WO 2017/173054A1中，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。例示性脂質奈米顆粒可包含陽離子型脂質及一或多種其他組分。在一個實例中，其他組分可包含輔助脂質，諸如膽固醇。在另一實例中，其他組分可包含輔助脂質，諸如膽固醇；及中性脂質，諸如DSPC。在另一實例中，其他組分可包含輔助脂質，諸如膽固醇；視情況存在之中性脂質，諸如DSPC；及隱形脂質，諸如S010、S024、S027、S031或S033。

【0516】LNP可含有以下中之一或多者或全部：(i)用於囊封及用於逃出胞內體的脂質；(ii)用於穩定化的中性脂質；(iii)用於穩定化的輔助脂質；及(iv)隱形脂質。參見例如Finn等人(2018)《細胞報告(*Cell Rep.*)》22(9):2227-2235及WO2017/173054A1，該等文獻各自以全

文引用之方式併入本文中以用於所有目的。在某些LNP中，負載可包括嚮導RNA或編碼嚮導RNA的核酸。在某些LNP中，負載可包括編碼Cas核酸酶(諸如Cas9)的mRNA，及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的核酸。在某些LNP中，負載可包括如本文中別處所述的*F9*核酸構築體。在某些LNP中，負載可包括編碼Cas核酸酶(諸如Cas9)的mRNA、嚮導RNA或編碼嚮導RNA的核酸，及*F9*核酸構築體。在一些LNP中，脂質組分包含胺脂質，諸如生物可降解的可離子化脂質。在一些情況下，脂質組分包含生物可降解之可離子化脂質、膽固醇、DSPC及PEG-DMG。舉例而言，Cas9 mRNA及gRNA可利用脂質調配物遞送至細胞及動物，該等脂質調配物包含可離子化脂質(十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯，亦稱為(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG。

【0517】在一些實例中，LNP包含陽離子脂質。在一些實例中，LNP包含十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯(亦稱為(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)或另一種可離子化脂質。參見例如WO 2019/067992、WO 2017/173054、WO 2015/095340及

WO 2014/136086，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。在一些實例中，LNP包含約4.5、約5.0、約5.5、約6.0或約6.5莫耳比之陽離子脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)。在一些實例中，術語陽離子及可離子化在LNP脂質的上下文中可互換(例如其中視pH而定，可離子化脂質為陽離子型脂質)。

【0518】用於囊封及胞內體逃逸的脂質可為陽離子型脂質。脂質亦可為生物可降解脂質，諸如生物可降解的可離子化脂質。適合脂質的一個實例為脂質A或LP01，其為十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯，亦稱為(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯。參見例如Finn等人(2018)《細胞報告(*Cell Rep.*)》22(9):2227-2235及WO2017/173054A1，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。適合脂質之另一實例為脂質B，其為((5-((二甲胺基)甲基)-1,3-伸苯基)雙(氧基))雙(辛烷-8,1-二基)雙(癸酸酯)，亦稱為((5-((二甲胺基)甲基)-1,3-伸苯基)雙(氧基))雙(辛烷-8,1-二基)雙(癸酸酯)。適合脂質之另一實例為脂質C，其為(9Z,9'Z,12Z,12'Z)-雙(十八碳-9,12-二烯酸)2-((4-(((3-(二甲胺基)丙氧基)羰基)氧基)十六烷醯)氧基)丙烷-1,3-二酯。適合脂質之另一實例為脂質D，其為3-辛基十一烷酸3-(((3-(二甲胺基)丙氧基)羰基)氧基)-13-(辛醯氧基)十三烷

酯。其他適合脂質包括4-(二甲胺基)丁酸三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(亦稱為4-(二甲胺基)丁酸[(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯]或Dlin-MC3-DMA (MC3)))。

【0519】適用於本文所述之LNP中的一些此類脂質在活體內為生物可降解的。舉例而言，包含此類脂質的LNP包括其中至少75%脂質在8、10、12、24或48小時內或在3、4、5、6、7或10天內自血漿清除的彼等LNP。作為另一實例，至少50%LNP在8、10、12、24或48小時內或在3、4、5、6、7或10天內自血漿清除。

【0520】此類脂質視其存在於其中之介質的pH而定可離子化。舉例而言，在弱酸性介質中，脂質可質子化且因此攜帶正電荷。相反，在弱鹼性介質(諸如其中pH為大約7.35之血液)中，脂質可不發生質子化且因此不帶電荷。在一些實施例中，脂質可在至少約9、9.5或10的pH下質子化。此類脂質攜帶電荷之能力與其內在pKa有關。舉例而言，脂質可獨立地具有約5.8至約6.2範圍內的pKa。

【0521】中性脂質具有穩定且改良LNP處理的功能。適合中性脂質之實例包括多種中性、不帶電或兩性離子型脂質。適用於本揭示案中之中性磷脂之實例包括(但不限於) 5-十七基苯-1,3-二醇(間苯二酚)、二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)、二硬脂醯磷脂醯膽鹼或1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、磷酸膽鹼(DOPC)、二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼(DMPC)、磷脂醯膽鹼(PLPC)、1,2-二花生四烯醯

基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DAPC)、磷脂醯乙醇胺(PE)、卵磷脂醯膽鹼(EPC)、二月桂醯磷脂醯膽鹼(DLPC)、二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼(DMPC)、1-肉豆蔻醯基-2-棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(MPPC)、1-棕櫚醯基-2-肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(PMPC)、1-棕櫚醯基-2-硬脂醯基磷脂醯膽鹼(PSPC)、1,2-二花生醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DBPC)、1-硬脂醯基-2-棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(SPPC)、1,2-雙二十碳烯醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DEPC)、軟脂醯油醯基磷脂醯膽鹼(POPC)、溶血磷脂醯基膽鹼、二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)、二亞油醯基醯磷脂醯膽鹼二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(DSPE)、二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺(DMPE)、二棕櫚醯基磷脂醯乙醇胺(DPPE)、棕櫚醯油醯基磷脂醯乙醇胺(POPE)、溶血磷脂醯乙醇胺、1-硬脂醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(SOPC)，及其組合。在一個實施例中，中性磷脂可選自由二硬脂醯磷脂醯膽鹼(DSPC)及二肉豆蔻醯磷脂醯乙醇胺(DMPE)組成之群。

【0522】輔助脂質包括增強轉染的脂質。輔助脂質藉以增強轉染的機制可包括增強顆粒穩定性。在某些情況下，輔助脂質可增強膜融合性。輔助脂質包括類固醇、固醇及烷基間苯二酚。適合輔助脂質之實例宜包括膽固醇、5-十七烷基間苯二酚及膽固醇半丁二酸酯。在一個實例中，輔助脂質可為膽固醇或膽固醇半丁二酸酯。

【0523】隱形脂質包括使奈米顆粒可在活體內存在之時間長度改變的脂質。隱形脂質可藉由例如減少顆粒聚集

及控制粒度而有助於調配製程。隱形脂質可調節LNP之藥物動力學特性。適合的隱形脂質包括其中親水性頭基與脂質部分連接的脂質。

【0524】隱形脂質之親水性頭基可包含例如聚合物部分，其選自基於PEG的聚合物(有時稱為聚(環氧乙烷))、聚(噁唑啉)、聚(乙烯醇)、聚(丙三醇)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚胺基酸及聚N-(2-羥丙基)甲基丙烯醯胺。術語PEG意謂任何聚乙二醇或其他聚伸烷基醚聚合物。在某些LNP調配物中，PEG為PEG-2K，亦稱為PEG2000，其具有約2,000道爾頓之平均分子量。參見例如WO 2017/173054A1，該案以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0525】隱形脂質之脂質部分可衍生自二醯基甘油或二醯基甘油醯胺，包括包含二烷基甘油或二烷基甘油醯胺基團的彼等物，其烷基鏈長度獨立地包含約C4至約C40飽和或不飽和碳原子，其中該鏈可包含一或多個官能基，諸如醯胺或酯。二烷基甘油或二烷基甘油醯胺基團可進一步包含一或多個經取代之烷基。

【0526】作為一個實例，隱形脂質可選自PEG-二月桂醯甘油、PEG-二肉豆蔻醯甘油(PEG-DMG)、PEG-二棕櫚醯甘油、PEG-二硬脂醯甘油(PEG-DSPE)、PEG-二月桂基甘油醯胺、PEG-二肉豆蔻基甘油醯胺、PEG-二棕櫚醯甘油醯胺及PEG-二硬脂醯甘油醯胺、PEG-膽固醇(L-[8'-(膽甾-5-烯-3[β]-氧基)甲醯胺基-3',6'-二氧雜辛基]胺甲醯基-

[ω]-甲基-聚(乙二醇)、PEG-DMB (3,4-雙十四烷氧基苯甲基-[ω]-甲基-聚(乙二醇)醚)、1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (PEG2k-DMPE)，或1,2-二肉豆蔻醯基-外消旋-甘油-3-甲基聚氧乙二醇-2000 (PEG2k-DMG)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (PEG2k-DSPE)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油、甲氧基聚乙二醇(PEG2k-DSG)、聚(乙二醇)-2000-二甲基丙烯酸酯(PEG2k-DMA)，及1,2-二硬脂醯氧基丙基-3-胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (PEG2k-DSA)。在一個特定實例中，隱形脂質可為PEG2k-DMG。

【0527】在一些實施例中，PEG脂質包括甘油基。在一些實施例中，PEG脂質包括二肉豆蔻醯基甘油(DMG)基團。在一些實施例中，PEG脂質包含PEG2k。在一些實施例中，PEG脂質為PEG-DMG。在一些實施例中，PEG脂質為PEG2k-DMG。在一些實施例中，PEG脂質為1,2-二肉豆蔻醯基-外消旋-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000。在一些實施例中，PEG2k-DMG為1,2-二肉豆蔻醯基-外消旋-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000。

【0528】LNP可在調配物中包含不同相應莫耳比的脂質組分。CCD脂質的mol%可為例如約30 mol%至約60 mol%、約35 mol%至約55 mol%、約40 mol%至約50 mol%、約42 mol%至約47 mol%，或約45%。輔助脂質之mol%可為例如約30 mol%至約60 mol%、約35 mol%至約55 mol%、約40 mol%至約50 mol%、約41 mol%至約46

mol%，或約44 mol%。中性脂質之mol%可為例如約1 mol%至約20 mol%、約5 mol%至約15 mol%、約7 mol%至約12 mol%，或約9 mol%。隱形脂質之mol%可為例如約1 mol%至約10 mol%、約1 mol%至約5 mol%、約1 mol%至約3 mol%、約2 mol%或約1 mol%。

【0529】LNP中之生物可降解脂質(N)之帶正電胺基與待囊封之核酸之帶負電磷酸酯基團(P)之間可具有不同的比率。此在數學上可用方程式N/P表示。舉例而言，N/P比可為約0.5至約100、約1至約50、約1至約25、約1至約10、約1至約7、約3至約5、約4至約5、約4、約4.5或約5。N/P比亦可為約4至約7或約4.5至約6。在特定實例中，N/P比可為4.5或可為6。

【0530】在一些LNP中，負載可包含CasmRNA (例如Cas9 mRNA)及gRNA。CasmRNA與gRNA可呈不同比率。舉例而言，LNP調配物可包括約25:1至約1:25範圍內、約10:1至約1:10範圍內、約5:1至約1:5範圍內或約1:1的CasmRNA與gRNA核酸比率。或者，LNP調配物可包括約1:1至約1:5、或約10:1的CasmRNA與gRNA核酸比率。或者，LNP調配物可包括約1:10、25:1、10:1、5:1、3:1、1:1、1:3、1:5、1:10或1:25的CasmRNA與gRNA核酸比率。或者，LNP調配物可包括約2:1至約1:2的CasmRNA與gRNA核酸比率。或者，LNP調配物可包括約1:1至約1:2的CasmRNA與gRNA核酸比率。在特定實例中，CasmRNA與gRNA時比率可為約1:1。在特定實例中，CasmRNA與

gRNA的比率可為約1:2。在特定實例中，CasmRNA與gRNA的比率可為約2:1。

【0531】相對於總RNA (Cas9 mRNA與gRNA)負載含量，LNP的例示性劑量包括每公斤體重約0.1、約0.25、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約8、或約10 mg (mpk)，或每公斤體重約0.1至約10、約0.25至約10、約0.3至約10、約0.5至約10、約1至約10、約2至約10、約3至約10、約4至約10、約5至約10、約6至約10、約8至約10、約0.1至約8、約0.1至約6、約0.1至約5、約0.1至約4、約0.1至約3、約0.1至約2、約0.1至約1、約0.1至約0.5、約0.1至約0.3、約0.1至約0.25、約0.25至約8、約0.3至約6、約0.5至約5、約1至約5或約2至約3 mg。此類LNP可例如靜脈內投與。在一個實例中，可使用約0.01 mg/kg與約10 mg/kg之間、約0.1與約10 mg/kg之間或約0.01與約0.3 mg/kg之間的LNP劑量。舉例而言，可使用約0.01、約0.03、約0.1、約0.3、約1、約3或約10 mg/kg的LNP劑量。相對於總RNA (Cas9 mRNA與gRNA)負載含量，LNP的其他例示性劑量包括每公斤體重約0.1、約0.25、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約8或約10 mg (mpk)，或每公斤體重約0.1至約10、約0.25至約10、約0.3至約10、約0.5至約10、約1至約10、約2至約10、約3至約10、約4至約10、約5至約10、約6至約10、約8至約10、約0.1至約8、約0.1至約6、約0.1至約5、約0.1至約4、約0.1至約3、約0.1至約2、約0.1至約1、約0.1至約0.5、約

0.1至約0.3、約0.1至約0.25、約0.25至約8、約0.3至約6、約0.5至約5、約1至約5或約2至約3 mg。此類LNP可例如靜脈內投與。在一個實例中，可使用約0.01 mg/kg與約10 mg/kg之間、約0.1與約10 mg/kg之間或約0.01與約0.3 mg/kg之間的LNP劑量。舉例而言，可使用約0.01、約0.03、約0.1、約0.3、約0.5、約1、約2、約3或約10 mg/kg的LNP劑量。在另一實例中，可使用約0.5與約10 mg/kg之間、約0.5與約5 mg/kg之間、約0.5與約3 mg/kg之間、約1與約10 mg/kg之間、約1與約5 mg/kg之間、約1與約3 mg/kg之間或約1與約2 mg/kg之間的LNP劑量。在另一實例中，可使用約0.5與約3 mg/kg之間、約0.5與約2.5 mg/kg之間、約0.5與約2 mg/kg之間、約0.5與約1.5 mg/kg之間、約0.5與約1 mg/kg之間、約1與約3 mg/kg之間、約1與約2.5 mg/kg之間、約1與約2 mg/kg之間或約1與約1.5 mg/kg之間的LNP劑量。在另一實例中，可使用約1 mg/kg的LNP劑量。

【0532】在一些LNP中，負載可包含*F9*核酸構築體及gRNA。*F9*核酸構築體與gRNA可呈不同比率。舉例而言，LNP調配物可包括約25:1至約1:25範圍內、約10:1至約1:10範圍內、約5:1至約1:5範圍內或約1:1的*F9*核酸構築體與gRNA核酸比率。或者，LNP調配物可包括約1:1至約1:5、約5:1至約1:1、約10:1或約1:10的*F9*核酸構築體與gRNA核酸比率。或者，LNP調配物可包括約1:10、約25:1、約10:1、約5:1、約3:1、約1:1、約1:3、約1:5、約1:10或約

1:25的*F9*核酸構築體與gRNA核酸比率。

【0533】適合LNP的特定實例具有約4.5的氮磷比(N/P)且含有約45:44:9:2莫耳比(約45:約44:約9:約2)的生物可降解陽離子型脂質、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG。生物可降解陽離子型脂質可為十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯，亦稱為(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯。參見例如Finn等人(2018)《細胞報告(*Cell Rep.*)》22(9):2227-2235，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:1 (約1:約1)重量比。適合LNP的另一特定實例含有約50:38.5:10:1.5莫耳比(約50:約38.5:約10:約1.5)的Dlin-MC3-DMA (MC3)、膽固醇、DSPC及PEG-DMG。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:2 (約1:約2)的重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:1 (約1:約1)的重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約2:1 (約2:約1)的重量比。

【0534】適合LNP的另一特定實例具有約6的氮磷比(N/P)且含有約50:38:9:3莫耳比(約50:約38:約9:約3)的生物可降解的陽離子型脂質、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG。生物可降解的陽離子型脂質可為脂質A(十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯，亦稱為(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-

(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:2 (約1:約2)重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:1 (約1:約1)的重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約2:1 (約2:約1)的重量比。

【0535】適合LNP之另一個特定實例具有約3的氮磷比(N/P)且含有約50:10:38.5:1.5比率(約50:約10:約38.5:約1.5)或約47:10:42:1比率(約47:約10:約42:約1)的陽離子型脂質、結構性脂質、膽固醇(例如膽固醇(綿羊)(Avanti 700000))及PEG2k-DMG (例如PEG-DMG 2000 (NOF America-SUNBRIGHT® GM-020 (DMG-PEG))。結構性脂質可為例如DSPC (例如DSPC (Avanti 850365))、SOPC、DOPC或DOPE。陽離子/可離子化脂質可為例如Dlin-MC3-DMA (例如Dlin-MC3-DMA (Biofine International))。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:2 (約1:約2)重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:1 (約1:約1)的重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約2:1 (約2:約1)的重量比。

【0536】適合LNP的另一個特定實例含有約45:9:44:2比率(約45:約9:約44:約2)的Dlin-MC3-DMA、DSPC、膽固醇及PEG脂質。適合LNP的另一個特定實例含有約50:10:39:1比率(約50:約10:約39:約1)的Dlin-MC3-DMA、DOPE、膽固醇及PEG脂質或PEGDMG。適合LNP的另一個特定實例具有約55:10:32.5:2.5比率(約55:約10:約32.5:約2.5)的Dlin-MC3-DMA、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG。適合LNP的另一個特定實例具有約50:10:38.5:1.5比率(約50:

約10:約38.5:約1.5)的Dlin-MC3-DMA、DSPC、膽固醇及PEG-DMG。適合LNP的另一個特定實例具有約50:10:38.5:1.5比率(約50:約10:約38.5:約1.5)的Dlin-MC3-DMA、DSPC、膽固醇及PEG-DMG。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:2 (約1:約2)的重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約1:1 (約1:約1)的重量比。Cas9 mRNA與嚮導RNA可具有約2:1 (約2:約1)的重量比。

【0537】適合LNP之其他實例可發現於例如WO 2019/067992、WO 2020/082042、US 2020/0270617、WO 2020/082041、US 2020/0268906、WO 2020/082046 (參見例如第85至86頁)及US 2020/0289628，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

(6)包含核酸酶藥劑的載體

【0538】本文揭示的核酸酶藥劑(例如ZFN、TALEN或CRISPR/Cas)可在用於表現的載體中提供。載體可包含其他序列，諸如複製起點、啟動子及編碼抗生素抗性的基因。

【0539】一些載體可呈環形。或者，載體可呈線性。載體可處於封裝中以便經由脂質奈米顆粒、脂質體、非脂質奈米顆粒或病毒衣殼遞送。非限制性例示性載體包括質體、噬質體、黏質體、人工染色體、小染色體、轉座子、病毒載體及表現載體。

【0540】核酸的引入亦可藉由病毒介導之遞送(諸如

AAV介導之遞送或慢病毒介導之遞送)來完成。載體可為例如病毒載體，諸如腺相關病毒(AAV)載體。AAV可為任何適合的血清型且可為單股AAV (ssAAV)或自互補AAV (scAAV)。其他例示性病毒/病毒載體包括逆轉錄病毒、慢病毒、腺病毒、牛痘病毒、痘病毒及單純疱疹病毒。病毒可感染分裂細胞、非分裂細胞，或分裂細胞與非分裂細胞。病毒可整合至宿主基因體中，或者不整合至宿主基因體中。此類病毒亦可經工程改造以使免疫力降低。病毒可為複製勝任型或可為複製缺乏型(例如額外多輪病毒粒子複製及/或封裝所必需之一或多種基因的缺乏)。病毒可引起短暫表現、持久表現(例如至少1週、2週、1個月、2個月或3個月)或永久表現(例如Cas及/或gRNA之表現)。病毒載體可自其野生型對應物經基因修飾而得。舉例而言，病毒載體可包含一或多種核苷酸之插入、缺失或取代以促進選殖或使得載體之一或多個特性發生變化。此類特性可包括封裝容量、轉導效率、免疫原性、基因體整合、複製、轉錄及轉譯。在一些實例中，可缺失病毒基因體的一部分以使得病毒能夠封裝具有較大尺寸之外源序列。在一些實例中，病毒載體可具有增強之轉導效率。在一些實例中，可降低病毒在宿主中誘導的免疫反應。在一些實例中，促進病毒序列整合至宿主基因體中之病毒基因(諸如整合酶)可經突變，以致病毒不能整合。在一些實例中，病毒載體可為複製缺乏型。在一些實例中，病毒載體可包含外源轉錄或轉譯控制序列以驅動載體上之編碼序列表現。在一些

實例中，病毒可為輔助依賴型。舉例而言，病毒可需要一或多種輔助病毒來供應病毒組件(諸如病毒蛋白)，該等病毒組件為擴增載體及將載體封裝於病毒顆粒中所必需的。在此類情況下，可將一或多種輔助組件(包括編碼病毒組件的一或多種載體)連同本文所述之載體系統一起引入宿主細胞或宿主細胞群中。在其他實例中，病毒可不含輔助組件。舉例而言，病毒能夠在無輔助病毒之情況下擴增及封裝載體。在一些實例中，本文所述之載體系統亦可編碼病毒擴增及封裝所必需的病毒組件。

【0541】例示性病毒效價(例如AAV效價)包括每毫升約10^{12}、約10^{13}、約10^{14}、約10^{15}及約10^{16}個載體基因體(vg)，或在約10^{12}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{12}至約10^{15} mg/kg之間、或在約10^{12}至約10^{14} mg/kg之間、或在約10^{12}至約10^{13} mg/kg之間、或在約10^{13}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{14}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{15}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{13}至約10^{15} mg/kg之間。其他例示性病毒效價(例如AAV效價包括每公斤體重約10^{12}、約10^{13}、約10^{14}、約10^{15}及約10^{16}個載體基因體(vg)，或在每公斤體重約10^{12}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{15} vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{14} vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{13} vg之間、在每公斤體重約10^{13}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{14}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{15}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{13}至約10^{15} vg之間。在一個實例中，病毒效價係介於約10^{13}至約10^{14}

mg/kg或vg/kg之間。在另一實例中，病毒效價係介於約10^{12}至約10^{13} mg/kg或vg/kg之間(例如約10^{12}至約10^{13} vg/kg之間)。在另一實例中，病毒效價係介於約10^{12}至約10^{14} mg/kg或vg/kg之間(例如約10^{12}至約10^{14} vg/kg之間)。舉例而言，病毒效價可介於約1.5E12至約1.5E13 vg/kg之間，可為約1.5E12 vg/kg，或可為約1.5E13 vg/kg。在另一實例中，病毒效價為約2E13 mg/kg或vg/kg。

【0542】腺相關病毒(AAV)在許多物種(包括人類及非人類靈長類動物(NHP))中具地方流行性。迄今為止已分離出且表徵至少12種天然血清型及數百種天然變異體。參見例如Li等人(2020)《自然遺傳學評論(*Nat. Rev. Genet.*)》21:255-272，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。AAV顆粒天然地由含有單股DNA (ssDNA)基因體的非包膜二十面體蛋白質衣殼構成。DNA基因體側接兩個反向末端重複序列(ITR)，該兩個反向末端重複序列充當病毒複製起點及封裝信號。*rep*基因編碼為病毒複製及封裝所必需的四種蛋白質，而*cap*基因編碼決定AAV血清型的三種結構衣殼亞單元，及促進病毒粒子在一些血清型中組裝的組裝活化蛋白(AAP)。

【0543】重組AAV (rAAV)為治療人類疾病之基因療法中當前最常用之病毒載體之一，該基因療法藉由將治療轉殖基因活體內遞送至靶細胞來進行。實際上，rAAV載體係由類似於天然AAV的二十面體衣殼構成，但rAAV病毒粒子不用殼體包裹AAV蛋白編碼序列或AAV複製序列。

此等病毒載體不可複製。rAAV載體中僅需的病毒序列為兩個ITR，該兩個ITR為rAAV載體製造期間導引基因體複製及封裝所必需的。rAAV基因體缺乏AAV *rep*及*cap*基因，以致其在活體內不複製。藉由將*rep*及*cap*基因與病毒輔助蛋白一起以反式表現且將預定的轉殖基因卡匣側接AAV ITR來產生rAAV載體。

【0544】在治療rAAV基因體中，基因表現卡匣置於ITR序列之間。典型地，rAAV基因體卡匣包含驅動治療轉殖基因表現的啟動子及其後的聚腺苷酸化序列。與rAAV表現卡匣側接的ITR通常來源於AAV2，經分離且轉變成重組病毒載體的第一血清型。此後，大部分rAAV產生方法依賴於基於AAV2Rep的封裝系統。參見例如Colella等人(2017)《分子治療方法及臨床發展(*Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*)》8:87-104，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0545】可使用之ITR的一些非限制性實例包括包含、基本上由或由SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197或SEQ ID NO: 198組成的ITR。ITR之其他實例包含一或多個突變(與SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197或SEQ ID NO: 198相比)且可與SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197或SEQ ID NO: 198至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致。在本文揭示的一些rAAV基因體中，編碼核酸酶藥劑(或其組分)的核酸在兩側側接相同ITR (亦即，ITR位

於5'端，且ITR的反向互補序列位於3'端)。在一個實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在另一實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 197組成。在一個實例中，至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，5'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，3'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，至少一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一個實例中，5'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一個實例中，3'端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在一個實例中，各端的ITR可包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。在本文揭示的其他rAAV基因體中，編碼核酸酶藥劑(或其組分)的核酸在各端側接不同ITR。在一個實例中，一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且另一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 197組成。在另一實例中，一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且另一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。在一個實例中，一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 197組成，且另一端的ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成。

【0546】重組AAV載體之特定血清型影響其在活體內對特定組織之趨向性。AAV衣殼蛋白負責介導附接至靶細

胞及進入靶細胞，隨後逃出胞內體且遷移至細胞核。因此，開發rAAV載體時選擇血清型將影響載體在活體內注射時很可能結合且轉導的細胞類型及組織。rAAV的若干血清型(包括rAAV8)當在小鼠、NHP及人類中全身性遞送時能夠在肝臟中轉導。參見例如Li等人(2020)《自然遺傳學評論(*Nat. Rev. Genet.*)》21:255-272，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0547】進入細胞核後，病毒粒子釋放出ssDNA基因體且合成互補DNA股以產生雙股DNA (dsDNA)分子。雙股AAV基因體天然地經由其ITR環化且變成游離基因體，該等游離基因體將在細胞核中的染色體外持久存在。因此，在游離型基因療法計劃中，rAAV遞送的rAAV游離基因體在非分裂細胞中提供啟動子驅動的長期基因表現。然而，隨著細胞分裂，rAAV遞送的此游離型DNA被稀釋。相比之下，本文所述的基因療法係基於基因插入以實現長期的基因表現。

【0548】當本文揭示包含特定序列(例如特定的雙向構築體序列或特定的單向構築體序列)的特定rAAV時，其意欲涵蓋所揭示的序列或該序列的反向互補序列。舉例而言，若本文揭示的雙向或單向構築體由假設序列5'-CTGGACCGA-3'組成，則其亦意欲涵蓋該序列之反向互補序列(5'-TCGGTCCAG-3')。同樣，當本文中揭示包含呈特定5'至3'次序之雙向或單向構築體元件的rAAV時，其亦意欲涵蓋彼等元件之次序的反向互補序列。舉例而言，若本

文揭示包含雙向構築體的rAAV，該雙向構築體自5'至3'包含第一剪接受體、第一編碼序列、第一終止子、第二終止子之反向互補序列、第二編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，則其亦意欲涵蓋自5'至3'包含第二剪接受體、第二編碼序列、第二終止子、第一終止子之反向互補序列、第一編碼序列之反向互補序列及第一剪接受體之反向互補序列的構築體。單股AAV基因體作為有義股(正股基因體)或反義股(負股基因體)封裝，且+極性與-極性的單股AAV基因體以同等頻率封裝於成熟rAAV病毒粒子中。參見例如LING等人(2015)《分子遺傳學醫學雜誌(*J. Mol. Genet. Med.*)》9(3):175, Zhou等人(2008)《分子療法(*Mol. Ther.*)》16(3):494-499, 及Samulski等人(1987)《病毒學雜誌(*J. Virol.*)》61:3096-3101，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

【0549】ssDNAAAV基因體係由兩種開放閱讀框架Rep及Cap組成，該兩種開放閱讀框架側接兩個反向末端重複序列，以實現互補DNA股的合成。構築AAV轉移質體時，轉殖基因置於兩個ITR之間，且Rep與Cap可以反式提供。除Rep及Cap之外，AAV亦可需要含有腺病毒基因的輔助質體。此等基因(E4、E2a及VA)介導AAV複製。舉例而言，轉移質體、Rep/Cap及輔助質體可轉染至含有腺病毒基因E1+的HEK293細胞中以產生感染性AAV顆粒。或者，Rep、Cap及腺病毒輔助基因可組合於單一質體中。類似的封裝細胞及方法可用於其他病毒，諸如逆轉錄病毒。

【0550】已鑑別出多種AAV血清型。此等血清型不同之處在於其感染的細胞類型(亦即，其趨向性)，從而允許優先轉導特定細胞類型。術語「AAV」包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜交體、禽AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類動物AAV、非靈長類動物AAV及綿羊AAV。AAV之各種血清型的基因體序列，以及原生末端重複序列(TR)、Rep蛋白及衣殼亞單元的序列在此項技術中已知。該等序列可發現於文獻中或諸如GenBank之公共資料庫中。如本文所用，「AAV載體」係指包含不具有AAV起點之異源序列(亦即，AAV的異源核酸序列)、典型地包含編碼所關注之異源多肽之序列的AAV載體。構築體可包含AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜交體、禽類AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類動物AAV、非靈長類動物AAV及綿羊AAV衣殼序列。一般而言，異源核酸序列(轉殖基因)側接至少一個AAV反向末端重複序列(ITR)且通常側接兩個AAV反向末端重複序列(ITR)。AAV載體可為單股AAV載體(ssAAV)或自互補AAV

載體(scAAV)。肝臟組織之血清型實例包括AAV3B、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh.74及AAVhu.37，尤其AAV8。在一特定實例中，包含核酸構築體的AAV載體可為重組AAV8 (rAAV8)。如本文所述的rAAV8載體為其中衣殼來自AAV8的載體。舉例而言，使用AAV2之ITR及AAV8之衣殼的AAV載體在本文中被視為rAAV8載體。

【0551】可經由假型化進一步改進趨向性，假型化為將來自不同病毒血清型的衣殼與基因體混合。舉例而言，AAV2/5表示含有封裝於血清型5之衣殼中之血清型2之基因體的病毒。使用假型化病毒可改良轉導效率，以及改變趨向性。亦可利用來源於不同血清型的雜合體衣殼改變病毒趨向性。舉例而言，AAV-DJ含有來自八種血清型的雜合體衣殼且在活體內對廣泛範圍的細胞類型呈現高感染性。AAV-DJ8為呈現AAV-DJ特性、但腦吸收增強的另一實例。AAV血清型亦可經由突變加以修飾。AAV2突變修飾之實例包括Y444F、Y500F、Y730F及S662V。AAV3突變修飾之實例包括Y705F、Y731F及T492V。AAV6突變修飾之實例包括S663V及T492V。其他假型化/經修飾之AAV變異體包括AAV2/1、AAV2/6、AAV2/7、AAV2/8、AAV2/9、AAV2.5、AAV8.2及AAV/SASTG。

【0552】為了加快轉殖基因表現，可使用自互補AAV(scAAV)變異體。由於AAV依賴於細胞的DNA複製機制合成AAV單股DNA基因體之互補股，因此會延遲轉殖基因表

現。為了解決此延遲，可使用含有在感染後能夠自發地黏接之互補序列的scAAV，從而消除宿主細胞DNA合成的需求。然而，亦可使用單股AAV (ssAAV)載體。

【0553】為了增加封裝容量，可將兩個AAV轉移質體(第一個使用3'剪接供體且第二個使用5'剪接受體)之間的較長轉殖基因分裂。共感染細胞後，此等病毒形成串聯體，剪接在一起，且可表現全長轉殖基因。儘管此允許較長轉殖基因表現，但表現效率低下。用於增加容量的類似方法係利用同源重組。舉例而言，可將兩個轉移質體之間的轉殖基因分裂，但該兩個轉移質體具有實質性序列重疊，使得共表現誘導全長轉殖基因的同源重組及表現。

【0554】載體(例如AAV，諸如重組AAV8)可在例如10 mM磷酸鈉、180 mM氯化鈉及0.005%泊洛沙姆188(pH7.3)中調配。

【0555】在某些AAV中，負載可包括編碼一或多種嚮導RNA的核酸(例如編碼嚮導RNA的DNA，或編碼兩種或更多種嚮導RNA的DNA)。在某些AAV中，負載可包括編碼Cas核酸酶(諸如Cas9)的核酸(例如DNA)，及編碼一或多種嚮導RNA的DNA (例如編碼嚮導RNA的DNA，或編碼兩種或更多種嚮導RNA的DNA)。在某些AAV中，負載可包括*F9*核酸構築體。在某些AAV中，負載可包括編碼Cas核酸酶(諸如Cas9)的核酸(例如DNA)、編碼嚮導RNA(或多種嚮導RNA)的DNA，及*F9*核酸構築體。

【0556】舉例而言，Cas或Cas9及一或多種gRNA (例

如1種gRNA或2種gRNA或3種gRNA或4種gRNA)可經由LNP介導之遞送(例如以RNA形式)或腺相關病毒(AAV)介導之遞送(例如rAAV8介導之遞送)來遞送。舉例而言，Cas9 mRNA與gRNA可經由LNP介導之遞送來遞送，或編碼Cas9之DNA與編碼gRNA之DNA可經由AAV介導之遞送來遞送。Cas或Cas9及gRNA可經由單一AAV或經由兩種各別AAV遞送。舉例而言，第一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣，且第二AAV可運載gRNA表現卡匣。類似地，第一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣，且第二AAV可運載兩個或更多個gRNA表現卡匣。或者，單一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的Cas或Cas9編碼序列)及gRNA表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的gRNA編碼序列)。類似地，單一AAV可運載Cas或Cas9表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的Cas或Cas9編碼序列)及兩個或更多個gRNA表現卡匣(例如可操作地連接至啟動子的gRNA編碼序列)。可利用不同啟動子驅動gRNA表現，諸如U6啟動子或小tRNAGln。同樣，可利用不同啟動子驅動Cas9表現。舉例而言，使用小啟動子，以使得Cas9編碼序列可裝配至AAV構築體中。類似地，使用小Cas9蛋白(例如SaCas9或CjCas9)最大化AAV封裝容量。

C.細胞或動物或基因體

【0557】本文亦提供包含任一種上述組成物(例如*F9*核酸構築體、核酸酶藥劑、載體、脂質奈米顆粒或其任何

組合)之細胞或動物(亦即，個體)。此類細胞或動物(或基因體)可藉由本文所揭示之方法產生。舉例而言，細胞或動物可包含本文所述的任一種*F9*核酸構築體、本文揭示的任一種核酸酶藥劑，或兩者。此類細胞或動物(或基因體)可為新生兒細胞或動物(或基因體)。或者，此類細胞或動物(或基因體)可為非新生兒細胞或動物(或基因體)。

【0558】新生兒個體(例如動物)可為最大或不到1歲(52週)，較佳為最大或不到24週齡，更佳為最大或不到12週齡，更佳為最大或不到8週齡，且甚至更佳為最大或不到4週齡的人類個體。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大4週齡。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大8週齡。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後7天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後6天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後5天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後4天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1天內。上文所揭示之時間窗係針對人類個體且亦旨在涵蓋其他動物之對應的發育時間窗。如本文所用，「新生兒細胞」為新生兒個體的細胞，且新生兒細胞群為新生兒個體

的細胞群。

【0559】新生兒細胞可為任何新生兒個體的細胞。舉例而言，其可為最大或不到1歲(52週)，較佳為最大或不到24週齡，更佳為最大或不到12週齡，更佳為最大或不到8週齡，且甚至更佳為最大或不到4週齡的人類個體。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大4週齡。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大8週齡。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後7天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後6天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後5天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後4天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1天內。上文所揭示之時間窗係針對人類個體且亦旨在涵蓋其他動物之對應的發育時間窗。如本文所用，「新生兒細胞」為新生兒個體的細胞，且新生兒細胞群為新生兒個體的細胞群。

【0560】在一些此類細胞或動物或基因體中，*F9*核酸構築體可在標靶基因體基因座整合於基因體中，諸如安全港基因座(例如*ALB*基因座或人類*ALB*基因座，諸如*ALB*基因座或人類*ALB*基因座之內含子1)。在一些此類細胞、動

物或基因體中，*F9*核酸構築體表現於細胞、動物或基因體中。舉例而言，若*F9*核酸構築體整合於*ALB*基因座(例如人類*ALB*基因座之內含子1)，則FIX蛋白可由*ALB*基因座表現。FIX編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。若核酸構築體為本文揭示的雙向核酸構築體，則基因體、細胞或動物可表現第一FIX蛋白或可表現第二FIX蛋白。在一些基因體、細胞或動物中，標靶基因體基因座為*ALB*基因座。舉例而言，核酸構築體可整合於基因體之內源*ALB*基因座的內含子1中。接著可將內源*ALB*外顯子1剪接至核酸構築體中之FIX蛋白編碼序列中。

【0561】核酸構築體穩定整合所處之標靶基因體基因座對於來自核酸構築體的FIX編碼序列可為異型接合的或對於來自核酸構築體的FIX編碼序列可為同型接合的。二倍體生物體在各基因座處具有兩個對偶基因。每一對對偶基因代表特定基因座的基因型。若特定基因座存在兩個相同對偶基因，則基因型描述為同型接合，且若兩個對偶基因不同，則基因型描述為異型接合。

【0562】細胞、動物或基因體可來自任何適合的物種，諸如真核細胞或真核生物，或哺乳動物細胞或哺乳動物(例如非人類哺乳動物細胞或非人類哺乳動物，或人類細胞或人類)。哺乳動物可為例如非人類哺乳動物、人類、嚙齒動物、大鼠、小鼠或倉鼠。其他非人類哺乳動物

包括例如非人類靈長類動物、猴、猿、貓、犬、兔、馬、公牛、鹿、野牛、家畜(例如牛科動物物種，諸如乳牛、閹牛等；綿羊科動物物種，諸如綿羊、山羊等；及豬科動物物種，諸如豬及野豬)。禽鳥包括例如雞、火雞、鴕鳥、鵝、鴨等。亦包括馴養動物及農業動物。術語「非人類」不包括人類。實例包括(但不限於)人類細胞/人類、嚙齒動物細胞/嚙齒動物、小鼠細胞/小鼠、大鼠細胞/大鼠，及非人類靈長類動物細胞/非人類靈長類動物。在一特定實例中，細胞為人類細胞或動物為人類。同樣，細胞可為任何適合類型之細胞。在一特定實例中，細胞為肝臟細胞，諸如肝細胞(例如人類肝臟細胞或人類肝細胞)。

【0563】細胞可為經分離的細胞(例如活體外)、離體細胞，或可存在於動物活體內(亦即，個體體內)。細胞可為有絲分裂勝任細胞或有絲分裂非活躍細胞、減數分裂勝任細胞或減數分裂非活躍細胞。類似地，細胞亦可為原代體細胞或不為原代體細胞的細胞。體細胞包括不為配子、生殖細胞、配子細胞或未分化幹細胞的任何細胞。舉例而言，細胞可為肝臟細胞，諸如肝細胞(例如小鼠、非人類靈長類動物或人類肝細胞)。

【0564】本文提供的細胞可為正常的健康細胞，或可為病變細胞或帶有突變體的細胞。舉例而言，細胞可出現FIX缺乏或可來自患有FIX缺乏症或血友病(例如B型血友病)的個體。

【0565】本文所提供之細胞可為非分裂細胞。非分裂

細胞係指終末分化且不分裂之細胞以及不分裂、但仍能夠再進入細胞分裂及增殖的休眠細胞。舉例而言，肝臟細胞保持分裂能力(例如當受傷或切除時)，但典型地不分裂。在有絲分裂細胞分裂期間，同源重組為藉以保護基因體及修復雙股斷裂之機制。非分裂細胞可指一種細胞，其中同源重組(HR)不為藉以修復細胞中之雙股DNA斷裂的主要機制(例如與對照的分裂細胞相比)。非分裂細胞可指一種細胞，其中非同源末端接合(NHEJ)為藉以修復細胞中之雙股DNA斷裂的主要機制(例如與對照的分裂細胞相比)。文獻中已描述非分裂細胞類型，例如以活躍NHEJ作為雙股DNA斷裂修復機制的非分裂細胞類型。參見例如Iyama,《DNA修復(DNA Repair)》(Amst.)2013, 12(8): 620-636。

III.用於引入、整合或表現F9核酸或用於治療B型血友病或FIX缺乏症的方法

【0566】本文所揭示之核酸構築體及組成物可用於將*F9*核酸引入細胞的方法、將*F9*核酸整合於標靶基因體基因座的方法、在細胞中表現FIX的方法及治療個體之B型血友病或FIX缺乏症的方法。本文所揭示之核酸構築體及組成物可用於將*F9*核酸引入細胞或細胞群或個體的方法、將*F9*核酸插入或整合於標靶基因體基因座的方法、在細胞或細胞群或個體中表現FIX蛋白的方法，及治療個體之B型血友病或FIX缺乏症的方法。

A. B型血友病

【0567】本文所揭示之組成物(例如*F9*核酸構築體，或*F9*核酸構築體與核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)的組合)適用於治療FIX缺乏症或B型血友病及/或改善至少一種與FIX缺乏症或B型血友病相關的症狀。同樣，本文所揭示之組成物可用於製備供治療患有FIX缺乏症或B型血友病之個體用的醫藥組成物或藥劑。

【0568】***症狀及病因***.止血為促凝血活性與抗凝血活性之間的平衡，以維持血液在正常條件下處於流動狀態且在血管損傷的情況下快速形成血凝塊。凝血始於內皮破裂，使血小板暴露於膠原蛋白及血管外組織因子。此引起凝血因子(包括FIX)之級聯活化，擴增凝血反應直至纖維蛋白單體活化且聚合而形成栓塞以阻斷血液流動且達成止血為止(**圖1**)。凝血過程伴隨著凝塊圍阻、傷口癒合、凝塊溶解、組織再生及重塑。

【0569】B型血友病為一種罕見的先天性病症，其由X染色體上存在之*F9*基因的遺傳或自發隱性突變引起，該突變引起功能異常或缺乏性FIX蛋白表現。功能性FIX蛋白的缺失中斷凝血級聯且大大限制血凝塊的正常形成，導致異常出血。由於變異體的隱性性質，因此血友病通常僅影響男性，但女性攜帶者會經歷輕度至中度症狀且可能需要治療。

【0570】血友病通常遺傳自母親X染色體，但前瞻性研究報導，新近診斷出重度B型血友病的人中43%先前無

血友病家族病史。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病(*Haemophilia*)》26.6:1-158及Kasper等人(2007)《血友病》13:90-92，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。世界血友病聯合會於2019年執行的年度全球調查報告報導全世界有31,997位患者罹患B型血友病，其中有4,093位患者居住在美國。參見例如世界血友病聯合會「2019年年度全球調查報告」，世界血友病聯合會(2020)，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。全世界B型血友病的估計發生率(出生時的盛行率)為每100,000個男性5.0個病例，且就重度B型血友病而言為每100,000個男性1.5個病例。由於患有血友病的人死亡率較高，因此所有年齡組的估計盛行率較低，其中每100,000個男性存在3.8個B型血友病病例，包括每100,000個男性1.1個重度血友病病例。參見例如世界血友病聯合會「2019年年度全球調查報告」，世界血友病聯合會(2020)，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0571】血友病嚴重程度及出血臨床表現與凝血因子活性位準的程度相關(**表8**)。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。在高收入市場，據估計，34%的B型血友病患者患有輕度血友病，約31%患有中度血友病，且33%患有重度血友病。參見例如世界血友病聯合會「2019年年度全球調查報告」，世界血友病聯合會

(2020)，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0572】

表 8.基於凝血因子活性位準對 B 型血友病嚴重程度的分類.

嚴重程度	FIX 活性位準	臨床症狀
輕度	正常值的 6-49%， 0.06-0.40 IU/mL	典型地僅在嚴重損傷、創傷或手術之後經歷出血 可能直至充分進入成年後才診斷出來。 自發出血係罕見的，但可能在小於正常 FIX 活性位準之約 15-30%的患者中發生。
中度	正常值的 1-5%， 0.01 - 0.05 IU/mL	出血不頻繁，且在小型手術或損傷之後經歷延長時間的出血。 可能會發生自發性出血，一般每月<1 次。
重度	<正常值的 1%， < 0.01 IU/mL	損傷之後經歷出血且每個月可能發生頻繁的自發出血若干次，包括其關節及肌肉。

【0573】B型血友病的臨床症狀包括觀察到關節、肌肉及軟組織容易淤血、「自發」出血、疼痛、創傷或手術之後的過度出血，及危及生命的顱內出血。

【0574】自發出血最通常發生於關節，其中膝蓋(所有出血事件的>50%)、肘部、腳踝、肩部及手腕受到的影響最大。關節出血的復發導致關節炎症伴腫脹、軟骨退化及關節間隙的進行性損壞，稱為血友病型關節病。當關節出現關節病時，出血變成愈來愈頻繁，即使所施加的關節應力最小，諸如正常負重，導致慢性滑膜炎、疼痛、纖維化及進行性關節僵硬。在血友病型關節病的最後階段，軟骨的進行性及侵蝕性損壞使關節間隙變窄，導致關節塌縮或硬化。

【0575】肌肉內出血佔出血事件的30%。當侷限於圍

束空間(如筋膜肌肉)時，其可引起關鍵結構被顯著壓迫以及局部缺血、壞疽、攣縮及神經病變。盆腔間隙出血可能引起股骨神經壓迫，若出現神經病變，則導致潛在的永久失能。參見例如Napolitano等人，《止血及血栓會診(Consultative Hemostasis and Thrombosis)》「第3章 - A型血友病及B型血友病」，Elsevier4(2019):39-58，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0576】輕微創傷(如咳嗽或嘔吐)之後，亦可發生流鼻血、口腔及胃腸出血。腹壁或腸壁亦可發生出血，產生重度疼痛，其通常誤診為例如闌尾炎。參見例如Hoots等人，「血友病的臨床表現及診斷」UptoDate (2019)，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。血尿症為重度血友病的頻繁表現，但通常為良性的且與腎功能的進行性損失無關。參見例如Hoots等人,「血友病的臨床表現及診斷」UptoDate (2019)，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0577】患有血友病之個體中約2.7%估計會發生顱內出血，且顱內出血在受影響之成人之50%時間中係自發的。儘管其發生率低，但顱內出血為血友病患者因出血而致死亡的最常見原因。參見例如Napolitano等人，《止血及血栓會診(Consultative Hemostasis and Thrombosis)》「第3章 - A型血友病及B型血友病」，Elsevier4(2019):39-58，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0578】B型血友病患者的總體預期壽命視患者是否接受適當治療而異。2018年在荷蘭(Netherlands)執行的研究中，在預防及按需治療(諸如美國可獲得的預防及治療)的情況下，發現中值預期壽命比健康男性小6年(77歲對83歲)。參見例如Hassan等人(2021)《血栓形成與止血雜誌(*J. Thromb. Haemost.*)》19:645-653，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0579】***診斷.***重度B型血友病患者通常在2歲之前，基於臨床特徵診斷出來，而輕度血友病患者可能在較大年齡時診斷出來(若出血症狀僅在損傷或手術時顯現)。參見例如Berntorp等人(2021)《自然·綜述·疾病入門書(*Nat. Rev. Dis. Primers*)》7.45，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0580】廣義血友病的診斷首先係基於臨床特徵且接著根據正常血小板計數、正常凝血酶原時間(PT)分析(但活化部分凝血酶原時間(APTT)延長)的篩選測試結果證實。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158及Hoots等人,「血友病的臨床表現及診斷」UptoDate(2019)，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。B型血友病的最終診斷係基於量測FIX活性位準之一段FIX分析的結果，該結果低於正常值的40%。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。在罕見情況下，B型血友病患者之FIX活性位準可為≥40%，且

可探究病原性FIX位準。

【0581】可執行基因診斷，以定義疾病生物學、對疑難病例確立診斷、預測抑制因子開發風險、鑑別女性攜帶者及提供產前診斷(必要時)。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。儘管認識到基因測試可能未必總是鑑別出確切突變，但據估計，在98%病例的*F9*基因中鑑別出負責B型血友病的突變。參見例如Carcao等人，「A型血友病及B型血友病」《血液學》，Elsevier7(2018):2001-2022，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。可經由量測因子IX含量的血液測試來測試新生兒的B型血友病。舉例而言，可自臍帶抽血。

【0582】***治療及未滿足的醫療需求.*** B型血友病治療的主要目標係預防或治療出血，其藉由置換缺失的凝血因子直至足以止血的血漿位準來達成，從而預防或治療急性出血。參見例如Napolitano等人，《止血及血栓會診(Consultative Hemostasis and Thrombosis)》「第3章 - A型血友病及B型血友病」，Elsevier4(2019):39-58，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0583】當前照護標準為使用血漿來源或重組FIX凝血因子濃縮物(CFC)預防或治療B型血友病。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。建議藉由定期投與CFC進行預防，以預防中度至重度B型血友病患者的

自發出血，從而維持FIX含量超過1%。為了控制輕微或中度出血或預防復發性自發出血，要求FIX活性位準為正常值的30-50% (Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158)，此表示在專門治療血友病之醫師監督下每週靜脈內輸注2至3次標準FIXCFC。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病(Haemophilia)》26.6:1-158及Powell等人(2013)《新英格蘭醫學雜誌(*N. Engl. J. Med.*)》369.24:2313-2323，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。已開發出半衰期延長的CFC，以將投與頻率減少至每週或每兩週一次。參見例如Powell等人(2013)《新英格蘭醫學雜誌》369.24:2313-2323，其各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。建議儘可能早地開始預防，且較佳在3歲之前開始預防，因為已證明開始預防時的年齡為長期臨床結果的強預測因子。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。在新生兒及嬰兒階段期間對血友病患者進行基因療法可預防不可逆的症狀及危及生命的事件，諸如血友病型關節病及顱內出血。

【0584】在出血或外科手術的情況下，可將間歇性療法或按需療法添加至預防中，在此情況下，應達成正常FIX活性位準的50-100%且維持最少7至10天。參見例如Carcao等人,「A型血友病及B型血友病」《血液學》Elsevier 7 (2018):2001-2022，及Napolitano等人,「A型血友病及B型血友病 - 第3章」，《止血及血栓形成會診》

Elsevier 4 (2019):39-58，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。按需療法可為僅治療患有中度形式之B型血友病、未經歷自發出血的患者。參見例如Srivastava等人(2020)《血友病》26.6:1-158，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0585】已觀察到高度堅持預防治療之患者的年出血率(annualized bleeding rate，ABR)位準下降。對rCFC功效的最新研究觀察到所有研究的平均ABR在0-4之間的範圍內。參見例如Davis等人(2019)《醫學經濟學雜誌(*J. Med. Econ.*)》22.10:1014-1021及Chhabra (2020)《凝血纖溶(*Blood Coagul. Fibrinolysis*)》31.3:186-192，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【0586】除藥理學療法之外，亦將成立支援患者照護及血友病有關教育的多學科團隊，其通常至少由血液學專家、護士及生理治療師組成。

【0587】儘管CFC在美國的用途已改變疾病的總體病程，但對於B型血友病患者而言仍存在未滿足的醫療需求。首先，據報導，患有重度FIX缺乏症之個體中約10%對經由CFC投與的外源FIX出現中和抗體，此會大大干擾治療出血的能力。參見例如Male等人(2021)《血友病》106.1:123-129，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。其次，需要在專屬中心每週注射若干次或每2週注射一次的預防性治療對患者代表者顯著治療負擔且對健康照護系統及學會代表著顯著經濟負擔。參見例如

Burke等人(2021)《Orphanet罕見病雜誌(*Orphanet. J. Rare Dis.*)》16:143，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。儘管預防驅動關節自發出血風險下降，但其不能完全地消除關節自發出血，導致殘留的慢性疼痛及失能。參見例如Burke等人(2021)《Orphanet罕見病雜誌》16:143，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。因此仍然需要長期維持血漿功能FIX蛋白含量的療法。

【0588】針對B型血友病的腺相關病毒(AAV)載體基因療法正處於研究中。臨床試驗資料表明，在一些患者中維持FIX的內源產生能夠消除輸注替代品FIX的需要。參見例如Von Drygalski (2020)《血液》136 (增刊1):13，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。然而，FIX的AAV表現為游離型，因此在進一步的長期功效資料產生之前，表現的持久性仍未知。

【0589】針對B型血友病的若干種重組腺相關病毒(rAAV)載體游離型基因療法在處於3期研究中。此等rAAV載體將與肝臟特異性啟動子結合的經密碼子優化Padua變異型人類*F9*基因遞送至肝細胞核，在肝細胞核中其將作為染色體外的環形游離基因體維持。所得經表現的PaduaFIX蛋白為野生型FIX蛋白變異體，其FIX特異性活性與野生型FIX相比，據估計增強八倍。參見例如Vanden Driessche等人(2018)《分子療法(*Mol. Ther.*)》26.1:14-16，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。然而，FIX

的AAV表現為游離型，因此在進一步的長期功效資料產生之前，表現的持久性仍未知。

B. 方法

【0590】提供了將*F9*核酸引入細胞的方法、將*F9*核酸整合至標靶基因體基因座的方法、在細胞中表現FIX的方法及治療個體之B型血友病或FIX缺乏症的方法。提供了將*F9*核酸引入細胞或細胞群(個體之細胞或細胞群)的方法、將*F9*核酸插入細胞或細胞群(或個體之細胞或細胞群)中之標靶基因體基因座的方法、在細胞或細胞群(或個體之細胞或細胞群)中表現FIX蛋白的方法、治療個體之B型血友病或FIX缺乏症的方法。

【0591】在一些方法中，細胞或細胞群可為新生兒細胞或新生兒細胞群，且個體可為新生兒個體。新生兒個體可為最大或不到1歲(52週)，較佳為最大或不到24週齡，更佳為最大或不到12週齡，更佳為最大或不到8週齡，且甚至更佳為最大或不到4週齡的人類個體。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大4週齡。在某些實施例中，新生兒人類個體為最大8週齡。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1週內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後7天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後6天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在

出生後5天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後4天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後3天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後2天內。在另一個實施例中，新生兒人類個體在出生後1天內。上文所揭示之時間窗係針對人類個體且亦旨在涵蓋其他動物之對應的發育時間窗。如本文所用，「新生兒細胞」為新生兒個體的細胞，且新生兒細胞群為新生兒個體的細胞群。

【0592】在一些方法中，細胞或細胞群可為幼年細胞或幼年細胞群，且個體可為幼年個體。在人類的上下文中，幼年個體涵蓋不到18歲的人類個體。在一個實施例中，人類幼年個體為出生後17年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後16年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後15年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後14年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後13年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後12年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後11年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後10年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後9年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後8年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後7年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後6年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後

5年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後4年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後3年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後2年內的個體。在另一個實施例中，人類幼年個體為出生後1年內的個體。上文所揭示之時間窗係針對人類個體且亦旨在涵蓋其他動物之對應的發育時間窗。如本文所用，幼年細胞為幼年個體之細胞，且幼年細胞群為幼年個體之細胞群。

【0593】在一些方法中，個體具有活躍生長的肝臟，或者細胞或細胞群來自活躍生長的肝臟。在其他方法中，個體不具有活躍生長的肝臟，或者細胞或細胞群不來自活躍生長的肝臟。

【0594】在一個實例中，本文提供了將*F9*核酸引入細胞或有需要之個體的方法。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與細胞。*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與，或可單獨投與。在一些方法中，*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與。核酸酶藥劑可使靶基因內的核酸酶靶序列裂解以產生裂解位點，可將*F9*核酸構築體插入裂解位點中以產生經修飾之靶基因，且可自經修飾之靶基因表現FIX蛋白。FIX編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動

子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB*（例如*ALB*之內含子1）。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因內含子1中之嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解以產生裂解位點，可將核酸構築體插入裂解位點中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白。

【0595】在一個實例中，本文提供了將*F9*核酸引入細胞或細胞群或有需要之個體(例如個體之細胞或細胞群)的方法。在一些方法中，細胞或細胞群可為新生兒細胞或新生兒細胞群，且個體可為新生兒個體。在其他方法中，細胞或細胞群不為新生兒細胞且不為新生兒細胞群，且個體不為新生兒個體。在一些方法中，細胞或細胞群可為幼年細胞或幼年細胞群，且個體可為幼年個體。在其他方法中，細胞或細胞群不為幼年細胞且不為幼年細胞群，且個體不為幼年個體。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與細胞。*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與，或可單獨投與。在一些方法中，*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與(例如同時或以任何次序依序投與)。核酸酶藥劑可使標靶基因體基因座(例如靶基因)內的核酸酶靶序列裂解，*F9*核酸構築體可插入標靶基因體基因座中以產生經修飾之標靶基因體基因座，且可自經修飾之標靶基因體基因座表現FIX蛋白。*F9*編碼序列可在整合至標靶基因

體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB*（例如*ALB*之內含子1）。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因內含子1中之嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解，核酸構築體可插入*ALB*基因中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白。

【0596】在另一實例中，本文提供在細胞或有需要的個體中表現FIX的方法。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與細胞。在一些方法中，*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體的組成物可不聯合核酸酶藥劑投與(例如若*F9*核酸構築體在不整合至標靶基因體基因座的情況下包含為了表現FIX而必需的元件)。在一些方法中，F9核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與。核酸酶藥劑可使靶基因內的核酸酶靶序列裂解以產生裂解位點，可將F9核酸構築體插入裂解位點中以產生經修飾之靶基因，且可自經修飾之靶基因表現FIX蛋白。FIX編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB*（例如*ALB*之內含子1）。在此類方法中，嚮導RNA可

結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因內含子1中之嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解以產生裂解位點，可將核酸構築體插入裂解位點中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白。

【0597】在另一個實例中，本文提供在細胞或細胞群或有需要的個體中(例如在個體的細胞或細胞群中)表現FIX蛋白的方法。在一些方法中，細胞或細胞群可為新生兒細胞或新生兒細胞群，且個體可為新生兒個體。在其他方法中，細胞或細胞群不為新生兒細胞且不為新生兒細胞群，且個體不為新生兒個體。在一些方法中，細胞或細胞群可為幼年細胞或幼年細胞群，且個體可為幼年個體。在其他方法中，細胞或細胞群不為幼年細胞且不為幼年細胞群，且個體不為幼年個體。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與細胞。在一些方法中，*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體的組成物可不聯合核酸酶藥劑投與(例如若*F9*核酸構築體在不整合至標靶基因體基因座的情況下包含為了表現FIX蛋白而必需的元件)。在一些方法中，*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與(例如同時或以任何次序依序投與)。核酸酶藥劑可使標靶基因體基因座(例如靶基因)內的核酸酶靶序列裂解，*F9*核酸構築體可插入標靶基因體基因座中以產生經修飾之標靶基因體基因座，且可自經修飾之標靶基因體基因座表現FIX蛋白。*F9*編碼序列可在整合

至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB* (例如*ALB*之內含子1)。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因內含子1中之嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解，核酸構築體可插入*ALB*基因中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白。

【0598】在另一實例中，本文提供將*F9*核酸構築體整合至細胞或有需要之個體中之標靶基因體基因座的方法。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與細胞。在一些方法中，*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體的組成物可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與。核酸酶藥劑可使靶基因內的核酸酶靶序列裂解以產生裂解位點，可將F9核酸構築體插入裂解位點中以產生經修飾之靶基因，且可自經修飾之靶基因表現FIX蛋白。FIX編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB* (例如*ALB*之內含子1)。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因內含子1中之嚮導RNA靶

序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解以產生裂解位點，可將核酸構築體插入裂解位點中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白。

【0599】在另一實例中，本文提供將*F9*核酸構築體插入或整合至細胞或細胞群或有需要之個體(例如個體中之細胞或細胞群)中之標靶基因體基因座的方法。在一些方法中，細胞或細胞群可為新生兒細胞或新生兒細胞群，且個體可為新生兒個體。在其他方法中，細胞或細胞群不為新生兒細胞且不為新生兒細胞群，且個體不為新生兒個體。在一些方法中，細胞或細胞群可為幼年細胞或幼年細胞群，且個體可為幼年個體。在其他方法中，細胞或細胞群不為幼年細胞且不為幼年細胞群，且個體不為幼年個體。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與細胞。在一些方法中，*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體的組成物可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與(例如同時或以任何次序依序投與)。核酸酶藥劑可使標靶基因體基因座(例如靶基因)內的核酸酶靶序列裂解，*F9*核酸構築體可插入標靶基因體基因座中以產生經修飾之標靶基因體基因座，且可自經修飾之標靶基因體基因座表現FIX蛋白。*F9*編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系

統，且靶基因為*ALB* (例如*ALB*之內含子1)。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因內含子1中之嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解，核酸構築體可插入*ALB*基因中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白。

【0600】在任一種上述方法中，細胞可來自任何適合的物種，諸如真核細胞或哺乳動物細胞(例如非人類哺乳動物細胞或人類細胞)。哺乳動物可為例如非人類哺乳動物、人類、嚙齒動物、大鼠、小鼠或倉鼠。其他非人類哺乳動物包括例如非人類靈長類動物、猴、猿、貓、犬、兔、馬、公牛、鹿、野牛、家畜(例如牛科動物物種，諸如乳牛、闍牛等；綿羊科動物物種，諸如綿羊、山羊等；及豬科動物物種，諸如豬及野豬)。禽鳥包括例如雞、火雞、鴕鳥、鵝、鴨等。亦包括馴養動物及農業動物。術語「非人類」不包括人類。特定實例包括(但不限於)人類細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞及非人類靈長類動物細胞。在一特定實例中，細胞為人類細胞。同樣，細胞可為任何適合類型之細胞。在一特定實例中，細胞為肝臟細胞，諸如肝細胞(例如人類肝臟細胞或人類肝細胞)。

【0601】細胞可為經分離的細胞(例如活體外)、離體細胞，或可存在於動物活體內(亦即，個體體內)。在一特定實例中，細胞存在於活體內(例如患有FIX缺乏症或血友病(例如B型血友病)之個體體內)。細胞可為有絲分裂勝任細胞或有絲分裂非活躍細胞、減數分裂勝任細胞或減數分

裂非活躍細胞。類似地，細胞亦可為原代體細胞或不為原代體細胞的細胞。體細胞包括不為配子、生殖細胞、配子細胞或未分化幹細胞的任何細胞。舉例而言，細胞可為肝臟細胞，諸如肝細胞(例如小鼠、非人類靈長類動物或人類肝細胞)。

【0602】本文提供的細胞可為正常的健康細胞，或可為病變細胞或帶有突變體的細胞。舉例而言，細胞可出現FIX缺乏或可來自患有FIX缺乏症或血友病(例如B型血友病)的個體。

【0603】細胞可分裂細胞(例如主動分裂細胞)。細胞亦可為非分裂細胞。非分裂細胞係指終末分化且不分裂之細胞以及不分裂、但仍能夠再進入細胞分裂及增殖的休眠細胞。舉例而言，肝臟細胞保持分裂能力(例如當受傷或切除時)，但典型地不分裂。在有絲分裂細胞分裂期間，同源重組為藉以保護基因體及修復雙股斷裂之機制。非分裂細胞可指一種細胞，其中同源重組(HR)不為藉以修復細胞中之雙股DNA斷裂的主要機制(例如與對照的分裂細胞相比)。非分裂細胞可指一種細胞，其中非同源末端接合(NHEJ)為藉以修復細胞中之雙股DNA斷裂的主要機制(例如與對照的分裂細胞相比)。文獻中已描述非分裂細胞類型，例如以活躍NHEJ作為雙股DNA斷裂修復機制的非分裂細胞類型。參見例如Iyama,《DNA修復(DNA Repair)》(Amst.)2013, 12(8): 620-636。

【0604】亦提供治療個體之FIX缺乏症的方法及治療

個體之B型血友病的方法及預防或抑制患有B型血友病之個體之自發出血的方法。B型血友病可為任何類型的B型血友病(例如輕度B型血友病、中度B型血友病或重度B型血友病)。B型血友病更詳細地描述於本文中別處。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與個體，使得個體中之FIX表現達成治療上有效的位準。在一些方法中，*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體的組成物可不聯合核酸酶藥劑投與(例如若*F9*核酸構築體在不整合至標靶基因體基因座的情況下包含為了表現FIX而必需的元件)。在一些方法中，*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與。核酸酶藥劑可使靶基因內的核酸酶靶序列裂解以產生裂解位點，*F9*核酸構築體可插入裂解位點中以產生經修飾之靶基因，且可自經修飾之靶基因表現FIX蛋白，使得個體中之FIX表現達成治療上有效的位準。FIX編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB* (例如*ALB*之內含子1)。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因之內含子1中的嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA靶序列裂解以產生裂解位點，核酸構築體可插入裂解位點中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白，使得

個體中之FIX表現達成治療上有效的位準。

【0605】亦提供治療個體之FIX缺乏症的方法及治療個體之B型血友病的方法及預防或抑制患有B型血友病之個體之自發出血的方法。在一些方法中，個體可為新生兒個體。在其他方法中，個體不為新生兒個體。在一些方法中，個體可為幼年個體。在其他方法中，個體不為幼年個體。B型血友病可為任何類型的B型血友病(例如輕度B型血友病、中度B型血友病或重度B型血友病)。B型血友病更詳細地描述於本文中別處。此類方法可包含將本文所述的任一種*F9*核酸構築體(或包含本文所述*F9*核酸構築體的任一種組成物，包括例如載體或脂質奈米顆粒)投與個體，使得個體中之FIX蛋白表現達成治療上有效的位準或循環FIX蛋白達成治療上有效的含量。在一些方法中，*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體的組成物可不聯合核酸酶藥劑投與(例如若*F9*核酸構築體在不整合至標靶基因體基因座的情況下包含為了表現FIX蛋白而必需的元件)。在一些方法中，*F9*核酸構築體可連同本文所述的核酸酶藥劑一起投與(例如同時或以任何次序依序投與)。核酸酶藥劑可使標靶基因體基因座(例如靶基因)內的核酸酶靶序列裂解，*F9*核酸構築體可插入標靶基因體基因座中以產生經修飾之標靶基因體基因座，且可自經修飾之標靶基因體基因座表現FIX蛋白(例如使得個體中之FIX蛋白表現達成治療上有效的位準或循環FIX蛋白達成治療上有效的含量)。*F9*編碼序列可在整合至標靶基因體基因座後，在標靶基因體

基因座處可操作地連接至內源啟動子，或其可操作地連接至存在於核酸構築體中的外源啟動子。在一個實例中，核酸酶藥劑為CRISPR/Cas系統，且靶基因為*ALB*（例如*ALB*之內含子1)。在此類方法中，嚮導RNA可結合至Cas蛋白且使Cas蛋白靶向*ALB*基因之內含子1中的嚮導RNA靶序列，Cas蛋白可使嚮導RNA標靶裂解，核酸構築體可插入*ALB*基因中以產生經修飾之*ALB*基因，且可自經修飾之*ALB*基因表現FIX蛋白(例如使得個體中之FIX蛋白表現達成治療上有效的位準或循環FIX蛋白達成治療上有效的含量)。

【0606】治療係指針對疾病或病症之治療劑對個體的任何投與或施用，且包括抑制疾病、遏制其顯現、減輕疾病之一或多種症狀、治癒疾病或預防疾病之一或多種症狀復發。舉例而言，B型血友病的治療可包含減輕B型血友病症狀。在一個特定實例中，提供一種預防或抑制患有B型血友病之個體之自發出血的方法。B型血友病詳細描述於上文且係指由缺失或缺乏性*F9*基因或FIX多肽引起的病症。病症包括遺傳性及/或後天性病狀(例如由基因中的自發突變引起)。缺乏性*F9*基因或FIX多肽可引起血漿中的FIX含量降低及/或FIX的凝血活性減小。B型血友病包括輕度、中度及重度B型血友病。舉例而言，活性因子小於約1%的個體歸類為重度血友病，活性因子為約1-5%的個體患有中度血友病，且患有輕度血友病之個體的活性凝血因子在正常含量的約5至40%之間。如本文所用，「正常」或「健康」個體包括混合血漿FIX活性位準及抗原含量在

正常值之50%與160%之間的個體。在一個實例中，正常血漿FIX含量為約3至5 μg/mL。在一特定實例中，正常FIX活性被視為混合血漿FIX活性位準之正常值的約100%或被視為混合血漿FIX活性位準之正常值的100%。在一特定實例中，正常血漿FIX含量被視為約5 μg/mL或被視為5 μg/mL。在一些實施例中，可藉由凝血及/或免疫分析來量測FIX (例如循環FIX)含量。可根據患者血漿校正FIX缺乏血漿之凝血時間的能力來測定FIX促凝血活性。

【0607】在一些方法中，將治療有效量之*F9*核酸構築體或包含*F9*核酸構築體之組成物或*F9*核酸構築體與核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)之組合投與個體。治療有效量為其投與後產生預期作用的量。精確量將視治療目的而定且可由熟習此項技術者使用已知技術確定。參見例如Lloyd (1999)《醫藥混配技藝、科學及技術(The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)》。

【0608】治療或醫藥組成物(包含本文所揭示之組成物)可與併入調配物中以達成改良之轉移、遞送、耐受性及其類似方面的適合載劑、賦形劑及其他藥劑一起投與。多種適當調配物可發現於所有醫藥化學工作者已知的處方集：《雷明頓醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)》, Mack Publishing Company, Easton, PA。亦參見Powell等人「用於非經腸調配物之賦形劑概要(Compendium of excipients for parenteral formulations)」PDA (1998)《製藥科學技術雜誌(*J. Pharm. Sci.*

Technol.)》52:238-311。

【0609】可投與本文所揭示之組成物以減輕或預防或減少FIX缺乏症或B型血友病之一或多種症狀的嚴重程度。此類症狀更詳細地描述於本文中別處。

【0610】任一種上述方法中之個體可為需要改善或治療FIX缺乏症或B型血友病之個體。任一種上述方法中之個體可來自任何適合的物種，諸如真核生物或哺乳動物。哺乳動物可為例如非人類哺乳動物、人類、嚙齒動物、大鼠、小鼠或倉鼠。其他非人類哺乳動物包括例如非人類靈長類動物、猴、猿、貓、犬、兔、馬、公牛、鹿、野牛、家畜(例如牛科動物物種，諸如乳牛、閹牛等；綿羊科動物物種，諸如綿羊、山羊等；及豬科動物物種，諸如豬及野豬)。禽鳥包括例如雞、火雞、鴕鳥、鵝、鴨等。亦包括馴養動物及農業動物。術語「非人類」不包括人類。適合物種之特定實例包括(但不限於)人類、嚙齒動物、小鼠、大鼠及非人類靈長類動物。在一特定實例中，個體為人類。

【0611】在*F9*核酸構築體整合於基因體的方法中，可使用能夠表現基因的任何標靶基因體基因座，諸如安全港基因座(安全港基因)或內源*F9*基因座。此類基因座更詳細地描述於本文中別處。在一特定實例中，標靶基因體基因座可為內源*ALB*基因座，諸如人類內源*ALB*基因座。舉例而言，核酸構築體可整合於基因體之內源*ALB*基因座的內含子1中。接著可將內源*ALB*外顯子1剪接至核酸構築體中

之FIX蛋白編碼序列中。

【0612】包含FIX編碼序列之*F9*核酸構築體靶向插入標靶基因體基因座(尤其內源*ALB*基因座)提供多個優勢。此類方法產生穩定的修飾，從而允許FIX編碼序列得到長期穩定的表現。就*ALB*基因座而言，此類方法能夠利用內源*ALB*啟動子及調控區達成治療上有效的表現位準。舉例而言，核酸構築體中的FIX編碼序列可包含無啟動子基因，且所插入的核酸構築體可操作地連接至標靶基因體基因座(例如*ALB*基因座)中的內源啟動子。使用內源啟動子的有利原因在於其避免了將啟動子納入核酸構築體的需要，從而封裝通常無法有效封裝的較大轉殖基因(例如在AAV中)。或者，核酸構築體中之FIX編碼序列可操作地連接至核酸構築體中的外源啟動子。可使用的啟動子類型之實例揭示於本文中別處。

【0613】視情況，位於標靶基因體基因座的一些或全部內源基因(例如內源*ALB*基因)可在來自核酸構築體的FIX編碼序列插入後表現。或者，在一些方法中，標靶基因體基因座處的內源基因皆不受到表現。作為一個實例，核酸構築體整合之後，經修飾之標靶基因體基因座(例如經修飾之*ALB*基因座)可編碼嵌合蛋白，該嵌合蛋白包含內源分泌信號(例如白蛋白分泌信號)及由核酸構築體編碼的FIX蛋白。在另一實例中，可靶向*ALB*基因座之第一內含子。*ALB*之分泌信號肽係由*ALB*基因之外顯子1編碼。在此情境下，攜帶剪接受體及FIX編碼序列之無啟動子卡匣將支持

FIX蛋白表現及分泌。內源*ALB*外顯子1與所整合之FIX編碼序列之間的剪接形成了嵌合mRNA及蛋白質，包括可操作地連接至由所整合之核酸構築體編碼之FIX蛋白序列的由外顯子1編碼之內源ALB序列。

【0614】*F9*核酸構築體可藉由任何方式(包括如本文中別處所述的同源重組(HR)及非同源末端接合(NHEJ))插入標靶基因體基因座中。在一特定實例中，*F9*核酸構築體藉由NHEJ插入(例如不包含同源臂且藉由NHEJ插入)。

【0615】在另一個特定實例中，核酸構築體可經由同源非依賴性靶向整合(例如定向同源非依賴性靶向整合)插入。舉例而言，核酸構築體中之FIX編碼序列可在每一側側接核酸酶藥劑靶點(例如與標靶基因體基因座中相同的靶點，及正用於使標靶基因體基因座中之靶點裂解的相同核酸酶藥劑)。核酸酶藥劑接著可使側接FIX編碼序列的靶點裂解。在一特定實例中，核酸構築體經由AAV介導之遞送來遞送，且側接FIX編碼序列之靶點裂解可移除AAV之反向末端重複序列(ITR)。移除ITR可使得評估成功靶向更容易，原因在於ITR的存在可因序列重複而妨礙定序成果。在一些方法中，若FIX編碼序列以正確取向插入標靶基因體基因座中，則標靶基因體基因座(例如gRNA靶序列，包括側接的原間隔子相鄰模體)中的靶點不再存在，但若FIX蛋白編碼序列以相反取向插入標靶基因體基因座中，則重新形成該靶點。此可有助於確保FIX編碼序列以正確取向插入以便表現。

【0616】在任一種上述方法中，*F9*核酸構築體可與核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)同時投與或不同時投與(例如以任何組合依序投與)。舉例而言，在包含投與含有F9核酸構築體及核酸酶藥劑之組成物的方法中，其可分別投與。舉例而言，*F9*核酸構築體可在核酸酶藥劑之前、在核酸酶藥劑之後或與核酸酶藥劑同時投與。可使用任何適合的方法將核酸構築體及核酸酶藥劑投與細胞，尤其是投與肝臟的方法，且此類方法之實例更詳細地描述於本文中別處。在治療方法中或在靶向個體活體內細胞之方法中，核酸構築體可插入個體之特定類型的細胞中。用於將*F9*核酸構築體及/或核酸酶藥劑引入個體的方法及媒劑可影響所靶向之個體的細胞類型。在一些方法中，舉例而言，核酸構築體係插入肝臟細胞(諸如肝細胞)之標靶基因體基因座(例如內源*ALB*基因座)中。本文中別處更詳細地揭示用於將此類構築體及核酸酶藥劑引入個體的方法及運載體(包括靶向肝臟或肝細胞的方法及運載體，諸如脂質奈米顆粒介導之遞送及AAV介導之遞送(例如rAAV8介導之遞送)及靜脈內注射)。

【0617】在投與包含核酸構築體(或載體或LNP)及核酸酶藥劑之組成物的方法中(亦即，在核酸構築體(或載體或LNP)與核酸酶藥劑均投與的方法中)，核酸構築體與核酸酶藥劑可同時投與。或者，核酸構築體與核酸酶藥劑可以任何次序依序投與。舉例而言，核酸構築體可在核酸酶藥劑之後投與，或核酸酶藥劑可在核酸構築體之後投與。

舉例而言，可在核酸構築體投與之前或之後的約1小時至約48小時、約1小時至約24小時、約1小時至約12小時、約1小時至約6小時、約1小時至約2小時、約2小時至約48小時、約2小時至約24小時、約2小時至約12小時、約2小時至約6小時、約3小時至約48小時、約6小時至約48小時、約12小時至約48小時或約24小時至約48小時時投與核酸酶藥劑。

【0618】在一個實例中，在核酸酶藥劑投與之前的約4小時、約8小時、約12小時、約18小時、約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約1週時投與核酸構築體。在另一實例中，在核酸酶藥劑投與之前的至少約4小時、至少約8小時、至少約12小時、至少約18小時、至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天或至少約1週時投與核酸構築體。在另一實例中，在核酸酶藥劑投與之前的約4小時至約24小時、約4小時至約12小時、約4小時至約8小時、約8小時至約24小時、約12小時至約24小時、約1天至約7天、約1天至約6天、約1天至約5天、約1天至約4天、約1天至約3天、約1天至約2天、約2天至約7天、約3天至約7天、約4天至約7天、約5天至約7天、約6天至約7天或約1天至約3天時投與核酸構築體。

【0619】在一個實例中，在核酸酶藥劑投與之後的約4小時、約8小時、約12小時、約18小時、約1天、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天或約1週時投與核酸構築

體。在另一實例中，在核酸酶藥劑投與之後的至少約4小時、至少約8小時、至少約12小時、至少約18小時、至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天或至少約1週時投與核酸構築體。在另一實例中，在核酸酶藥劑投與之後的約4小時至約24小時、約4小時至約12小時、約4小時至約8小時、約8小時至約24小時、約12小時至約24小時、約1天至約7天、約1天至約6天、約1天至約5天、約1天至約4天、約1天至約3天、約1天至約2天、約2天至約7天、約3天至約7天、約4天至約7天、約5天至約7天、約6天至約7天或約1天至約3天時投與核酸構築體。

【0620】在任一種上述方法中，可使用任何適合的遞送系統及已知方法投與*F9*核酸構築體及核酸酶藥劑(例如CRISPR/Cas系統)。核酸酶藥劑組分及*F9*核酸構築體(例如嚮導RNA、Cas蛋白及*F9*核酸構築體)可使用相同或不同遞送方法(適當時)、以任何組合、個別地或一起遞送。

【0621】在使用CRISPR/Cas系統的方法中，可將嚮導RNA引入個體或細胞中或投與個體或細胞，例如以RNA形式(例如活體外轉錄的RNA，諸如本文揭示的經修飾之嚮導RNA)或以編碼嚮導RNA之DNA形式引入或投與個體或細胞。編碼嚮導RNA的DNA當以DNA形式引入時，可操作地連接至細胞中或個體的細胞中具有活性的啟動子。舉例而言，嚮導RNA可經由AAV遞送且在活體內、在U6啟動子作用下表現。此類DNA可存在於一或多種表現構築體中。

舉例而言，此類表現構築體可為單一核酸分子的組分。或者，其可在兩種或更多種核酸分子間的任何組合中分隔(亦即，編碼一或多種CRISPRRNA的DNA及編碼一或多種tracrRNA的DNA可為各別核酸分子的組分)。

【0622】同樣，Cas蛋白可以任何形式引入個體或細胞中。舉例而言，Cas蛋白可以蛋白質形式提供，諸如與gRNA複合的Cas蛋白。或者，Cas蛋白可以編碼Cas蛋白之核酸形式提供，諸如RNA (例如信使RNA (mRNA)，諸如如本文所揭示的經修飾之mRNA，或DNA)。視情況，編碼Cas蛋白的核酸可經密碼子優化以便在特定細胞或生物體中有效轉譯成蛋白質。舉例而言，編碼Cas蛋白的核酸可經修飾以取代在哺乳動物細胞、人類細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞或所關注之任何其他宿主細胞中具有較高使用頻率的密碼子(與天然存在之聚核苷酸序列相比)。當編碼Cas蛋白的核酸引入細胞或個體中時，Cas蛋白可短暫、有條件地或組成性表現於細胞或個體的細胞中。

【0623】在一個實例中，Cas蛋白係以mRNA (例如如本文所揭示的經修飾之mRNA)形式引入，且嚮導RNA係以RNA形式(諸如如本文所揭示的經修飾之gRNA)引入(例如一起存在於相同脂質奈米顆粒內)。嚮導RNA可如本文中別處所揭示經修飾。同樣，CasmRNA可如本文中別處所揭示經修飾。

【0624】在藉由基因編輯系統(例如Cas蛋白)裂解之

後插入*F9*核酸構築體的方法中，基因編輯系統(例如Cas蛋白)可使標靶基因體基因座裂解以產生單股斷裂(切口)或雙股斷裂，且可經由非同源末端接合(NHEJ)介導之插入或同源定向修復、藉由插入*F9*核酸構築體來修復裂解或有切口的基因座。視情況，利用*F9*核酸構築體修復將嚮導RNA靶序列移除或破壞，使得已靶向的對偶基因無法被CRISPR/Cas試劑再靶向。

【0625】如本文中別處更詳細地解釋，*F9*核酸構築體可包含去氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)，其可為單股或雙股，且其可呈線性或環形形式。*F9*核酸構築體可為裸核酸或可藉由病毒(諸如AAV)遞送。在一特定實例中，*F9*核酸構築體可經由AAV遞送且能夠藉由非同源末端接合而插入標靶基因體基因座(例如安全港基因、*ALB*基因，或*ALB*基因之內含子1)(例如*F9*核酸構築體可為不包含同源臂的核酸構築體)。

【0626】一些*F9*核酸構築體能夠藉由非同源末端接合插入。在一些情況下，此類*F9*核酸構築體不包含同源臂。舉例而言，此類*F9*核酸構築體可插入使用Cas蛋白裂解之後的鈍端雙股斷裂中。在一特定實例中，*F9*核酸構築體可經由AAV遞送且能夠藉由非同源末端接合而插入(例如*F9*核酸構築體可為不包含同源臂的核酸構築體)。

【0627】在另一實例中，*F9*核酸構築體可經由同源非依賴性靶向整合來插入。舉例而言，*F9*核酸構築體可在每一側側接嚮導RNA靶序列(例如如標靶基因體基因座中的

相同靶點，及正用於使標靶基因體基因座中之靶點裂解的CRISPR/Cas試劑(Cas蛋白及嚮導RNA))。Cas蛋白接著可使側接核酸插入序列的靶點裂解。在一特定實例中，藉由AAV介導之遞送來遞送*F9*核酸構築體，且與核酸插入序列側接之靶點的裂解可移除AAV的反向末端重複序列(ITR)。在一些方法中，若核酸插入序列以正確取向插入標靶基因體基因座中，則標靶基因體基因座(例如gRNA靶序列，包括側接的原間隔子相鄰模體)中的靶點不再存在，但若核酸插入序列以相反取向插入標靶基因體基因座中，則重新形成該靶點。

【0628】本文所揭示之方法可包含將*F9*核酸構築體及視情況存在的核酸酶藥劑(諸如CRISPR/Cas試劑，包括核酸(例如DNA或RNA)、蛋白質或核酸-蛋白質複合物形式)引入或投與個體(例如動物或哺乳動物，諸如人類)或細胞。「引入」或「投與」包括將分子(例如核酸或蛋白質)呈遞至細胞或個體，其方式為使得其能夠進入細胞內部或個體內之細胞內部。引入可藉由任何方式完成，且可將兩種或更多種組分(例如兩種組分或所有組分)以任何組合同時或依序引入細胞或個體中。舉例而言，可在嚮導RNA引入之前，將Cas蛋白引入細胞或個體中，或可在嚮導RNA引入之後，將Cas蛋白引入。作為另一實例，可在Cas蛋白及嚮導RNA引入之前，將*F9*核酸構築體引入，或可在Cas蛋白及嚮導RNA引入之後，將該核酸構築體引入(例如可在Cas蛋白及嚮導RNA引入之前或之後的約1、2、3、4、

8、12、24、36、48或72小時時，投與*F9*核酸構築體)。參見例如US2015/0240263及US2015/0110762，其各自以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。另外，可藉由相同遞送方法或不同遞送方法將兩種或更多種組分引入細胞或個體中。類似地，可藉由相同投藥途徑或不同投藥途徑將兩種或更多種組分引入個體中。

【0629】可將嚮導RNA引入個體或細胞中，例如以RNA形式(例如活體外轉錄的RNA)或以編碼嚮導RNA的DNA形式引入。嚮導RNA可如本文中別處所揭示經修飾。編碼嚮導RNA的DNA當以DNA形式引入時，可操作地連接至細胞中或個體的細胞中具有活性的啟動子。舉例而言，嚮導RNA可經由AAV遞送且在活體內、在U6啟動子作用下表現。此類DNA可存在於一或多種表現構築體中。舉例而言，此類表現構築體可為單一核酸分子的組分。或者，其可在兩種或更多種核酸分子間的任何組合中分隔(亦即，編碼一或多種CRISPR RNA的DNA及編碼一或多種tracrRNA的DNA可為各別核酸分子的組分)。

【0630】同樣，Cas蛋白可以任何形式提供。舉例而言，Cas蛋白可以蛋白質形式提供，諸如與gRNA複合的Cas蛋白。或者，Cas蛋白可以編碼Cas蛋白的核酸形式提供，諸如RNA (例如信使RNA (mRNA))或DNA。CasRNA可如本文中別處所揭示經修飾。視情況，編碼Cas蛋白的核酸可經密碼子優化以便在特定細胞或生物體中有效轉譯成蛋白質。舉例而言，編碼Cas蛋白的核酸可經修飾以取代

在哺乳動物細胞、人類細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞或所關注之任何其他宿主細胞中具有較高使用頻率的密碼子(與天然存在之聚核苷酸序列相比)。當編碼Cas蛋白的核酸引入細胞或個體中時，Cas蛋白可短暫、有條件地或組成性表現於細胞或個體的細胞中。

【0631】編碼Cas蛋白或嚮導RNA的核酸可操作地連接至表現構築體中的啟動子。表現構築體包括能夠引導所關注之基因或其他核酸序列(例如Cas基因)表現且可將所關注之此類核酸序列轉移至靶細胞中的任何核酸構築體。舉例而言，編碼Cas蛋白的核酸可存在於包含編碼一或多種gRNA之DNA的載體中。或者，其可存在於與包含編碼一或多種gRNA之DNA之載體分開的載體或質體中。可用於表現構築體中的適合啟動子包括在例如以下中之一或多者中具有活性的啟動子：真核細胞、人類細胞、非人類細胞、哺乳動物細胞、非人類哺乳動物細胞、嚙齒動物細胞、小鼠細胞、大鼠細胞、倉鼠細胞、兔細胞、多能細胞、胚胎幹(ES)細胞、成體幹細胞、發育受限制的祖細胞、經誘導之多能幹(iPS)細胞，或單細胞階段胚胎。舉例而言，適合的啟動子可在肝臟細胞(諸如肝細胞)中具有活性。此類啟動子可為例如條件性啟動子、誘導型啟動子、組成型啟動子或組織特異性啟動子。視情況，啟動子可為驅動Cas蛋白在一個方向上表現且驅動嚮導RNA在另一方向上表現的雙向啟動子。此類雙向啟動子可由以下組成：(1)含有以下3種外部控制元件的習知完整單向PolIII啟動

子：遠端序列元件(DSE)、近端序列元件(PSE)及TATA盒；以及(2)第二鹼性PolIII啟動子，其包括PSE及與DSE之5'端以反向取向融合的TATA盒。舉例而言，在H1啟動子中，DSE與PSE及TATA盒相鄰，且可藉由產生雜合啟動子而使啟動子呈現雙向，其中藉由將PSE與來源於U6啟動子的TATA盒附接來控制反向轉錄。參見例如US 2016/0074535，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。使用雙向啟動子同時表現編碼Cas蛋白及嚮導RNA之基因允許產生緊湊的表現卡匣以促進遞送。

【0632】引入個體或細胞中之分子(例如Cas蛋白或嚮導RNA或編碼其的核酸)可在包含載劑之組成物中提供，該載劑增強所引入之分子的穩定性(例如在既定儲存條件(例如-20℃、4℃或環境溫度)下使降解產物保持低於臨限值(諸如低於初始核酸或蛋白質之0.5重量%)的時段延長；或增強活體內穩定性)。此類載劑之非限制性實例包括聚(乳酸)(PLA)微球體、聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)微球體、脂質體、微胞、反微胞、脂質卷(lipidcochleates)及脂質微管。

【0633】本文提供實現將分子(例如核酸或蛋白質)引入細胞或個體中的各種方法及組成物。用於將分子引入各種細胞類型的方法已知且包括例如穩定轉染方法、短暫轉染方法及病毒介導方法。

【0634】轉染方案以及用於將分子引入細胞中之方案可不同。非限制性轉染方法包括基於化學之轉染方法，其

使用脂質體；奈米顆粒；磷酸鈣(Graham等人(1973)《病毒學(*Virology*)》52(2):456-67；Bacchetti等人(1977)《美國國家科學院院刊》74(4):1590-4；及Kriegler, M (1991)《轉移及表現：實驗室手冊(Transfer and Expression: A Laboratory Manual)》NewYork: W. H. Freeman and Company, 第96-97頁)；樹枝狀聚合物；或陽離子聚合物，諸如DEAE-聚葡萄糖或聚乙烯亞胺。非化學方法包括電穿孔、音致穿孔及光學轉染。基於顆粒之轉染包括使用基因槍，或磁鐵輔助式轉染(Bertram (2006)《現行醫藥生物技術(*Current Pharmaceutical Biotechnology*)》7, 277-28)。病毒方法亦可用於轉染。

【0635】亦可藉由電穿孔、藉由胞質內注射、藉由病毒感染、藉由腺病毒、藉由腺相關病毒、藉由慢病毒、藉由逆轉錄病毒、藉由轉染、藉由脂質介導之轉染或藉由核轉染來介導核酸或蛋白質引入細胞。核轉染為改良的電穿孔技術，其不僅能夠將核酸受質遞送至細胞質，而且能夠將核酸受質經由核膜遞送至核中。另外，在本文所揭示之方法中使用核轉染需要的細胞數典型地比常規電穿孔少得多(例如僅約2百萬，相比之下，常規電穿孔為7百萬)。在一個實例中，使用LONZA®NUCLEOFECTOR™系統執行核轉染。

【0636】亦可藉由顯微注射來完成分子(例如核酸或蛋白質)引入細胞(例如合子)。在合子(亦即，單細胞階段胚胎)中，顯微注射可注入母系及/或父系原核或細胞質

中。若顯微注射僅注入一個原核，則父系原核由於其尺寸較大而較佳。mRNA的顯微注射較佳為注入細胞質(例如將mRNA直接遞送至轉譯機構)，而Cas蛋白或編碼Cas蛋白或編碼RNA之聚核苷酸的顯微注射較佳為注入核/原核。或者，可藉由注入核/原核與細胞質來執行顯微注射：首先可將針引入核/原核中且可注射第一量，且在自單細胞階段胚胎移出針的同時，可將第二量注入細胞質中。若將Cas蛋白注入細胞質中，則Cas蛋白較佳包含核定位信號以確保遞送至核/原核。執行顯微注射的方法已熟知。參見例如Nagy等人(Nagy A, Gertsenstein M, Vintersten K, Behringer R., 2003,《操縱小鼠胚胎(Manipulating the Mouse Embryo)》紐約冷泉港：冷泉港實驗室出版社(Cold Spring Harbor, NewYork: Cold Spring Harbor Laboratory Press))；亦參見Meyer等人(2010)《美國國家科學院出版社院刊》107:15022-15026及Meyer等人(2012)《美國國家科學院院刊》109:9354-9359，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0637】用於將分子(例如核酸或蛋白質)引入細胞或個體的其他方法可包括例如載體遞送、顆粒介導之遞送、外泌體介導之遞送、脂質奈米顆粒介導之遞送、細胞穿透肽介導之遞送或可植入裝置介導之遞送。作為特定實例，可將核酸或蛋白質於載劑中引入細胞或個體，載劑諸如聚(乳酸)(PLA)微球體、聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)微球體、脂質體、微胞、反微胞、脂質脂質卷或脂質微管。遞

送至個體之一些特定實例包括流體動力學遞送、病毒介導之遞送(例如腺相關病毒(AAV)介導之遞送)及脂質奈米顆粒介導之遞送。

【0638】可藉由流體動力學遞送(HDD)來完成核酸及蛋白質引入細胞或個體。基因遞送至實質細胞時，僅需經由選定的血管注射必要的DNA序列，從而排除與現用病毒及合成載體相關的安全問題。當注入血流中時，DNA能夠到達血液可及之不同組織中的細胞。流體動力學遞送係利用大體積溶液快速注入循環之不可壓縮血液中所產生的力來克服內皮及細胞膜之生理障壁，從而阻止不可滲透膜的大型化合物進入實質細胞。除遞送DNA之外，此方法亦適用於RNA、蛋白質及其他小化合物活體內的有效胞內遞送。參見例如Bonamassa等人(2011)《醫藥研究(*Pharm. Res.*)》28(4):694-701，該文獻以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【0639】核酸的引入亦可藉由病毒介導之遞送(諸如AAV介導之遞送或慢病毒介導之遞送)來完成。其他例示性病毒/病毒載體包括逆轉錄病毒、腺病毒、牛痘病毒、痘病毒及單純疱疹病毒。病毒可感染分裂細胞、非分裂細胞，或分裂細胞與非分裂細胞。病毒可整合至宿主基因體中，或者不整合至宿主基因體中。此類病毒亦可經工程改造以使免疫力降低。病毒可為複製勝任型或可為複製缺乏型(例如額外多輪病毒粒子複製及/或封裝所必需之一或多種基因的缺乏)。病毒可引起短暫表現、持久表現(例如至

少1週、2週、1個月、2個月或3個月)，或永久表現(例如Cas9及/或gRNA的表現)。病毒載體可自其野生型對應物經基因修飾而得。舉例而言，病毒載體可包含一或多種核苷酸之插入、缺失或取代以促進選殖或使得載體之一或多個特性發生變化。此類特性可包括封裝容量、轉導效率、免疫原性、基因體整合、複製、轉錄及轉譯。在一些實例中，可缺失病毒基因體的一部分以使得病毒能夠封裝具有較大尺寸之外源序列。在一些實例中，病毒載體可具有增強之轉導效率。在一些實例中，可降低病毒在宿主中誘導的免疫反應。在一些實例中，促進病毒序列整合至宿主基因體中之病毒基因(諸如整合酶)可經突變，以致病毒不能整合。在一些實例中，病毒載體可為複製缺乏型。在一些實例中，病毒載體可包含外源轉錄或轉譯控制序列以驅動載體上之編碼序列表現。在一些實例中，病毒可為輔助依賴型。舉例而言，病毒可需要一或多種輔助病毒來供應病毒組件(諸如病毒蛋白)，該等病毒組件為擴增載體及將載體封裝於病毒顆粒中所必需的。在此類情況下，可將一或多種輔助組件(包括編碼病毒組件的一或多種載體)連同本文所述之載體系統一起引入宿主細胞或宿主細胞群中。在其他實例中，病毒可不含輔助組件。舉例而言，病毒能夠在無輔助病毒之情況下擴增及封裝載體。在一些實例中，本文所述之載體系統亦可編碼病毒擴增及封裝所必需的病毒組件。

【0640】例示性病毒效價(例如AAV效價)包括每毫升

約10^{12}、約10^{13}、約10^{14}、約10^{15}及約10^{16}個載體基因體(vg)，或在約10^{12}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{12}至約10^{15} mg/kg之間、或在約10^{12}至約10^{14} mg/kg之間、或在約10^{12}至約10^{13} mg/kg之間、或在約10^{13}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{14}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{15}至約10^{16} mg/kg之間、或在約10^{13}至約10^{15} mg/kg之間。其他例示性病毒效價(例如AAV效價包括每公斤體重約10^{12}、約10^{13}、約10^{14}、約10^{15}及約10^{16}個載體基因體(vg)，或在每公斤體重約10^{12}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{15}vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{14}vg之間、在每公斤體重約10^{12}至約10^{13} vg之間、在每公斤體重約10^{13}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{14}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{15}至約10^{16} vg之間、在每公斤體重約10^{13}至約10^{15} vg之間。在一個實例中，病毒效價係介於約10^{13}至約10^{14} mg/kg或vg/kg之間。在另一實例中，病毒效價係介於約10^{12}至約10^{13} mg/kg或vg/kg之間(例如約10^{12}至約10^{13} vg/kg之間)。在另一實例中，病毒效價係介於約10^{12}至約10^{14} mg/kg或vg/kg之間(例如約10^{12}至約10^{14} vg/kg之間)。舉例而言，病毒效價可介於約1.5E12至約1.5E13 vg/kg之間，可為約1.5E12 vg/kg，或可為約1.5E13 vg/kg。該等方法中使用的AAV更詳細地論述於本文中別處。

【0641】核酸及蛋白質的引入亦可藉由脂質奈米顆粒(LNP)介導之遞送來完成。舉例而言，LNP介導之遞送可用於遞送CasmRNA與嚮導RNA之組合或Cas蛋白與嚮導

RNA之組合。LNP介導之遞送可用於遞送呈RNA形式之嚮導RNA。在一特定實例中，嚮導RNA及Cas蛋白各自以RNA形式、經由LNP介導之遞送而引入同一LNP中。如本文中別處更詳細地論述，一或多種RNA可經修飾。舉例而言，嚮導RNA可經修飾以在5'端及/或3'端包含一或多種穩定端修飾。此類修飾可例如在5'端及/或3'端包括一或多個硫代磷酸酯鍵聯且/或在5'端及/或3'端包括一或多個2'-O-甲基修飾。作為另一實例，CasmRNA修飾可包括假尿苷取代(例如完全經假尿苷取代)、5'帽及聚腺苷酸化。作為另一實例，CasmRNA修飾可包括N1-甲基-假尿苷取代(例如完全經N1-甲基-假尿苷取代)、5'帽及聚腺苷酸化。亦考慮如本文中別處所揭示的其他修飾。經由此類方法遞送可引起短暫的Cas表現及/或嚮導RNA的短暫存在，且生物可降解脂質改良清除率、改良耐受性且降低免疫原性。脂質調配物可在改良其細胞吸收的同時，防止生物分子降解。脂質奈米顆粒為包含複數個脂質分子的顆粒，該等脂質分子在實體上彼此藉由分子間力締合。此等顆粒包括微球體(包括單層及多層囊泡，例如脂質體)、乳液中之分散相、微胞，或懸浮液中之內相。此類脂質奈米顆粒可用於囊封一或多種核酸或蛋白質以便遞送。含有陽離子型脂質的調配物適用於遞送聚陰離子，諸如核酸。可包括在內的其他脂質為中性脂質(亦即，不帶電或兩性離子型脂質)、陰離子型脂質、增強轉染的輔助脂質，及使奈米顆粒可在活體內存在之時間長度延長的隱形脂質。適合陽離子型脂質、

中性脂質、陰離子型脂質、輔助脂質及隱形脂質之實例可見於WO 2016/010840A1及WO 2017/173054A1中，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。例示性脂質奈米顆粒可包含陽離子型脂質及一或多種其他組分。在一個實例中，其他組分可包含輔助脂質，諸如膽固醇。在另一實例中，其他組分可包含輔助脂質，諸如膽固醇；及中性脂質，諸如DSPC。在另一實例中，其他組分可包含輔助脂質，諸如膽固醇；視情況存在之中性脂質，諸如DSPC；及隱形脂質，諸如S010、S024、S027、S031或S033。

【0642】LNP可含有以下中之一或多者或全部：(i)用於囊封及用於逃出胞內體的脂質；(ii)用於穩定化的中性脂質；(iii)用於穩定化的輔助脂質；及(iv)隱形脂質。參見例如Finn等人(2018)《細胞報告(*Cell Rep.*)》22(9):2227-2235及WO 2017/173054A1，該等文獻各自以全文引用之方式併入本文中以用於所有目的。在某些LNP中，負載可包括嚮導RNA或編碼嚮導RNA的核酸。在某些LNP中，負載可包括編碼Cas核酸酶(諸如Cas9)的mRNA，及嚮導RNA或編碼嚮導RNA的核酸。在某些LNP中，負載可包括*F9*核酸構築體。在某些LNP中，負載可包括編碼Cas核酸酶(諸如Cas9)的mRNA、嚮導RNA或編碼嚮導RNA的核酸，及*F9*核酸構築體。該等方法中使用的LNP更詳細地描述於本文中別處。

【0643】相對於總RNA (Cas9 mRNA與gRNA)負載含

量，LNP的例示性劑量包括每公斤體重約0.1、約0.25、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約8、或約10mg (mpk)，或每公斤體重約0.1至約10、約0.25至約10、約0.3至約10、約0.5至約10、約1至約10、約2至約10、約3至約10、約4至約10、約5至約10、約6至約10、約8至約10、約0.1至約8、約0.1至約6、約0.1至約5、約0.1至約4、約0.1至約3、約0.1至約2、約0.1至約1、約0.1至約0.5、約0.1至約0.3、約0.1至約0.25、約0.25至約8、約0.3至約6、約0.5至約5、約1至約5或約2至約3 mg。此類LNP可例如靜脈內投與。在一個實例中，可使用約0.01 mg/kg與約10 mg/kg之間、約0.1與約10 mg/kg之間或約0.01與約0.3 mg/kg之間的LNP劑量。舉例而言，可使用約0.01、約0.03、約0.1、約0.3、約1、約3或約10 mg/kg的LNP劑量。相對於總RNA (Cas9 mRNA與gRNA)負載含量，LNP的其他例示性劑量包括每公斤體重約0.1、約0.25、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約8或約10 mg (mpk)，或每公斤體重約0.1至約10、約0.25至約10、約0.3至約10、約0.5至約10、約1至約10、約2至約10、約3至約10、約4至約10、約5至約10、約6至約10、約8至約10、約0.1至約8、約0.1至約6、約0.1至約5、約0.1至約4、約0.1至約3、約0.1至約2、約0.1至約1、約0.1至約0.5、約0.1至約0.3、約0.1至約0.25、約0.25至約8、約0.3至約6、約0.5至約5、約1至約5或約2至約3 mg。此類LNP可例如靜脈內投與。在一個實例中，可使用約0.01 mg/kg與約10 mg/kg

之間、約0.1與約10 mg/kg之間或約0.01與約0.3 mg/kg之間的LNP劑量。舉例而言，可使用約0.01、約0.03、約0.1、約0.3、約0.5、約1、約2、約3或約10 mg/kg的LNP劑量。在另一實例中，可使用約0.5與約10 mg/kg之間、約0.5與約5 mg/kg之間、約0.5與約3 mg/kg之間、約1與約10 mg/kg之間、約1與約5 mg/kg之間、約1與約3 mg/kg之間或約1與約2 mg/kg之間的LNP劑量。在另一實例中，可使用約0.5與約3 mg/kg之間、約0.5與約2.5 mg/kg之間、約0.5與約2 mg/kg之間、約0.5與約1.5 mg/kg之間、約0.5與約1 mg/kg之間、約1與約3 mg/kg之間、約1與約2.5 mg/kg之間、約1與約2 mg/kg之間或約1與約1.5 mg/kg之間的LNP劑量。在另一實例中，可使用約1 mg/kg的LNP劑量。

【0644】可選擇減少免疫原性的遞送模式。舉例而言，Cas蛋白與gRNA可藉由不同模式(例如雙模式遞送)遞送。此等不同模式可向個體遞送的分子(例如Cas或編碼Cas的核酸、gRNA或編碼gRNA的核酸，或*F9*核酸構築體)賦予不同的藥效學或藥物動力學特性。舉例而言，不同模式可產生不同的組織分佈、不同半衰期或不同顳葉分佈。一些遞送模式(例如遞送的核酸載體藉由自主複製或基因體整合而持久存在於細胞中)使得分子的表現及存在更持久，而其他遞送模式短暫且持久性更小(例如RNA或蛋白質的遞送)。以更短暫方式遞送Cas蛋白(例如作為mRNA或蛋白質)可確保Cas/gRNA複合物僅在短時段期間存在且具有活性，且可減少來自細菌源Cas酶之肽所引起的免疫原

性，該Cas酶藉由MHC分子呈現於細胞表面上。此類短暫遞送亦可減少脫靶修飾的可能性。

【0645】活體內投藥可採用任何適合途徑，包括例如非經腸、靜脈內、經口、皮下、動脈內、顱內、鞘內、腹膜內、體表、鼻內或肌肉內。全身投與模式包括例如經口及非經腸途徑。非經腸途徑之實例包括靜脈內、動脈內、骨內、肌肉內、皮內、皮下、鼻內及腹膜內途徑。特定實例為靜脈內輸注。鼻滴注及玻璃體內注射為其他特定實例。局部投與模式包括例如鞘內、腦室內、腦實質內(例如局部腦實質內遞送至紋狀體(例如進入尾核或進入殼核)、大腦皮質、中央前回(precentralgyrus)、海馬體(例如進入齒狀回或CA3區域)、顳葉皮層、扁桃體、額葉皮質、丘腦、小腦、髓質、下丘腦、頂蓋、被蓋或黑質)、眼內、眶內、結膜下、玻璃體內、視網膜下和經鞏膜途徑。與全身性投與(例如靜脈內)時相比，當局部投與(例如腦實質內或玻璃體內)時，顯著更小量的組分(與全身途徑相比)便可發揮作用。局部投與模式亦可減少或消除潛在毒副作用的發生率，當全身性投與治療有效量的組分時可發生毒副作用。在一特定實例中，活體內投與為靜脈內投與。

【0646】活體內投藥可採用任何適合途徑，包括例如非經腸、靜脈內、經口、皮下、動脈內、顱內、鞘內、腹膜內、體表、鼻內或肌肉內。特定實例為靜脈內輸注。可使用生理學上及醫藥學上可接受之一或多種載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑調配包含嚮導RNA及/或Cas蛋白(或編碼

嚮導RNA及/或Cas蛋白之核酸)的組成物。調配可視所選投藥途徑而定。醫藥學上可接受意謂載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑與調配物之其他成分相容且對其接受者基本上無害。在一特定實例中，選擇用於遞送至肝臟(例如肝細胞)的投藥途徑及/或調配物。

【0647】投藥頻率及劑量次數可視多種因素而定。核酸或蛋白質引入細胞或個體可在一段時間內執行一次或多次。舉例而言，引入可在一段時間內僅執行一次、在一段時間內執行至少兩次、在一段時間內執行至少三次、在一段時間內執行至少四次、在一段時間內執行至少五次、在一段時間內執行至少六次、在一段時間內執行至少七次、在一段時間內執行至少八次、在一段時間內執行至少九次、在一段時間內執行至少十次、在一段時間內執行至少十一次、至少十二次、在一段時間內執行至少十三次、在一段時間內執行至少十四次、在一段時間內執行至少十五次、在一段時間內執行至少十六次、在一段時間內執行至少十七次、在一段時間內執行至少十八次、在一段時間內執行至少十九次或在一段時間內執行至少二十次。在一些方法中，*F9*核酸構築體的單次投與(或*F9*核酸構築體與核酸酶藥劑(例如Cas蛋白與嚮導RNA)的單次投與)足以使FIX表現增強至期望的位準。在其他方法中，超過一次投藥可有益於最大化治療作用。

【0648】本文所揭示之方法可增強細胞或個體中之FIX蛋白含量及/或FIX活性位準(例如個體之循環、血清或

血漿含量)且可包含量測細胞或個體之FIX蛋白含量及/或活性位準(例如個體之循環、血清或血漿含量)。在一些實例中，可藉由量測血清或血漿FIX活性來評估治療對個體的有效性，其中個體之血漿含量及/或FIX活性的增加表示治療有效。在另一實例中，可藉由在aPTT分析中評估凝血功能及/或在TGA-EA分析中評估凝血酶產生來測定治療有效性。在另一實例中，可藉由凝血及/或免疫分析(例如夾心免疫分析、ELISA或MSD)評估因子IX (例如循環FIX)含量或活性來測定治療有效性。

【0649】在正常或健康個體中，FIX活性及抗原含量在混合血漿正常值之約50%與160%之間變化，基於其在成人血漿中之純度，該正常值為約3-5 μg/mL。參見例如Amiral等人(1984)《臨床化學(*Clin. Chem.*)》30(9):1512-1516，該文獻以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。在一特定實例中，正常FIX活性被視為混合血漿FIX活性位準之正常值的約100%或被視為混合血漿FIX活性位準之正常值的100%。在一特定實例中，正常血漿FIX含量被視為約5 μg/mL或被視為5 μg/mL。FIX活性及/或抗原含量小於正常血漿含量50%的個體歸類為患有血友病。特定而言，活性FIX小於約1%的個體歸類為患有重度血友病，而活性FIX約1至5%的個體患有中度血友病。患有輕度血友病之個體具有介於正常含量之約6%-49%之間之活性凝血因子。在一些實施例中，可藉由凝血及/或免疫分析、使用熟知方法來量測循環FIX含量。

【0650】在一些方法中，患有血友病之個體的血漿FIX含量或FIX活性位準增加至正常位準的約或至少約2%、約或至少約3%、約或至少約4%、約或至少約5%、約或至少約6%、約或至少約7%、約或至少約8%、約或至少約9%、約或至少約10%、約或至少約11%、約或至少約12%、約或至少約13%、約或至少約14%、約或至少約15%、約或至少約16%、約或至少約17%、約或至少約18%、約或至少約19%、約或至少約20%、約或至少約21%、約或至少約22%、約或至少約23%、約或至少約24%、約或至少約25%、約或至少約26%、約或至少約27%、約或至少約28%、約或至少約29%、約或至少約30%、約或至少約31%、約或至少約32%、約或至少約33%、約或至少約34%、約或至少約35%、約或至少約36%、約或至少約37%、約或至少約38%、約或至少約39%、約或至少約40%、約或至少約41%、約或至少約42%、約或至少約43%、約或至少約44%、約或至少約45%、約或至少約46%、約或至少約47%、約或至少約48%、約或至少約49%、約或至少約50%或更大。

【0651】在一些方法中，循環FIX蛋白含量增加至約或至少約0.05、約或至少約0.1、約或至少約0.2、約或至少約0.5、約或至少約1、約或至少約2、約或至少約3、或約或至少約4 μg/mL。FIX蛋白含量可達到約150 μg/mL或更大。在一些方法中，FIX蛋白含量增加至至少約4 μg/mL或約4 μg/mL。在一些方法中，FIX蛋白含量增加至約4

μg/mL至約5 μg/mL、約4 μg/mL至6 μg/mL、約4 μg/mL至8 μg/mL、約4 μg/mL至約10 μg/mL或更大。在一些方法中，FIX蛋白含量增加至約0.1 μg/mL至約10 μg/mL、約1 μg/mL至約10 μg/mL、約0.1 μg/mL至約6 μg/mL、約1 μg/mL至約6 μg/mL、約2 μg/mL至約5 μg/mL、或約3 μg/mL至約5 μg/mL。舉例而言，本文揭示之組成物及方法適用於將患有血友病之個體之血漿因子IX含量增加至約6、約7、約8、約9、約10、約12、約14、約16、約18、約20、約22、約24、約26、約28、約30、約32、約34、約36、約38、約40、約42、約44、約46、約48、約50、約52、約54、約56、約58、約60、約62、約64、約66、約68、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150 μg/mL或更大。

【0652】在一些方法中，個體(例如患有血友病)之血漿FIX活性及/或含量與投藥之前之個體之血漿FIX含量及/或活性相比，增加約或至少約1%、約或至少約2%、約或至少約3%、約或至少約4%、約或至少約5%、約或至少約6%、約或至少約7%、約或至少約8%、約或至少約9%、約或至少約10%、約或至少約11%、約或至少約12%、約或至少約13%、約或至少約14%、約或至少約15%、約或至少約16%、約或至少約17%、約或至少約18%、約或至少約19%、約或至少約20%、約或至少約21%、約或至少約22%、約或至少約23%、約或至少約24%、約或至少約

25%、約或至少約26%、約或至少約27%、約或至少約28%、約或至少約29%、約或至少約30%、約或至少約31%、約或至少約32%、約或至少約33%、約或至少約34%、約或至少約35%、約或至少約36%、約或至少約37%、約或至少約38%、約或至少約39%、約或至少約40%、約或至少約41%、約或至少約42%、約或至少約43%、約或至少約44%、約或至少約45%、約或至少約46%、約或至少約47%、約或至少約48%、約或至少約49%、約或至少約50%、約或至少約55%、約或至少約60%、約或至少約65%、約或至少約70%、約或至少約75%、約或至少約80%、約或至少約85%、約或至少約90%、約或至少約95%、約或至少約100%、約或至少約110%、約或至少約120%、約或至少約130%、約或至少約140%、約或至少約150%、約或至少約160%、約或至少約170%、約或至少約180%、約或至少約190%、約或至少約200%或更大。

【0653】在一些方法中，細胞或細胞群(例如肝臟細胞或肝細胞)中之FIX活性及/或蛋白質含量與投藥之前之FIX活性及/或蛋白質含量(例如正常含量)相比，增加約或至少約1%、約或至少約2%、約或至少約3%、約或至少約4%、約或至少約5%、約或至少約6%、約或至少約7%、約或至少約8%、約或至少約9%、約或至少約10%、約或至少約11%、約或至少約12%、約或至少約13%、約或至少約14%、約或至少約15%、約或至少約16%、約或至少約

17%、約或至少約18%、約或至少約19%、約或至少約20%、約或至少約21%、約或至少約22%、約或至少約23%、約或至少約24%、約或至少約25%、約或至少約26%、約或至少約27%、約或至少約28%、約或至少約29%、約或至少約30%、約或至少約31%、約或至少約32%、約或至少約33%、約或至少約34%、約或至少約35%、約或至少約36%、約或至少約37%、約或至少約38%、約或至少約39%、約或至少約40%、約或至少約41%、約或至少約42%、約或至少約43%、約或至少約44%、約或至少約45%、約或至少約46%、約或至少約47%、約或至少約48%、約或至少約49%、約或至少約50%、約或至少約55%、約或至少約60%、約或至少約65%、約或至少約70%、約或至少約75%、約或至少約80%、約或至少約85%、約或至少約90%、約或至少約95%、約或至少約100%、約或至少約110%、約或至少約120%、約或至少約130%、約或至少約140%、約或至少約150%、約或至少約160%、約或至少約170%、約或至少約180%、約或至少約190%、約或至少約200%或更大。

【0654】一些方法包含表現治療有效量之FIX蛋白(例如使個體之循環FIX凝血活性達成治療上有效的位準)。一些方法包含使FIX活性或表現位準達成正常值的至少約5%至約50%或正常值的至少約50%至約150%。一些方法包含相對於患者的基線FIX活性或表現達成FIX活性或表現的增加，增幅為正常FIX活性之至少約1%至約50%、或正常FIX

活性之至少約5%至約50%、或正常FIX活性之至少約50%至約150%。一些方法包含達成正常值之約40%與約150%之間的FIX活性或表現位準(亦即，正常值的40%與150%之間)。一些方法包含達成正常值之約40%與約100%之間的FIX活性或表現位準(例如正常值的40%與100%之間)。一些方法包含達成正常值之約40%與約150%之間的FIX活性位準(亦即，正常值的40%與150%之間)。一些方法包含達成正常值之約40%與約100%之間的FIX活性位準(例如正常值的40%與100%之間)。一些方法包含達成正常值之約40%與約150%之間的FIX表現位準(亦即，正常值的40%與150%之間)。一些方法包含達成正常值之約40%與約100%之間的FIX表現位準(例如正常值的40%與100%之間)。

【0655】在一特定實例中，個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之約1%至約300%、約1%至約250%、約1%至約200%、約1%至約190%、約1%至約180%、約1%至約170%、約1%至約160%、約1%至約150%、約1%至約140%、約1%至約130%、約1%至約120%、約1%至約110%、約1%至約100%、約1%至約90%、約1%至約80%、約1%至約70%、約1%至約60%、約1%至約50%、約5%至約300%、約5%至約250%、約5%至約200%、約5%至約190%、約5%至約180%、約5%至約170%、約5%至約160%、約5%至約150%、約5%至約140%、約5%至約130%、約5%至約120%、約5%至約110%、約5%至約100%、約5%至約90%、約5%至約80%、

約5%至約70%、約5%至約60%、約5%至約50%、約15%至約300%、約15%至約250%、約15%至約200%、約15%至約190%、約15%至約180%、約15%至約170%、約15%至約160%、約15%至約150%、約15%至約140%、約15%至約130%、約15%至約120%、約15%至約110%、約15%至約100%、約15%至約90%、約15%至約80%、約15%至約70%、約15%至約60%、約15%至約50%、約10%至約300%、約15%至約300%、約20%至約300%、約25%至約300%、約30%至約300%、約35%至約300%、約40%至約300%、約45%至約300%、約50%至約300%、約55%至約300%、約60%至約300%、約65%至約300%、約70%至約300%、約75%至約300%、約80%至約300%、約85%至約300%、約90%至約300%、約95%至約300%、約100%至約300%、約10%至約200%、約15%至約200%、約20%至約200%、約25%至約200%、約30%至約200%、約35%至約200%、約40%至約200%、約45%至約200%、約50%至約200%、約55%至約200%、約60%至約200%、約65%至約200%、約70%至約200%、約75%至約200%、約80%至約200%、約85%至約200%、約90%至約200%、約95%至約200%、約100%至約200%、約10%至約150%、約15%至約150%、約20%至約150%、約25%至約150%、約30%至約150%、約35%至約150%、約40%至約150%、約45%至約150%、約50%至約150%、約55%至約150%、約60%至約150%、約65%至約150%、約70%至約150%、約75%至約

150%、約80%至約150%、約85%至約150%、約90%至約150%、約95%至約150%、約100%至約150%、約50%至約300%、約50%至約250%、約50%至約200%、約50%至約190%、約50%至約180%、約50%至約170%、約50%至約160%、約50%至約150%、約50%至約140%、約50%至約130%、約50%至約120%、約50%至約110%、約50%至約100%之間(例如正常FIX活性位準之約50%至約150%之間)。

【0656】在一特定實例中，個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之約5%至約200%、約10%至約190%、約20%至約180%、約30%至約170%、約40%至約160%、約50%至約150%、約60%至約140%、約70%至約130%、約80%至約120%、或約90%至約110%(例如增加至正常FIX活性位準或正常FIX活性位準之約100%)。

【0657】在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量的約1%至約300%、約1%至約250%、約1%至約200%、約1%至約190%、約1%至約180%、約1%至約170%、約1%至約160%、約1%至約150%、約1%至約140%、約1%至約130%、約1%至約120%、約1%至約110%、約1%至約100%、約1%至約90%、約1%至約80%、約1%至約70%、約1%至約60%、約1%至約50%、約5%至約300%、約5%至約250%、約5%至約200%、約5%至約190%、約5%至約180%、約5%至約170%、約5%至約160%、約5%至約150%、約5%至約140%、約5%至約

130%、約5%至約120%、約5%至約110%、約5%至約100%、約5%至約90%、約5%至約80%、約5%至約70%、約5%至約60%、約5%至約50%、約15%至約300%、約15%至約250%、約15%至約200%、約15%至約190%、約15%至約180%、約15%至約170%、約15%至約160%、約15%至約150%、約15%至約140%、約15%至約130%、約15%至約120%、約15%至約110%、約15%至約100%、約15%至約90%、約15%至約80%、約15%至約70%、約15%至約60%、約15%至約50%、約10%至約300%、約15%至約300%、約20%至約300%、約25%至約300%、約30%至約300%、約35%至約300%、約40%至約300%、約45%至約300%、約50%至約300%、約55%至約300%、約60%至約300%、約65%至約300%、約70%至約300%、約75%至約300%、約80%至約300%、約85%至約300%、約90%至約300%、約95%至約300%、約100%至約300%、約10%至約200%、約15%至約200%、約20%至約200%、約25%至約200%、約30%至約200%、約35%至約200%、約40%至約200%、約45%至約200%、約50%至約200%、約55%至約200%、約60%至約200%、約65%至約200%、約70%至約200%、約75%至約200%、約80%至約200%、約85%至約200%、約90%至約200%、約95%至約200%、約100%至約200%、約10%至約150%、約15%至約150%、約20%至約150%、約25%至約150%、約30%至約150%、約35%至約150%、約40%至約150%、約45%至約150%、約50%至約

150%、約55%至約150%、約60%至約150%、約65%至約150%、約70%至約150%、約75%至約150%、約80%至約150%、約85%至約150%、約90%至約150%、約95%至約150%、約100%至約150%、約50%至約300%、約50%至約250%、約50%至約200%、約50%至約190%、約50%至約180%、約50%至約170%、約50%至約160%、約50%至約150%、約50%至約140%、約50%至約130%、約50%至約120%、約50%至約110%、約50%至約100%之間(例如正常血漿FIX含量之約50%至約150%之間)。

【0658】在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量之約5%至約200%、約10%至約190%、約20%至約180%、約30%至約170%、約40%至約160%、約50%至約150%、約60%至約140%、約70%至約130%、約80%至約120%、或約90%至約110%(例如增加至正常血漿FIX含量或正常血漿FIX含量之約100%)。

【0659】在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至約0.25 μg/mL至約15 μg/mL、約0.25 μg/mL至約14 μg/mL、約0.25 μg/mL至約13 μg/mL、約0.25 μg/mL至約12 μg/mL、約0.25 μg/mL至約11 μg/mL、約0.25 μg/mL至約10 μg/mL、約0.25 μg/mL至約9 μg/mL、約0.25 μg/mL至約8 μg/mL、約0.25 μg/mL至約7 μg/mL、約0.25 μg/mL至約6 μg/mL、約0.25 μg/mL至約5 μg/mL、約0.25 μg/mL至約4 μg/mL、約0.25 μg/mL至約3 μg/mL、約0.25 μg/mL至約2 μg/mL、約0.25 μg/mL至約1 μg/mL、約0.75 μg/mL至約15

μg/mL、約0.75 μg/mL至約14 μg/mL、約0.75 μg/mL至約13 μg/mL、約0.75 μg/mL至約12 μg/mL、約0.75 μg/mL至約11 μg/mL、約0.75 μg/mL至約10 μg/mL、約0.75 μg/mL至約9 μg/mL、約0.75 μg/mL至約8 μg/mL、約0.75 μg/mL至約7 μg/mL、約0.75 μg/mL至約6 μg/mL、約0.75 μg/mL至約5 μg/mL、約0.75 μg/mL至約4 μg/mL、約0.75 μg/mL至約3 μg/mL、約0.75 μg/mL至約2 μg/mL、約0.75 μg/mL至約1 μg/mL、約0.5 μg/mL至約15 μg/mL、約0.75 μg/mL至約15 μg/mL、約1 μg/mL至約15 μg/mL、約2 μg/mL至約15 μg/mL、約3 μg/mL至約15 μg/mL、約4 μg/mL至約15 μg/mL、約5 μg/mL至約15 μg/mL、約0.5 μg/mL至約10 μg/mL、約0.75 μg/mL至約10 μg/mL、約1 μg/mL至約10 μg/mL、約2 μg/mL至約10 μg/mL、約3 μg/mL至約10 μg/mL、約4 μg/mL至約10 μg/mL、約5 μg/mL至約10 μg/mL、約0.5 μg/mL至約7.5 μg/mL、約0.75 μg/mL至約7.5 μg/mL、約1 μg/mL至約7.5 μg/mL、約2 μg/mL至約7.5 μg/mL、約2.5 μg/mL至約7.5 μg/mL、約3 μg/mL至約7.5 μg/mL、約4 μg/mL至約7.5 μg/mL、約5 μg/mL至約7.5 μg/mL、約2.5 μg/mL至約15 μg/mL、約2.5 μg/mL至約14 μg/mL、約2.5 μg/mL至約13 μg/mL、約2.5 μg/mL至約12 μg/mL、約2.5 μg/mL至約11 μg/mL、約2.5 μg/mL至約10 μg/mL、約2.5 μg/mL至約9 μg/mL、約2.5 μg/mL至約8 μg/mL、約2.5 μg/mL至約7 μg/mL、約2.5 μg/mL至約6 μg/mL、約2.5 μg/mL至約5 μg/mL、約3 μg/mL至約15

μg/mL、約3 μg/mL至約14 μg/mL、約3 μg/mL至約13 μg/mL、約3 μg/mL至約12 μg/mL、約3 μg/mL至約11 μg/mL、約3 μg/mL至約10 μg/mL、約3 μg/mL至約9 μg/mL、約3 μg/mL至約8 μg/mL、約3 μg/mL至約7 μg/mL、約3 μg/mL至約6 μg/mL、約3 μg/mL至約5 μg/mL之間(例如約2.5 μg/mL至約7.5 μg/mL之間或約3 μg/mL至約5 μg/mL之間)。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少1個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少2個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少3個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少4個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少5個月。在一些實施例中，所述表現位準為投與後至少6個月。在一些實施例中，所述表現位準為投與後至少9個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少12個月。

【0660】在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至約0.5 μg/mL至約10 μg/mL、約1 μg/mL至約9 μg/mL、約2 μg/mL至約8 μg/mL、約3 μg/mL至約7 μg/mL、或約4 μg/mL至約6 μg/mL(例如至約5 μg/mL)之間。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少1個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少2個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少3個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少4個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少5個月。在一些實施例中，所述表現位準為投與後至少6個月。在一些實施例

中，所述表現位準為投與後至少9個月。在一些實施例中，所述表現位準在投與後至少12個月。

【0661】在一特定實例中，個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準的至少約15%。在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量的至少約15%。在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至至少約0.75μg/mL。舉例而言，該方法可為預防或抑制患有B型血友病之個體之自發出血的方法，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準的至少約15%或個體中的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量的至少約15%或個體中的血漿FIX含量增加至至少約0.75 μg/mL。

【0662】在一特定實例中，個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準的不超過約300%、不超過約250%、不超過約200%或不超過約150%。在一特定實例中，個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量的不超過約300%、不超過約250%、不超過約200%或不超過約150%。

【0663】在一特定實例中，個體患有重度血友病，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約100%。

【0664】在一特定實例中，個體患有重度血友病，且

個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量之至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約100%。

【0665】在一特定實例中，個體患有重度血友病，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之大於約1%、大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%或大於約100%。

【0666】在一特定實例中，個體患有重度血友病，且個體中的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量的大於約1%、大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%或大於約100%。

【0667】在一特定實例中，個體患有中度血友病，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約

45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約100%。

【0668】在一特定實例中，個體患有中度血友病，且個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量之至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約100%。

【0669】在一特定實例中，個體患有中度血友病，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%或大於約100%。

【0670】在一特定實例中，個體患有中度血友病，且個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量之大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%或大於約100%。

【0671】在一特定實例中，個體患有輕度血友病，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約100%。

【0672】在一特定實例中，個體患有輕度血友病，且個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量之至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約100%。

【0673】在一特定實例中，個體患有輕度血友病，且個體中的FIX活性位準增加至正常FIX活性位準之大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%或大於約100%。

【0674】在一特定實例中，個體患有輕度血友病，且個體的血漿FIX含量增加至正常血漿FIX含量的大於約5%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約

25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%、大於約90%或大於約100%。

【0675】一些方法包含達成持久作用，諸如至少1個月、至少2個月、至少6個月、至少1年或至少2年的作用。一些方法包含以持久及持續方式達成治療作用，諸如至少1個月、至少2個月、至少6個月、至少1年或至少2年作用。在一些方法中，增加的循環FIX活性及/或表現位準穩定至少1個月、至少2個月、至少6個月、至少1年或更長。在一些方法中，藉由至少7天、至少14天或至少28天達成FIX蛋白之穩態活性及/或含量。在其他方法中，方法包含在單次劑量之後使FIX活性及/或含量維持至少1個月、至少2個月、至少4個月或至少6個月，或至少1年、至少2年、至少3年、至少4年或至少5年。一些方法包含在人體中達成持久或持續作用，諸如至少8週、至少24週，例如至少1年(52週)，或視情況至少2年的作用，且在一些實施例中，達成至少3年、至少4年或至少5年的作用。一些方法包含以持久及持續方式在人體中達成治療作用，諸如至少8週、至少24週，例如至少1年，或視情況至少2年的作用，且在一些實施例中，達成至少3年、至少4年或至少5年的作用。在一些方法中，人體中增加的FIX活性及/或表現位準穩定至少8週、至少24週，例如至少1年、視情況至少2年，且在一些實施例中，穩定至少3年、至少4年或至

少5年。在一些方法中，藉由至少7天、至少14天或至少28天、視情況至少56天、至少80天或至少96天達成FIX在人體中的穩態活性及/或含量。在其他方法中，方法包含在單次劑量之後使人體中的FIX活性及/或含量維持至少8週、至少16週或至少24週，或在一些實施例中，維持至少1年或至少2年、視情況至少3年、至少4年或至少5年。舉例而言，在治療之後，可使人類個體中的FIX表現維持至少約8週、至少約12週、至少約24週，在某些實施例中，維持至少約1年或至少約2年且在一些實施例中，在治療之後維持至少3年、至少4年或至少5年。同樣，在治療之後，可使人類個體中的FIX活性維持至少約8週、至少約12週、至少約24週，在某些實施例中維持至少約1年或至少約2年，且在一些實施例中，在治療之後維持至少3年、至少4年或至少5年。在一些方法中，FIX的表現或活性係以高於治療之前之FIX表現或活性(亦即，個體之基線)的位準得到維持。在一些方法中，若FIX的表現或活性以治療上有效的表現位準或活性維持，則被視為持續的。基於例如壽命及發育階段理解的在其他生物體中之相對持續時間涵蓋於上述揭示內容內。在一些方法中，若投藥之後第六個月、投藥之後一年或投藥之後兩年時的人體中之表現或活性為針對該個體所量測之峰值表現位準或活性的至少50%表現或活性，則FIX的表現或活性被視為「持續」的表現或活性。在某些實施例中，在投藥之後的第六個月，例如24週至28週，表現或活性為針對該個體所量測之峰值

表現位準或活性的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%表現或活性。在某些實施例中，在投藥之後的第一年，亦即約12月，例如11-13月，表現或活性為針對該個體所量測之峰值表現位準或活性的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%表現或活性。在某些實施例中，在投藥之後的第二年，亦即，約24個月，例如23-25個月，表現或活性為針對該個體所量測之峰值表現位準或活性的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%或80%。在某些實施例中，在投藥之後的第六個月，表現或活性為針對該個體所量測之峰值表現位準或活性的至少50%、較佳至少60%表現或活性。在某些實施例中，在投藥之後的第一年，表現或活性為針對該個體所量測之峰值表現位準或活性的至少50%、較佳至少60%表現或活性。在某些實施例中，在投藥之後的第二年，表現或活性為針對個體所量測之峰值表現位準或活性的至少50%、較佳至少60%表現或活性。在較佳實施例中，常規監測個體的FIX表現或活性位準，例如在投藥之後每週、每月、尤其是早期，例如在最初六個月內。定期量測可確定對表現或活性的作用持續存在，例如投藥之後的6個月、投藥之後的一年或投藥之後的兩年。在一些方法中，在新生兒個體中，當新生兒個體變成成年時，FIX表現持續存在。在一些方法中，FIX表現在個體或新生兒個體的一生中持續存在。

【0676】在一些方法中，FIX表現或活性為投藥之後第24週時針對人類個體所量測之峰值FIX表現位準的至少

50%表現或活性。在一些方法中，FIX表現或活性為投藥之後第一年針對人類個體所量測之峰值FIX表現位準的至少50%表現或活性。在一些方法中，FIX表現或活性為投藥之後第24週時針對人類個體所量測之峰值FIX表現位準的至少60%表現或活性。在一些方法中，FIX表現或活性為投藥之後第二年針對人類個體所量測之峰值FIX表現位準的至少50%表現或活性。在一些方法中，FIX表現或活性為投藥之後第2年時針對人類個體所量測之峰值FIX表現位準的至少60%表現或活性。在一些方法中，FIX表現或活性為投藥之後第24週時針對人類個體所量測之峰值FIX表現位準的至少60%表現或活性。

【0677】在涉及插入*ALB*基因座的一些方法中，個體之循環白蛋白含量或細胞白蛋白含量為正常的。此類方法可包含將個體之循環白蛋白含量或細胞白蛋白含量維持在正常循環白蛋白含量或正常白蛋白含量之±5%、±10%、±15%、±20%或±50%內。在一些方法中，與未治療個體之白蛋白含量相比，截至至少第4週、至少第8週、至少第12週或至少第20週，個體或細胞白蛋白含量不變。在一些方法中，個體或細胞白蛋白含量短暫下降且接著恢復至正常含量。特定而言，該等方法可包含偵測血漿白蛋白含量之非顯著變化。

【0678】在一些方法中，使用組合療法，包含本文所揭示之用於表現FIX之任一種組成物以及適於治療B型血友病或FIX缺乏症的另一種療法。作為一個實例，本文所

述的方法可與其他止血劑、血液因子及藥物療法組合使用。舉例而言，可向個體投與有治療有效量之選自由以下組成之群的一或多種因子：因子XI、因子XII、前微血管增滲素(prekallikrein)、高分子量激肽原(HMWK)、因子V、因子VII、因子VIII、因子X、因子XIII、因子II、因子VIIa及馮威里氏因子(von Willebrands factor)。另外或可替代地，治療可進一步包含投與促凝劑，諸如內在凝血路徑活化劑，包括因子Xa、因子IXa、因子XIa、因子XIIa及VIIIa、前微血管增滲素及高分子量激肽原；或外在凝血路徑活化劑，包括組織因子、因子VIIa、因子Va及因子Xa。

【0679】在一些方法中，方法進一步包含在投與本文所述的任一種*F9*核酸構築體之前評估個體預存在的抗AAV(例如抗AAV8)免疫力。舉例而言，此類方法可包含使用總抗體(TAb)免疫分析或中和抗體(NAb)分析來評估免疫原性。參見例如Manno等人(2006)《自然·醫學(*Nat. Med.*)》12(3):342-347；Kruzik等人(2019)《分子治療方法及臨床開發(*Mol. Ther. Methods Clin. Dev.*)》14:126-133；及Weber (2021)《免疫學前沿(*Front. Immunol.*)》12:658399，該等文獻各自以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。在一些實施例中，TAb分析係尋找結合至AAV載體的抗體，而NAb分析係評估存在的抗體是否阻止AAV載體轉導靶細胞。就TAb分析而言，可利用藥品或空衣殼捕捉抗體；NAb分析可需要報導載體(例如編碼螢光素酶之AAV載體型式)。

【0680】上文或下文引用之所有專利申請、網站、其他公開案、登錄號及其類似者以全文引用之方式併入以用於所有目的，其引用程度如同各個別項專門且個別地指示以引用之方式併入一般。若序列之不同型式與不同時間的登錄號相關，則意指與本申請案之有效申請日時之登錄號相關之型式。有效申請日意指實際申請日或優先權申請申請日中較早的日期，若適用，則提及登錄號。同樣，若在不同時間公開公開案、網站或其類似物之不同版本，則除非另外指明，否則意謂在本申請案之有效申請日時最近公開之版本。除非另外特別指示，否則本發明之任何特徵、步驟、元件、實施例或態樣可與任何其他者組合使用。儘管出於清楚及理解之目的已藉助於說明及實例較詳細地描述本發明，但顯而易見可在所附申請專利範圍之範疇內實施某些變化及潤飾。

序列簡要說明

【0681】隨附序列表中所列之核苷酸及胺基酸序列係使用核苷酸鹼基之標準字母縮寫及胺基酸之三字母碼顯示。核苷酸序列遵循在序列之5'端開始且正向行進(亦即，在各線中自左至右)至3'端之標準公約。僅顯示各核苷酸序列之一條股，但應理解，對所顯示股的任何參考均包括互補股。當提供編碼胺基酸序列的核苷酸序列時，應瞭解，亦提供編碼相同胺基酸序列的其密碼子簡併變異體。胺基酸序列遵循在序列之胺基端開始且正向行進(亦即，在各

線中自左至右)至羧基端之標準公約。

【0682】

表 9. 序列描述.

SEQ ID NO	類型	描述
1	蛋白質	人類因子 IX 蛋白 NCBI 登錄號 NP_000124.1
2	DNA	人類 *F9* mRNA (cDNA) NCBI 登錄號 NM_000133.4
3	DNA	人類 *F9* CDS CCDS ID CCDS14666.1
4	DNA	人類 *ALB 內含子* 1
5	DNA	嚮導 RNA 靶序列 + PAM v1
6	DNA	嚮導 RNA 靶序列 + PAM v2
7	DNA	嚮導 RNA 靶序列 + PAM v3
8	蛋白質	SpCas9 蛋白 V1
9	DNA	SpCas9 DNA V1
10	DNA	SpCas9 mRNA (cDNA)
11	蛋白質	SpCas9 蛋白 V2
12	RNA	SpCas9 mRNA V2
13	蛋白質	SV40 NLS v1
14	蛋白質	SV40 NLS v2
15	蛋白質	核質蛋白 NLS
16	RNA	crRNA 尾 v1
17	RNA	crRNA 尾 v2
18	RNA	TracrRNA v1
19	RNA	TracrRNA v2
20	RNA	TracrRNA v3
21	RNA	gRNA 支架 v1
22	RNA	gRNA 支架 v2
23	RNA	gRNA 支架 v3
24	RNA	gRNA 支架 v4
25	RNA	gRNA 支架 v5
26	RNA	gRNA 支架 v6
27	RNA	gRNA 支架 v7
28	RNA	gRNA 支架 v8
29	RNA	經修飾之 gRNA 支架
30-61	RNA	人類 *ALB* 內含子 1 嚮導序列
62-125	RNA	人類 *ALB* 內含子 1 嚮導序列
126-157	DNA	人類 *ALB* 內含子 1 嚮導 RNA 靶序列
158	DNA	原生 *F9* 插入序列
159	DNA	CpG 移除、無剪接的原生 *F9* 插入序列
160	DNA	CpG 移除的原生 *F9* 插入序列

SEQ ID NO	類型	描述
161	DNA	剪接移除的原生 *F9* 插入序列
162	DNA	密碼子優化的 *F9* 插入序列
163	DNA	COMP *F9* 插入序列
164	DNA	DC *F9* 插入序列
165	DNA	GA *F9* 插入序列
166	DNA	CpG0 *F9* 插入序列
167	DNA	CpG3 *F9* 插入序列
168	DNA	CpG10 無 CpG *F9* 插入序列
169	DNA	CpG10 *F9* 插入序列
170	DNA	CpG20 無 CpG *F9* 插入序列
171	DNA	CpG20 *F9* 插入序列
172	DNA	插入序列 72
173	DNA	插入序列 18
174	DNA	插入序列 19
175	DNA	插入序列 20
176	DNA	插入序列 21
177	DNA	插入序列 27
178	DNA	插入序列 28
179	DNA	插入序列 29
180	DNA	插入序列 30
181	DNA	插入序列 36
182	DNA	插入序列 37
183	DNA	插入序列 38
184	DNA	插入序列 39
185	DNA	插入序列 22
186	DNA	插入序列 23
187	DNA	插入序列 24
188	DNA	插入序列 25
189	DNA	插入序列 26
190	DNA	插入序列 31
191	DNA	插入序列 32
192	DNA	插入序列 33
193	DNA	插入序列 34
194	DNA	插入序列 35
195	蛋白質	由 *F9* 插入序列編碼的 FIX
196	DNA	ITR 145
197	DNA	ITR 141

SEQ ID NO	類型	描述
198	DNA	ITR 130
199	DNA	SV40 聚腺苷酸
200	DNA	CpG 耗乏的 bGH 聚腺苷酸
201	DNA	小鼠 *Alb* 外顯子 2 剪接受體
202	DNA	插入序列 72 無 ITR
203	DNA	插入序列 18 無 ITR
204	DNA	插入序列 19 無 ITR
205	DNA	插入序列 20 無 ITR
206	DNA	插入序列 21 無 ITR
207	DNA	插入序列 27 無 ITR
208	DNA	插入序列 28 無 ITR
209	DNA	插入序列 29 無 ITR
210	DNA	插入序列 30 無 ITR
211	DNA	插入序列 36 無 ITR
212	DNA	插入序列 37 無 ITR
213	DNA	插入序列 38 無 ITR
214	DNA	插入序列 39 無 ITR
215	DNA	插入序列 22 無 ITR
216	DNA	插入序列 23 無 ITR
217	DNA	插入序列 24 無 ITR
218	DNA	插入序列 25 無 ITR
219	DNA	插入序列 26 無 ITR
220	DNA	插入序列 31 無 ITR
221	DNA	插入序列 32 無 ITR
222	DNA	插入序列 33 無 ITR
223	DNA	插入序列 34 無 ITR
224	DNA	插入序列 35 無 ITR
225	RNA	Cas9 mRNA
226	RNA	Cas9 mRNA CDS
227	DNA	Cas9 CDS
228	RNA	小鼠 *Alb* 內含子 1 嚮導序列 g666
229	DNA	小鼠 *Alb* 內含子 1 嚮導 RNA 靶序列 g666
230-231	RNA	小鼠 *Alb* 內含子 1 sgRNA 序列 g666

實例

實例 1. 單一嚮導 RNA 及 DNA 模板選擇

【0683】B 型血友病係一種遺傳病症，其由缺失或缺

乏的因子9(*F9*)基因及因子IX (FIX)蛋白引起，導致出血病症。B型血友病患者顯示出降低的凝血能力。本文描述一種使用標靶轉殖基因插入白蛋白(*ALB*)基因座修復血漿中之FIX蛋白來治療B型血友病的方法。該方法係基於脂質奈米顆粒(LNP)遞送系統中所含的CRISPR/Cas9基因編輯技術，該脂質奈米顆粒(LNP)遞送系統與重組腺相關病毒血清型8 (rAAV8)中所含的雙向*F9*DNA基因插入模板結合。替代方法係基於脂質奈米顆粒(LNP)遞送系統中所含的CRISPR/Cas9基因編輯技術，該脂質奈米顆粒(LNP)遞送系統與重組腺相關病毒血清型8 (rAAV8)中所含的單向*F9*DNA基因插入模板結合。CRISPR/Cas9組分設計成靶向且切割肝細胞中之*ALB*基因座的雙股DNA，從而允許AAV載體所遞送的*F9*DNA模板插入基因體中的安全港基因座。參見**圖2**。轉殖基因插入得到功能*F9*基因，該基因編碼B型血友病患者中的缺失或缺乏基因體*F9*。在一次性單次劑量之後，本文所述之基因插入平台可修復血漿中的正常FIX含量並維持患者的一生。本文所述之基因插入平台可克服AAV游離基因體基因療法的若干現有侷限性。

【0684】AAV載體為治療轉殖基因活體內遞送至細胞的強運載體。特定而言，若干AAV血清型(包括AAV血清型8 (AAV8))當在小鼠、非人類靈長類動物及人類患者中全身性注射時，能夠靶向肝臟的肝細胞。因此，肝臟所表現之基因缺乏所導致的病症為基於AAV之基因療法的潛在候選目標。一種此類疾病為B型血友病，其由*F9*基因所編

碼之FIX蛋白的缺乏或突變導致。

【0685】*F9*基因僅表現於肝細胞中，促使肝臟合成FIX蛋白。因此，建立靶基因插入平台，藉此在形成CRISPR/Cas9誘導的雙股斷裂(DSB)之後，將無啟動子的*F9*編碼DNA永久地整合至宿主細胞DNA的特定安全港位點。

【0686】*F9*DNA模板被rAAV8載體帶入細胞中，且藉由LNP介導之遞送將CRISPR/Cas9RNA組分(Cas9 mRNA及sgRNA)遞送至肝細胞(**圖3**)。rAAV遞送的*F9*DNA卡匣無啟動子且實際上利用插入基因座的轉錄來驅動編碼FIX蛋白之治療轉殖基因表現。

【0687】由於AAV8血清型在多種模型系統中靶向肝臟的能力、其有利的製造特徵及其在人類臨床試驗(包括血友病領域中的多項試驗)中用作向肝性載體的用途，因此選擇該血清型作為插入平台的血清型。

【0688】*ALB*基因座為肝細胞中達成穩定表現的肝臟安全港位點。另外，外顯子1中存在信號肽，其經挑選可介導下游插入的轉殖基因分泌。引導CRISPR/Cas9組分的單一嚮導RNA (sgRNA)被設計成在*ALB*基因之內含子1內產生切割。所插入的*F9*基因依賴於*ALB*啟動子及起始密碼子來達成表現且依賴於ALB信號肽來達成分泌。

【0689】rAAV8遞送的DNA插入模板與側接*ALB* sgRNA靶點的核苷酸不具有任何同源性且經由同源非依賴性機制插入。因此，插入卡匣被設計成雙向的且以有義股

取向與反義股取向編碼野生型FIX蛋白複本，使得任一個插入取向可支持FIX蛋白表現。然而，亦可使用單向插入卡匣。編碼的剪接受體位點位於各種*F9*轉殖基因的上游，且編碼的聚腺苷酸化序列位於各*F9*複本的下游(**圖2**)。從而將*ALB*外顯子1剪接供體與*F9*DNA模板中所編碼的剪接受體接合。

【0690】總之，LNP所遞送之高精確度CRISPR/Cas9靶向技術與選定rAAV8載體所遞送之*F9*DNA模板的組合允許肝細胞長期表現野生型FIX蛋白，從而潛在地向B型血友病患者提供長期有效治療。另外，可利用gRNA的效率、AAV模板的劑量及LNP的劑量來調節FIX表現。

單一嚮導RNA設計及選擇

【0691】由於*ALB*基因座為肝細胞中表現最高的基因座，且由於介導白蛋白分泌的信號肽發現於外顯子1中且可用於促進所插入之轉殖基因分泌，因此選擇*ALB*基因座作為*F9*DNA模板的插入位點。評價人類*ALB*基因座中之特定CRISPR/Cas9原間隔子相鄰模體(PAM)位點的存在以產生其中可發生Cas9誘導之DNA切割之基因座之第一內含子中的靶點清單。根據單核苷酸多形性(SNP)分析來交叉參照該等位點，以確保選定位點不具有可能影響gRNA效率的共同SNP。接著產生sgRNA清單。參見**表10**。合成候選sgRNA且與Cas9 mRNA一起調配成LNP以便進行活體外及活體內評價。

【0692】

表10. 人類 *ALB* 內含子1嚮導RNA.

嚮導RNA	SEQ ID NO (DNA靶向片段)	SEQ ID NO (未修飾的sgRNA)	SEQ ID NO (經修飾的sgRNA)	SEQ ID NO (嚮導RNA靶序列)
G009844	30	62	94	126
G009851	31	63	95	127
G009852	32	64	96	128
G009857	33	65	97	129
G009858	34	66	98	130
G009859	35	67	99	131
G009860	36	68	100	132
G009861	37	69	101	133
G009866	38	70	102	134
G009867	39	71	103	135
G009868	40	72	104	136
G009874	41	73	105	137
G012747	42	74	106	138
G012748	43	75	107	139
G012749	44	76	108	140
G012750	45	77	109	141
G012751	46	78	110	142
G012752	47	79	111	143
G012753	48	80	112	144
G012754	49	81	113	145
G012755	50	82	114	146
G012756	51	83	115	147
G012757	52	84	116	148
G012758	53	85	117	149
G012759	54	86	118	150
G012760	55	87	119	151
G012761	56	88	120	152
G012762	57	89	121	153
G012763	58	90	122	154
G012764	59	91	123	155
G012765	60	92	124	156
G012766	61	93	125	157

【0693】首先在人類原代肝細胞(PHH)中使用雙向*nanoluc*編碼之AAV插入模板作為報導體來篩選LNP。藉由

量測PHH培養物上清液中所分泌的nanoluc蛋白質來鑑別出支持*nanoluc*靶向插入的LNP。

【0694】接著測試通過初始PHH篩選之候選物支持活體內基因插入基因操縱小鼠的能力，該等小鼠含有人類化*ALB*基因座與*F9*基因缺乏。在功能上評價得自活體內研究之頂級候選物的脫靶切割。

【0695】基於以下來選擇用靶向*ALB*之sgRNA9860調配的LNPF9作為開發候選物：支持多種平台(人類及非人類靈長類動物原代肝細胞、*ALB*人類化小鼠及非人類靈長類動物)的穩定hFIX表現位準、證實缺乏脫靶位點、跨越物種的轉譯、靶點缺乏共同的人類SNP、組內的hFIX表現變異性低，及所有劑量範圍的效能(**圖3**)。食蟹獼猴中的sgRNA9860靶點具保守性。LNPF9的人類基因體中偵測不到脫靶位點(在飽和編輯位準下對兩批人類原代肝細胞執行的靶向擴增子定序(rhAMP-Seq)未能驗證*ALB*上之除中靶之外的任何基因座)且支持經由插入而在人類及非人類靈長類動物原代肝細胞、*ALB*人類化小鼠及非人類靈長類動物中的FIX表現。

LNPF9描述及製造

【0696】LNPF9為脂質奈米顆粒，其包括長度約100個核苷酸的sgRNA及囊封於LNP中的Cas9編碼mRNA，該LNP包含四種不同脂質。LNP組成概述於**表11**中。LNPF9包含呈以下莫耳比的四種脂質：50 mol%脂質A、9 mol%

DSPC、38 mol%膽固醇及3 mol% PEG2k-DMG且在水性緩衝液中調配，該水性緩衝液由50 mM Tris-HCl、45 mM NaCl、5% (w/v) 蔗糖(pH7.4)構成。N:P比率為約6，且gRNA:Cas9 mRNA重量比為約1:2。LNP意欲單次靜脈內(IV)投與。

【0697】

表11. 脂質奈米顆粒(LNPF9)組成.

組分	描述
活性藥物組分	Cas9 mRNA sgRNA (gRNA9860)
脂質賦形劑	脂質A：十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙基胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯 膽固醇 DSPC PEG2K-DMG
其他賦形劑	Tris、NaCl、蔗糖 WFI

【0698】LNPF9係由囊封於脂質奈米顆粒中的兩種CRISPR/Cas9分子組成。第一種係sgRNA9860，其為由100個核苷酸組成的單一嚮導RNA (sgRNA)序列，分子量為33千道爾頓(kDa)且含有與人類*ALB*基因之內含子1中之標靶區域互補的20核苷酸序列。g9860所識別的靶序列在食蟹獼猴*mfAlb*基因內含子1中具有保守性，第二種係經密碼子優化的信使RNA(mRNA)序列，其編碼CRISPR相關Cas9蛋白，由約4,400個核苷酸組成，分子量為約1.5兆道爾頓

(MDa)。僅當sgRNA9860結合至與PAM相關的標靶互補DNA序列時，自Cas9 mRNA表現的Cas9蛋白才被引向DNA裂解。

【0699】由於*ALB*基因座特別且穩定地表現於肝臟的肝細胞中，因此選擇該*ALB*基因座作為靶點。另外，ALB信號肽在外顯子1中被編碼，其經挑選可介導下游插入的轉殖基因分泌。因此，所插入的*F9*基因將依賴於*ALB*啟動子及起始密碼子進行表現，且依賴於ALB信號肽進行分泌。由於*ALB*基因中僅一小部分經由插入而被修飾，因此預期*ALB*基因座內的基因插入實質上不會影響總體血清白蛋白含量。

【0700】***單一嚮導RNA.*** LNPF9中所用的單一嚮導RNA (sgRNA9860)為經由標準固相胺基亞磷酸酯寡核苷酸合成而製備的100聚體寡核苷酸。製造係由99個循環的化學合成組成，從而加固錨定於固體載體的3'端尿嘧啶核苷酸。在合成期間，將化學修飾併入100聚體中，包括sgRNA之5'端及3'端的硫代磷酸酯(PS)鍵聯及對RNA之一些糖的2'-O-甲基修飾。合成之後，使100聚體自固體載體裂解，隨後移除保護基團。藉由離子交換層析來完成100聚體粗產物的純化。混合層析溶離份，更換緩衝液，脫鹽且在<-65℃下，在水中冷凍儲存。

【0701】***Cas9 mRNA.*** LNPF9中所用的*Cas9*信使RNA (mRNA)係基於來自釀膿鏈球菌的Cas9蛋白序列。編碼Cas9的mRNA (SEQ ID NO: 225，其具有SEQ ID NO: 226中

所示之CDS)具有約4400個核苷酸的長度且經由活體外轉錄(IVT)反應、使用線性化DNA模板及T7RNA聚合酶合成。序列含有5'帽、5'非轉譯區(UTR)、編碼Cas9蛋白的開放閱讀框架(ORF)、3' UTR及聚腺苷酸尾。藉由使用合成帽類似物結構(稱為抗反向帽類似物(ARCA))以共轉錄方式產生5'帽。IVT反應中所用的核苷酸(NTP)包括三個未修飾的NTP、ATP、CTP及GTP，以及一個經修飾之核苷酸N1-甲基假UTP。IVT反應完成之後，藉由用氯化鋰選擇性沈澱及切向流過濾來純化粗mRNA。最終純化的mRNA在-80℃下、在水(≤-65℃)中冷凍儲存。

【0702】在活體外轉錄期間，mRNA序列中的尿嘧啶已完全被經修飾之N^1甲基假尿苷置換。N^1甲基假尿苷為天然的尿嘧啶衍生物且已顯示其併入mRNA中可增強蛋白質表現。mRNA的5'端具有增強穩定性的合成帽類似物結構。約100個核苷酸的聚腺苷酸尾將額外的胞內穩定性賦予mRNA分子。

【0703】使用重組酶方法、經由活體外轉錄來產生*Cas9 mRNA*。關鍵組分概述於**表12**中。mRNA合成模板可為大腸桿菌中所產生之質體內所含的Cas9編碼序列。

【0704】

表 12.關鍵 mRNA 製程組分的概述.

組分	描述	目的
核苷酸	N1-甲基假尿苷-5'-三磷酸酯	起始材料
	三磷酸腺苷	
	三磷酸胞苷	
	三磷酸鳥苷	
mRNA 帽	ARCA 或 CleanCap™	mRNA 的合成「帽」
蛋白質/酶	T7 聚合酶	用於 mRNA 聚合物延長的重組酶
	核糖核酸酶抑制劑	防止 mRNA 被存在的痕量核糖核酸酶分解的重組酶
	焦磷酸酶	移除二磷酸酯裂解產物(抑制 T7pol)的重組酶
	去氧核糖核酸酶(Turbo, TF)	mRNA 合成完成之後，消化質體模板
編碼 Cas9 基因序列之質體	線性化質體	編碼 Cas9 mRNA 的模板

【0705】藉由標準方法萃取且純化質體。根據限定的規範測試且釋放此起始材料。質體在作為模板用於製備mRNA之前，藉由限制消化進行線性化且經純化而與此核酸內切酶分離。質體作為本體溶液冷凍儲存。

【0706】藉由線性化質體模板所提供之T7RNA聚合酶啟動子驅動的活體外轉錄(IVT)反應來產生*Cas9 mRNA*。IVT過程在37℃反應溫度下進行2-4小時，其中T7聚合酶起始合成抗反向帽類似物(例如ARCA)在新生鏈之5'端的轉錄且接著依序且逐漸地添加適當對應核苷酸至生長的單股mRNA中直至到達dsDNA模板的末端且釋放約4,514個核苷酸的mRNA分子。

【0707】IVT反應之後，藉由去氧核糖核酸酶消化而

使殘留的質體DNA (pDNA)模板降解。執行後續的下游純化步驟以移除起始物質且濃縮mRNA原料藥。對散裝*Cas9 mRNA*進行釋放測試且在或低於-20℃下冷凍儲存。

【0708】***脂質賦形劑.*** 可製造符合cGMP標準的三種非專有脂質：1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)-2000] (PEG2K-DMG)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)及膽固醇。

【0709】***LNPF9最終調配物.*** 交叉流混合製程將sgRNA及Cas9 mRNA囊封於LNP中。凍乾的sgRNA於注射用水(WFI)中復原且將Cas9 mRNA溶液解凍。將sgRNA與mRNA混合。可控混合製程將含有基於重量之指定量之sgRNA及Cas9 mRNA的緩衝水溶液與含有特定莫耳比之四種脂質組分的乙醇溶液摻混。混合之後，用WFI或緩衝液進行管線內稀釋。後續下游處理涉及超濾及透濾以達成最終濃度及緩衝交換。接著使用冗餘滅菌過濾器無菌過濾調配物且填充至小瓶中。最終產物為含有sgRNA及Cas9 mRNA的冷凍LNP懸浮液。

DNA模板設計及選擇

【0710】藉由rAAV8載體遞送的*F9*DNA模板被設計為編碼野生型FIX蛋白的雙向卡匣，以便在最小化免疫原性的同時支持中靶的強FIX表現。然而，亦可使用單向卡匣。*F9* DNA模板為無啟動子模板，從而依賴於靶向*ALB*基因座啟動子達成表現。

【0711】側接卡匣的AAV反向末端重複序列(ITR)來源於AAV2。部分野生型*F9*編碼序列(CDS)在DNA模板內以有義股取向與反義股取向編碼。此等*F9*轉殖基因缺乏原生FIX信號肽且實際上依賴於*ALB*外顯子1信號肽，但*F9*轉殖基因保留部分FIX原肽序列。*F9*的各複本使用獨特編碼序列；一者為共同人類CDS的經修飾型式，且另一者經密碼子優化。*F9*的兩個複本被設計成在序列上彼此儘可能地發散，以限制兩個複本之間的分子內雜交及在質體或AAVDNA中形成髮夾結構。兩個複本均耗乏CpG二核苷酸模體，且適當時移除隱性剪接供體模體。

【0712】各*F9*轉殖基因之5'端的剪接受體序列來源於小鼠*Alb*外顯子2剪接受體。*F9*轉殖基因之3'端的聚腺苷酸化序列來源於猿猴病毒40(SV40)及牛生長激素(bGH)。

【0713】為了選擇開發候選物，產生雙向插入卡匣的若干形式，其中編碼*F9*之一個或兩個複本的核苷酸序列經修飾。**表13**列舉所測試*F9*插入序列的不同形式，且**表14**列舉所測試的不同雙向插入卡匣。對活體外人類原代肝細胞(PHH)、食蟹獼猴原代肝細胞(PCH)中及小鼠活體內的候選插入模板進行比較且評價FIX蛋白表現及變異性。基於以下來選擇前導AAV模板：支持多種平台(人類及非人類靈長類動物原代肝細胞、*ALB*人類化小鼠及非人類靈長類動物)的穩定hFIX表現位準、隱性剪接事件減少、最小CpG含量及可製造性(封裝效率/產率、空/完整比率)。**表13**中的「原生、CpG移除、無剪接」的*F9*插入序列係指一

種原生*F9*序列，其中18個CpG二核苷酸被移除且3個隱性剪接供體位點被移除(不可避免地引入一個新穎CpG二核苷酸模體)。**表13**中及用於插入序列72中的「密碼子優化」*F9*插入序列具有74個CpG，且用於插入序列72中的「原生」*F9*插入序列具有18個CpG。**表14**中的插入序列27、插入序列28、插入序列29及插入序列30皆在ITR內僅含單一CpG。

【0714】

表13. 插入卡匣用的*F9*插入序列.

***F9*插入序列**	**SEQ ID NO**
原生*F9*插入序列	158
CpG移除、無剪接的原生*F9*插入序列	159
CpG移除的原生*F9*插入序列	160
剪接移除的原生*F9*插入序列	161
密碼子優化的*F9*插入序列	162
COMP *F9*插入序列	163
DC *F9*插入序列	164
GA *F9*插入序列	165
CpG0 *F9*插入序列	166
CpG3 *F9*插入序列	167
CpG10無CpG *F9*插入序列	168
CpG10 *F9*插入序列	169
CpG20無CpG *F9*插入序列	170
CpG20 *F9*插入序列	171

【0715】

表 14. 雙向插入卡匣.

構築體	*F9* #1	*F9* #2	SEQ ID NO (有 ITR；無 ITR)
72	原生	密碼子優化	172；202
18	原生	COMP	173；203
19	原生	DC	174；204
20	原生	GA	175；205
21	原生	CpG0	176；206
27	原生，CpG 移除，無剪接	COMP	177；207
28	原生，CpG 移除，無剪接	DC	178；208
29	原生，CpG 移除，無剪接	GA	179；209
30	原生，CpG 移除，無剪接	CpG0	180；210
36	原生，CpG 移除，無剪接	密碼子優化	181；211
37	原生，CpG 移除	密碼子優化	182；212
38	原生	密碼子優化	183；213
39	原生，剪接移除	密碼子優化	184；214
22	原生	CpG3	185；215
23	原生	CpG10 無 CpG	186；216
24	原生	CpG10	187；217
25	原生	CpG20 無 CpG	188；218
26	原生	CpG20	189；219
31	原生，CpG 移除，無剪接	CpG3	190；220
32	原生，CpG 移除，無剪接	CpG10 無 CpG	191；221
33	原生，CpG 移除，無剪接	CpG10	192；222
34	原生，CpG 移除，無剪接	CpG20 無 CpG	193；223
35	原生，CpG 移除，無剪接	CpG20	194；224

【0716】所選的開發候選物為由插入序列30編碼的雙向插入卡匣，其當封裝於rAAV8時，在此表示為REGV131(**圖 3**)。REGV131已展現經由插入而在人類及非人類靈長類動物原代肝細胞、*ALB*人類化小鼠及非人類靈長類動物中的FIX蛋白表現。與其他雙向*F9*插入卡匣(例如插入序列72)相比，插入序列30維持hFIX表現(位準、活性、低變異性、可製造性)，同時亦移除可能影響人類患者中之模板

效能的潛在負面特徵，將野生型小鼠及非人類靈長類動物中所觀察到的非預期隱性剪接事件減至最少且耗乏CpG，因為AAV病毒載體中的CpG位點含有未甲基化C，未甲基化C可為強TLR9促效劑。為了證明此點，自人類血液中分離出周邊血液單核細胞(PBMC)。富集漿細胞樣樹突狀細胞(pDC)且與pBMC合併(每孔1e4pDC+1e5PBMC)。將細胞與AAV或對照CpG-寡去氧核苷酸(ODN)一起培育16至18小時。收集上清液，且執行IFNα ELISA。與CpG未耗乏的*F9*序列相比，CpG耗乏的*F9*序列(例如插入序列29及插入序列30)在基於人類原代漿細胞樣DC的分析中誘發減少的IFN-I反應(**圖9**)。

REGV131 (rAAV8載體)描述及製造

【0717】REGV131係由編碼野生型FIX蛋白、封裝於無複製能力之rAAV8衣殼中的雙向*F9* rAAV ssDNA基因體卡匣組成。基於臨床前研究中的穩定表現來選擇野生型FIX，從而避免使用高度活化變異型FIX的需求。由於AAV8在多種模型系統中靶向肝臟的能力、其有利的製造特徵及其在人類臨床試驗中用作向肝性載體的用途，因此選擇AAV8為插入平台用的血清型。

【0718】DNA模板在各端利用AAV2來源的ITR，且包含兩個*F9*編碼序列(CDS)，其中各CDS側接剪接受體及聚腺苷酸化(聚腺苷酸)序列。

【0719】*F9* DNA插入模板與側接*ALB* sgRNA靶點的核

苷酸不具有任何同源性且經由同源非依賴性機制插入。因此，插入卡匣被設計成雙向的且編碼兩個串聯的反向*F9*轉殖基因，使得任一種插入取向可支持FIX蛋白表現。此等*F9*轉殖基因缺乏原生FIX信號肽，原因在於其將依賴於*ALB*外顯子1信號肽達成分泌，但保留部分FIX原肽序列用於胞內蛋白水解處理。

【0720】*F9*的各複本使用獨特編碼序列；一者為共同人類CDS的經修飾型式，且另一者經密碼子優化。*F9*的兩個複本被設計成在序列上彼此儘可能地發散，以限制兩個複本之間的分子內雜交及在質體或AAVDNA中形成髮夾結構。兩個複本均耗乏CpG二核苷酸模體以最小化受轉殖基因表現限制的免疫反應，且適當時已移除隱性剪接供體模體。

【0721】各*F9*轉殖基因之5'端的剪接受體序列來源於小鼠*Alb*外顯子2剪接受體。*F9*轉殖基因之3'端的聚腺苷酸化序列來源於猿猴病毒40 (SV40)及牛生長激素(bGH)。

【0722】REGV131注射劑為含有所選DNA模板之純化rAAV8載體以預定濃度調配為緩衝水溶液的無菌可注射產品。原料藥(DS)係利用HEK293細胞之三重轉染來製造，隨後進一步製造成無菌可注射藥品。

【0723】***REGV131的結構.*** REGV131為基於AAV之載體，其來源於AAV血清型8。REGV131基因體為各端包含反向末端重複序列(ITR)的單股去氧核糖核酸(DNA)。ITR側接野生型FIX蛋白之無啟動子雙向插入模板之經密碼子

優化、CpG最少化的兩個不同編碼DNA (cDNA)序列，如**圖3**中所繪示。REGV131為將DNA雙向模板遞送至靶細胞的非複製載體。

【0724】如以下實例所表明，在CRISPR/Cas9 (LNPF9)靶點進行同源非依賴性DNA修復之後，雙向模板整合於靶細胞基因體中的*ALB*內含子1內。如以下實例所表明，此整合引起融合蛋白穩定表現，該融合蛋白由以下組成：FIX原肽及來自白蛋白外顯子1的殘餘胺基酸，亦即，信號序列及8個胺基酸。分泌期間發生蛋白水解裂解，且使得野生型FIX成熟蛋白釋放至血漿或胞外區室中。

【0725】**圖4**中所描繪之雙向模板質體含有*F9*基因的兩個編碼序列，其各自分別為CpG最少化且經密碼子優化以便使互補性最小化。此設計確保模板將引起功能FIX表現，不論插入方向。兩個聚腺苷酸序列之一置放於構築體中部、位於各*F9*基因之終止密碼子之後。一個序列最初獲自牛生長激素基因(bGH聚腺苷酸)，且另一個序列獲自來源於猿猴病毒40聚腺苷酸(SV40聚腺苷酸)的序列，兩者均常用於針對若干哺乳動物宿主設計的轉殖基因構築體中且已知為有效的聚腺苷酸信號。構築體中的各*F9*基因無啟動子，且實際上編碼3'剪接受體位點以允許白蛋白信號序列與自原生*ALB*基因座轉錄之後的轉殖基因產物融合。

【0726】將編碼AAV病毒基因體(vg)的質體序列插入質體主鏈中，該質體主鏈含有細菌複製起點(ori)及編碼康

黴素抗性基因(*kanamycin resistance* gene；KanR)的細菌表現卡匣。

【0727】rep/cap質體Rep2/Cap8為編碼病毒蛋白之兩種質體之一，其與能夠實現AAV正確組裝的雙向模板質體及其預定F9轉殖基因共轉染至細胞中。複製/帽質體編碼野生型AAV基因體的兩種主要組分：*rep*基因及*cap*基因，該兩種主要組分為蛋白質衣殼組裝、將編碼AAV轉殖基因基因體之DNA處理成單股DNA (ssDNA)及將ssDNA病毒基因體封裝於衣殼中所必需的。質體含有使用來自AAV2之*rep*基因及來自AAV8之*cap*基因的嵌合序列。由於*cap*基因僅編碼蛋白質衣殼中的蛋白質，因此此足以製備具有AAV8血清型的重組AAV。*rep*轉錄本處於野生型AAV P5啟動子之截斷形式的控制下，而*cap*轉錄本處於AAV p40啟動子的控制下，此需要其他腺病毒蛋白質來驅動轉錄及轉譯。將P5-rep/cap系統合成至含有細菌ori及KanR的標準質體主鏈中。

【0728】質體pAd-輔助組件-Kan為一種輔助質體，其編碼AAV生產細胞必需的腺病毒蛋白質以便自AAVrep/cap質體成功地表現Rep及Cap蛋白。腺病毒蛋白質驅動來自轉移質體之AAV轉殖基因的所需DNA複製及封裝，且執行為了驅動AAV產生而必需的其他功能。pAd-輔助組件-Kan中所編碼之一系列腺病毒開放閱讀框架(ORF)及RNA足以驅動此任務，而無需使用全長腺病毒基因體或感染性腺病毒作為輔助劑用於產生AAV。

【0729】可藉由市售HEK293細胞株CTS病毒產生細胞(目錄號A3152801，Thermo Fisher Scientific)的三重轉染來製造REGV131。

【0730】REGV131可在例如10 mM磷酸鈉、180 mM氯化鈉及0.005%泊洛沙姆188 (pH7.3)中調配。

用於治療B型血友病的REGV131-LNPF9

【0731】計劃藉由靜脈內輸注全身性投與REGV131及LNPF9。在進入肝細胞後，REGV131將*F9*DNA模板遞送至核，而LNPF9將兩種RNA分子遞送至細胞質。轉譯後，Cas9蛋白將與sgRNA9860複合而形成核糖核蛋白(RNP)複合物，該複合物可移位至核且在*ALB*基因座之內含子1中的sgRNA 9860靶點切割宿主dsDNA。*F9* DNA模板隨後可藉由NHEJ插入DSB位點。

【0732】*F9* DNA模板插入*ALB*內含子1之後，自內源*ALB*啟動子進行的mRNA轉錄行進通過*ALB*外顯子1且繼續行進至*F9*DNA模板中直至其到達聚腺苷酸序列、轉錄信號傳導終止為止。*ALB*外顯子1剪接供體與*F9*插入模板中所編碼的剪接受體之間剪接之後，所得mRNA為*ALB*外顯子1與*F9*編碼序列之間的融合轉錄本。在轉譯期間，外顯子1中編碼的ALB信號肽介導多肽進入分泌路徑且在分泌期間以蛋白分解方式移除。FIX多肽進一步在細胞內處理以移除FIX原肽，從而產生成熟及野生型功能FIX蛋白，其接著分泌於循環系統中且在血漿中偵測到。

【0733】總之，LNPF9所遞送之高精確度CRISPR/Cas9靶向技術與選定rAAV8載體(REGV131)所遞送之*F9*DNA模板的組合預期允許肝細胞表現野生型FIX蛋白，從而潛在地向B型血友病患者提供長期有效治療。

實例2. 活體外驗證

人類原代肝細胞中的FIX蛋白表現位準

【0734】為了證實rAAV8所遞送之DNA模板的靶向插入可在吾等前導rAAV候選物與吾等前導LNP候選物偶聯的情況下在人類肝細胞中發生，活體外評價人類原代肝細胞(PHH)中發生的自*ALB*基因座表現野生型FIX蛋白。

【0735】在使用或不使用LNPF9將模板靶向插入*ALB*內含子1的情況下，用rAAV8處理PHH，該rAAV8封裝有由插入序列30編碼的*F9*DNA模板或封裝有兩個其他候選插入模板(插入序列72及插入序列29)。參見**圖2**。8天後，利用針對hFIX的ELISA分析(Abcam #ab188393)量測FIX蛋白濃度。

【0736】未處理的細胞以低位準表現內源hFIX，且經rAAV8封裝之單獨*F9*DNA模板轉導的細胞以類似低位準表現內源hFIX。相比之下，經rAAV8所遞送之*F9*DNA插入模板及LNPF9或LNP處理的細胞以LNP劑量依賴性方式分泌hFIX (**圖5**)，該等LNP含有靶向人類*ALB*內含子1的其他sgRNA (例如g9857、g9874及g9844)。

【0737】總之，*F9*DNA模板靶向插入PHH之*ALB*基因

座在活體外引起FIX蛋白表現。由插入序列30產生的*F9* DNA模板當在PHH連同LNP F9一起頭對頭測試中時，支持hFIX含量高於其他DNA模板。

非人類靈長類動物原代肝細胞中的FIX蛋白表現位準

【0738】為了證實rAAV8所遞送之DNA模板的靶向插入可在吾等前導rAAV8候選物與吾等前導LNP候選物一起存在的情況下在非人類靈長類動物肝細胞中發生，活體外評價食蟹獼猴原代肝細胞(PCH)中發生的自*ALB*基因座表現野生型FIX蛋白。

【0739】在使用或不使用LNPF9將模板靶向插入*ALB*內含子1的情況下，用rAAV8處理PHH，該rAAV8封裝有由插入序列30編碼的AAV模板或封裝有兩個其他候選插入模板(插入序列72及插入序列29)。8天後，利用針對hFIX的ELISA分析(Abcam #ab188393)量測FIX蛋白濃度。

【0740】在未處理的PCH及經rAAV8封裝之單獨*F9*DNA模板轉導的細胞中，量測到低位準的背景hFIX信號。相比之下，經rAAV8所遞送之*F9*DNA插入模板及LNPF9或LNP處理的細胞以LNP劑量依賴性方式分泌hFIX(**圖6**)，該等LNP含有靶向人類*ALB*內含子1的其他sgRNA(例如g9857、g9874及g9844)。

【0741】總之，*F9*DNA模板靶向插入PCH之*ALB*基因座在活體外引起FIX蛋白表現。此等結果表明，來源於非人類靈長類動物的肝細胞可支持hFIX表現，該hFIX係使用

LNPF9及rAAV8封裝之*F9*DNA模板插入序列30 (REGV131)插入，且進一步支持選擇非人類靈長類動物作為使用此等候選物進行轉譯研究用的適合大型動物模型。

實例3人類FIX蛋白在B型血友病之小鼠疾病模型活體內的表現及活性

【0742】在劑量矩陣研究中，評價LNPF9 (g9860)及REGV131 (插入序列30)在基因操縱之小鼠中引起的人類野生型FIX蛋白(hFIX)表現及活性位準，該等小鼠含有人類化*ALB*基因座且因F9基因缺乏症而缺乏FIX活性，類似於存在FIX缺乏症或功能異常的B型血友病患者。

【0743】$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠靜脈內給予LNPF9 (0.3、1.0或3.0 mg/kg)及/或REGV131 (3.0E10或1.5E11 vg/小鼠)。在監測4週期間內，經單獨LNP F9或REGV131處理之群組不表現血漿hFIX。然而，經LNPF9與REGV131之組合處理的動物以劑量依賴性方式表現血漿hFIX (**圖7**)。

【0744】經LNPF9與REGV131之組合處理之$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠的血漿表現展現hFIX活性的hFIX (**圖8A**)。治療後第4週自小鼠分離出血漿且使用特異性針對hFIX的捕捉抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)將小鼠產生的hFIX拉下，接著利用顯色分析(BioPhen FIX, Hypen BioMed)量測相對hFIX活性。第4週時，hFIX含量與hFIX活性相關(**圖8B**)。依含量與活性的相關度繪製個別動

物的資料。

【0745】總之，此概念驗證研究表明，在CRISPR/Cas9將h*F9*基因插入人類化*ALB*基因座之後，患有FIX缺乏症的$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠能夠表現功能hFIX。

【0746】組合資料表明，插入序列30中的*F9*DNA模板產生的hFIX表現位準高於PHH中(參見**圖5**)、PCH中(參見**圖6**)及食蟹獼猴活體內(參見**圖10A**)的第一代模板(插入序列72)。另外，插入序列30模板使得回應於載體的IFNα產生比插入序列72少(**圖9**)。

實例4人類FIX蛋白在非人類靈長類動物活體內的表現及活性

【0747】與LNPF9與REGV013 (插入序列72)之組合相比，評價LNPF9 (g9860)與REGV131 (插入序列30)之組合在雄性及雌性食蟹獼猴(非人類靈長類動物(NHP))中引起的人類FIX (hFIX)表現效率及活性。在食蟹獼猴中，g9860的靶點具有保守性，因此可將插入序列30插入猴*ALB*基因座中。

【0748】猴靜脈內給予LNPF9 (1.0或3.0 mg/kg)及/或REGV131 ($1.5x10^{13}$vg/kg)或REGV013 ($1.5x10^{13}$vg/kg)。在注射後4週的監測時段期間，僅經3.0 mg/kgLNP處理之對照組不表現血漿hFIX。然而，經LNPF9與REGV131之組合處理的猴以LNP劑量依賴性方式表現血漿hFIX (**圖10A**)。插入序列30當以$1.5x10^{13}$vg/kg連同3.0 mg/kg LNPF9一起給

予時，產生的FIX含量高於插入序列72。插入序列30即使連同較低劑量的LNPF9 (1.0 mg/kg)一起投與時，仍產生至少與插入序列72一樣多的人類FIX，該插入序列72與較高劑量的LNPF9 (3.0 mg/kg)一起投與。評估靜脈內給予LNPF9 (1.0或3.0 mg/kg)及/或REGV131 (1.5x10^{13} vg/kg)之一些猴在六個月期間的血漿hFIX表現(**圖10C**)。治療引起非人類靈長類動物在整個6個月期間的劑量反應性hFIX表現。

【0749】自具有內源猴FIX的猴血漿中分離出猴表現的hFI蛋白質，在離體FIX活性分析中使用特異性針對人類FIX的抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)評估hFIX功能。僅經LNPF9處理的猴血漿不含hFIX蛋白且因此未展現hFIX活性。然而，猴血漿用LNPF9與REGV131表現之hFIX蛋白的組合處理且展現hFIX活性出現LNP劑量依賴性反應，如hFIX表現與hFIX活性之相關分析中所示(**圖10B**、**表15**)。

【0750】

表 15.第 2 週時，hFIX 表現與 hFIX 活性的相關性.

LNP 及病毒劑量	相對 hF9 %活性	hF9 μg/mL
g9860 - 3 mpk PBS 雄性	0	N/D
g9860 - 3 mpk 插入序列 72 - 1.5E13 雄性	213.2	6.65
	368.7	12.19
	224.4	6.63
g9860 - 3 mpk 插入序列 30 - 1.5E13 雄性	526.0	19.44
	610.5	44.23
	256.4	10.64
	342.2	18.58
	488.6	24.31
	230.5	8.44
g9860 - 3 mpk 插入序列 30 - 1.5E13 雌性	533.7	21.77
	431.6	19.98
	307.4	13.13
g9860 - 1 mpk 插入序列 30 - 1.5E13 雄性	60.7	1.58
	197.6	7.69
	37.3	1.50
	265.7	16.05
	22.4	1.22
	38.5	2.42
g9860 - 1 mpk 插入序列 30 - 1.5E13 雌性	218.3	9.59
	111.3	2.84
	210.4	10.60

【0751】總之，此概念驗證研究表明，在CRISPR/Cas9將hF9基因插入猴ALB基因座之後，食蟹獼猴能夠表現功能hFIX。對於B型血友病患者而言，此等結果令人鼓舞，因為猴研究中所用的相同LNP及AAV組分靶向插入肝臟肝細胞之人類ALB基因座中的*hF9*基因。

實例5. 插入新生兒小鼠之後的人類FIX蛋白持久表現

【0752】為了比較成年小鼠及新生小鼠中之游離基因體介導之表現相對於插入介導之表現，且為了比較成年小

鼠及新生小鼠中之不同DNA修復路徑，吾等在投與hFIX游離基因體(由hAAT啟動子驅動表現)、雙向hFIX NHEJ插入模板、具有500bp同源臂之hFIX HDR插入模板及具有800bp同源臂之hFIX HDR插入模板之後，比較血清hFIX含量。參見**圖11**。新生兒C57BL/6小鼠在P0或P1給予以下：(1) 4 mg/kg LNP-g666及每隻小鼠3e9vg之具有hFIX-HDR-500模板的rAAV8；(2) 4 mg/kg LNP-g666及每隻小鼠3e9vg之具有hFIX-HDR-800模板的rAAV8；(3) 4 mg/kg LNP-g666及每隻小鼠3e9vg之具有hFIX-NHEJ模板的rAAV8；或(4)每隻小鼠3e9 vg的rAAV8游離型模板。注射生理鹽水的小鼠用作陰性對照。游離型AAV中的hFIX編碼序列為編碼人類野生型*F9*的密碼子優化序列。兩種HDR構築體中的hFIX編碼序列為具有Padua突變(R338L)的人類原生*F9*編碼序列。收集血液且在給藥後的第1週、第2週及第5週製備血漿。利用人類FIXELISA量測hFIX含量。接著在成年C57BL/6小鼠中重複進行實驗，其中成年小鼠給予以下：(1) 0.8 mg/kg LNP-g666及每隻小鼠2e10 vg之具有hFIX-HDR-500模板的rAAV8；(2) 0.8 mg/kg LNP-g666及每隻小鼠2e10 vg之具有hFIX-HDR-800模板的rAAV8；(3) 0.8 mg/kg LNP-g666及每隻小鼠2e10 vg之具有hFIX-NHEJ模板的rAAV8；或(4)每隻小鼠2e10 vg的rAAV8游離型模板。注射生理鹽水的小鼠用作陰性對照。給藥後的第1週、第2週及第4週時，收集血液且製備血漿。結果顯示於**圖2**及**表12**至**表13**中。在新生兒中，游離基因體介導之表現在第一

個時間點甚至低於插入介導之表現且在新生兒中隨時間消失。在成年小鼠中觀察到相反結果：在成年小鼠中，游離基因體介導之表現在第一個時間點及後續時間點高於插入介導之表現。此等結果證實先前類似實驗中所觀察到的結果(資料未展示)。與新生小鼠的結果相比，游離型構築體與插入構築體均使成年小鼠中的hFIX含量保持穩定，其中游離型構築體得到最高的表現。參見**圖12A**至**圖12B**及**表16至表18**。

【0753】

表16. 新生小鼠中的人類FIX血清含量(μg/mL).

	游離基因體								
W1	0.9	0.56	0.48	0.52	0.96	0.67	0.93	0.98	0.77
W2	0.2	0.11	0.12	0.14	0.15	0.17	0.22	0.21	0.15
W5	0.06	0.03	0.03	0.07	0.07	0.03	0.04	0.04	0.04
	NHEJ								
W1	14.22	19.28	14.12	18.67	21.69				
W2	16.08	17.25	16.07	17.66	21.39				
W5	12.29	12.41	14.18	16.61	13.71				
	HDR500								
W1	11.03	8.02	7.86	10.11					
W2	8.29	6.74	8.63	8.61					
W5	6.27	4.09	5.24	5.49					

	HDR800									
W1	3.86	6.44	6.52	4.43		1.41	2	3.58	2.71	2.07
W2	3.54	6.9	7.46	4.44	4.64	1.65	2.45	3.55	2.83	2.5
W5	2.4	3.49	3.48	3.33	3.77	0.77	2.19	2.7	2.5	1.68

【0754】

表 17.成年小鼠中的人類 FIX 血清含量(μg/mL).

	游離基因體				
W1	16.69	15.57	18.97	14.17	9.82
W2	25.39	23.07	41.53	27.53	12.07
W4	39.97	26.61	39.63	28.5	14.28
	NHEJ				
W1	8.1	9.52	13.09	6.55	9.2
W2	9.15	8.12	8.18	6.46	7.27
W4	14.86	10.86	13.85	8.42	13
	HDR500				
W1	2.23	2.5	1.89	3.14	1.85
W2	1.2	2.62	1.55	2.41	1.34
W4	3.83	5.39	4.89	4.62	2.75
	HDR800				
W1	1.65	0.94	0.26	0.54	0.14
W2	0.69	1.52	0.24	0.67	0.46
W4	2.13	1.87	0.49	0.94	0.43

【0755】

表 18.新生小鼠中的人類 FIX 血清含量(μg/mL).

小鼠#	群組#	第週 1 hF9 μg/mL	第週 2 hF9 μg/mL	第週 5 hF9 μg/mL	第 3 個月 hF9 μg/mL	第 4 個月 hF9 μg/mL	第 7 個月 hF9 μg/mL	第 9 個月 hF9 μg/mL	第 10 個月 hF9 μg/mL	第 12 個月 hF9 μg/mL	第 15 個月 hF9 μg/mL
1	對照 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	對照 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	對照 3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	對照 4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	對照 5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	對照 6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	對照 7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	對照 8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	HDR500-1	11.03	8.29	6.27	3.04	3.12	3.13	3.32	3.35	2.91	1.60
10	HDR500-3	8.02	6.74	4.09	3.05	2.51	2.59	2.80	2.98	2.95	1.54
11	HDR500-4	7.86	8.63	5.24	6.61	5.11	5.44	5.62	7.64	4.76	5.97
12	HDR500-5	10.11	8.61	5.49	5.68	6.60	5.43	5.33	7.89	5.00	7.00
13	游離型 1	0.90	0.20	0.06	0.16	0.14	0.12	0.04	0.05	0.04	0.04
14	游離型 2	0.56	0.11	0.03	0.09	0.09	0.08	0.03	0.03	0.04	0.06
15	游離型 3	0.48	0.12	0.03	0.11	0.09	0.09	0.02	0.04	0.02	0.03
16	游離型 4	0.52	0.14	0.07	0.14	0.11	0.09	0.03	0.02	0.02	0.05
17	游離型 5	0.96	0.15	0.07	NA (小鼠死亡)			NA (小鼠死亡)			
18	游離型 6	0.67	0.17	0.03	0.13	0.11	0.11	0.03	0.04	0.00	0.04
19	游離型 7	0.93	0.22	0.04	0.13	0.09	0.09	0.09	0.05	0.04	0.03
20	游離型 8	0.98	0.21	0.04	0.14	0.10	0.11	0.06	0.03	0.04	0.05
21	游離型 9	0.77	0.15	0.04	0.14	0.15	0.12	0.05	0.03	0.05	0.07
22	HDR800-1	3.86	3.54	2.40	2.08	2.26	2.91	1.66	2.09	1.98	1.77
23	HDR800-2	6.44	6.90	3.49	3.47	3.36	3.49	ND	2.92	2.24	2.31
24	HDR800-3	6.52	7.46	3.48	2.80	3.62	3.45	2.71	2.70	1.95	2.54
25	HDR800-4	4.43	4.44	3.33	3.59	4.55	4.14	3.22	3.75	2.51	3.28
26	HDR800-5	NA	4.64	3.77	3.47	3.82	4.26	4.57	4.56	3.65	3.95
27	HDR800-6	1.41	1.65	0.77	1.54	1.48	1.19	3.35	1.50	1.47	1.60
28	HDR800-7	2.00	2.45	2.19	3.32	3.11	2.26	2.37	2.75	2.63	2.29
29	HDR800-8	3.58	3.55	2.70	2.16	2.09	2.36	1.58	2.04	1.59	2.08
30	HDR800-9	0.09	0.10	0.03	NA (小鼠死亡)			NA (小鼠死亡)			
31	HDR800-10	2.71	2.83	2.50	3.87	3.36	3.12	2.52	3.58	2.45	2.80
32	HDR800-11	2.07	2.50	1.68	1.35	1.66	1.28	1.15	1.45	1.01	1.50
33	NHEJ 1	6.45	5.75	NA (小鼠死亡)				NA (小鼠死亡)			

34	**NHEJ 2**	14.22	16.08	12.29	10.58	8.44	9.27	9.45	11.67	7.24	8.95
35	**NHEJ 3**	19.28	17.25	12.41	15.67	18.44	15.77	14.70	18.38	14.58	14.80
36	**NHEJ 4**	15.19	NA (小鼠死亡)					NA (小鼠死亡)			
37	**NHEJ 5**	14.12	16.07	14.18	17.28	15.39	14.79	16.99	18.47	14.32	14.68
38	**NHEJ 6**	18.67	17.66	16.61	19.46	21.53	22.32	18.93	23.21	19.53	21.90
39	**NHEJ 7**	18.23	NA (小鼠死亡)					NA (小鼠死亡)			
40	**NHEJ 8**	21.69	21.39	13.71	11.15	11.88	12.72	12.36	18.53	11.19	18.07

【0756】此等實驗顯示所插入之*F9*在新生兒肝臟中可持久表現，表明*F9*模板插入白蛋白基因座可引起新生兒個體中的表現持久。此等基因體整合在新生小鼠中達成的持久表現在整個實驗期間得以維持。

實例6. 使用各種ITR長度之質體產生的rAAV8病毒

【0757】使用重組AAV8病毒對*F9*DNA模板靶向插入人類原代肝細胞之*ALB*基因座進行測試，該等重組病毒係使用各種長度之ITR長度的質體產生，以在活體外測定對FIX蛋白表現的影響。特定而言，使用具有145 bp ITR (SEQ ID NO: 196)、141 bp ITR (SEQ ID NO: 197)或130 bp ITR (SEQ ID NO: 198)的質體產生重組AAV8病毒。LNPF9以不同濃度連同rAAV8封裝之具有不同ITR長度的*F9*DNA模板插入序列30 (2.8E10 vg/μL rAAV8-F9-145 bp ITR、3.24E10 vg/μL rAAV8-F9-130 bp ITR及1.33E10 vg/μL rAAV8-F9-141 bp ITR)一起投與人類原代肝細胞。接著在第7天藉由ELISA評估FIX表現。如**圖13A**至**圖13B**中所示，使用各種ITR長度之質體產生的rAAV8病毒在人類肝細胞

中類似地發揮效能，從而產生類似的FIX表現位準。

實例7. CRISPR/Cas9插入的人類*F9*基因恢復止血

【0758】在基因操縱之小鼠中進行尾出血攻擊之後，評價LNPF9 (g9860)與REGV131 (插入序列30)之組合是否實現能夠恢復止血(亦即，抑制出血)之人類FIX (hFIX)的表現及分泌，該等小鼠含有人類化*ALB*基因座且因*F9*基因缺乏症而缺乏FIX活性，類似於出現FIX缺乏症或功能異常的B型血友病患者。

【0759】$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠靜脈內給予LNPF9 (0.3或1.0 mg/kg)及/或REGV131 (1.5E13或1.5E12 vg/kg)，如**表19**中所示。

【0760】

表19. 處理組.

群組	處理	AAV (vg/kg)	LNP (mpk)	「n」大小
A	野生型($ALB^{hu/hu}/F9^{+/+}$)	-	-	5
B	未處理($ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$)	-	-	5
C	僅LNP1265	-	1	5
D	僅AAV (REGV131)	1.5e13	-	5
E	LNP + AAV	1.5e13	1	5
F	LNP + AAV	1.5e12	1	5
G	LNP + AAV	1.5e13	0.3	5
H	LNP + AAV	1.5e12	0.3	5

【0761】處理後的第1週、第2週、第4週及第6週時，自小鼠分離出血漿，且使用特異性針對hFIX的捕捉抗體(AHIX-5041；Haematologic Technologies)將小鼠產生的hFIX拉下，且利用顯色分析(BioPhenFIX, Hypen BioMed)

量測相對hFIX活性。使用MESO Scale Discovery (MSD)評估人類FIX表現。藉由用儲備液(藉由MSD結合的捕捉單抗HFIXR044生物素，1000 μg/mL)在分析稀釋劑(0.5% BSA-PBS)中製備1 μg/mL捕捉抗體來製備經生物素標記之捕捉抗體，且藉由用儲備液(藉由MSD結合的偵測單抗AHIX-5041磺化標籤，1000 μg/mL)在分析稀釋劑(0.5% BSA)中製備1 μg/mL偵測抗體來製備偵測抗體。製備標準品，且在分析稀釋劑中以1:500及1:1000稀釋度製備樣品。藉由向MSDGOLD培養盤中每孔添加150μL阻斷溶液、將培養盤密封且在室溫下、在振盪(約700 rpm)下培育1小時來執行阻斷。藉由在垃圾箱中輕擊培養盤、藉由輕拍出阻斷溶液來執行塗覆。添加經生物素標記之捕捉抗體(每孔25 μL之1 μg/mL於分析稀釋劑中的經生物素標記之捕捉抗體)。密封培養盤且在4℃下培育隔夜。在洗盤器中洗盤(350 μL PBST×4)。將校準標準物(50 μL)及經稀釋之樣品添加至孔中。將培養盤密封且在室溫下、在振盪(約700 rpm)下培育2小時或在4℃下培育隔夜。為了偵測，用洗盤器(350 μL PBST×4)洗盤，添加磺化標籤偵測抗體(每孔25 μL之1 μg/mL於分析稀釋劑中的磺化標籤偵測抗體)，且將培養盤密封且在室溫下、在振盪(約700 rpm)下培育1小時。在洗盤器中吸盤，添加讀段溶液(每孔150 μL之2xMSD讀段溶液)，且立即在MESO SECTOR S600MM (使用Methodical Mind軟體)上讀盤。

【0762】使hFIX自小鼠血漿中發生免疫沈澱之後，使

用BIOPHEN因子IX套組評估人類FIX活性。為了準備使hFIX自血漿中發生免疫沈澱，藉由將1 μg/mL的mAb在PBS中稀釋且接著將100 μL經稀釋的mAb以每孔100 ng/100 μL添加至高結合分析盤上而用100 ng抗HuFIX抗體(來自HTI-AHIX-5041的單株抗體)塗覆ELISA培養盤。培養盤在4℃下培育隔夜。丟棄塗覆的mAb溶液。經塗覆之培養盤接著用3% BSA/PBS阻斷，此藉由在培養盤上每孔添加150 μL且在室溫下培育2小時來達成。接著洗盤(4x400 μL PBS洗滌緩衝液)。為了製備研究樣品及標準/校準物，將研究血漿樣品在套組的R4緩衝液中稀釋。根據套組的方案，利用100%至0%的標準範圍，由套組產生校準血漿。(例如購自George King Bio-Medical的人類正常混合血漿用R4緩衝液稀釋100倍作為分析中的100% hFIX活性)。標準校準物(純化的hFIX)及樣品在R4緩衝液中稀釋(藉由使用ERL純化的血漿hFIX蛋白產生標準曲線，該hFIX蛋白在R4緩衝液中以3x連續稀釋度自初始標準濃度1 = 100 ng/mL)稀釋且接著以每孔100 μL添加至培養盤中且在室溫下培育2小時(或在4℃下培育隔夜)。接著用PBST洗盤三次。為了觸發及定量活性，丟棄所有內容物，且向所有測試孔中添加50 μL R4。接著如套組方案中所述執行活性分析如下：添加50 μL R1緩衝液(在37℃下預溫熱)且在37℃下培育4分鐘；添加50 μL R2緩衝液(在37℃下預溫熱)且在37℃下培育8分鐘；添加50 μL R3緩衝液(在37℃下預溫熱)且在37℃下培育5分鐘且添加50 μL 20%乙酸(終止溶液)且在Molecular

Device微定量盤式讀取器中藉由SoftMax7.2讀取405 nm吸光度。

【0763】**圖14A**及**圖14C**顯示第1、2、4及6週時的hFIX表現位準，**圖14B**顯示第6週時的血漿hFIX表現位準，**圖15A**顯示第1、2、4及6週時的血漿hFIX活性，且**圖15B**顯示第6週時的血漿hFIX活性。**圖15C**顯示血漿hFIX表現位準與hFIX活性的相關性。如**圖14A**至**圖15C**中所示，在六週測試期間，REGV131-LNPF9療法使$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠中產生劑量反應性hFIX表現及活性。插入模板(插入序列30)的插入含量及hFIX的mRNA含量顯示類似劑量反應(資料未展示)。

【0764】第4週時量測切尾之後的出血時間以評估活體內止血。使用準備進行異氟醚麻醉的鼻錐製備溫度控制在37℃的小型恆溫箱。對於各小鼠而言，將利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽(2%)施加至尾尖用於止痛。將小鼠在加熱的37℃異氟醚腔室中、在2%異氟醚及1.5L/min速率的100%氧氣存在下置放5分鐘。小鼠變得無意識後(約5分鐘)，將小鼠置於熱墊頂上以維持體溫且經由鼻架維持麻醉。皮下投與1 mg/kg丁丙諾啡-SR/ER (Buprenorphine-SR/ER)(1 mg/mL)。使用聚維酮紗布擦拭尾尖，隨後使用酒精墊擦拭尾尖；此操作重複兩次以上，每次使用新的聚維酮及酒精墊。使用直尺或卡尺測出距尾尖2 mm及/或1 mm直徑處，且使用無菌手術刀切尾。立即將小鼠轉移至溫度控制(37℃)的小型恆溫箱中，將小鼠的鼻放入異氟醚

鼻錐中，且將尾尖置放於5 mL生理鹽水中(距尾尖深1 cm)。密切監測血流首次止血的時間。至首次止血時的時間係指切尾之後一分鐘內不再出血的出血時間。總出血時間係指切尾之後的10分鐘期間，初始出血時間加任何額外再出血時間的總和。針對再出血，連續監測血流長達10分鐘，且記錄所有再出血時間。10分鐘之後，自小型恆溫箱中移出小鼠，且使用滅菌的紗布墊按壓尾尖以確保出血完全停止。必要時，將Clotisol (血液凝結懸浮液)施加至尾切割位點。皮下注射生理鹽水(0.5 mL的0.9%生理鹽水)，且將動物放回至其籠中且監測直至其自麻醉中完全恢復為止。各組的總出血時間顯示於**圖16**中。如**圖16**中所示，REGV131-LNPF9療法在第4週拯救了止血能力。

【0765】第6週時評估未稀釋血漿的活化部分凝血酶原時間(aPTT)。如**圖17**中所示，將REGV131-LNPF9療法在$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠中產生的aPTT相對於在$ALB^{hu/hu}/F9^{+/+}$小鼠中觀察到的值歸一化。

【0766】接著使用臨床上的一段凝血/aPTT分析，使用土耳其鞣酸或SynthAsil評估人類FIX活性。利用經純化之人類FIX蛋白(得自ERL HFIX 1009，批次4940)外加於$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠血漿中之相同製劑的標準/校準血漿製備KO小鼠血漿中之人類FIX的1.25 IU/mL至0 IU/mL標準曲線。藉由將$F9^{-/-}$小鼠血漿中之hFIX蛋白濃度協調至與插入研究之所選小鼠血漿樣品相同來產生對照血漿樣品。製備研究標準/校準物及對照樣品之後，所有研究血漿樣品用

人類FIX缺乏血漿(購自*PrecisionBioLogic*，目錄號FDP09-15)稀釋10倍。接著將球分配至比色管帶中之各光析管中。將比色管帶置放於Start4止血分析儀(Diagnostica Stago，手冊參考號0931079A)上之培育區域中，在37℃下將機器預溫熱。將經稀釋的血漿樣品(每個比色管50μL，一式兩份)添加於Start4止血分析儀的光析管上，且測試光析管在37℃下培育3分鐘。添加(每個比色管50μL)土耳其鞣酸(APTT-XL Thermo Scientific，目錄號95059-804)或SynthAsil (HemosIL，APTT凍乾二氧化矽-0008468710)且在37℃下培育5分鐘。在測試柱上，啟動移液器控制鍵(球在比色管中開始來回移動)，且將預溫熱的50 μL 0.025 M $CaCl_2$分配至各比色管中。當凝塊形成時，球停止，且記錄凝血時間。利用非線性最佳曲線擬合，藉由GraphPad Prism8軟體進行資料分析，自標準曲線得到內插資料。如**圖18**所示，在一段凝血/aPTT分析中，小鼠產生的人類FIX展現與經純化之人類FIX類似的特異活性。

【0767】接著使用臨床兩階段顯色受質分析套組、藉由Aniara Diagnostica評估人類FIX活性。利用經純化之人類FIX蛋白(得自ERL HFIX 1009，批次4940)外加於$ALB^{hu/hu}/F9^{-/-}$小鼠血漿中之相同製劑的標準/校準血漿製備KO小鼠血漿中之人類FIX的1.25 IU/mL至0 IU/mL標準曲線。藉由將$F9^{-/-}$小鼠血漿中之hFIX蛋白濃度協調至與插入研究之所選小鼠血漿樣品相同來產生對照血漿樣品。製備研究標準/校準物及對照樣品之後，所有研究血漿樣品用

R4緩衝液稀釋100倍，且向96孔分析盤中添加每孔25 μL，一式兩份。接著，向上述分析盤中添加每孔25 μL R1試劑且在37℃下培育5分鐘，添加每孔25 μL R2試劑(在37℃下預溫熱)且分析盤在37℃下培育8分鐘，添加每孔25 μL R3試劑且分析盤在37℃下培育3至5分鐘，且添加每孔25 μL 20%乙酸(終止溶液)且在Molecular Device微定量盤式讀取器中藉由SoftMax 7.2讀取405 nm吸光度。利用非線性最佳曲線擬合，藉由GraphPad Prism8軟體進行資料分析，自標準曲線得到內插資料。

【0768】在各別實驗中，接著使用臨床兩階段顯色受質分析套組、藉由Rossix評估人類FIX活性。利用經純化之人類FIX蛋白(得自ERLHFIX1009，批次4940)外加於*ALB*$^{hu/hu}$/*F9*$^{-/-}$小鼠血漿中之相同製劑的標準/校準血漿製備KO小鼠血漿中之人類FIX的1.25 IU/mL至0 IU/mL標準曲線。藉由將*F9*$^{-/-}$小鼠血漿中之hFIX蛋白濃度協調至與插入研究之所選小鼠血漿樣品相同來產生對照血漿樣品。製備研究標準/校準物及對照樣品之後，所有研究血漿樣品用稀釋劑緩衝液稀釋80倍，且向96孔分析盤中添加每孔13 μL，一式兩份。接著，向上述分析盤中添加每孔13 μL試劑A且在37℃下培育5分鐘，添加每孔75μL試劑B (在37℃下預溫熱的試劑)且分析盤在37℃下培育8分鐘(用於活化)，添加每孔25 μL FXa受質且分析盤在37℃下培育3分鐘，且添加每孔25 μL 20%乙酸(終止溶液)且在Molecular Device微定量盤式讀取器中藉由SoftMax 7.2讀取405 nm吸

光度。利用非線性最佳曲線擬合，藉由GraphPad Prism8軟體進行資料分析，自標準曲線得到內插資料。如**圖19**所示，小鼠產生的人類FIX展現與經純化之人類FIX類似的特異活性，如在兩階段顯色受質分析中、使用臨床兩階段顯色受質分析套組、藉由Aniara Diagnostica所證明及使用臨床兩階段顯色受質分析套組、藉由Rossix所證明。

【0769】總之，在LNP及AAV濃度增加的情況下觀察到劑量依賴性hFIX表現，且在六週的觀察期間，表現持續存在。另外，如使用多種功能分析所驗證，小鼠產生的hFIX具有功能活性：其使aPTT恢復至正常，其具有與經純化之hFIX類似的特異活性(使用OS及CS臨床分析所證實)，且在尾出血攻擊之後，其恢復止血能力。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="894925-057766-
586369 - Chinese Translation.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-02-16">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111140939</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-10-27</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>057766/586369</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/272,324</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-10-27</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商雷傑納榮製藥公司  </ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">用於表現因子IX以便治療B型血友病的組成物及方法
</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">Compositions and methods for expressing
factor IX for hemophilia B therapy  </InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>231</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>461</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..28</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Signal peptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - 信號肽
</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>29..46</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Propeptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - 原肽
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>47..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Mature FIX</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - 成熟
FIX</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..461</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLER
ECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCE
QFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILDNITQSTQSFN
DFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPH
HNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATC
LRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLT<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2800</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2800</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>actttcacaatctgctagcaaaggttatgcagcgcgtgaacatgatcatggcagaatcacca
ggcctcatcaccatctgccttttaggatatctactcagtgctgaatgtacagttttcttgatcatgaaaacgccaacaa
aattctgaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatgg
aagaaaagtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgtt
gatggagatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtg
```

tccctttggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgta
aaaatagtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaacca
gcagtgccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgt
ggactatgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactc
gggttgttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgt
ggaggctctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgc
aggtgaacataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactaca
atgcagctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttaca
cctatttgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagt
cttccacaaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatcta
caaagttcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtggg
ggaccccatgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaagg
caaatatggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaatgaaagatgg
atttccaaggttaattcattggaattgaaaattaacagggcctctcactaactaatcactttcccatcttttgttagatt
tgaatatatacattctatgatcattgctttttctctttacaggggagaatttcatattttacctgagcaaattgattaga
aaatggaaccactagaggaatataatgtgttaggaaattacagtcatttctaagggcccagcccttgacaaaattgtgaa
gttaaattctccactctgtccatcagatactatggttctccactatggcaactaactcactcaattttccctccttagca
gcattccatcttcccgatcttctttgcttctccaaccaaaacatcaatgtttattagttctgtatacagtacaggatctt
tggtctactctatcacaaggccagtaccacactcatgaagaaagaacacaggagtagctgagaggctaaaactcatcaaa
aacactactccttttcctctaccctattcctcaatcttttacctttccaaatcccaatccccaaatcagttttctctt
tcttactccctctctccctttaccctccatggtcgttaaaggagagatggggagcatcattctgttatacttctgtaca
cagttatacatgtctatcaaacccagacttgcttccgtagtggagacttgcttttcagaacatagggatgaagtaaggtg
cctgaaaagtttgggggaaaagtttctttcagagagttaagttatttatatatataatatatataaaatatataata
tacaatataaatatatagtgtgtgtgtatgcgtgtgtgtagacacacacgcatacacacatataatggaagcaataagcc
attctaagagcttgtatggttatggaggtctgactaggcatgatttcacgaaggcaagattggcatatcattgtaactaa
aaaagctgacattgacccagacatattgtactctttctaaaaataataataataatgctaacagaaagaagagaaccgtt
cgtttgcaatctacagctagtagagactttgaggaagaattcaacagtgtgtcttcagcagtgttcagagccaagcaaga
agttgaagttgcctagaccagaggacataagtatcatgtctcctttaactagcataccccgaagtggagaagggtgcagc
aggctcaaaggcataagtcattccaatcagccaactaagttgtccttttctggtttcgtgttcaccatggaacattttga
ttatagttaatccttctatcttgaatcttctagagagttgctgaccaactgacgtatgtttccctttgtgaattaataaa
ctggtgttctggttcata</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1386</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1386</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcagcgcgtgaacatgatcatggcagaatcaccaggcctcatcaccatctgccttttagg
atatctactcagtgctgaatgtacagttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagaggtata
attcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaagaagca
cgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtccaatcc
atgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaagaact
gtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaaggtggtt
tgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtggaagagt
ttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactgaagctg
aaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatgccaaa
ccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaaaaatg
gattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgaggagacag
aacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtacaaccat
gacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaaggaata
cacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagctttag
ttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataacaacatg
ttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtggaagg
gaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaaggtat
cccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>709</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..709</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtaagaaatccatttttctattgttcaacttttattctattttcccagtaaaataaagtttt
agtaaactctgcatctttaaagaattattttggcatttatttctaaaatggcatagtattttgtatttgtgaagtcttac
aaggttatcttattaataaaattcaaacatcctaggtaaaaaaaaaaaaaggtcagaattgtttagtgactgtaattttc
ttttgcgcactaaggaaagtgcaaagtaacttagagtgactgaaacttcacagaatagggttgaagattgaattcataac
tatcccaaagacctatccattgcactatgctttatttaaaaaccacaaaacctgtgctgttgatctcataaatagaactt
gtatttatatttattttcattttagtctgtcttcttggttgctgttgatagacactaaaagagtattagatattatctaa
gtttgaatataaggctataaatatttaataatttttaaaatagtattcttggtaattgaattattcttctgtttaaaggc
agaagaaataattgaacatcatcctgagttttctgtaggaatcagagcccaatattttgaaacaaatgcataatctaag
tcaaatggaaagaaatataaaaagtaacattattacttcttgttttcttcagtatttaacaatccttttttttcttccct
tgcccag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1391</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1391</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1391</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDKPKKKRKVKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDS
GETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTI
YHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSAR
LSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKN
LSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKF
IKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPL
ARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMR
KPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDI
LEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQ
LIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQK
NSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNK
VLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQIL
DSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKV
YDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIV
KKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFE
KNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQK
QLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKR
YTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDKRPAATKKAGQAKKKK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4176</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4176</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4176</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggacaagcccaagaaaaagcggaaagtgaagtacagcatcggcctggacatcggcaccaa
ctctgtgggctgggccgtgatcaccgacgagtacaaggtgcccagcaagaaattcaaggtgctgggcaacaccgacaggc
acagcatcaagaagaacctgatcggcgccctgctgttcgacagcggcgaaacagccgaggccaccagactgaagagaacc
gccagaagaagatacaccaggcggaagaacaggatctgctatctgcaagagatcttcagcaacgagatggccaaggtgga
cgacagcttcttccacagactggaagagtccttcctggtggaagaggacaagaagcacgagagacaccccatcttcggca
acatcgtggacgaggtggcctaccacgagaagtaccccaccatctaccacctgagaaagaaactggtggacagcaccgac
aaggccgacctgagactgatctacctggccctggcccacatgatcaagttcagaggccacttcctgatcgagggcgacct
gaaccccgacaacagcgacgtggacaagctgttcatccagctggtgcagacctacaaccagctgttcgaggaaaacccca
tcaacgccagcggcgtggacgccaaggctatcctgtctgccagactgagcaagagcagaaggctggaaaatctgatcgcc
cagctgcccggcgagaagaagaacggcctgttcggcaacctgattgccctgagcctgggcctgacccccaacttcaagag
caacttcgacctggccgaggatgccaaactgcagctgagcaaggacacctacgacgacgacctggacaacctgctggccc
agatcggcgaccagtacgccgacctgttcctggccgccaagaacctgtctgacgccatcctgctgagcgacatcctgaga
gtgaacaccgagatcaccaaggcccccctgagcgcctctatgatcaagagatacgacgagcaccaccaggacctgaccct
gctgaaagctctcgtgcggcagcagctgcctgagaagtacaaagaaatcttcttcgaccagagcaagaacggctacgccg
gctacatcgatggcggcgctagccaggaagagttctacaagttcatcaagcccatcctggaaaagatggacggcaccgag
gaactgctcgtgaagctgaacagagaggacctgctgagaaagcagagaaccttcgacaacggcagcatcccccaccagat
```

ccacctgggagagctgcacgctatcctgagaaggcaggaagatttttacccattcctgaaggacaaccgggaaaagatcg
agaagatcctgaccttcaggatcccctactacgtgggccccctggccagaggcaacagcagattcgcctggatgaccaga
aagagcgaggaaaccatcacccccctggaacttcgaggaagtggtggacaagggcgccagcgcccagagcttcatcgagag
aatgacaaacttcgataagaacctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcacagcctgctgtacgagtacttcaccgtgt
acaacgagctgaccaaagtgaaatacgtgaccgagggaatgagaaagcccgccttcctgagcggcgagcagaaaaaggcc
atcgtggacctgctgttcaagaccaacagaaaagtgaccgtgaagcagctgaaagaggactacttcaagaaaatcgagtg
cttcgactccgtggaaatctccggcgtggaagatagattcaacgcctccctgggcacataccacgatctgctgaaaatta
tcaaggacaaggacttcctggataacgaagagaacgaggacattctggaagatatcgtgctgaccctgacactgtttgag
gaccgcgagatgatcgaggaaaggctgaaaacctacgctcacctgttcgacgacaaagtgatgaagcagctgaagagaag
gcggtacaccggctggggcaggctgagcagaaagctgatcaacggcatcagagacaagcagagcggcaagacaatcctgg
atttcctgaagtccgacggcttcgccaaccggaacttcatgcagctgatccacgacgacagcctgacattcaaagaggac
atccagaaagcccaggtgtccggccagggcgactctctgcacgagcatatcgctaacctggccggcagccccgctatcaa
gaagggcatcctgcagacagtgaaggtggtggacgagctcgtgaaagtgatgggcagacacaagcccgagaacatcgtga
tcgagatggctagagagaaccagaccacccagaagggacagaagaactcccgcgagaggatgaagagaatcgaagagggc
atcaaagagctgggcagccagatcctgaaagaacaccccgtggaaaacacccagctgcagaacgagaagctgtacctgta
ctacctgcagaatggccgggatatgtacgtggaccaggaactggacatcaacagactgtccgactacgatgtggaccata
tcgtgcctcagagctttctgaaggacgactccatcgataacaaagtgctgactcggagcgacaagaacagaggcaagagc
gacaacgtgccctccgaagaggtcgtgaagaagatgaagaactactggcgacagctgctgaacgccaagctgattaccca
gaggaagttcgataacctgaccaaggccgagagaggcggcctgagcgagctggataaggccggcttcatcaagaggcagc
tggtggaaaccagacagatcacaaagcacgtggcacagatcctggactcccggatgaacactaagtacgacgaaaacgat
aagctgatccgggaagtgaaagtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccgatttccggaaggatttccagttttacaa
agtgcgcgagatcaacaactaccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtcgtgggaaccgccctgatcaaaaagt
accctaagctggaaagcgagttcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtgcggaagatgatcgccaagagcgagcag
gaaatcggcaaggctaccgccaagtacttcttctacagcaacatcatgaacttttcaagaccgaaatcaccctggccaa
cggcgagatcagaaagcgccctctgatcgagacaaacggcgaaaccggggagatcgtgtgggataagggcagagacttcg
ccacagtgcgaaaggtgctgagcatgccccaagtgaatatcgtgaaaaagaccgaggtgcagacaggcggcttcagcaaa
gagtctatcctgcccaagaggaacagcgacaagctgatcgccagaaagaaggactgggaccccaagaagtacggcggctt
cgacagccctaccgtggcctactctgtgctggtggtggctaaggtggaaaagggcaagtccaagaaactgaagagtgtga
aagagctgctggggatcaccatcatggaaagaagcagctttgagaagaaccctatcgactttctggaagccaagggctac
aaagaagtgaaaaaggacctgatcatcaagctgcctaagtactccctgttcgagctggaaaacggcagaaagagaatgct
ggcctctgccggcgaactgcagaagggaaacgagctggccctgcctagcaaatatgtgaacttcctgtacctggcctccc
actatgagaagctgaagggcagccctgaggacaacgaacagaaacagctgtttgtggaacagcataagcactacctggac
gagatcatcgagcagatcagcgagttctccaagagagtgatcctggccgacgccaatctggacaaggtgctgtctgccta
caacaagcacagggacaagcctatcagagagcaggccgagaatatcatccacctgttcaccctgacaaacctgggcgctc
ctgccgccttcaagtactttgacaccaccatcgaccggaagaggtacaccagcaccaaagaggtgctggacgccaccctg
atccaccagagcatcaccggcctgtacgagacaagaatcgacctgtctcagctgggaggcgacaagagacctgccgccac
taagaaggccggacaggccaaaaagaagaagtga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4218</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4218</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q21">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4218</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q22">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggccccaaagaagaagcggaaggtcggtatccacggagtcccagcagccgacaagaagta
cagcatcggcctggacatcggcaccaactctgtgggctgggccgtgatcaccgacgagtacaaggtgcccagcaagaaat
tcaaggtgctgggcaacaccgaccggcacagcatcaagaagaacctgatcggagccctgctgttcgacagcggcgaaaca
gccgaggccacccggctgaagagaaccgccagaagaagatacaccagacggaagaaccggatctgctatctgcaagagat
cttcagcaacgagatggccaaggtggacgacagcttcttccacagactggaagagtccttcctggtggaagaggacaaga
agcacgagagacaccccatcttcggcaacatcgtggacgaggtggcctaccacgagaagtaccccaccatctaccacctg
agaaagaaactggtggacagcaccgacaaggccgacctgagactgatctacctggccctggcccacatgatcaagttcag

aggccacttcctgatcgagggcgacctgaaccccgacaacagcgacgtggacaagctgttcatccagctggtgcagacct
acaaccagctgttcgaggaaaaccccatcaacgccagcggcgtggacgccaaggctatcctgtctgccagactgagcaag
agcagaaggctggaaaatctgatcgcccagctgcccggcgagaagaagaacggcctgttcggcaacctgattgccctgag
cctgggcctgaccccaacttcaagagcaacttcgacctggccgaggatgccaaactgcagctgagcaaggacacctacg
acgacgacctggacaacctgctggcccagatcggcgaccagtacgccgacctgttcctggccgccaagaacctgtctgac
gccatcctgctgagcgacatcctgagagtgaacaccgagatcaccaaggcccccctgagcgcctctatgatcaagagata
cgacgagcaccaccaggacctgaccctgctgaaagctctcgtgcggcagcagctgcctgagaagtacaaagaaatcttct
tcgaccagagcaagaacggctacgccggctacatcgatggcggcgctagccaggaagagttctacaagttcatcaagccc
atcctggaaaagatggacggcaccgaggaactgctcgtgaagctgaacagagaggacctgctgagaaagcagagaacctt
cgacaacggcagcatcccccaccagatccacctgggagagctgcacgctatcctgagaaggcaggaagatttttacccat
tcctgaaggacaaccgggaaaagatcgagaagatcctgaccttcaggatcccctactacgtgggcccccctggccagaggc
aacagcagattcgcctggatgaccagaaagagcgaggaaaccatcacccccctggaacttcgaggaagtggtggacaaggg
cgccagcgcccagagcttcatcgagagaatgacaaacttcgataagaacctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcaca
gcctgctgtacgagtacttcaccgtgtacaacgagctgaccaaagtgaaatacgtgaccgagggaatgagaaagcccgcc
ttcctgagcggcgagcagaaaaaggccatcgtggacctgctgttcaagaccaacagaaaagtgaccgtgaagcagctgaa
agaggactacttcaagaaaatcgagtgcttcgactccgtggaaatctccggcgtggaagatagattcaacgcctccctgg
gcacataccacgatctgctgaaaattatcaaggacaaggacttcctggataacgaagagaacgaggacattctggaagat
atcgtgctgaccctgacactgtttgaggaccgcgagatgatcgaggaaaggctgaaaacctacgctcacctgttcgacga
caaagtgatgaagcagctgaagagaaggcggtacaccggctggggcaggctgagcagaaagctgatcaacggcatcagag
acaagcagagcggcaagacaatcctggatttcctgaagtccgacggcttcgccaaccggaacttcatgcagctgatccac
gacgacagcctgacattcaaagaggacatccagaaagcccaggtgtccggccagggcgactctctgcacgagcatatcgc
taacctggccggcagccccgctatcaagaagggcatcctgcagacagtgaaggtggtggacgagctcgtgaaagtgatgg
gcagacacaagcccgagaacatcgtgatcgagatggctagagagaaccagaccacccagaagggacagaagaactcccgc
gagaggatgaagagaatcgaagagggcatcaaagagctgggcagccagatcctgaaagaacaccccgtggaaaacaccca
gctgcagaacgagaagctgtacctgtactacctgcagaatggccgggatatgtacgtggaccaggaactggacatcaaca
gactgtccgactacgatgtggaccatatcgtgcctcagagctttctgaaggacgactccatcgataacaaagtgctgact
cggagcgacaagaacagaggcaagagcgacaacgtgccctccgaagaggtcgtgaagaagatgaagaactactggcgaca
gctgctgaacgccaagctgattacccagaggaagttcgataacctgaccaaggccgagagaggcggcctgagcgagctgg
ataaggccggcttcatcaagaggcagctggtggaaaccagacagatcacaaagcacgtggcacagatcctggactcccgg
atgaacactaagtacgacgaaaacgataagctgatccgggaagtgaaagtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccga
tttccggaaggatttccagttttacaaagtgcgcgagatcaacaactaccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccg
tcgtgggaaccgccctgatcaaaaagtaccctaagctggaaagcgagttcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtg
cggaagatgatcgccaagagcgagcaggaaatcggcaaggctaccgccaagtacttcttctacagcaacatcatgaactt
tttcaagaccgaaatcaccctggccaacggcgagatcagaaagcgccctctgatcgagacaaacggcgaaaccggggaga
tcgtgtgggataagggcagagacttcgccacagtgcgaaaggtgctgagcatgccccaagtgaatatcgtgaaaaagacc
gaggtgcagacaggcggcttcagcaaagagtctatcctgcccaagaggaacagcgacaagctgatcgccagaaagaagga
ctgggaccccaagaagtacggcggcttcgacagccctaccgtggcctactctgtgctggtggtggctaaggtggaaaagg
gcaagtccaagaaactgaagagtgtgaaagagctgctggggatcaccatcatggaaagaagcagctttgagaagaaccct
atcgactttctggaagccaagggctacaaagaagtgaaaaaggacctgatcatcaagctgcctaagtactccctgttcga
gctggaaaacggcagaaagagaatgctggcctctgccggcgaactgcagaagggaaacgagctggccctgcctagcaaat

atgtgaacttcctgtacctggcctcccactatgagaagctgaagggcagccctgaggacaacgaacagaaacagctgttt
gtggaacagcataagcactacctggacgagatcatcgagcagatcagcgagttctccaagagagtgatcctggccgacgc
caatctggacaaggtgctgtctgcctacaacaagcacagggacaagcctatcagagagcaggccgagaatatcatccacc
tgttcaccctgacaaacctgggcgctcctgccgccttcaagtactttgacaccaccatcgaccggaagaggtacaccagc
accaaagaggtgctggacgccaccctgatccaccagagcatcaccggcctgtacgagacaagaatcgacctgtctcagct
gggaggcgacaagagacctgccgccactaagaaggccggacaggccaaaaagaagaagtgagcggccgcttaatta</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1379</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1379</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1379</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEAT
RLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKL
VDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRL
ENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL
SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEK
MDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRF
AWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSG
EQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT
LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSL
TFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMK
RIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDK
NRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTK
YDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMI
AKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQT
GGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFL
EAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQH
KHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEV
LDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4514</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4514</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4514</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggtcccgcagtcggcgtccagcggctctgcttgttcgtgtgtgtgtcgttgcaggccttat
tcggatccatggataagaagtactcaatcgggctggatatcggaactaattccgtgggttgggcagtgatcacggatgaa
tacaaagtgccgtccaagaagttcaaggtcctggggaacaccgatagacacagcatcaagaaaaatctcatcggagccct
gctgtttgactccggcgaaaccgcagaagcgacccggctcaaacgtaccgcgaggcgacgctacacccggcggaagaatc
gcatctgctatctgcaagagatcttttcgaacgaaatggcaaaggtcgacgacagcttcttccaccgcctggaagaatct
ttcctggtggaggaggacaagaagcatgaacggcatcctatctttggaaacatcgtcgacgaagtggcgtaccacgaaaa
gtacccgaccatctaccatctgcggaagaagttggttgactcaactgacaaggccgacctcagattgatctacttggccc
tcgcccatatgatcaaattccgcggacacttcctgatcgaaggcgatctgaaccctgataactccgacgtggataagctt
ttcattcaactggtgcagacctacaaccaactgttcgaagaaaacccaatcaatgctagcggcgtcgatgccaaggccat
cctgtccgcccggctgtcgaagtcgcggcgcctcgaaaacctgatcgcacagctgccgggagagaaaaagaacggacttt
tcggcaacttgatcgctctctcactgggactcactcccaatttcaagtccaattttgacctggccgaggacgcgaagctg
caactctcaaaggacacctacgacgacgacttggacaatttgctggcacaaattggcgatcagtacgcggatctgttcct
tgccgctaagaacctttcggacgcaatcttgctgtccgatatcctgcgcgtgaacaccgaaataaccaaagcgccgctta
gcgcctcgatgattaagcggtacgacgagcatcaccaggatctcacgctgctcaaagcgctcgtgagacagcaactgcct
gaaaagtacaaggagatcttcttcgaccagtccaagaatgggtacgcagggtacatcgatggaggcgctagccaggaaga
gttctataagttcatcaagccaatcctggaaaagatggacggaaccgaagaactgctggtcaagctgaacagggaggatc
tgctccggaaacagagaacctttgacaacggatccattccccaccagatccatctgggtgagctgcacgccatcttgcgg
cgccaggaggacttttacccattcctcaaggacaaccgggaaaagatcgagaaaattctgacgttccgcatcccgtatta
cgtgggcccactggcgcgcggcaattcgcgcttcgcgtggatgactagaaaatcagaggaaaccatcactccttggaatt
tcgaggaagttgtggataagggagcttcggcacaaagcttcatcgaacgaatgaccaacttcgacaagaatctcccaaac
gagaaggtgcttcctaagcacagcctcctttacgaatacttcactgtctacaacgaactgactaaagtgaaatacgttac
tgaaggaatgaggaagccggcctttctgtccggagaacagaagaaagcaattgtcgatctgctgttcaagaccaaccgca
aggtgaccgtcaagcagcttaaagaggactacttcaagaagatcgagtgtttcgactcagtggaaatcagcggggtggag
```

gacagattcaacgcttcgctgggaacctatcatgatctcctgaagatcatcaaggacaaggacttccttgacaacgagga
gaacgaggacatcctggaagatatcgtcctgaccttgacccttttcgaggatcgcgagatgatcgaggagaggcttaaga
cctacgctcatctcttcgacgataaggtcatgaaacaactcaagcgccgccggtacactggttggggccgcctctcccgc
aagctgatcaacggtattcgcgataaacagagcggtaaaactatcctggatttcctcaaatcggatggcttcgctaatcg
taacttcatgcaattgatccacgacgacagcctgacctttaaggaggacatccaaaaagcacaagtgtccggacagggag
actcactccatgaacacatcgcgaatctggccggttcgccggcgattaagaagggaattctgcaaactgtgaaggtggtc
gacgagctggtgaaggtcatgggacggcacaaaccggagaatatcgtgattgaaatggcccgagaaaaccagactaccca
gaagggccagaaaaactcccgcgaaaggatgaagcggatcgaagaaggaatcaaggagctgggcagccagatcctgaaag
agcacccggtggaaaacacgcagctgcagaacgagaagctctacctgtactatttgcaaaatggacgggacatgtacgtg
gaccaagagctggacatcaatcggttgtctgattacgacgtggaccacatcgttccacagtcctttctgaaggatgactc
gatcgataacaaggtgttgactcgcagcgacaagaacagagggaagtcagataatgtgccatcggaggaggtcgtgaaga
agatgaagaattactggcggcagctcctgaatgcgaagctgattacccagagaaagtttgacaatctcactaaagccgag
cgcggcggactctcagagctggataaggctggattcatcaaacggcagctggtcgagactcggcagattaccaagcacgt
ggcgcagatcttggactcccgcatgaacactaaatacgacgagaacgataagctcatccgggaagtgaaggtgattaccc
tgaaaagcaaacttgtgtcggactttcggaaggactttcagttttacaaagtgagagaaatcaacaactaccatcacgcg
catgacgcatacctcaacgctgtggtcggtaccgccctgatcaaaaagtaccctaaacttgaatcggagtttgtgtacgg
agactacaaggtctacgacgtgaggaagatgatagccaagtccgaacaggaaatcgggaaagcaactgcgaaatacttct
tttactcaaacatcatgaacttttcaagactgaaattacgctggccaatggagaaatcaggaagaggccactgatcgaa
actaacggagaaacgggcgaaatcgtgtgggacaagggcagggacttcgcaactgttcgcaaagtgctctctatgccgca
agtcaatattgtgaagaaaaccgaagtgcaaaccggcggattttcaaaggaatcgatcctcccaaagagaaatagcgaca
agctcattgcacgcaagaaagactgggacccgaagaagtacggaggattcgattcgccgactgtcgcatactccgtcctc
gtggtggccaaggtggagaagggaaagagcaaaaagctcaaatccgtcaaagagctgctggggattaccatcatggaacg
atcctcgttcgagaagaacccgattgatttcctcgaggcgaagggttacaaggaggtgaagaaggatctgatcatcaaac
tccccaagtactcactgttcgaactggaaaatggtcggaagcgcatgctggcttcggccggagaactccaaaaaggaaat
gagctggccttgcctagcaagtacgtcaacttcctctatcttgcttcgcactacgaaaaactcaaagggtcaccggaaga
taacgaacagaagcagcttttcgtggagcagcacaagcattatctggatgaaatcatcgaacaaatctccgagttttcaa
agcgcgtgatcctcgccgacgccaacctcgacaaagtcctgtcggcctacaataagcatagagataagccgatcagagaa
caggccgagaacattatccacttgttcaccctgactaacctgggagccccagccgccttcaagtacttcgatactactat
cgatcgcaaaagatacacgtccaccaaggaagttctggacgcgaccctgatccaccaaagcatcactggactctacgaaa
ctaggatcgatctgtcgcagctgggtggcgatggcggtggatctccgaaaaagaagagaaaggtgtaatgagctagccat
cacatttaaaagcatctcagcctaccatgagaataagagaaagaaaatgaagatcaatagcttattcatctcttttcctt
tttcgttggtgtaaagccaacaccctgtctaaaaaacataaatttctttaatcattttgcctcttttctctgtgcttcaa
ttaataaaaaatggaaagaacctcgagaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaatctag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PKKKRKV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>PKKKRRV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KRPAATKKAGQAKKKK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gttttagagctatgct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gttttagagctatgctgttttg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>67</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..67</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..67</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agcatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggt
gcttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>72</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..72</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q39">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..72</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q40">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaacagcatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtggcaccgagt
cggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>82</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q41">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q42">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttggaaccattcaaaacagcatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaa
aagtggcaccgagtcggtgc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>77</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..77</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q43">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..77</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtgg
caccgagtcggtgct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>82</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttggaaccattcaaaacagcatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaa
aagtggcaccgagtcggtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>76</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..76</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..76</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtgg
caccgagtcggtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>86</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..86</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q49">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..86</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q50">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtttaagagctatgctggaaacagcatagcaagtttaaataaggctagtccgttatcaactt
gaaaaagtggcaccgagtcggtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>83</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..83</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..83</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtgg
caccgagtcggtgctttttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>80</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..80</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..80</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtgg
caccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>92</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..92</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..92</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtttaagagctatgctggaaacagcatagcaagtttaaataaggctagtccgttatcaactt
gaaaaagtggcaccgagtcggtgctttttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>68</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..68</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q57">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..68</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q58">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttggcaccgagt
cggtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q59">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q531">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is a, c, g, or u</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為a、c、g或u</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q532">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>nnnnnnnnnnnnnnnnnnnngttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q533">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q534">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagcaacctcactcttgtct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q535">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q536">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atgcatttgtttcaaaatat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q537">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q538">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgcatttgtttcaaaatatt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q539">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q540">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atttatgagatcaacagcac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q541">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q542">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gatcaacagcacaggttttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q543">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q544">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttaaataaagcatagtgcaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="36">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q545">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q546">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taaagcatagtgcaatggat</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="37">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q547">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q548">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tagtgcaatggataggtctt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q549">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q550">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tactaaaactttattttact</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q551">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q552">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>aaagttgaacaatagaaaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q553">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q554">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aatgcataatctaagtcaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q555">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q556">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taataaaattcaaacatcct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q557">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q558">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gcatctttaaagaattattt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q559">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q560">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttggcatttatttctaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q561">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q562">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtatttgtgaagtcttaca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q563">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q564">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcctaggtaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q565">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q566">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taattttcttttgcgcacta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q567">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q568">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgactgaaacttcacagaat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q569">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q570">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gactgaaacttcacagaata</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q571">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q572">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttcattttagtctgtcttct</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="50">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q573">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q574">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>attatctaagtttgaatata</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q575">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q576">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aatttttaaaatagtattct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q577">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q578">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgaattattcttctgtttaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q579">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q580">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atcatcctgagtttttctgt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q581">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q582">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttactaaaactttattttac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q583">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q584">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>acctttttttttttttacct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q585">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q586">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agtgcaatggataggtcttt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q587">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q588">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgattcctacagaaaaactc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q589">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q590">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgggcaagggaagaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q591">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q592">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cctcactcttgtctgggcaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q593">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q594">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acctcactcttgtctgggca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q595">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q596">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgagcaacctcactcttgtc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q597">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q598">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagcaacctcactcttgtctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="63">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q599">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q600">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcatttgtttcaaaatatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="64">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q601">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q602">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgcatttgtttcaaaatattgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q603">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q604">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atttatgagatcaacagcacgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q605">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q606">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatcaacagcacaggttttggttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q607">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q608">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttaaataaagcatagtgcaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q609">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q610">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaagcatagtgcaatggatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q611">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q612">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tagtgcaatggataggtcttgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q613">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q614">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tactaaaactttatttactgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q615">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q616">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaagttgaacaatagaaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q617">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q618">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatgcataatctaagtcaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q619">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q620">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>taataaaattcaaacatcctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q621">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q622">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcatctttaaagaattatttgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q623">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q624">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttggcatttatttctaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q625">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q626">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtatttgtgaagtcttacagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q627">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q628">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcctaggtaaaaaaaaaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q629">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q630">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taattttcttttgcgcactagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="79">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q631">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q632">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgactgaaacttcacagaatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q633">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q634">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gactgaaacttcacagaatagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q635">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q636">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcattttagtctgtcttctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q637">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q638">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>attatctaagtttgaatatagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="83">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q639">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q640">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatttttaaaatagtattctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q641">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q642">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgaattattcttctgtttaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q643">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q644">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcatcctgagtttttctgtgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="86">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q645">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q646">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttactaaaactttattttacgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="87">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q647">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q648">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acctttttttttttttacctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q649">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q650">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agtgcaatggataggtctttgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q651">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q652">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgattcctacagaaaaactcgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q653">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q654">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgggcaagggaagaaaaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q655">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q656">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cctcactcttgtctgggcaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q657">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q658">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acctcactcttgtctgggcagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q659">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q660">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgagcaacctcactcttgtcgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q661">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q662">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagcaacctcactcttgtctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="95">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q663">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q664">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgcatttgtttcaaaatatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q665">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q666">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgcatttgtttcaaaatattgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="97">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q667">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q668">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atttatgagatcaacagcacgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="98">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q669">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q670">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatcaacagcacaggttttggttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q671">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q672">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttaaataaagcatagtgcaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q673">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q674">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaagcatagtgcaatggatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q675">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q676">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tagtgcaatggataggtcttgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="102">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q677">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q678">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tactaaaactttattttactgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q679">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q680">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaagttgaacaatagaaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q681">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q682">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatgcataatctaagtcaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q683">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q684">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taataaaattcaaacatcctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="106">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q685">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q686">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcatctttaaagaattatttgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q687">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q688">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttggcatttatttctaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q689">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q690">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtatttgtgaagtcttacagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="109">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q691">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q692">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcctaggtaaaaaaaaaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q693">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q694">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taattttcttttgcgcactagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q695">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q696">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgactgaaacttcacagaatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q697">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q698">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gactgaaacttcacagaatagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q699">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q700">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcattttagtctgtcttctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q701">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q702">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>attatctaagtttgaatatagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q703">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q704">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatttttaaaatagtattctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="116">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q705">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q706">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgaattattcttctgtttaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="117">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q707">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q708">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcatcctgagtttttctgtgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q709">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q710">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttactaaaactttattttacgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q711">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q712">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acctttttttttttttacctgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q713">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q714">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agtgcaatggataggtctttgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q715">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q716">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgattcctacagaaaaactcgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q717">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q718">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgggcaagggaagaaaaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q719">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q720">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cctcactcttgtctgggcaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="124">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q721">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q722">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acctcactcttgtctgggcagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="125">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q723">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q724">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgagcaacctcactcttgtcgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q725">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q726">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gagcaacctcactcttgtct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q727">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q728">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atgcatttgtttcaaaatat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q729">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q730">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgcatttgtttcaaaatatt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q731">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q732">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>atttatgagatcaacagcac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q733">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q734">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gatcaacagcacaggttttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q735">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q736">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaataaagcatagtgcaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q737">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q738">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taaagcatagtgcaatggat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q739">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q740">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tagtgcaatggataggtctt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q741">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q742">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tactaaaactttattttact</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="135">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q743">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q744">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aaagttgaacaatagaaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q745">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q746">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>aatgcataatctaagtcaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="137">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q747">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q748">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taataaaattcaaacatcct</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="138">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q749">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q750">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gcatctttaaagaattattt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q751">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q752">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tttggcatttatttctaaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q753">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q754">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtatttgtgaagtcttaca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q755">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q756">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcctaggtaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q757">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q758">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>taattttcttttgcgcacta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q759">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q760">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgactgaaacttcacagaat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q761">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q762">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gactgaaacttcacagaata</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q763">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q764">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcattttagtctgtcttct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q765">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q766">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>attatctaagtttgaatata</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q767">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q768">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>aatttttaaaatagtattct</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="148">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q769">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q770">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgaattattcttctgtttaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q771">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q772">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>atcatcctgagtttttctgt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="150">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q773">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q774">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttactaaaactttattttac</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="151">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q775">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q776">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>acctttttttttttttacct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q777">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q778">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>agtgcaatggataggtcttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q779">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q780">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgattcctacagaaaaactc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q781">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q782">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgggcaagggaagaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q783">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q784">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>cctcactcttgtctgggcaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q785">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q786">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acctcactcttgtctgggca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q787">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q788">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgagcaacctcactcttgtc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
```

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q789">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q790">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagaggtataattcaggtaa
attggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaagaagcacgagaagttt
ttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtccaatccatgtttaaat
ggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaagaactgtgaattaga
tgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaaggtggtttgctcctgta
ctgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtggaagagtttctgtttca
caaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactgaagctgaaaccatttt
ggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatgccaaaccaggtcaat
tcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaaaaatggattgtaact
gctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgaggagacagaacatacaga

gcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtacaaccatgacattgccc
ttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaaggaatacacgaacatc
ttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagctttagttcttcagta
ccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataacaacatgttctgtgctg
gcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtggaagggaccagtttc
ttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaaggtatcccggtatgt
caactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q791">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>60</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q792">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic Splice Donor Site
Mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>201</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q793">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic Splice Donor Site
Mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>618</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q794">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic Splice Donor Site
Mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q795">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagaggtataattcagggaa
attggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaagaagcaagagaagttt
ttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtccaatccatgtttaaat
gggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaagaactgtgaattaga
tgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaaggtggtttgctcctgta
ctgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtggaagagtttctgtttca
caaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactgaagctgaaaccatttt
ggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatgccaaaccaggacaat
tcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaaaaatggattgtaact
gctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgaggagacagaacatacaga
gcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtacaaccatgacattgccc
ttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaaggaatacaccaacatc
ttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagctttagttcttcagta
ccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataacaacatgttctgtgctg
gcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtggaagggaccagtttc
ttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaaggtatccaggtatgt
caactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q796">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q797">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagaggtataattcaggtaa
attggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaagaagcaagagaagttt
ttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtccaatccatgtttaaat
gggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaagaactgtgaattaga
tgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaaggtggtttgctcctgta
ctgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtggaagagtttctgtttca
caaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactgaagctgaaaccatttt
ggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatgccaaaccaggtcaat
tcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaaaaatggattgtaact
gctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgaggagacagaacatacaga
gcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtacaaccatgacattgccc
ttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaaggaatacaccaacatc
ttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagctttagttcttcagta
ccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataacaacatgttctgtgctg
gcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtggaagggaccagtttc
ttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaaggtatccaggtatgt
caactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q798">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q799">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagaggtataattcagggaa
attggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaagaagcacgagaagttt
ttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtccaatccatgtttaaat
ggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaagaactgtgaattaga
tgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaaggtggtttgctcctgta
ctgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtggaagagtttctgtttca
caaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactgaagctgaaaccatttt
ggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatgccaaaccaggacaat
tcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaaaaatggattgtaact
gctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgaggagacagaacatacaga
gcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtacaaccatgacattgccc
```

ttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaaggaatacacgaacatc
ttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagctttagttcttcagta
ccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataacaacatgttctgtgctg
gcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtggaagggaccagtttc
ttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaaggtatcccggtatgt
caactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="162">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q800">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q801">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttctggaccacgaaaacgcgaataagatacttaaccggcctaaaaggtataactcaggaaa
gcttgaagaattcgtgcaagggaacttggagcgagagtgtatggaggaaaaatgcagttttgaagaagcgcgcgaggtgt
ttgagaatacagaacggaccactgagttctggaagcaatatgtcgatggggaccaatgcgaatctaatccatgtctgaat
ggggggagttgtaaagacgatataaattcctacgagtgttggtgccctttggttttgaaggaaaaaactgcgagttgga
cgtcacctgcaacattaaaaatggacgatgcgagcaattctgtaaaaattccgccgacaacaaagttgtgtgtagttgca
ctgagggctaccggctcgctgagaatcaaaagagctgtgaaccggcggtgcccttcccgtgcggtcgggtaagtgtgtcc
cagacatcaaagttgacaagggccgagacagtttttcccgatgtggactacgttaactctactgaagccgaaacgattct
tgataatataacacaatccacacagtcatttaatgactttactagggttgtcgggggcgaggacgctaaacctggccaat
ttccatggcaggtggtgctcaacggaaaagtcgacgcgttttgtgggggctccatagtcaatgaaaagtggattgtaacg
gccgcacactgtgtcgagacgggggttaagattacggtcgtggctggcgaacacaacattgaagaaactgagcatactga
acagaaaaggaatgttatcaggatcataccccatcacaattataatgccgctataaacaagtacaaccatgatatagccc
tcctggagctggacgagccactcgtacttaactcctatgttaccccgatttgtatagccgataaagaatatacaaatatc
ttcttgaaatttgggagcggatatgtgagtgggtgggggcgggtcttccacaaaggtcgatcagccctcgttctgcaata
tttgcgcgtcccgttggtcgatagagcgacctgtcttcggtccacgaaatttacgatttacaataacatgttttgtgctg
ggtttcacgagggcggtcgcgactcatgccaaggtgattcaggtggaccacacgtcactgaagtcgaaggaacaagtttc
ttgaccgggataataagttgggggggaggaatgtgcgatgaaggggaaatatggcatctatacgaaggtctctcgctacgt
gaattggataaaagaaaagactaagctcacctaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="163">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q802">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q803">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaatagaccaaagaggtataactctggcaa
gcttgaagagtttgtacaggggaatctggagagagagtgtatggaagagaagtgcagctttgaggaagccagagaagtgt
ttgaaaatacagagagaacaactgaattttggaagcagtatgtggatggtgatcaatgtgagagcaatccctgcttgaat
ggggggagctgtaaagatgatatcaacagctatgaatgttggtgtccctttggatttgaggggaaaaactgtgagcttga
tgtgacctgtaatatcaagaatggcaggtgtgagcaattttgcaagaattctgctgataacaaagtggtctgtagctgca
ctgagggatataggctggctgaaaaccagaagagctgtgaacctgcagtgccttttccctgtgggagagtgtctgtgagc
caaaccagcaagctgactagggctgaaacagtctttcctgatgtagattatgtgaatagcactgaggctgagacaatcct
tgacaatatcactcagagcacacagagcttcaatgacttcaccagggtggtaggaggggaggatgccaagcctgggcagt
tcccctggcaggtagtgctcaatggaaaagtggatgcctttgtggaggttcaattgtaaatgagaagtggattgtgact
gcagcccactgtgtggaaactggagtcaagattactgtggtggctggagagcacaatattgaggaaactgagcacactga
gcagaagaggaatgtgatcaggattatcccccaccacaactacaatgctgctatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tcctggaactggatgaacccctggtcttgaacagctatgtgacacccatctgtattgctgataaagagtacaccaacatc
ttcttgaaatttgggtctggatatgtgtctggctggggcagggtgttccataaaggcaggtctgccctggtattgcagta
tttgagggtgcctctggtggatagagcaacctgcttgaggagcaccaagtttacaatctacaacaatatgttctgtgcag
ggttccatgaaggtggtagagacagctgccagggagattctgggggtccccatgtgactgaggtggagggaaccagcttc
ctgactgggattatcagctggggtgaggagtgtgctatgaagggaaagtatgggatctacacaaaagtatccagatatgt
gaactggattaaggagaaaaccaagctgacttga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q804">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q805">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctgaacaggcccaagaggtacaactctggcaa
gctggaggagtttgtgcagggcaacctggagagagagtgcatggaggagaagtgcagctttgaggaggccagggaggtgt
ttgagaacacagagagaaccacagagttctggaagcagtatgtggatggagaccagtgtgagagcaacccctgcctgaat
ggaggcagctgcaaggatgacatcaacagctatgagtgctggtgccccctttggctttgagggcaagaactgtgagctgga
tgtgacctgcaacatcaagaatggcagatgtgagcagttctgcaagaactctgctgacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggctgagaaccagaagagctgtgagcctgctgtgcccttcccctgtggcagagtgtctgtgagc
cagaccagcaagctgaccagggctgagacagtgttccctgatgtggactatgtgaacagcacagaggctgagaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagagcttcaatgacttcaccagggtggtgggggagaggatgccaagcctggccagt
tcccctggcaggtggtgctgaatggcaaggtggatgccttctgtggaggcagcattgtgaatgagaagtggattgtgaca
gctgcccactgtgtggagacaggggtgaagatcacagtggtggctggggagcacaacattgaggagacagagcacacaga
gcagaagaggaatgtgatcaggatcatcccccaccacaactacaatgctgccatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tgctggagctggatgagcccctggtgctgaacagctatgtgaccccccatctgcattgctgacaaggagtacaccaacatc
```

ttcctgaagtttggctctggctatgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtgctgcagta
cctgagagtgcccctggtggacagggccacctgcctgaggagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgctg
gcttccatgagggaggcagagacagctgccagggagactctgggggccccatgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctgggggggaggagtgtgccatgaagggcaagtatggcatctacaccaaggtgagcaggtatgt
gaactggatcaaggagaagaccaagctgacctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="165">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q806">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q807">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctgaacaggcccaagaggtacaactctggcaa
gctggaagagtttgtgcagggcaacctggaaagggaatgcatggaagagaagtgcagctttgaagaggccagggaagtgt
ttgagaacacagagagaaccacagagttctggaagcagtatgtggatggggaccagtgtgaaagcaacccctgcctgaat
ggtggcagctgcaaggatgacatcaacagctatgagtgctggtgccccttggctttgagggcaagaactgtgaactgga
tgtgacctgcaacatcaagaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactctgctgacaacaaggttgtgtgctcctgca
cagagggctacagactggctgagaaccagaaaagctgtgaacctgctgtgccctttccatgtggcagagtgtctgtgtcc
cagaccagcaagctgaccagagctgagacagtgttccctgatgtggactatgtgaactccacagaggctgaaaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagtccttcaatgacttcacaagagttgttggaggggaagatgccaagcctggacagt
tcccttggcaagtggtgctgaatggcaaagtggatgccttctgtggtggctccattgtgaatgagaagtggattgtgaca
gctgcccactgtgtggaaacaggggtcaagatcacagtggtggctggggagcacaacattgaggaaacagagcacacaga
gcaaaagaggaatgtcatcaggatcatccctcaccacaactacaatgctgccatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tgcttgagctggatgagcccctggtcctgaactcctatgtgaccctatctgcattgctgacaaagagtacaccaacatc
tttctgaagtttggctctggctatgtgtctggctggggtagagtgttccacaagggaaggtctgccctggtgctgcagta
cctgagagtgcccctggtggatagagccacctgtctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgctg
ggttccatgaaggtggcagagactcctgccagggagatagtggtggccctcatgtgacagaggtggaaggcaccagcttt
ctgacaggcatcatcagctggggagaagagtgtgccatgaagggcaaatatggcatctacaccaaggtgtccagatatgt
caactggatcaaagaaaagaccaagctcacctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q808">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q809">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctcaacagacccaagagatacaacagtggcaa
gctggaggagtttgtgcagggcaacctggagagggagtgcatggaagagaagtgcagctttgaggaagccagagaagtgt
ttgaaaacacagagagaaccactgagttctggaagcagtatgttgatggagaccagtgtgagagcaacccttgcctgaat
ggaggcagctgcaaagatgacatcaacagctatgagtgctggtgccctttggctttgagggcaagaactgtgagctgga
tgtcacctgcaacatcaagaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactcagcagacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggctgaaaaccagaagagctgtgaacctgctgtccctttcccctgtggcagagtgtctgtgtcc
cagacctccaagctgaccagggctgaaacagtgttccctgatgtggactatgtgaacagcactgaggctgagaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagagcttcaatgacttcaccagagtggtgggaggagaggatgccaagcctggccagt
tcccatggcaggtggtgctgaatggcaaggtggatgccttctgtgggggcagcattgtgaatgaaaaatggattgtgaca
gctgcccactgtgtggaaacaggtgtcaagatcacagtggtggctggtgaacacaacatagaagaaacagagcacacaga
gcagaagagaaatgtgatcaggatcatccctcaccacaactacaatgcagccatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tgctggaacttgatgagcctctggtgctgaacagctatgttacccccatctgcattgcagacaaagagtacaccaacatc
ttcctgaagtttggctctggctatgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtgctgcaata
cctgagagtccccctggtggacagagccacctgcctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgctg
gcttccatgagggaggcagagacagctgccaaggagactctggaggcccacatgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctggggagaggaatgtgccatgaagggcaagtatggcatctacaccaaggtgtccagatatgt
gaactggatcaaagaaaaaaccaaactgacctga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q810">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q811">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctcaacagacccaagagatacaacagtggcaa
gctggaggagtttgtgcagggcaacctggagagggagtgcatggaagagaagtgcagctttgaggaagccagagaagtgt
ttgaaaacacagagagaaccactgagttctggaagcagtacgttgatggagaccagtgtgagagcaacccttgcctgaat
ggaggcagctgcaaagatgacatcaacagctatgagtgctggtgccctttggctttgagggcaagaactgtgagctgga
tgtcacctgcaacatcaagaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactcagcagacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggctgaaaaccagaagagctgtgaacctgctgtccctttcccctgtggcagagtgtctgtgtcc
cagacctccaagctgaccagggctgaaacagtgttccctgatgtggactatgtgaacagcactgaggctgagaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagagcttcaatgacttcaccagagtggtgggaggagaggatgccaagcctggccagt
tcccatggcaggtggtgctgaatggcaaggtggatgccttctgtgggggcagcattgtgaatgaaaaatggattgtgaca
gctgcccactgtgtggaaacaggtgtcaagatcacagtggtggctggtgaacacaacatagaagaaacagagcacacaga
gcagaagagaaatgtgatcaggatcatccctcaccacaactacaatgcagccatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tgctggaacttgatgagcctctggtgctgaacagctatgttacccccatctgcattgcagacaaagagtacaccaacatc
ttcctgaagtttggctctggctacgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtgctgcaata
```

cctgagagtccccctggtggacagagccacctgcctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgctg
gcttccatgagggaggcagagacagctgccaaggagactctggaggcccacacgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctggggagaggaatgtgccatgaagggcaagtatggcatctacaccaaggtgtccagatatgt
gaactggatcaaagaaaaaaccaaactgacctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q812">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q813">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctgaacagacccaagagatacaactctggcaa
gctggaggagtttgtgcaaggcaacctggagagagagtgcatggaagaaaagtgcagctttgaagaagccagggaagtgt
ttgaaaacacagagagaaccactgagttctggaagcagtatgtggatggagaccagtgtgagagcaacccttgcctgaat
ggaggcagctgcaaggatgacatcaacagctatgaatgctggtgccctttttggctttgaaggcaaaaactgtgagctgga
tgtcacctgcaacatcaagaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactctgctgacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggcagaaaaccagaagtcctgtgaacctgctgtccctttcccctgtggcagagtgtctgtgtcc
cagaccagcaagctgaccagggctgagactgtgttccctgatgtggactatgtgaacagcacagaggctgaaaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagtccttcaatgacttcaccagggtggtgggtggagaggatgccaagcctggccagt
tcccatggcaggtggtgctgaatggcaaagtggatgccttctgtggaggcagcattgtgaatgagaaatggattgtgaca
gctgcccactgtgtggagacaggtgtcaaaatcacagtggtggctggagagcacaacatagaagaaacagagcacacaga
gcagaagagaaatgtgatcaggatcatccctcaccacaactacaatgcagccatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tgctggaacttgatgagcctctggtgctgaacagctatgttacccccatctgcattgctgacaaggagtacaccaacatc
ttcctcaagtttggcagtggctatgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtactgcaata
cctgagagtccccctggtggacagggccacctgcctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgctg
gcttccatgagggaggcagagacagctgccagggagactctggaggcccacatgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctgggggggaagagtgtgccatgaagggcaagtatggcatctacaccaaggttagcagatatgt
gaactggatcaaagagaaaaccaagctgacctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q814">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q815">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctgaacagacccaagagatacaactctggcaa
gctggaggagtttgtgcaaggcaacctggagagagagtgcatggaagaaaagtgcagctttgaagaagcccgggaagtgt
ttgaaaacacagagagaaccactgagttctggaagcagtacgtggatggagaccagtgtgagagcaacccttgcctgaat
ggaggcagctgcaaggatgacatcaacagctacgaatgctggtgccctttggctttgaaggcaaaaactgtgagctgga
tgtcacctgcaacatcaagaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactctgctgacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggcagaaaaccagaagtcctgtgaacctgctgtccctttcccctgtggcagagtgtctgtgtcc
cagaccagcaagctgaccagggctgagactgtgttccctgatgtggactacgtgaacagcacagaggctgaaaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagtccttcaatgacttcacccgggtggtgggtggagaggatgccaagcctggccagt
tcccatggcaggtggtgctgaatggcaaagtggatgccttctgtggaggcagcattgtgaatgagaaatggattgtgaca
gccgcccactgtgtggagacaggtgtcaaaatcacagtggtggctggagagcacaacatagaagaaacagagcacacaga
gcagaagagaaatgtgatccggatcatccctcaccacaactacaatgcagccatcaacaagtacaaccacgacattgccc
tgctggaacttgatgagcctctggtgctgaacagctatgttacccccatctgcattgctgacaaggagtacaccaacatc
ttcctcaagtttggcagtggctatgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtactgcaata
cctgagagtccccctggtggacagggccacctgcctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgccg
gcttccatgagggaggcagagacagctgccagggagactctggaggcccacacgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctgggggaagagtgtgccatgaagggcaagtatggcatctacaccaaggttagcagatatgt
gaactggatcaaagagaaaaccaagctgacctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="170">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q816">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q817">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctgaacagacccaagagatacaacagtggcaa
gctggaggaatttgtgcaaggcaacctggagagggagtgcatggaagagaagtgcagctttgaggaagccagggaagtgt
ttgagaacacagaaagaaccactgagttctggaagcagtatgttgatggagaccagtgtgagagcaacccttgcctgaat
ggaggctcctgcaaggatgacatcaacagctatgaatgctggtgccctttggctttgaaggcaagaactgtgagctgga
tgtcacctgcaacatcaaaaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactctgctgacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggcagaaaaccagaagtcctgtgaacctgctgtgcctttcccctgtggcagagtgtcagtgagc
cagaccagcaaactgaccagggctgagacagtgttccctgatgtggactatgtgaacagcacagaagctgaaaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagtccttcaatgacttcaccagggtggtgggtggagaggatgccaagcctggccagt
tcccatggcaggtggtgctcaatggcaaagtggatgccttctgtggaggcagcattgtgaatgaaaagtggattgtgaca
gctgcccactgtgtggagacaggtgtcaagatcacagtggtggctggagagcacaacattgaggaaacagagcacacaga
gcagaaaaggaatgtgatcagaatcatccctcaccacaactacaatgctgccatcaacaagtacaaccatgacattgccc
tgctggaacttgatgagcctctggtgctgaacagctatgttacccccatctgcattgctgacaaggagtacaccaacatc
ttcctgaagtttggctctggctatgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtgctgcaata
cctgagggtccccctggtggacagagccacctgcctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgctg
```

gcttccatgagggaggcagagacagctgccagggagactctggaggcccacatgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctgggggggaagagtgtgccatgaagggcaagtatggcatctacaccaaggtgagcagatatgt
caactggatcaaagagaaaaccaagctgacctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1296</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q818">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1296</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q819">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcctggaccatgagaatgccaacaagatcctgaacagacccaagagatacaacagtggcaa
gctggaggaatttgtgcaaggcaacctggagagggagtgcatggaagagaagtgcagctttgaggaagcccgggaagtgt

tcgagaacacagaaagaaccactgagttctggaagcagtacgttgatggagaccagtgcgagagcaacccttgcctgaat
ggaggctcctgcaaggatgacatcaacagctacgaatgctggtgccctttggctttgaaggcaagaactgtgagctgga
tgtcacctgcaacatcaaaaatggcagatgtgaacagttctgcaagaactctgctgacaacaaggtggtgtgcagctgca
cagagggctacaggctggcagaaaaccagaagtcctgtgaacctgccgtgcctttcccctgtggcagagtgtcagtgagc
cagaccagcaaactgacccgggctgagacagtgttccctgatgtggactacgtgaacagcacagaagctgaaaccatcct
ggacaacatcacccagagcacccagtccttcaatgacttcacccgggtggtgggtggagaggatgccaagcctggccagt
tcccatggcaggtggtgctcaatggcaaagtggatgccttctgtggaggcagcattgtgaatgaaaagtggatcgtgaca
gccgcccactgtgtggagacaggtgtcaagatcacagtggtggctggagagcacaacatcgaggaaacagagcacacaga
gcagaaacggaatgtgatcagaatcatccctcaccacaactacaatgctgccatcaacaagtacaaccacgacattgccc
tgctggaacttgatgagcctctggtgctgaacagctatgttacccccatctgcattgccgacaaggagtacaccaacatc
ttcctgaagtttggctctggctacgtgtctggctggggcagagtgttccacaagggcaggtctgccctggtgctgcaata
cctgcgggtccccctggtggacagagccacctgcctgagaagcaccaagttcaccatctacaacaacatgttctgtgccg
gcttccatgagggaggcagagacagctgccagggagactctggaggcccacacgtgacagaggtggagggcaccagcttc
ctgacaggcatcatcagctgggggggaagagtgtgccatgaagggcaagtacggcatctacaccaaggtgagcagatatgt
caactggatcaaagagaaaaccaagctgacctga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q820">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q821">

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>ITR</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>反向末端重複序列</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>154..253</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q822">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>256..1551</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q823">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>F9 wildtype</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>F9野生型</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1555..1782</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q824">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>bGH pA</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>牛生長激素pA</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1889..2019</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q825">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>SV40 pA</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>猿猴病毒40 pA</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2020..3315</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q826">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>F9 codon optimized</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>優化的F9密碼子</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3318..3417</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q827">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3426..3570</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q828">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>ITR</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>反向末端重複序列</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q829">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa

ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatccaattcacgtagcga
gagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatcccggtcaagaaacttgt
tccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgtgaaacccagcacaaa
acatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacgcgcaaatattgcaga
acgagggctgatcgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaatttcaagaagatatttgt
atattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagctccaggagggctatat
catggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattccttttctgttcagtatgc
tcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtgtgcggccgttacaat
ccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgccatggaaattggccag
gtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttatattatcaagaatcgtt
tcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttgatgtctgggacacact
tacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagccctcagtgcaactac
acacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcaggtgacgtccaactcg
cagtttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaactcccccccattcagaca
tggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtattctcaaacacctcgc
gcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattcttcaagctttcctgag
ttataccttttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier id="q830">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q831">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
```

acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaagtcagcttggttttctccttaatccagttcacatatctg
gatacttttgtgtagatcccatactttcccttcatagcacactcctcaccccagctgataatcccagtcaggaagctggt
tccctccacctcagtcacatggggacccccagaatctccctggcagctgtctctaccaccttcatggaaccctgcacaga
acatattgttgtagattgtaaacttggtgctcctcaagcaggttgctctatccaccagaggcaccctcaaatactgcaat
accagggcagacctgcctttatggaacaccctgccccagccagacacatatccagacccaaatttcaagaagatgttggt
gtactctttatcagcaatacagatgggtgtcacatagctgttcaagaccaggggttcatccagttccaggagggcaatgt
catggttgtacttgttgatagcagcattgtagttgtggtgggggataatcctgatcacattcctcttctgctcagtgtgc
tcagtttcctcaatattgtgctctccagccaccacagtaatcttgactccagtttccacacagtgggctgcagtcacaat
ccacttctcatttacaattgaacctccacaaaaggcatccacttttccattgagcactacctgccaggggaactgcccag
gcttggcatcctcccctcctaccaccctggtgaagtcattgaagctctgtgtgctctgagtgatattgtcaaggattgtc
tcagcctcagtgctattcacataatctacatcaggaaagactgtttcagccctagtcagcttgctggtttggctcacaga
cactctcccacagggaaaaggcactgcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctatatccctcagtgcagctac
agaccactttgttatcagcagaattcttgcaaaattgctcacacctgccattcttgatattacaggtcacatcaagctca
cagtttttcccctcaaatccaaagggacaccaacattcatagctgttgatatcatctttacagctcccccccattcaagca
gggattgctctcacattgatcaccatccacatactgcttccaaaattcagttgttctctctgtattttcaaacacttctc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatacactctctctccagattcccctgtacaaactcttcaagcttgccagag
ttatacctctttggtctattcagaattttgttggcattttcatgatcaagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgcttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q832">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q833">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
```

gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggtcttctccttgatccagttcacatacctg
ctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcctcccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgggggcccccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgctcctcaggcaggtggccctgtccaccaggggcactctcaggtactgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtcacatagctgttcagcaccaggggctcatccagctccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgggggatgatcctgatcacattcctcttctgctctgtgtgc
tctgtctcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttcacccctgtctccacacagtgggcagctgtcacaat
ccacttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgccaggggaactggccag
gcttggcatcctctccccccaccaccctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtc
tcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagcttgctggtctggctcacaga
cactctgccacaggggaagggcacagcaggctcacagctcttctggttctcagccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgctcacatctgccattcttgatgttgcaggtcacatccagctca
cagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagctgcctccattcaggca
ggggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgttctcaaacacctccc
tggcctcctcaaagctgcacttctcctccatgcactctctctccaggttgccctgcacaaactcctccagcttgccagag
ttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q834">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q835">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
```

gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggacccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtgagcttggtcttttctttgatccagttgacatatctg
gacaccttggtgtagatgccatatttgcccttcatggcacactcttctccccagctgatgatgcctgtcagaaagctggt
gccttccacctctgtcacatgagggccaccactatctccctggcaggagtctctgccaccttcatggaacccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcagacaggtggctctatccaccaggggcactctcaggtactgcagc
accagggcagaccttcccttgtggaacactctaccccagccagacacatagccagagccaaacttcagaaagatgttggt
gtactctttgtcagcaatgcagataggggtcacataggagttcaggaccaggggctcatccagctcaagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatgacattcctcttttgctctgtgtgc
tctgtttcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttgacccctgtttccacacagtgggcagctgtcacaat
ccacttctcattcacaatggagccaccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacttgccaagggaactgtccag
gcttggcatcttcccctccaacaactcttgtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcctctgtggagttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagctctggtcagcttgctggtctgggacacaga
cactctgccacatggaaagggcacagcaggttcacagcttttctggttctcagccagtctgtagccctctgtgcaggagc
acacaaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtcacatccagttca
cagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagctgccaccattcaggca
ggggttgctttcacactggtccccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgttctcaaacacttccc
tggcctcttcaaagctgcacttctcttccatgcattccctttccaggttgccctgcacaaactcttccagcttgccagag
ttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="176">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q836">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q837">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
```

ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttttctttgatccagttcacatatctg
gacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggactctcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtgggcagctgtcacaat
ccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtc
tcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttggaggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttctc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="177">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q838">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q839">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
```

agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaagtcagcttggttttctccttaatccagttcacatatctg
gatacttttgtgtagatcccatactttcccttcatagcacactcctcaccccagctgataatcccagtcaggaagctggt
tccctccacctcagtcacatggggacccccagaatctccctggcagctgtctctaccaccttcatggaaccctgcacaga
acatattgttgtagattgtaaacttggtgctcctcaagcaggttgctctatccaccagaggcaccctcaaatactgcaat
accagggcagacctgcctttatggaacaccctgccccagccagacacatatccagacccaaatttcaagaagatgttggt
gtactctttatcagcaatacagatgggtgtcacatagctgttcaagaccaggggttcatccagttccaggagggcaatgt
catggttgtacttgttgatagcagcattgtagttgtggtgggggataatcctgatcacattcctcttctgctcagtgtgc
tcagtttcctcaatattgtgctctccagccaccacagtaatcttgactccagtttccacacagtgggctgcagtcacaat
ccacttctcatttacaattgaacctccacaaaaggcatccacttttccattgagcactacctgccaggggaactgcccag
gcttggcatcctcccctcctaccaccctggtgaagtcattgaagctctgtgtgctctgagtgatattgtcaaggattgtc
tcagcctcagtgctattcacataatctacatcaggaaagactgtttcagccctagtcagcttgctggtttggctcacaga
cactctcccacagggaaaaggcactgcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctatatccctcagtgcagctac
agaccactttgttatcagcagaattcttgcaaaattgctcacacctgccattcttgatattacaggtcacatcaagctca
cagtttttcccctcaaatccaaagggacaccaacattcatagctgttgatatcatctttacagctccccccattcaagca
gggattgctctcacattgatcaccatccacatactgcttccaaaattcagttgttctctctgtattttcaaacacttctc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatacactctctctccagattcccctgtacaaactcttcaagcttgccagag
ttatacctctttggtctattcagaattttgttggcattttcatgatcaagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="178">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q840">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q841">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa

gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggtcttctccttgatccagttcacatacctg
ctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcctcccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgggggcccccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgctcctcaggcaggtggccctgtccaccaggggcactctcaggtactgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtcacatagctgttcagcaccaggggctcatccagctccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgggggatgatcctgatcacattcctcttctgctctgtgtgc
tctgtctcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttcacccctgtctccacacagtgggcagctgtcacaat
ccacttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgccaggggaactggccag
gcttggcatcctctccccccaccaccctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtc
tcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagcttgctggtctggctcacaga
cactctgccacaggggaagggcacagcaggctcacagctcttctggttctcagccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgctcacatctgccattcttgatgttgcaggtcacatccagctca
cagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagctgcctccattcaggca
ggggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgttctcaaacacctccc
tggcctcctcaaagctgcacttctcctccatgcactctctctccaggttgccctgcacaaactcctccagcttgccagag
ttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="179">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q842">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q843">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>ITR</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>反向末端重複序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>154..253</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q844">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>256..1551</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q845">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F9 CDS #1 Native CpG Removed No Splice
F9</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#1，CpG移除、無剪接的原生
F9</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>315</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q846">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>456</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q847">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>873</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q848">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1555..1556</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q849">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1558..1781</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q850">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>bGH pA with CpG sites removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG位點移除的牛生長激素
pA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1792..1793</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q851">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1889..2019</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q852">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>SV40 pA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>猿猴病毒40 pA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2020..3315</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q853">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F9 CDS #2 (GA F9)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#2 (GA
F9)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3318..3417</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q854">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3426..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q855">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>ITR</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>反向末端重複序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q856">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
```

tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtgagcttggtcttttctttgatccagttgacatatctg
gacaccttggtgtagatgccatatttgcccttcatggcacactcttctccccagctgatgatgcctgtcagaaagctggt
gccttccacctctgtcacatgagggccaccactatctccctggcaggagtctctgccaccttcatggaacccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcagacaggtggctctatccaccaggggcactctcaggtactgcagc
accagggcagaccttcccttgtggaacactctaccccagccagacacatagccagagccaaacttcagaaagatgttggt
gtactctttgtcagcaatgcagataggggtcacataggagttcaggaccaggggctcatccagctcaagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatgacattcctcttttgctctgtgtgc
tctgtttcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttgacccctgtttccacacagtgggcagctgtcacaat
ccacttctcattcacaatggagccaccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacttgccaagggaactgtccag
gcttggcatcttcccctccaacaactcttgtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcctctgtggagttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagctctggtcagcttgctggtctgggacacaga
cactctgccacatggaaagggcacagcaggttcacagcttttctggttctcagccagtctgtagccctctgtgcaggagc
acacaaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtcacatccagttca
cagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagctgccaccattcaggca
ggggttgctttcacactggtccccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgttctcaaacacttccc
tggcctcttcaaagctgcacttctcttccatgcattccctttccaggttgccctgcacaaactcttccagcttgccagag
ttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="180">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q857">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q858">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>ITR</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>反向末端重複序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>154..253</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q859">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>256..1551</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q860">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>F9 CDS #1 Native CpG Removed No Splice
F9</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#1，CpG移除、無剪接的原生
F9</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>315</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q861">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>456</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q862">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>873</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q863">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1555..1556</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q864">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1558..1781</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q865">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>bGH pA with CpG sites removed</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CpG位點移除的牛生長激素
pA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1792..1793</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q866">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1889..2019</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q867">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>SV40 pA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>猿猴病毒40 pA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2020..3315</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q868">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F9 CDS #2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#2 (GA
F9)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3318..3417</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q869">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3426..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q870">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>ITR</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>反向末端重複序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q871">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
```

agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttctttgatccagttcacatatctg
gacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggactctcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtgggcagctgtcacaat
ccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtc
tcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttggaggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttctc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="181">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q872">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q873">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa

gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatccaattcacgtagcga
gagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatcccggtcaagaaacttgt
tccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgtgaaacccagcacaaa
acatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacgcgcaaatattgcaga
acgagggctgaccgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaatttcaagaagatatttgt
atattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagctccaggagggctatat
catggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattccttttctgttcagtatgc
tcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtgtgcggccgttacaat
ccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgccatggaaattggccag
gtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttatattatcaagaatcgtt
tcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttgatgtctgggacacact
tacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagccctcagtgcaactac
acacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcaggtgacgtccaactcg
cagtttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaactcccccccattcagaca
tggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtattctcaaacacctcgc
gcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattcttcaagctttcctgag
ttataccttttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q874">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q875">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
```

aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatccaattcacgtagcga
gagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatcccggtcaagaaacttgt
tccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgtgaaacccagcacaaa
acatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacgcgcaaatattgcaga
acgagggctgaccgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaatttcaagaagatatttgt
atattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagctccaggagggctatat
catggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattccttttctgttcagtatgc
tcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtgtgcggccgttacaat
ccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgccatggaaattggccag
gtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttatattatcaagaatcgtt
tcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttgatgtctgggacacact
tacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagccctcagtgcaactac
acacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcaggtgacgtccaactcg
cagtttttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaactcccccccattcagaca
tggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtattctcaaacacctcgc
gcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattcttcaagctttcctgag
ttataccttttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se

quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q876">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q877">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag

gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatccaattcacgtagcga
gagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatcccggtcaagaaacttgt
tccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgtgaaacccagcacaaa
acatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacgcgcaaatattgcaga
acgagggctgaccgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaatttcaagaagatatttgt
atattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagctccaggagggctatat
catggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattccttttctgttcagtatgc
tcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtgtgcggccgttacaat
ccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgccatggaaattggccag
gtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttatattatcaagaatcgtt
tcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttgatgtctgggacacact
tacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagccctcagtgcaactac
acacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcaggtgacgtccaactcg
cagtttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaactcccccccattcagaca
tggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtattctcaaacacctcgc
gcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattcttcaagctttcctgag
ttataccttttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc

gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q878">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q879">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg

ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggacccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatccaattcacgtagcga
gagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatcccggtcaagaaacttgt
tccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgtgaaacccagcacaaa
acatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacgcgcaaatattgcaga
acgagggctgatcgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaatttcaagaagatatttgt
atattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagctccaggagggctatat
catggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattccttttctgttcagtatgc
tcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtgtgcggccgttacaat
ccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgccatggaaattggccag
gtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttatattatcaagaatcgtt
tcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttgatgtctgggacacact
tacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagccctcagtgcaactac
acacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcaggtgacgtccaactcg
cagtttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaactcccccccattcagaca
tggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtattctcaaacacctcgc
gcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattcttcaagctttcctgag
ttataccttttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga

tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q880">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q881">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt

cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttctttgatccagttcacatatctg
gacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccagggggactctcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtgggcagctgtcacaat
ccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtc
tcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttggaggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttctc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc

acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="186">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q882">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q883">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttcacatatctg
ctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggactctcaggtattgcagt
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaacttgaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtgggcagctgtcacaat
ccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgctggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttccc

tggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcctccagcttgccagag
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgcttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="187">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q884">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q885">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttcacatatctg
ctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccggcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggactctcaggtattgcagt
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaacttgaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
cgtggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatccggatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtgggcggctgtcacaat
ccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcctctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgctggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca

cagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatccacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttccc
gggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcctccagcttgccagag
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="188">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q886">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q887">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggacccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttgacatatctg
ctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccagggggaccctcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattccttttctgctctgtgtgc
tctgtttcctcaatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtgggcagctgtcacaat
ccactttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcttctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagtttgctggtctggctcactga

cactctgccacaggggaaaggcacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcaggagcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctttctgtgttctcaaacacttccc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="189">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q888">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q889">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattctgaatcggccaaagag
gtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgtgagtcc
aatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctatcgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttgacatatctg
ctcaccttggtgtagatgccgtacttgcccttcatggcacactcttcccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccggcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggacccgcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactccttgtcggcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
cgtggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattccgtttctgctctgtgtgc
tctgtttcctcgatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtgggcggctgtcacgat
ccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgccatgggaactggccag

gcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcttctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacactgtctcagcccgggtcagtttgctggtctggctcactga
cactctgccacaggggaaaggcacggcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcaggagcctccattcaggca
agggttgctctcgcactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctttctgtgttctcgaacacttccc
gggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="190">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q890">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q891">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggacccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttctttgatccagttcacatatctg
gacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggactctcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctcttctgctctgtgtgc
```

tctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtgggcagctgtcacaat
ccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtc
tcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttggaggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttctc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgcttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="191">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q892">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q893">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttcacatatctg
ctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttcccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggactctcaggtattgcagt
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaacttgaggaagatgttggt

gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtgggcagctgtcacaat
ccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgctggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttccc
tggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcctccagcttgccagag
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgcttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q894">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q895">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttcacatatctg
ctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttcccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccggcacaga
```

acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggactctcaggtattgcagt
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaacttgaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
cgtggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatccggatcacatttctcttctgctctgtgtgc
tctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtgggcggctgtcacaat
ccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcctctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgctggtctgggacacaga
cactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcagctgcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatccacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgttttcaaacacttccc
gggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcctccagcttgccagag
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgcttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="193">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q896">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q897">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttgacatatctg
```

ctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccagcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggaccctcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
catggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattccttttctgctctgtgtgc
tctgtttcctcaatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtgggcagctgtcacaat
ccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcttctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagtttgctggtctggctcactga
cactctgccacaggggaaaggcacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcaggagcctccattcaggca
agggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctttctgtgttctcaaacacttccc
tggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="194">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3570</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q898">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3570</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q899">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctagatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatctttaaatatg
ttgtgtggtttttctctccctgtttccacagttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattctgaataggccaaagag
gtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaaagtgtagttttgaag
aagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatggagatcagtgcgagtcc
aatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctttggatttgaaggaaa
gaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaatagtgctgataacaagg
tggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtgccatttccatgtgga
agagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggactatgtaaattctactga
agctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttgttggtggagaagatg
ccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggctctattgttaatgaa
aaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtgaacataatattgagga
gacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcagctattaataagtaca
accatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatttgcattgctgacaag
gaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttccacaaagggagatcagc
tttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagttcaccatctataaca
acatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccccatgttactgaagtg
gaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaatatggaatatataccaa
ggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttctagttgccagccatc
tgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaa
ttgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgggaa
gacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctggggctctaggggta
tccccaaaaaacctcccacacctcccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgttaacttgtttattgc
```

agcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcactgcattctagttgtg
gtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatccagttgacatatctg
ctcaccttggtgtagatgccgtacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcctgtcaggaagctggt
gccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcatggaagccggcacaga
acatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggacccgcaggtattgcagc
accagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaacttcaggaagatgttggt
gtactccttgtcggcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagttccagcagggcaatgt
cgtggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattccgtttctgctctgtgtgc
tctgtttcctcgatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtgggcggctgtcacgat
ccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgccatgggaactggccag
gcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatgttgtccaggatggtt
tcagcttctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacactgtctcagcccgggtcagtttgctggtctggctcactga
cactctgccacaggggaaaggcacggcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagccctctgtgcagctgc
acaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcaggtgacatccagctca
cagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcaggagcctccattcaggca
agggttgctctcgcactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctttctgtgttctcgaacacttccc
gggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcctccagcttgccactg
ttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaacagggagagaaaaacc
acacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctcttcactgacctaagaga
tctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagccc
gggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="195">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>431</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..431</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q900">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..431</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q901">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYV
DGDQCESNPCLNGGSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCEP
AVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILDNITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFC
GGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEHNIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVT
PICIADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSCQGDSG
GPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTKLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="196">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>145</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q902">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q903">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccg
acgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="197">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q904">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q905">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgg
gcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcct<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="198">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q906">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q907">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttgg
tcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcct</INSDSeq_se
quence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="199">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>131</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..131</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q908">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..131</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q909">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagacatgataagatacattgatgagtttggacaaaccacaactagaatgcagtgaaaaaaa
tgctttatttgtgaaatttgtgatgctattgctttatttgtaaccattataagctgcaataaacaagtt</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="200">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>224</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q910">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..224</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q911">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctccccccttgccttccttgaccctg
gaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattct
ggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctcta
tg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="201">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q912">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q913">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcatcaatcttt
aaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="202">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q914">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>9..108</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q915">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>111..1406</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q916">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>F9 wildtype</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>F9野生型</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1410..1637</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q917">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>bGH pA</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>牛生長激素pA</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1744..1874</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q918">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>SV40 pA</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>猿猴病毒40 pA</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1875..3170</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q919">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>F9 codon optimized</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>優化的F9密碼子</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3173..3272</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q920">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q921">
   <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatc
caattcacgtagcgagagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatccc
ggtcaagaaacttgttccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgt
gaaacccagcacaaaacatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacg
cgcaaatattgcagaacgagggctgatcgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaattt
caagaagatatttgtatattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagct
ccaggagggctatatcatggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattcctt
ttctgttcagtatgctcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtg
tgcggccgttacaatccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgcc
atggaaattggccaggtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttata
ttatcaagaatcgtttcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttga
tgtctgggacacacttacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagc
cctcagtgcaactacacacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcag
gtgacgtccaactcgcagtttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaact
ccccccattcagacatggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtat

tctcaaacacctcgcgcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattct
tcaagctttcctgagttatacctttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="203">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q922">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q923">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaagtcagcttggttttctccttaatc
cagttcacatatctggatacttttgtgtagatcccatactttcccttcatagcacactcctcaccccagctgataatccc
agtcaggaagctggttccctccacctcagtcacatggggacccccagaatctccctggcagctgtctctaccaccttcat
ggaaccctgcacagaacatattgttgtagattgtaaacttggtgctcctcaagcaggttgctctatccaccagaggcacc
ctcaaatactgcaataccagggcagacctgcctttatggaacaccctgccccagccagacacatatccagacccaaattt
caagaagatgttggtgtactctttatcagcaatacagatgggtgtcacatagctgttcaagaccaggggttcatccagtt
ccaggagggcaatgtcatggttgtacttgttgatagcagcattgtagttgtggtgggggataatcctgatcacattcctc
ttctgctcagtgtgctcagtttcctcaatattgtgctctccagccaccacagtaatcttgactccagtttccacacagtg
ggctgcagtcacaatccacttctcatttacaattgaacctccacaaaaggcatccacttttccattgagcactacctgcc
aggggaactgcccaggcttggcatcctcccctcctaccaccctggtgaagtcattgaagctctgtgtgctctgagtgata
ttgtcaaggattgtctcagcctcagtgctattcacataatctacatcaggaaagactgtttcagccctagtcagcttgct
ggtttggctcacagacactctcccacagggaaaaggcactgcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctatatc
cctcagtgcagctacagaccactttgttatcagcagaattcttgcaaaattgctcacacctgccattcttgatattacag
gtcacatcaagctcacagtttttcccctcaaatccaaagggacaccaacattcatagctgttgatatcatctttacagct
ccccccattcaagcagggattgctctcacattgatcaccatccacatactgcttccaaaattcagttgttctctctgtat
tttcaaacacttctctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatacactctctctccagattcccctgtacaaactct
tcaagcttgccagagttatacctctttggtctattcagaattttgttggcattttcatgatcaagaaaaactgtggaaac

agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="204">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q924">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q925">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa

agtgtagttttgaagaagcacgagaagttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggtcttctccttgatc
cagttcacatacctgctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcctcccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgggggcccccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgctcctcaggcaggtggccctgtccaccaggggcact
ctcaggtactgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtcacatagctgttcagcaccaggggctcatccagct
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgggggatgatcctgatcacattcctc
ttctgctctgtgtgctctgtctcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttcacccctgtctccacacagtg
ggcagctgtcacaatccacttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgcc
aggggaactggccaggcttggcatcctctcccccccaccaccctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtctcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagcttgct
ggtctggctcacagacactctgccacaggggaagggcacagcaggctcacagctcttctggttctcagccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgctcacatctgccattcttgatgttgcag
gtcacatccagctcacagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagct
gcctccattcaggcaggggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgt
tctcaaacacctccctggcctcctcaaagctgcacttctcctccatgcactctctctccaggttgccctgcacaaactcc
tccagcttgccagagttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="205">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q926">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q927">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctt
```

tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtgagcttggtcttttctttgatc
cagttgacatatctggacaccttggtgtagatgccatatttgcccttcatggcacactcttctccccagctgatgatgcc
tgtcagaaagctggtgccttccacctctgtcacatgagggccaccactatctccctggcaggagtctctgccaccttcat
ggaacccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcagacaggtggctctatccaccaggggcact
ctcaggtactgcagcaccagggcagaccttcccttgtggaacactctaccccagccagacacatagccagagccaaactt
cagaaagatgttggtgtactctttgtcagcaatgcagataggggtcacataggagttcaggaccaggggctcatccagct
caagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatgacattcctc
ttttgctctgtgtgctctgtttcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttgacccctgtttccacacagtg
ggcagctgtcacaatccacttctcattcacaatggagccaccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacttgcc
aagggaactgtccaggcttggcatcttcccctccaacaactcttgtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcctctgtggagttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagctctggtcagcttgct
ggtctgggacacagacactctgccacatggaaagggcacagcaggttcacagcttttctggttctcagccagtctgtagc
cctctgtgcaggagcacacaaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtcacatccagttcacagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagct
gccaccattcaggcaggggttgctttcacactggtccccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgt
tctcaaacacttccctggcctcttcaaagctgcacttctcttccatgcattccctttccaggttgccctgcacaaactct
tccagcttgccagagttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="206">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q928">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q929">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg

ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttctttgatc
cagttcacatatctggacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtg
ggcagctgtcacaatccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtctcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttgga
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttctctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q930">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q931">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccct
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
```

ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaagtcagcttggttttctccttaatc
cagttcacatatctggatacttttgtgtagatcccatactttcccttcatagcacactcctcaccccagctgataatccc
agtcaggaagctggttccctccacctcagtcacatggggacccccagaatctccctggcagctgtctctaccaccttcat
ggaaccctgcacagaacatattgttgtagattgtaaacttggtgctcctcaagcaggttgctctatccaccagaggcacc
ctcaaatactgcaataccagggcagacctgcctttatggaacaccctgccccagccagacacatatccagacccaaattt
caagaagatgttggtgtactctttatcagcaatacagatgggtgtcacatagctgttcaagaccaggggttcatccagtt
ccaggagggcaatgtcatggttgtacttgttgatagcagcattgtagttgtggtgggggataatcctgatcacattcctc
ttctgctcagtgtgctcagtttcctcaatattgtgctctccagccaccacagtaatcttgactccagtttccacacagtg
ggctgcagtcacaatccacttctcatttacaattgaacctccacaaaaggcatccacttttccattgagcactacctgcc
aggggaactgcccaggcttggcatcctcccctcctaccaccctggtgaagtcattgaagctctgtgtgctctgagtgata
ttgtcaaggattgtctcagcctcagtgctattcacataatctacatcaggaaagactgtttcagccctagtcagcttgct
ggtttggctcacagacactctcccacagggaaaaggcactgcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctatatc
cctcagtgcagctacagaccactttgttatcagcagaattcttgcaaaattgctcacacctgccattcttgatattacag
gtcacatcaagctcacagtttttcccctcaaatccaaagggacaccaacattcatagctgttgatatcatctttacagct
ccccccattcaagcagggattgctctcacattgatcaccatccacatactgcttccaaaattcagttgttctctctgtat
tttcaaacacttctctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatacactctctctccagattcccctgtacaaactct
tcaagcttgccagagttatacctctttggtctattcagaattttgttggcattttcatgatcaagaaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="208">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q932">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q933">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccct
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
```

acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgccccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctagggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggtcttctccttgatc
cagttcacatacctgctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcctcccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgggggcccccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgctcctcaggcaggtggccctgtccaccaggggcact
ctcaggtactgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtcacatagctgttcagcaccaggggctcatccagct
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgggggatgatcctgatcacattcctc
ttctgctctgtgtgctctgtctcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttcacccctgtctccacacagtg
ggcagctgtcacaatccacttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgcc
aggggaactggccaggcttggcatcctctccccccaccaccctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtctcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagcttgct
ggtctggctcacagacactctgccacaggggaagggcacagcaggctcacagctcttctggttctcagccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgctcacatctgccattcttgatgttgcag
gtcacatccagctcacagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagct
gcctccattcaggcaggggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgt
tctcaaacacctccctggcctcctcaaagctgcacttctcctccatgcactctctctccaggttgccctgcacaaactcc
tccagcttgccagagttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="209">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q934">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q935">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>111..1406</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q936">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>F9 CDS #1 Native CpG Removed No Splice
F9</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#1，CpG移除、無剪接的原生
F9</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>170</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q937">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>311</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q938">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>728</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q939">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1410..1411</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
        <INSDQualifier id="q940">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1413..1636</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q941">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>bGH pA with CpG sites removed</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>CpG位點移除的牛生長激素
pA</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1647..1648</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q942">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1744..1874</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q943">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>SV40 pA</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>猿猴病毒40 pA</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1875..3170</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q944">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F9 CDS #2 (GA F9)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#2 (GA
F9)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3173..3272</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q945">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q946">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgccccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtgagcttggtcttttctttgatc
cagttgacatatctggacaccttggtgtagatgccatatttgcccttcatggcacactcttctccccagctgatgatgcc
tgtcagaaagctggtgccttccacctctgtcacatgagggccaccactatctccctggcaggagtctctgccaccttcat
ggaacccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcagacaggtggctctatccaccaggggcact
ctcaggtactgcagcaccagggcagaccttcccttgtggaacactctaccccagccagacacatagccagagccaaactt
cagaaagatgttggtgtactctttgtcagcaatgcagataggggtcacataggagttcaggaccaggggctcatccagct
caagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatgacattcctc
ttttgctctgtgtgctctgtttcctcaatgttgtgctccccagccaccactgtgatcttgacccctgtttccacacagtg
ggcagctgtcacaatccacttctcattcacaatggagccaccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacttgcc
aagggaactgtccaggcttggcatcttcccctccaacaactcttgtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcctctgtggagttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagctctggtcagcttgct
ggtctgggacacagacactctgccacatggaaagggcacagcaggttcacagcttttctggttctcagccagtctgtagc
cctctgtgcaggagcacacaaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtcacatccagttcacagttcttgccctcaaagccaaaggggcaccagcactcatagctgttgatgtcatccttgcagct
gccaccattcaggcaggggttgctttcacactggtccccatccacatactgcttccagaactctgtggttctctctgtgt

tctcaaacacttccctggcctcttcaaagctgcacttctcttccatgcattccctttccaggttgccctgcacaaactct
tccagcttgccagagttgtacctcttgggcctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q947">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>9..108</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q948">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>111..1406</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q949">

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F9 CDS #1 Native CpG Removed No Splice
F9</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#1，CpG移除、無剪接的原生
F9</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>170</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q950">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>311</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q951">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>728</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q952">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Cryptic splice donor site
mutated</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>突變的隱性剪接供體位點
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1410..1411</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q953">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1413..1636</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q954">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>bGH pA with CpG sites removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG位點移除的牛生長激素
pA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1647..1648</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q955">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CpG removed</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CpG移除</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1744..1874</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q956">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>SV40 pA</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>猿猴病毒40 pA</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1875..3170</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q957">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>F9 CDS #2 (CpG0 F9)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>F9編碼序列#2 (CpG0
F9)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>3173..3272</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q958">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Splice acceptor</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>剪接受體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q959">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttctttgatc
cagttcacatatctggacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcat
```

ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtg
ggcagctgtcacaatccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtctcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttgga
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttctctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q960">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q961">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatc
caattcacgtagcgagagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctcccccaacttattatccc
ggtcaagaaacttgttccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgt
gaaacccagcacaaaacatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacg
cgcaaatattgcagaacgagggctgaccgacctttgtggaagacccgccccccacccactcacatatccgctcccaaattt
```

caagaagatatttgtatattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagct
ccaggagggctatatcatggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattcctt
ttctgttcagtatgctcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtg
tgcggccgttacaatccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgcc
atggaaattggccaggtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttata
ttatcaagaatcgtttcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttga
tgtctgggacacacttacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagc
cctcagtgcaactacacacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcag
gtgacgtccaactcgcagtttttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaact
ccccccattcagacatggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtat
tctcaaacacctcgcgcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattct
tcaagctttcctgagttatacctttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="212">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q962">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q963">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatc
caattcacgtagcgagagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctcccccaacttattatccc
ggtcaagaaacttgttccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgt
gaaacccagcacaaaacatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacg
cgcaaatattgcagaacgagggctgaccgacctttgtggaagacccgccccccacccactcacatatccgctcccaaattt
caagaagatatttgtatattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagct
ccaggagggctatatcatggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattcctt
```

ttctgttcagtatgctcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtg
tgcggccgttacaatccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgcc
atggaaattggccaggtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttata
ttatcaagaatcgtttcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttga
tgtctgggacacacttacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagc
cctcagtgcaactacacacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcag
gtgacgtccaactcgcagtttttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaact
ccccccattcagacatggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtat
tctcaaacacctcgcgcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattct
tcaagctttcctgagttatacctttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="213">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q964">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q965">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatc
caattcacgtagcgagagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctccccccaacttattatccc
ggtcaagaaacttgttccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgt
gaaacccagcacaaaacatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacg
cgcaaatattgcagaacgagggctgaccgacctttgtggaagacccgccccccacccactcacatatccgctcccaaattt
caagaagatatttgtatattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagct
ccaggagggctatatcatggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattcctt
ttctgttcagtatgctcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtg
tgcggccgttacaatccacttttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgcc
```

atggaaattggccaggtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttata
ttatcaagaatcgtttcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttga
tgtctgggacacacttacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagc
cctcagtgcaactacacacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcag
gtgacgtccaactcgcagtttttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaact
ccccccattcagacatggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtat
tctcaaacacctcgcgcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattct
tcaagctttcctgagttatacctttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="214">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q966">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q967">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgttaggtgagcttagtcttttcttttatc
caattcacgtagcgagagaccttcgtatagatgccatatttccccttcatcgcacattcctcccccaacttattatccc
ggtcaagaaacttgttccttcgacttcagtgacgtgtggtccacctgaatcaccttggcatgagtcgcgaccgccctcgt
gaaacccagcacaaaacatgttattgtaaatcgtaaatttcgtggaccgaagacaggtcgctctatcgaccaacgggacg
cgcaaatattgcagaacgagggctgatcgacctttgtggaagacccgcccccacccactcacatatccgctcccaaattt
caagaagatatttgtatattctttatcggctatacaaatcggggtaacataggagttaagtacgagtggctcgtccagct
ccaggagggctatatcatggttgtacttgtttatagcggcattataattgtgatggggtatgatcctgataacattcctt
ttctgttcagtatgctcagtttcttcaatgttgtgttcgccagccacgaccgtaatcttaacccccgtctcgacacagtg
tgcggccgttacaatccactttcattgactatggagcccccacaaaacgcgtcgacttttccgttgagcaccacctgcc
atggaaattggccaggtttagcgtcctcgcccccgacaaccctagtaaagtcattaaatgactgtgtggattgtgttata
ttatcaagaatcgtttcggcttcagtagagttaacgtagtccacatcgggaaaaactgtctcggcccttgtcaactttga

tgtctgggacacacttacccgaccgcacgggaagggcaccgccggttcacagctcttttgattctcagcgagccggtagc
cctcagtgcaactacacacaactttgttgtcggcggaatttttacagaattgctcgcatcgtccatttttaatgttgcag
gtgacgtccaactcgcagttttttccttcaaaaccaaaagggcaccaacactcgtaggaatttatatcgtctttacaact
ccccccattcagacatggattagattcgcattggtccccatcgacatattgcttccagaactcagtggtccgttctgtat
tctcaaacacctcgcgcgcttcttcaaaactgcatttttcctccatacactctcgctccaagttcccttgcacgaattct
tcaagctttcctgagttatacctttaggccggttaagtatcttattcgcgttttcgtggtccagaaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="215">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q968">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q969">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttttctttgatc
cagttcacatatctggacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtg
ggcagctgtcacaatccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtctcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttgga
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag

gtgacatccagctcacagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttctctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="216">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q970">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q971">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgccccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttcacatatctgctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagtaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaactt
gaggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtg
ggcagctgtcacaatccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgct
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt

tttcaaacacttccctggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcc
tccagcttgccagagttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgcttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="217">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q972">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q973">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttcacatatctgctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccggcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagtaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaactt
gaggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcgtggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatccggatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtg
ggcggctgtcacaatccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcctctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgct
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatccacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttcccgggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcc
tccagcttgccagagttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac

agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="218">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q974">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q975">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa

agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttgacatatctgctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggacc
ctcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattcctt
ttctgctctgtgtgctctgtttcctcaatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtg
ggcagctgtcacaatccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcttctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagtttgct
ggtctggctcactgacactctgccacaggggaaaggcacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcagga
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctttctgtgt
tctcaaacacttccctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="219">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q976">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q977">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagttttcttgatcatgaaaacgccaacaaaattct
gaatcggccaaagaggtataattcaggtaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcacgagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgtgagtccaatccatgtttaaatggcggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctt
```

tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgcgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatcgacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcacccgtgctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactcgggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggtcaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctatcgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtcgcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagcgaaatgtgattcgaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggacgaacccttagtgctaaacagctacgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacacgaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgaccgagccacatgtcttcgatctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatcccggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctcgactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggcttctgaggcggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttgacatatctgctcaccttggtgtagatgccgtacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccggcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggacc
cgcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactccttgtcggcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcgtggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattccgt
ttctgctctgtgtgctctgtttcctcgatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtg
ggcggctgtcacgatccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcttctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacactgtctcagcccgggtcagtttgct
ggtctggctcactgacactctgccacaggggaaaggcacggcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcagga
gcctccattcaggcaagggttgctctcgcactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctttctgtgt
tctcgaacacttcccgggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="220">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q978">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q979">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg

ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagtttggtttttctttgatc
cagttcacatatctggacaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacattcctctccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccttggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactctttgtctgcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgttcaccagccaccactgtgatcttgacacctgtttccacacagtg
ggcagctgtcacaatccatttttcattcacaatgctgcccccacagaaggcatccaccttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctcctcccaccactctggtgaagtcattgaagctctgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtctcagcctcagtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtttcagccctggtcagcttgga
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacagctcttctggttttcagccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtctgctgagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccctcaaagccaaaagggcaccagcactcatagctgttgatgtcatctttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttctctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccctgcacaaactcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttgaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="221">
<INSDSeq>

<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q980">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q981">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg

ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttcacatatctgctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggact
ctcaggtattgcagtaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaactt
gaggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatcctgatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtg
ggcagctgtcacaatccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcctctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgct
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatccacatactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttccctggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcc
tccagcttgccagagttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="222">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q982">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q983">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
```

acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctagggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttcacatatctgctaaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccggcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggccctgtccaccaggggggact
ctcaggtattgcagtaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccactgccaaactt
gaggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcgtggttgtacttgttgatggctgcattgtagttgtggtgagggatgatccggatcacatttctc
ttctgctctgtgtgctctgtttcttctatgttgtgctctccagccaccactgtgattttgacacctgtctccacacagtg
ggcggctgtcacaatccatttctcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattcagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcctctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacacagtctcagccctggtcagcttgct
ggtctgggacacagacactctgccacaggggaaagggacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccattcttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagtttttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcagct
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatccacgtactgcttccagaactcagtggttctctctgtgt
tttcaaacacttcccgggcttcttcaaagctgcacttttcttccatgcactctctctccaggttgccttgcacaaactcc
tccagcttgccagagttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="223">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q984">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q985">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtcccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
```

tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgcccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctaggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttgacatatctgctcaccttggtgtagatgccatacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacatgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccagcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggacc
ctcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacatagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactccttgtcagcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcatggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattcctt
ttctgctctgtgtgctctgtttcctcaatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtg
ggcagctgtcacaatccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccaccctggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcttctgtgctgttcacatagtccacatcagggaacactgtctcagccctggtcagtttgct
ggtctggctcactgacactctgccacaggggaaaggcacagcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcatagctgttgatgtcatccttgcagga
gcctccattcaggcaagggttgctctcacactggtctccatcaacatactgcttccagaactcagtggttctttctgtgt
tctcaaacacttccctggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="224">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3280</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q986">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..3280</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q987">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agatctcttaggtcagtgaagagaagaacaaaaagcagcatattacagttagttgtcttcat
caatctttaaatatgttgtgtggtttttctctccctgtttccacagtttttcttgatcatgaaaatgccaacaaaattct
gaataggccaaagaggtataattcagggaaattggaagagtttgttcaagggaaccttgagagagaatgtatggaagaaa
agtgtagttttgaagaagcaagagaagtttttgaaaacactgaaagaacaactgaattttggaagcagtatgttgatgga
gatcagtgcgagtccaatccatgtttaaatgggggcagttgcaaggatgacattaattcctatgaatgttggtgtccctt
tggatttgaaggaaagaactgtgaattagatgtaacatgtaacattaagaatggcagatgtgagcagttttgtaaaaata
gtgctgataacaaggtggtttgctcctgtactgagggatatagacttgcagaaaaccagaagtcctgtgaaccagcagtg
ccatttccatgtggaagagtttctgtttcacaaacttctaagctcaccagagctgagactgtttttcctgatgtggacta
tgtaaattctactgaagctgaaaccattttggataacatcactcaaagcacccaatcatttaatgacttcactagggttg
ttggtggagaagatgccaaaccaggacaattcccttggcaggttgttttgaatggtaaagttgatgcattctgtggaggc
tctattgttaatgaaaaatggattgtaactgctgcccactgtgttgaaactggtgttaaaattacagttgtggcaggtga
acataatattgaggagacagaacatacagagcaaaagagaaatgtgattagaattattcctcaccacaactacaatgcag
ctattaataagtacaaccatgacattgcccttctggaactggatgaacccttagtgctaaacagctatgttacacctatt
tgcattgctgacaaggaatacaccaacatcttcctcaaatttggatctggctatgtaagtggctggggaagagtcttcca
caaagggagatcagctttagttcttcagtaccttagagttccacttgttgacagagccacatgtcttaggtctacaaagt
```

tcaccatctataacaacatgttctgtgctggcttccatgaaggaggtagagattcatgtcaaggagatagtgggggaccc
catgttactgaagtggaagggaccagtttcttaactggaattattagctggggtgaagagtgtgcaatgaaaggcaaata
tggaatatataccaaggtatccaggtatgtcaactggattaaggaaaaaacaaagctcacttaacctctactgtgccttc
tagttgccagccatctgttgtttgccccctccccttgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcct
aataaaatgaggaaattgcatcacattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggtggggtggggcaggacagcaag
ggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcagtgggctctatggcttctgaggtggaaagaaccagctg
gggctctagggggtatccccaaaaaacctcccacacctccccctgaacctgaaacataaaatgaatgcaattgttgttgt
taacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaataaagcatttttttcac
tgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatcttatcatgtctgtcaggtcagcttggttttctctttgatc
cagttgacatatctgctcaccttggtgtagatgccgtacttgcccttcatggcacactcttccccccagctgatgatgcc
tgtcaggaagctggtgccctccacctctgtcacgtgtgggcctccagagtctccctggcagctgtctctgcctccctcat
ggaagccggcacagaacatgttgttgtagatggtgaacttggtgcttctcaggcaggtggctctgtccaccaggggacc
cgcaggtattgcagcaccagggcagacctgcccttgtggaacactctgccccagccagacacgtagccagagccaaactt
caggaagatgttggtgtactccttgtcggcaatgcagatgggggtaacatagctgttcagcaccagaggctcatcaagtt
ccagcagggcaatgtcgtggttgtacttgttgatggcagcattgtagttgtggtgagggatgattctgatcacattccgt
ttctgctctgtgtgctctgtttcctcgatgttgtgctctccagccaccactgtgatcttgacacctgtctccacacagtg
ggcggctgtcacgatccacttttcattcacaatgctgcctccacagaaggcatccactttgccattgagcaccacctgcc
atgggaactggccaggcttggcatcctctccacccaccacccgggtgaagtcattgaaggactgggtgctctgggtgatg
ttgtccaggatggtttcagcttctgtgctgttcacgtagtccacatcagggaacactgtctcagcccgggtcagtttgct
ggtctggctcactgacactctgccacaggggaaaggcacggcaggttcacaggacttctggttttctgccagcctgtagc
cctctgtgcagctgcacaccaccttgttgtcagcagagttcttgcagaactgttcacatctgccatttttgatgttgcag
gtgacatccagctcacagttcttgccttcaaagccaaaagggcaccagcattcgtagctgttgatgtcatccttgcagga
gcctccattcaggcaagggttgctctcgcactggtctccatcaacgtactgcttccagaactcagtggttctttctgtgt
tctcgaacacttcccgggcttcctcaaagctgcacttctcttccatgcactccctctccaggttgccttgcacaaattcc
tccagcttgccactgttgtatctcttgggtctgttcaggatcttgttggcattctcatggtccaggaaaactgtggaaac
agggagagaaaaaccacacaacatatttaaagattgatgaagacaactaactgtaatatgctgctttttgttcttctctt
cactgacctaagagatct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="225">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4423</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4423</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier id="q988">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4423</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q989">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccaccatggacaagaagtactcc
atcggcctggacatcggcaccaactccgtgggctgggccgtgatcaccgacgagtacaaggtgccctccaagaagttcaa
ggtgctgggcaacaccgaccggcactccatcaagaagaacctgatcggcgccctgctgttcgactccggcgagaccgccg
aggccacccggctgaagcggaccgcccggcggcggtacacccggcggaagaaccggatctgctacctgcaggagatcttc
tccaacgagatggccaaggtggacgactccttcttccaccggctggaggagtccttcctggtggaggaggacaagaagca
cgagcggcaccccatcttcggcaacatcgtggacgaggtggcctaccacgagaagtaccccaccatctaccacctgcgga
agaagctggtggactccaccgacaaggccgacctgcggctgatctacctggccctggcccacatgatcaagttccggggc
cacttcctgatcgagggcgacctgaaccccgacaactccgacgtggacaagctgttcatccagctggtgcagacctacaa
ccagctgttcgaggagaaccccatcaacgcctccggcgtggacgccaaggccatcctgtccgcccggctgtccaagtccc
ggcggctggagaacctgatcgcccagctgcccggcgagaagaagaacggcctgttcggcaacctgatcgccctgtccctg
ggcctgaccccaacttcaagtccaacttcgacctggccgaggacgccaagctgcagctgtccaaggacacctacgacga
cgacctggacaacctgctggcccagatcggcgaccagtacgccgacctgttcctggccgccaagaacctgtccgacgcca
tcctgctgtccgacatcctgcgggtgaacaccgagatcaccaaggcccccctgtccgcctccatgatcaagcggtacgac
gagcaccaccaggacctgaccctgctgaaggccctggtgcggcagcagctgcccgagaagtacaaggagatcttcttcga
ccagtccaagaacggctacgccggctacatcgacggcggcgcctcccaggaggagttctacaagttcatcaagcccatcc
tggagaagatggacggcaccgaggagctgctggtgaagctgaaccgggaggacctgctgcggaagcagcggaccttcgac
aacggctccatcccccaccagatccacctgggcgagctgcacgccatcctgcggcggcaggaggacttctaccccttcct
```

gaaggacaaccgggagaagatcgagaagatcctgaccttccggatcccctactacgtgggccccctggcccggggcaact
cccggttcgcctggatgacccggaagtccgaggagaccatcacccccctggaacttcgaggaggtggtggacaagggcgcc
tccgcccagtccttcatcgagcggatgaccaacttcgacaagaacctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcactccct
gctgtacgagtacttcaccgtgtacaacgagctgaccaaggtgaagtacgtgaccgagggcatgcggaagcccgccttcc
tgtccggcgagcagaagaaggccatcgtggacctgctgttcaagaccaaccggaaggtgaccgtgaagcagctgaaggag
gactacttcaagaagatcgagtgcttcgactccgtggagatctccggcgtggaggaccggttcaacgcctccctgggcac
ctaccacgacctgctgaagatcatcaaggacaaggacttcctggacaacgaggagaacgaggacatcctggaggacatcg
tgctgaccctgaccctgttcgaggaccgggagatgatcgaggagcggctgaagacctacgcccacctgttcgacgacaag
gtgatgaagcagctgaagcggcggcggtacaccggctggggccggctgtcccggaagctgatcaacggcatccgggacaa
gcagtccggcaagaccatcctggacttcctgaagtccgacggcttcgccaaccggaacttcatgcagctgatccacgacg
actccctgaccttcaaggaggacatccagaaggcccaggtgtccggccagggcgactccctgcacgagcacatcgccaac
ctggccggctccccgccatcaagaagggcatcctgcagaccgtgaaggtggtggacgagctggtgaaggtgatgggccg
gcacaagcccgagaacatcgtgatcgagatggcccgggagaaccagaccacccagaagggccagaagaactcccgggagc
ggatgaagcggatcgaggagggcatcaaggagctgggctcccagatcctgaaggagcaccccgtggagaacacccagctg
cagaacgagaagctgtacctgtactacctgcagaacggccgggacatgtacgtggaccaggagctggacatcaaccggct
gtccgactacgacgtggaccacatcgtgccccagtccttcctgaaggacgactccatcgacaacaaggtgctgacccggt
ccgacaagaaccggggcaagtccgacaacgtgccctccgaggaggtggtgaagaagatgaagaactactggcggcagctg
ctgaacgccaagctgatcacccagcggaagttcgacaacctgaccaaggccgagcggggcggcctgtccgagctggacaa
ggccggcttcatcaagcggcagctggtggagacccggcagatcaccaagcacgtggcccagatcctggactcccggatga
acaccaagtacgacgagaacgacaagctgatccgggaggtgaaggtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccgacttc
cggaaggacttccagttctacaaggtgcgggagatcaacaactaccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtggt
gggcaccgccctgatcaagaagtaccccaagctggagtccgagttcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtgcgga
agatgatcgccaagtccgagcaggagatcggcaaggccaccgccaagtacttcttctactccaacatcatgaacttcttc
aagaccgagatcaccctggccaacggcgagatccggaagcggcccctgatcgagaccaacggcgagaccggcgagatcgt
gtgggacaagggccgggacttcgccaccgtgcggaaggtgctgtccatgccccaggtgaacatcgtgaagaagaccgagg
tgcagaccggcggcttctccaaggagtccatcctgcccaagcggaactccgacaagctgatcgcccggaagaaggactgg
gaccccaagaagtacggcggcttcgactcccccaccgtggcctactccgtgctggtggtggccaaggtggagaagggcaa
gtccaagaagctgaagtccgtgaaggagctgctgggcatcaccatcatggagcggtcctccttcgagaagaaccccatcg
acttcctggaggccaagggctacaaggaggtgaagaaggacctgatcatcaagctgcccaagtactccctgttcgagctg
gagaacggccggaagcggatgctggcctccgccggcgagctgcagaagggcaacgagctggccctgccctccaagtacgt
gaacttcctgtacctggcctcccactacgagaagctgaagggctcccccgaggacaacgagcagaagcagctgttcgtgg
agcagcacaagcactacctggacgagatcatcgagcagatctccgagttctccaagcgggtgatcctggccgacgccaac
ctggacaaggtgctgtccgcctacaacaagcaccgggacaagcccatccgggagcaggccgagaacatcatccacctgtt
caccctgaccaacctgggcgcccccgccgccttcaagtacttcgacaccaccatcgaccggaagcggtacacctccacca
aggaggtgctggacgccaccctgatccaccagtccatcaccggcctgtacgagacccggatcgacctgtcccagctgggc
ggcgacggcggcggctcccccaagaagaagcggaaggtgtgactagcaccagcctcaagaacacccgaatggagtctcta
agctacataataccaacttacactttacaaaatgttgtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaaga
aagtttcttcacattctctcgagaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaatctag</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="226">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4140</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4140</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q990">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4140</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q991">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggacaagaagtactccatcggcctggacatcggcaccaactccgtgggctgggccgtgat
caccgacgagtacaaggtgccctccaagaagttcaaggtgctgggcaacaccgaccggcactccatcaagaagaacctga
tcggcgccctgctgttcgactccggcgagaccgccgaggccacccggctgaagcggaccgcccggcggcggtacacccgg
cggaagaaccggatctgctacctgcaggagatcttctccaacgagatggccaaggtggacgactccttcttccaccggct
ggaggagtccttcctggtggaggaggacaagaagcacgagcggcaccccatcttcggcaacatcgtggacgaggtggcct
```

accacgagaagtaccccaccatctaccacctgcggaagaagctggtggactccaccgacaaggccgacctgcggctgatc
tacctggccctggcccacatgatcaagttccggggccacttcctgatcgagggcgacctgaaccccgacaactccgacgt
ggacaagctgttcatccagctggtgcagacctacaaccagctgttcgaggagaaccccatcaacgcctccggcgtggacg
ccaaggccatcctgtccgcccggctgtccaagtcccggcggctggagaacctgatcgcccagctgcccggcgagaagaag
aacggcctgttcggcaacctgatcgccctgtccctgggcctgacccccaacttcaagtccaacttcgacctggccgagga
cgccaagctgcagctgtccaaggacacctacgacgacgacctggacaacctgctggcccagatcggcgaccagtacgccg
acctgttcctggccgccaagaacctgtccgacgccatcctgctgtccgacatcctgcgggtgaacaccgagatcaccaag
gcccccctgtccgcctccatgatcaagcggtacgacgagcaccaccaggacctgaccctgctgaaggccctggtgcggca
gcagctgcccgagaagtacaaggagatcttcttcgaccagtccaagaacggctacgccggctacatcgacggcggcgcct
cccaggaggagttctacaagttcatcaagcccatcctggagaagatggacggcaccgaggagctgctggtgaagctgaac
cgggaggacctgctgcggaagcagcggaccttcgacaacggctccatcccccaccagatccacctgggcgagctgcacgc
catcctgcggcggcaggaggacttctacccctttcctgaaggacaaccgggagaagatcgagaagatcctgaccttccgga
tcccctactacgtgggccccctggcccggggcaactcccggttcgcctggatgacccggaagtccgaggagaccatcacc
ccctggaacttcgaggaggtggtggacaagggcgcctccgcccagtccttcatcgagcggatgaccaacttcgacaagaa
cctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcactccctgctgtacgagtacttcaccgtgtacaacgagctgaccaaggtga
agtacgtgaccgagggcatgcggaagcccgccttcctgtccggcgagcagaagaaggccatcgtggacctgctgttcaag
accaaccggaaggtgaccgtgaagcagctgaaggaggactacttcaagaagatcgagtgcttcgactccgtggagatctc
cggcgtggaggaccggttcaacgcctccctgggcacctaccacgacctgctgaagatcatcaaggacaaggacttcctgg
acaacgaggagaacgaggacatcctggaggacatcgtgctgaccctgaccctgttcgaggaccgggagatgatcgaggag
cggctgaagacctacgcccacctgttcgacgacaaggtgatgaagcagctgaagcggcggcggtacaccggctggggccg
gctgtcccggaagctgatcaacggcatccgggacaagcagtccggcaagaccatcctggacttcctgaagtccgacggct
tcgccaaccggaacttcatgcagctgatccacgacgactccctgaccttcaaggaggacatccagaaggcccaggtgtcc
ggccagggcgactccctgcacgagcacatcgccaacctggccggctcccccgccatcaagaagggcatcctgcagaccgt
gaaggtggtggacgagctggtgaaggtgatgggccggcacaagcccgagaacatcgtgatcgagatggcccgggagaacc
agaccacccagaagggccagaagaactcccgggagcggatgaagcggatcgaggagggcatcaaggagctgggctcccag
atcctgaaggagcaccccgtggagaacacccagctgcagaacgagaagctgtacctgtactacctgcagaacggccgggga
catgtacgtggaccaggagctggacatcaaccggctgtccgactacgacgtggaccacatcgtgccccagtccttcctga
aggacgactccatcgacaacaaggtgctgacccggtccgacaagaaccggggcaagtccgacaacgtgccctccgaggag
gtggtgaagaagatgaagaactactggcggcagctgctgaacgccaagctgatcacccagcggaagttcgacaacctgac
caaggccgagcggggcggcctgtccgagctggacaaggccggcttcatcaagcggcagctggtggagacccggcagatca
ccaagcacgtggcccagatcctggactcccggatgaacaccaagtacgacgagaacgacaagctgatccgggaggtgaag
gtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccgacttccggaaggacttccagttctacaaggtgcgggagatcaacaacta
ccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtggtgggcaccgccctgatcaagaagtaccccaagctggagtccgagt
tcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtgcggaagatgatcgccaagtccgagcaggagatcggcaaggccaccgcc
aagtacttcttctactccaacatcatgaacttcttcaagaccgagatcaccctggccaacggcgagatccggaagcggcc
cctgatcgagaccaacggcgagaccggcgagatcgtgtgggacaagggccgggacttcgccaccgtgcggaaggtgctgt
ccatgccccaggtgaacatcgtgaagaagaccgaggtgcagaccggcggcttctccaaggagtccatcctgcccaagcgg
aactccgacaagctgatcgcccggaagaaggactgggaccccaagaagtacggcggcttcgactcccccaccgtggccta
ctccgtgctggtggtggccaaggtggagaagggcaagtccaagaagctgaagtccgtgaaggagctgctgggcatcacca
tcatggagcggtcctccttcgagaagaaccccatcgacttcctggaggccaagggctacaaggaggtgaagaaggacctg

atcatcaagctgcccaagtactccctgttcgagctggagaacggccggaagcggatgctggcctccgccggcgagctgca
gaagggcaacgagctggccctgccctccaagtacgtgaacttcctgtacctggcctcccactacgagaagctgaagggct
cccccgaggacaacgagcagaagcagctgttcgtggagcagcacaagcactacctggacgagatcatcgagcagatctcc
gagttctccaagcgggtgatcctggccgacgccaacctggacaaggtgctgtccgcctacaacaagcaccgggacaagcc
catccgggagcaggccgagaacatcatccacctgttcaccctgaccaacctgggcgccccgccgccttcaagtacttcg
acaccaccatcgaccggaagcggtacacctccaccaaggaggtgctggacgccaccctgatccaccagtccatcaccggc
ctgtacgagacccggatcgacctgtcccagctgggcggcgacggcggcggctcccccaagaagaagcggaaggtgtga</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="227">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4140</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4140</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q992">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4140</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q993">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggacaagaagtactccatcggcctggacatcggcaccaactccgtgggctgggccgtgat
caccgacgagtacaaggtgccctccaagaagttcaaggtgctgggcaacaccgaccggcactccatcaagaagaacctga
tcggcgccctgctgttcgactccggcgagaccgccgaggccacccggctgaagcggaccgcccggcggcggtacacccgg
cggaagaaccggatctgctacctgcaggagatcttctccaacgagatggccaaggtggacgactccttcttccaccggct
ggaggagtccttcctggtggaggaggacaagaagcacgagcggcaccccatcttcggcaacatcgtggacgaggtggcct
accacgagaagtaccccaccatctaccacctgcggaagaagctggtggactccaccgacaaggccgacctgcggctgatc
tacctggccctggcccacatgatcaagttccggggccacttcctgatcgagggcgacctgaaccccgacaactccgacgt
ggacaagctgttcatccagctggtgcagacctacaaccagctgttcgaggagaaccccatcaacgcctccggcgtggacg
ccaaggccatcctgtccgcccggctgtccaagtcccggcggctggagaacctgatcgcccagctgcccggcgagaagaag
aacggcctgttcggcaacctgatcgccctgtccctgggcctgacccccaacttcaagtccaacttcgacctggccgagga
cgccaagctgcagctgtccaaggacacctacgacgacgacctggacaacctgctggcccagatcggcgaccagtacgccg
acctgttcctggccgccaagaacctgtccgacgccatcctgctgtccgacatcctgcgggtgaacaccgagatcaccaag
gccccccctgtccgcctccatgatcaagcggtacgacgagcaccaccaggacctgaccctgctgaaggccctggtgcggca
gcagctgcccgagaagtacaaggagatcttcttcgaccagtccaagaacggctacgccggctacatcgacggcggcgcct
cccaggaggagttctacaagttcatcaagcccatcctggagaagatggacggcaccgaggagctgctggtgaagctgaac
cgggaggacctgctgcggaagcagcggaccttcgacaacggctccatcccccaccagatccacctgggcgagctgcacgc
catcctgcggcggcaggaggacttctaccccttcctgaaggacaaccgggagaagatcgagaagatcctgaccttccgga
tcccctactacgtgggccccctggcccggggcaactcccggttcgcctggatgacccggaagtccgaggagaccatcacc
ccctggaacttcgaggaggtggtggacaagggcgcctccgcccagtccttcatcgagcggatgaccaacttcgacaagaa
cctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcactccctgctgtacgagtacttcaccgtgtacaacgagctgaccaaggtga
agtacgtgaccgagggcatgcggaagcccgccttcctgtccggcgagcagaagaaggccatcgtggacctgctgttcaag
accaaccggaaggtgaccgtgaagcagctgaaggaggactacttcaagaagatcgagtgcttcgactccgtggagatctc
cggcgtggaggaccggttcaacgcctccctgggcacctaccacgacctgctgaagatcatcaaggacaaggacttcctgg
acaacgaggagaacgaggacatcctggaggacatcgtgctgaccctgaccctgttcgaggaccgggagatgatcgaggag
cggctgaagacctacgcccacctgttcgacgacaaggtgatgaagcagctgaagcggcggcggtacaccggctggggccg
gctgtcccggaagctgatcaacggcatccgggacaagcagtccggcaagaccatcctggacttcctgaagtccgacggct
tcgccaaccggaacttcatgcagctgatccacgacgactccctgaccttcaaggaggacatccagaaggcccaggtgtcc
ggccagggcgactccctgcacgagcacatcgccaacctggccggctccccgccatcaagaagggcatcctgcagaccgt
gaaggtggtggacgagctggtgaaggtgatgggccggcacaagcccgagaacatcgtgatcgagatggcccgggagaacc
agaccacccagaagggccagaagaactcccgggagcggatgaagcggatcgaggagggcatcaaggagctgggctcccag
atcctgaaggagcaccccgtggagaacacccagctgcagaacgagaagctgtacctgtactacctgcagaacggccggga
catgtacgtggaccaggagctggacatcaaccggctgtccgactacgacgtggaccacatcgtgccccagtccttcctga
aggacgactccatcgacaacaaggtgctgacccggtccgacaagaaccggggcaagtccgacaacgtgccctccgaggag
gtggtgaagaagatgaagaactactggcggcagctgctgaacgccaagctgatcacccagcggaagttcgacaacctgac
caaggccgagcggggcggcctgtccgagctggacaaggccggcttcatcaagcggcagctggtggagacccggcagatca
ccaagcacgtggcccagatcctggactcccggatgaacaccaagtacgacgagaacgacaagctgatccgggaggtgaag

gtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccgacttccggaaggacttccagttctacaaggtgcgggagatcaacaacta
ccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtggtgggcaccgccctgatcaagaagtaccccaagctggagtccgagt
tcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtgcggaagatgatcgccaagtccgagcaggagatcggcaaggccaccgcc
aagtacttcttctactccaacatcatgaacttcttcaagaccgagatcaccctggccaacggcgagatccggaagcggcc
cctgatcgagaccaacggcgagaccggcgagatcgtgtgggacaagggccgggacttcgccaccgtgcggaaggtgctgt
ccatgccccaggtgaacatcgtgaagaagaccgaggtgcagaccggcggcttctccaaggagtccatcctgcccaagcgg
aactccgacaagctgatcgcccggaagaaggactgggaccccaagaagtacggcggcttcgactcccccaccgtggccta
ctccgtgctggtggtggccaaggtggagaagggcaagtccaagaagctgaagtccgtgaaggagctgctgggcatcacca
tcatggagcggtcctccttcgagaagaaccccatcgacttcctggaggccaagggctacaaggaggtgaagaaggacctg
atcatcaagctgcccaagtactccctgttcgagctggagaacggccggaagcggatgctggcctccgccggcgagctgca
gaagggcaacgagctggccctgccctccaagtacgtgaacttcctgtacctggcctcccactacgagaagctgaagggct
cccccgaggacaacgagcagaagcagctgttcgtggagcagcacaagcactacctggacgagatcatcgagcagatctcc
gagttctccaagcgggtgatcctggccgacgccaacctggacaaggtgctgtccgcctacaacaagcaccgggacaagcc
catccgggagcaggccgagaacatcatccacctgttcaccctgaccaacctgggcgcccccgccgccttcaagtacttcg
acaccaccatcgaccggaagcggtacacctccaccaaggaggtgctggacgccaccctgatccaccagtccatcaccggc
ctgtacgagacccggatcgacctgtcccagctgggcggcgacggcggcggctcccccaagaagaagcggaaggtgtga</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="228">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q994">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q995">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cactcttgtctgtggaaaca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="229">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q996">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q997">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cactcttgtctgtggaaaca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="230">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q998">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q999">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cactcttgtctgtggaaacagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="231">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1000">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1001">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cactcttgtctgtggaaacagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種組成物，其包含一核酸構築體，該核酸構築體包含第一因子IX蛋白編碼序列或該第一因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列。

【請求項2】如請求項1之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166、165、164及167-171中之任一者至少95%一致，視情況其中該因子IX蛋白編碼序列為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) 與SEQ ID NO: 159、160及161中之任一者至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項3】如請求項1或2之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；

(II) 與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(III) 與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的

且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項4】如前述請求項中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) 與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項5】如前述請求項中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項6】如請求項1至4中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項7】如前述請求項中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆移除或CpG完全耗乏。

【請求項8】如前述請求項中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少

99%一致的因子IX蛋白，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項9】如前述請求項中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。

【請求項10】如請求項1之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166、165或159。

【請求項11】如請求項10之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166、165或159組成。

【請求項12】如請求項1之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166或159。

【請求項13】如請求項12之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166或159組成。

【請求項14】如請求項1之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項15】如請求項14之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成。

【請求項16】如請求項1之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項17】如請求項16之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成。

【請求項18】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體包含位於該第一因子IX蛋白編碼序列上游之一剪接受體。

【請求項19】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體包含位於該第一因子IX蛋白編碼序列下游之一聚腺苷酸化信號。

【請求項20】如請求項1至17中任一項之組成物，其中該核酸構築體包含位於該第一因子IX蛋白編碼序列上游之一剪接受體，且該核酸構築體包含位於該第一因子IX蛋白編碼序列下游之一聚腺苷酸化信號。

【請求項21】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項22】如請求項1至20中任一項之組成物，其中該核酸構築體包含同源臂。

【請求項23】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體不包含驅動該因子IX蛋白表現的啟動子。

【請求項24】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體為一雙向構築體。

【請求項25】如請求項24之組成物，其中該核酸構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列的反向互補序列，或其中該核酸構築體包含該第二因子IX蛋白編碼序列及該第一因子IX蛋白編碼序列之該反向互補序列。

【請求項26】如請求項25之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與該第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項27】如請求項25或26之組成物，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；及

(II) 該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項28】如請求項25至27中任一項之組成物，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；及

(II) 該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項29】如請求項25至28中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆移除或CpG完全耗乏且該第二因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆移除或CpG完全耗乏。

【請求項30】如請求項25至29中任一項之組成物，其

中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體，且該第二因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項31】如請求項25至30中任一項之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白，且該第二因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白。

【請求項32】如請求項25至31中任一項之組成物，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159；及

(II) 該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項33】如請求項25至32中任一項之組成物，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成；及

(II) 該第二因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成。

【請求項34】如請求項24至33中任一項之組成物，其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸

化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列，或其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第二因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第一因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列及第二剪接受體之反向互補序列。

【請求項35】如請求項34之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與該第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且其中該第一聚腺苷酸化信號與該第二聚腺苷酸化信號不同。

【請求項36】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體為包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列的雙向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項37】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體包含SEQ ID NO: 210或180或其反向互補序列。

【請求項38】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。

【請求項39】如請求項38之組成物，其中該核酸構築體為單股DNA。

【請求項40】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體存在於一核酸載體或一脂質奈米顆粒中。

【請求項41】如請求項40之組成物，其中該核酸構築體存在於該核酸載體中，視情況其中該核酸載體為一病毒載體。

【請求項42】如請求項41之組成物，其中該核酸載體為一腺相關病毒(AAV)載體，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項43】如請求項42之組成物，其中該AAV載體為單股AAV (ssAAV)載體。

【請求項44】如請求項42或43之組成物，其中該AAV

載體來源於一AAV8載體、一AAV3B載體、一AAV5載體、一AAV6載體、一AAV7載體、一AAV9載體、一AAVrh.74載體或一AAVhu.37載體。

【請求項45】如請求項44之組成物，其中該AAV載體為一重組AAV8 (rAAV8)載體。

【請求項46】如請求項45之組成物，其中該AAV載體為一單股rAAV8載體。

【請求項47】如前述請求項中任一項之組成物，其中該核酸構築體為一雙向構築體，該雙向構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序

列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項48】如請求項1至22中任一項之組成物，其中該核酸構築體為一單向構築體。

【請求項49】如請求項48之組成物，其中該核酸構築體為一包含該第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166；

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項50】如請求項49之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項51】如請求項49之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項52】如請求項48至51中任一項之組成物，其中該核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。

【請求項53】如請求項52之組成物，其中該核酸構築

體為單股DNA。

【請求項54】如請求項48至53中任一項之組成物，其中該核酸構築體存在於一核酸載體或一脂質奈米顆粒中。

【請求項55】如請求項54之組成物，其中該核酸構築體存在於該核酸載體中。

【請求項56】如請求項55之組成物，其中該核酸載體為一病毒載體。

【請求項57】如請求項55或56之組成物，其中該核酸載體為一腺相關病毒(AAV)載體，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項58】如請求項57之組成物，其中該AAV載體為一單股AAV (ssAAV)載體。

【請求項59】如請求項57或58之組成物，其中該AAV載體來源於一AAV8載體、一AAV3B載體、一AAV5載體、一AAV6載體、一AAV7載體、一AAV9載體、一AAVrh.74載體或一AAVhu.37載體。

【請求項60】如請求項59之組成物，其中該AAV載體為一重組AAV8 (rAAV8)載體。

【請求項61】如請求項60之組成物，其中該AAV載體為一單股rAAV8載體。

【請求項62】如請求項48至61中任一項之組成物，其中該核酸構築體為一包含該第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項63】如請求項62之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項64】如請求項62之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項65】如前述請求項中任一項之組成物，其進一步包含一核酸酶藥劑，該核酸酶藥劑靶向一靶基因中之一核酸酶靶點。

【請求項66】如請求項65之組成物，其中該靶基因為一白蛋白基因，視情況其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因。

【請求項67】如請求項65或66之組成物，其中該核酸酶藥劑包含：

(a) 一鋅指核酸酶(ZFN)；

(b) 一轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)；或

(c)(i) 一Cas蛋白或一編碼該Cas蛋白的核酸；及

(ii) 一嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含一DNA靶向區段，該DNA靶向區段靶向一嚮導RNA靶序列，且其中該嚮導RNA結合至該Cas蛋白且使該Cas蛋白靶向該嚮導RNA靶序列。

【請求項68】如請求項65之組成物，其中該核酸酶藥劑包含：

(a) 一Cas蛋白或一編碼該Cas蛋白之核酸；及

(b) 一嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含一DNA靶向區段，該DNA靶向區段靶向一白蛋白基因之內含子1中之一嚮導RNA靶序列，且其中該嚮導RNA結合至該Cas蛋白且使該Cas蛋白靶向該嚮導RNA靶序列。

【請求項69】如請求項68之組成物，其中該白蛋白基

因為一人類白蛋白基因。

【請求項70】如請求項68或69之組成物，其中：

(I) 該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸，視情況其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或

(II) 該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致，視情況其中該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致。

【請求項71】如請求項68至70中任一項之組成物，其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者，視情況其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者。

【請求項72】如請求項68至71中任一項之組成物，其中該DNA靶向區段係由SEQ ID NO: 30-61中之任一者組成，視情況其中該DNA靶向區段係由SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者組成。

【請求項73】如請求項68至72中任一項之組成物，其中該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62-125中之任一者，視情況其中該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者。

【請求項74】如請求項68至73中任一項之組成物，其

中：

(I) 該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36之至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或

(II) 該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36至少90%或至少95%一致。

【請求項75】如請求項68至74中任一項之組成物，其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36。

【請求項76】如請求項68至75中任一項之組成物，其中該DNA靶向區段係由SEQ ID NO: 36組成。

【請求項77】如請求項68至76中任一項之組成物，其中該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100。

【請求項78】如請求項68至77中任一項之組成物，其中該組成物包含呈RNA形式之該嚮導RNA。

【請求項79】如請求項68至78中任一項之組成物，其中該嚮導RNA包含至少一種修飾。

【請求項80】如請求項79之組成物，其中該至少一種修飾包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項81】如請求項79或80之組成物，其中該至少一種修飾包含核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。

【請求項82】如請求項79至81中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 5'端前五個核苷酸中之一或多者處的修飾。

【請求項83】如請求項79至82中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 3'端最後五個核苷酸中

之一或多者處的修飾。

【請求項84】如請求項79至83中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。

【請求項85】如請求項79至84中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。

【請求項86】如請求項79至85中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項87】如請求項79至86中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項88】如請求項79至87中任一項之組成物，其中該至少一種修飾包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項89】如請求項68至88中任一項之組成物，其中該嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。

【請求項90】如請求項68至89中任一項之組成物，其中該組成物包含呈RNA形式的該嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)該嚮導RNA 5'

端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項91】如請求項68至90中任一項之組成物，其中該Cas蛋白為一Cas9蛋白。

【請求項92】如請求項91之組成物，其中該Cas蛋白來源於一釀膿鏈球菌Cas9蛋白。

【請求項93】如請求項68至92中任一項之組成物，其中該Cas蛋白包含SEQ ID NO: 11中所示之序列。

【請求項94】如請求項68至93中任一項之組成物，其中編碼該Cas蛋白的該核酸經密碼子優化以便在一哺乳動物細胞或一人類細胞中表現。

【請求項95】如請求項68至94中任一項之組成物，其中該組成物包含編碼該Cas蛋白的該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA。

【請求項96】如請求項95之組成物，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含至少一種修飾。

【請求項97】如請求項95或96之組成物，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA經修飾以在一或多個或所有尿苷位置包含經修飾之尿苷。

【請求項98】如請求項97之組成物，其中該經修飾之尿苷為假尿苷或N1-甲基-假尿苷，視情況為N1-甲基-假尿

苷。

【請求項99】如請求項97或98之組成物，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代。

【請求項100】如請求項95至99中任一項之組成物，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含一5'帽。

【請求項101】如請求項95至100中任一項之組成物，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含一聚(腺苷酸)尾。

【請求項102】如請求項95至101中任一項之組成物，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列。

【請求項103】如請求項68至102中任一項之組成物，其中該組成物包含編碼該Cas蛋白之該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白之mRNA，編碼該Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼該Cas蛋白之該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含一5'帽且包含一聚(腺苷酸)尾。

【請求項104】如請求項68至102中任一項之組成物，其中該組成物包含呈RNA形式的該嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且

其中該組成物包含編碼該Cas蛋白之該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白之mRNA，且編碼該Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列。

【請求項105】如請求項68至102中任一項之組成物，其中該組成物包含呈RNA形式的該嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且

其中該組成物包含編碼該Cas蛋白之該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白之mRNA，編碼該Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼該Cas蛋白之該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含一5'帽且包含一聚(腺苷酸)尾。

【請求項106】如請求項104之組成物，其中該核酸構築體為一雙向構築體，該雙向構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該

第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項107】如請求項104之組成物，其中該核酸構築體為一包含該第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項108】如請求項107之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項109】如請求項107之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項110】如請求項105之組成物，其中該核酸構築體為一雙向構築體，該雙向構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項111】如請求項105之組成物，其中該核酸構築體為一包含該第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項112】如請求項111之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項113】如請求項111之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項114】如請求項68至113中任一項之組成物，其中該Cas蛋白或編碼該Cas蛋白之該核酸及該嚮導RNA或編碼該嚮導RNA之一或多種DNA與一脂質奈米顆粒締合。

【請求項115】如請求項114之組成物，其中該脂質奈

米顆粒包含一陽離子型脂質、一中性脂質、一輔助脂質及一隱形脂質。

【請求項116】如請求項115之組成物，其中該陽離子型脂質為脂質A。

【請求項117】如請求項115或116之組成物，其中該中性脂質為DSPC。

【請求項118】如請求項115至117中任一項之組成物，其中該輔助脂質為膽固醇。

【請求項119】如請求項115至118中任一項之組成物，其中該隱形脂質為1,2-二肉豆蔻醯基-外消旋-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000 (PEG2k-DMG)。

【請求項120】如請求項115至119中任一項之組成物，其中該陽離子型脂質為脂質A，該中性脂質為DSPC，該輔助脂質為膽固醇，且該隱形脂質為PEG2k-DMG。

【請求項121】如請求項115至120中任一項之組成物，其中該脂質奈米顆粒包含呈以下莫耳比之四種脂質：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【請求項122】如請求項68至121中任一項之組成物，其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因，

其中該組成物包含呈RNA形式的該嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，

其中該組成物包含編碼該Cas蛋白之該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白之mRNA，且編碼該Cas蛋白之

該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且

其中該嚮導RNA及編碼該Cas蛋白之該mRNA與一脂質奈米顆粒締合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【請求項123】如請求項68至121中任一項之組成物，其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因，

其中該組成物包含呈RNA形式的該嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，

其中該組成物包含編碼該Cas蛋白之該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白之mRNA，編碼該Cas蛋白之該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼該Cas蛋白之該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含一5'帽且包含一聚(腺苷酸)尾，且

其中該嚮導RNA及編碼該Cas蛋白之該mRNA與一脂質顆粒締合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9

mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【請求項124】如請求項122之組成物，其中該核酸構築體為一雙向構築體，該雙向構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項125】如請求項122之組成物，其中該核酸構

築體為一包含該第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項126】如請求項125之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項127】如請求項125之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項128】如請求項123之組成物，其中該核酸構築體為一雙向構築體，該雙向構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該

第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項129】如請求項123之組成物，其中該核酸構築體為一包含該第一因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項130】如請求項129之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項131】如請求項129之組成物，其中該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項132】如請求項1至131中任一項之組成物，其用於將*因子9*核酸引入一細胞中的方法、將*因子9*核酸構築體整合至一細胞中之一靶基因中的方法，或在一細胞中表現因子IX的方法。

【請求項133】如請求項132使用的組成物，其中該細胞為一新生兒細胞。

【請求項134】如請求項133使用的組成物，其中該新生兒細胞來自出生後24週內的一人類新生兒個體。

【請求項135】如請求項133使用的組成物，其中該新

生兒細胞來自出生後12週內的一人類新生兒個體。

【請求項136】如請求項133使用的組成物，其中該新生兒細胞來自出生後8週內的一人類新生兒個體。

【請求項137】如請求項133使用的組成物，其中該新生兒細胞來自出生後4週內的一人類新生兒個體。

【請求項138】如請求項132使用的組成物，其中該細胞不為一新生兒細胞。

【請求項139】如請求項1至131中任一項之組成物，其用於治療一個體之因子IX缺乏症的方法。

【請求項140】如請求項1至131中任一項之組成物，其用於治療一個體之B型血友病的方法。

【請求項141】如請求項139或140使用的組成物，其中該個體為一新生兒個體。

【請求項142】如請求項141使用的組成物，其中該新生兒個體為出生後24週內的一人類新生兒個體。

【請求項143】如請求項141使用的組成物，其中該新生兒個體為出生後12週內的一人類新生兒個體。

【請求項144】如請求項141使用的組成物，其中該新生兒個體為出生後8週內的一人類新生兒個體。

【請求項145】如請求項141使用的組成物，其中該新生兒個體為出生後4週內的一人類新生兒個體。

【請求項146】如請求項139或140使用的組成物，其中該個體不為一新生兒個體。

【請求項147】一種細胞，其包含如請求項1至146中

任一項之組成物。

【請求項148】如請求項147之細胞，其中該核酸構築體整合於一內源標靶基因座中，且其中由該內源標靶基因座表現因子IX蛋白，或其中該核酸構築體整合於一內源白蛋白基因座之內含子1中，且其中由該內源白蛋白基因座表現因子IX蛋白。

【請求項149】如請求項147或148之細胞，其中該細胞為一人類細胞。

【請求項150】如請求項147至149中任一項之細胞，其中該細胞為一肝臟細胞。

【請求項151】如請求項150之細胞，其中該肝臟細胞為一肝細胞。

【請求項152】如請求項147至151中任一項之細胞，其中該細胞為一新生兒細胞。

【請求項153】如請求項152之細胞，其中該新生兒細胞來自出生後24週內的一人類新生兒個體。

【請求項154】如請求項152之細胞，其中該新生兒細胞來自出生後12週內的一人類新生兒個體。

【請求項155】如請求項152之細胞，其中該新生兒細胞來自出生後8週內的一人類新生兒個體。

【請求項156】如請求項152之細胞，其中該新生兒細胞來自出生後4週內的一人類新生兒個體。

【請求項157】如請求項147至151中任一項之細胞，其中該細胞不為一新生兒細胞。

【請求項158】如請求項147至157中任一項之細胞，其中該細胞為離體或活體外細胞。

【請求項159】如請求項147至157中任一項之細胞，其中該細胞為活體內細胞。

【請求項160】一種將一*因子9*核酸引入一細胞中的方法，其包含將如請求項1至131中任一項之組成物投與該細胞。

【請求項161】一種將*因子9*核酸構築體整合於一細胞之一靶基因中的方法，其包含將如請求項65至131中任一項之組成物投與該細胞，

其中該核酸酶藥劑使該靶基因中之該核酸酶靶點裂解以產生一裂解位點，該核酸構築體插入該裂解位點中以產生一經修飾之靶基因，且自該經修飾之靶基因表現因子IX蛋白。

【請求項162】一種表現一細胞中之因子IX的方法，其包含向該細胞投與如請求項65至131中任一項之組成物，

其中該核酸酶藥劑使該靶基因中之該核酸酶靶點裂解以產生一裂解位點，該核酸構築體插入該裂解位點中以產生一經修飾之靶基因，且自該經修飾之靶基因表現因子IX蛋白。

【請求項163】如請求項161或162之方法，其中該核酸酶藥劑包含：

(a) 一Cas蛋白或一編碼該Cas蛋白之核酸；及

(b) 一嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含一DNA靶向區段，該DNA靶向區段靶向一嚮導RNA靶序列，且其中該嚮導RNA結合至該Cas蛋白且使該Cas蛋白靶向該嚮導RNA靶序列。

【請求項164】如請求項163之方法，其中該核酸構築體、該Cas蛋白或編碼該Cas蛋白的該核酸及該嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的該一或多種DNA同時投與。

【請求項165】如請求項163之方法，其中該核酸構築體與該Cas蛋白或編碼該Cas蛋白的該核酸及該嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的該一或多種DNA不同時投與。

【請求項166】如請求項161至165中任一項之方法，其中該靶基因為一白蛋白基因，且該核酸酶靶點存在於該白蛋白基因之內含子1中。

【請求項167】如請求項160至166中任一項之方法，其中該細胞為一肝臟細胞。

【請求項168】如請求項160至167中任一項之方法，其中該細胞為一肝細胞。

【請求項169】如請求項160至168中任一項之方法，其中該細胞為一人類細胞。

【請求項170】如請求項160至169中任一項之方法，其中該細胞為一新生兒細胞。

【請求項171】如請求項170之方法，其中該新生兒細胞來自出生後24週內的一人類新生兒個體。

【請求項172】如請求項170之方法，其中該新生兒細

胞來自出生後12週內的一人類新生兒個體。

【請求項173】如請求項170之方法，其中該新生兒細胞來自出生後8週內的一人類新生兒個體。

【請求項174】如請求項170之方法，其中該新生兒細胞來自出生後4週內的一人類新生兒個體。

【請求項175】如請求項160至169中任一項之方法，其中該細胞不為一新生兒細胞。

【請求項176】如請求項160至175中任一項之方法，其中該細胞為活體內細胞。

【請求項177】如請求項160至175中任一項之方法，其中該細胞為活體外或離體細胞。

【請求項178】一種治療一個體之因子IX缺乏症的方法，其包含向該個體投與如請求項65至131中任一項之組成物。

【請求項179】一種治療一個體之B型血友病的方法，其包含向該個體投與如請求項65至131中任一項之組成物。

【請求項180】一種預防或抑制一患有B型血友病之個體之自發出血的方法，其包含向該個體投與如請求項65至131中任一項之組成物。

【請求項181】如請求項179或180之方法，其中該B型血友病為輕度B型血友病。

【請求項182】如請求項179或180之方法，其中該B型血友病為中度B型血友病。

【請求項183】如請求項179或180之方法，其中該B型血友病為重度B型血友病。

【請求項184】如請求項178至183中任一項之方法，其中該核酸酶藥劑包含：

(a) 一Cas蛋白或一編碼該Cas蛋白之核酸；及

(b) 一嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含一DNA靶向區段，該DNA靶向區段靶向一嚮導RNA靶序列，且其中該嚮導RNA結合至該Cas蛋白且使該Cas蛋白靶向該嚮導RNA靶序列。

【請求項185】如請求項184之方法，其中該嚮導RNA靶序列存在於一白蛋白基因之內含子1中。

【請求項186】如請求項184或185之方法，其中該核酸構築體、該Cas蛋白或編碼該Cas蛋白的該核酸及該嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的該一或多種DNA同時投與。

【請求項187】如請求項184或185之方法，其中該核酸構築體與該Cas蛋白或編碼該Cas蛋白的該核酸及該嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的該一或多種DNA不同時投與。

【請求項188】如請求項178至187中任一項之方法，其中該個體為一新生兒個體。

【請求項189】如請求項188之方法，其中該新生兒個體為出生後24週內的一人類新生兒個體。

【請求項190】如請求項188之方法，其中該新生兒個體為出生後12週內的一人類新生兒個體。

【請求項191】如請求項188之方法，其中該新生兒個

體為出生後8週內的一人類新生兒個體。

【請求項192】如請求項188之方法，其中該新生兒個體為出生後4週內的一人類新生兒個體。

【請求項193】如請求項178至187中任一項之方法，其中該個體不為一新生兒個體。

【請求項194】如請求項178至193中任一項之方法，其中該個體為一人類個體。

【請求項195】如請求項178至194中任一項之方法，其中該方法使得該個體中之循環因子IX蛋白達成治療上有效的含量。

【請求項196】如請求項178至195中任一項之方法，其中該方法使得該個體中之循環因子IX凝血活性達成治療上有效的位準。

【請求項197】如請求項178至196中任一項之方法，其中該方法與包含將一編碼該因子IX蛋白之游離型表現載體投與一對照個體的方法相比，使得該個體中之該因子IX蛋白的表現增加。

【請求項198】如請求項178至197中任一項之方法，其中該方法與包含將一編碼該因子IX蛋白之游離型表現載體投與一對照個體的方法相比，使得該個體的血清因子IX蛋白含量增加。

【請求項199】如請求項178至198中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血清因子IX蛋白含量為至少約1 μg/mL、至少約2 μg/mL、至少約3 μg/mL、至少約4 μg/mL

或至少約5 μg/mL。

【請求項200】如請求項178至199中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血清因子IX蛋白含量為至少約5 μg/mL。

【請求項201】如請求項178至200中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血清因子IX蛋白含量在約1 μg/mL與約10 μg/mL之間。

【請求項202】如請求項178至201中任一項之方法，其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值之至少約1%、正常值之至少約5%、正常值之至少約10%、正常值之至少約15%、正常值之至少約20%、正常值之至少約25%、正常值之至少約30%、正常值之至少約35%、正常值之至少約40%、正常值之至少約45%或正常值之至少約50%，視情況其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值之約40%與約150%之間或約40%與約100%之間。

【請求項203】如請求項202之方法，其中：

(I) 該個體患有重度血友病，且該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約1%或大於約1%；

(II) 該個體患有中度血友病，且該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約5%或大於約5%；或

(III) 該個體患有輕度血友病，且該方法使循環因子

IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%或大於約50%。

【請求項204】如請求項202或203之方法，其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約15%。

【請求項205】如請求項178至204中任一項之方法，其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的小於約300%、小於約250%、小於約200%或小於約150%。

【請求項206】如請求項178至205中任一項之方法，其中相較於該個體之基線因子IX蛋白含量或凝血活性位準，該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。

【請求項207】如請求項178至206中任一項之方法，其中在該組成物投與之後，該循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準維持至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約6個月、至少約1年或至少約2年。

【請求項208】如請求項178至207中任一項之方法，其中在該投與之後的第六個月，該因子IX蛋白之表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。

【請求項209】如請求項178至208中任一項之方法，其中在該投與之後的第一年，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。

【請求項210】如請求項178至209中任一項之方法，其中在該投與之後的第六個月，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【請求項211】如請求項178至210中任一項之方法，其中在該投與之後的第二年，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。

【請求項212】如請求項178至211中任一項之方法，其中在該投與之後的第二年，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【請求項213】如請求項178至212中任一項之方法，其中在該投與之後的第六個月，該因子IX蛋白之表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【請求項214】如請求項178至213中任一項之方法，其中該方法進一步包含在向個體投與該組成物之前，評估該個體之預先存在的AAV免疫力。

【請求項215】如請求項214之方法，其中該預先存在的AAV免疫力為預先存在的AAV8免疫力。

【請求項216】如請求項214或215之方法，其中評估預先存在的AAV免疫力包含利用總抗體免疫分析或中和抗體分析來評估免疫原性。

【請求項217】一種將一編碼因子IX蛋白之核酸插入一新生兒細胞或一新生兒細胞群之一標靶基因體基因座中的方法，其包含向該新生兒細胞或該新生兒細胞群投與：

(a) 一核酸構築體，其包含一因子IX蛋白編碼序列；及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向該標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，且該核酸構築體被插入該標靶基因體基因座中。

【請求項218】一種自一新生兒細胞或一新生兒細胞群之一標靶基因體基因座表現一因子IX蛋白的方法，其包含向該新生兒細胞或該新生兒細胞群投與：

(a) 一核酸構築體，其包含一因子IX蛋白編碼序列；及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核

酸，其中該核酸酶藥劑靶向該標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，該核酸構築體被插入該標靶基因體基因座中以產生一經修飾之標靶基因體基因座，且自該經修飾之標靶基因體基因座表現該因子IX蛋白。

【請求項219】如請求項217或218之方法，其中該新生兒細胞為一肝臟細胞或該新生兒細胞群為一肝臟細胞群。

【請求項220】如請求項217至219中任一項之方法，其中該新生兒細胞為一肝細胞或該新生兒細胞群為一肝細胞群。

【請求項221】如請求項217至220中任一項之方法，其中該新生兒細胞為一人類細胞或該新生兒細胞群為一人類細胞群。

【請求項222】如請求項221之方法，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後24週內的一新生兒個體。

【請求項223】如請求項221之方法，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後12週內的一新生兒個體。

【請求項224】如請求項221之方法，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後8週內的一新生兒個體。

【請求項225】如請求項221之方法，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後4週內的一新生兒個體。

【請求項226】如請求項217至225中任一項之方法，

其中該新生兒細胞為活體外或離體細胞或該新生兒細胞群為活體外或離體細胞群。

【請求項227】如請求項217至225中任一項之方法，其中該新生兒細胞為一新生兒個體活體內細胞或該新生兒細胞群為一新生兒個體活體內細胞群。

【請求項228】一種將編碼一因子IX蛋白之一核酸插入一新生兒個體之一新生兒細胞之一標靶基因體基因座中的方法，其包含向該新生兒個體投與：

(a) 一核酸構築體，其包含一因子IX蛋白編碼序列；及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向該標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，且該核酸構築體被插入該標靶基因體基因座中。

【請求項229】一種自一新生兒個體之一新生兒細胞之一標靶基因體基因座表現一因子IX蛋白的方法，其包含向該新生兒個體投與：

(a) 一核酸構築體，其包含一因子IX蛋白編碼序列；及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向該標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，該核酸構築

體被插入該標靶基因體基因座中以產生一經修飾之標靶基因體基因座，且自該經修飾之標靶基因體基因座表現該因子IX蛋白。

【請求項230】如請求項228或229之方法，其中該新生兒細胞為一肝臟細胞。

【請求項231】如請求項228至230中任一項之方法，其中該新生兒細胞為一肝細胞。

【請求項232】如請求項228至231中任一項之方法，其中該新生兒細胞為一人類細胞。

【請求項233】一種治療一有需要之新生兒個體之因子IX缺乏症的方法，其包含向該新生兒個體投與：

(a) 一核酸構築體，其包含一因子IX蛋白編碼序列；及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向一標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，該核酸構築體被插入該標靶基因體基因座中以產生一經修飾之標靶基因體基因座，且自該經修飾之標靶基因體基因座表現該因子IX蛋白。

【請求項234】一種預防或抑制一患有B型血友病之新生兒個體之自發出血的方法，其包含向該新生兒個體投與：

(a) 一核酸構築體，其包含一因子IX蛋白編碼序列；

及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向一標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，該核酸構築體被插入該標靶基因體基因座中以產生一經修飾之標靶基因體基因座，且該因子IX蛋白自該經修飾之標靶基因體基因座表現且預防或抑制該新生兒個體之自發出血。

【請求項235】如請求項227至233中任一項之方法，其中該個體患有B型血友病。

【請求項236】一種治療一有需要之新生兒個體之B型血友病的方法，其包含向該新生兒個體投與：

(a) 一包含因子IX蛋白編碼序列的核酸構築體；及

(b) 一核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的一或多種核酸，其中該核酸酶藥劑靶向一標靶基因體基因座中之一核酸酶靶點，

其中該核酸酶藥劑使該核酸酶靶點裂解，該核酸構築體被插入該標靶基因體基因座中以產生一經修飾之標靶基因體基因座，且自該經修飾之標靶基因體基因座表現該因子IX蛋白，從而治療該B型血友病。

【請求項237】如請求項235或236之方法，其中該個體患有輕度B型血友病。

【請求項238】如請求項235或236之方法，其中該個體患有中度B型血友病。

【請求項239】如請求項235或236之方法，其中該個體患有重度B型血友病。

【請求項240】如請求項227至239中任一項之方法，其中該個體為一人類個體。

【請求項241】如請求項240之方法，其中該新生兒個體為出生後24週內的一人類新生兒個體。

【請求項242】如請求項240之方法，其中該新生兒個體為出生後12週內的一人類新生兒個體。

【請求項243】如請求項240之方法，其中該新生兒個體為出生後8週內的一人類新生兒個體。

【請求項244】如請求項240之方法，其中該新生兒個體為出生後4週內的一人類新生兒個體。

【請求項245】如請求項227至244中任一項之方法，其中該方法與包含將一編碼該因子IX蛋白之游離型表現載體投與一對照個體的方法相比，使得該個體中之該因子IX蛋白的表現增加。

【請求項246】如請求項227至245中任一項之方法，其中該方法與包含將一編碼該因子IX蛋白之游離型表現載體投與一對照個體的方法相比，使得該個體的血清因子IX蛋白含量增加。

【請求項247】如請求項227至246中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血清因子IX蛋白含量為至少約1 μg/mL、至少約2 μg/mL、至少約3 μg/mL、至少約4 μg/mL或至少約5 μg/mL。

【請求項248】如請求項227至247中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血清因子IX蛋白含量為至少約5 μg/mL。

【請求項249】如請求項227至248中任一項之方法，其中該方法使得該個體之血清因子IX蛋白含量在約1 μg/mL與約10 μg/mL之間。

【請求項250】如請求項227至249中任一項之方法，其中相較於該個體之因子IX蛋白基線表現，該方法使因子IX蛋白的表現增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。

【請求項251】如請求項227至250中任一項之方法，其中相較於該個體之血清因子IX蛋白基線含量，該方法使血清中的因子IX蛋白含量增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。

【請求項252】如請求項227至251中任一項之方法，其中在該投與之後的第六個月，該因子IX蛋白之表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。

【請求項253】如請求項227至252中任一項之方法，其中在該投與之後的第一年，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。

【請求項254】如請求項227至253中任一項之方法，其中在該投與之後的第六個月，該因子IX蛋白之表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【請求項255】如請求項227至254中任一項之方法，其中在該投與之後的第二年，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少50%。

【請求項256】如請求項227至255中任一項之方法，其中在該投與之後的第二年，該因子IX蛋白的表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【請求項257】如請求項227至256中任一項之方法，其中在該投與之後的第六個月，該因子IX蛋白之表現或活性為該人類個體之該因子IX蛋白在峰值表現位準時所量測之表現或活性的至少60%。

【請求項258】如請求項227至257中任一項之方法，其中該方法使得該個體中之循環因子IX蛋白達成治療上有效的含量。

【請求項259】如請求項227至258中任一項之方法，

其中該方法使得該個體中之循環因子IX凝血活性達成治療上有效的位準。

【請求項260】如請求項227至259中任一項之方法，其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值之至少約1%、正常值之至少約5%、正常值之至少約10%、正常值之至少約15%、正常值之至少約20%、正常值之至少約25%、正常值之至少約30%、正常值之至少約35%、正常值之至少約40%、正常值之至少約45%或正常值之至少約50%，視情況其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值之約40%與約150%之間或約40%與約100%之間。

【請求項261】如請求項260之方法，其中：

(I) 該個體患有重度血友病，且該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約1%或大於約1%；

(II) 該個體患有中度血友病，且該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約5%或大於約5%；或

(III) 該個體患有輕度血友病，且該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、大於約10%、大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%或大於約

50%。

【請求項262】如請求項260或261之方法，其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的至少約15%。

【請求項263】如請求項227至262中任一項之方法，其中該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準達成正常值的小於約300%、小於約250%、小於約200%或小於約150%。

【請求項264】如請求項227至263中任一項之方法，其中相較於該個體之基線因子IX蛋白含量或凝血活性位準，該方法使循環因子IX蛋白含量或凝血活性位準增加至少約1%、至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約100%。

【請求項265】如請求項217至264中任一項之方法，其中該核酸構築體與該核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑之該一或多種核酸同時投與。

【請求項266】如請求項217至264中任一項之方法，其中該核酸構築體與該核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑之該一或多種核酸不同時投與。

【請求項267】如請求項266之方法，其中該核酸構築體係在該核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑的該一或多種核酸之前投與。

【請求項268】如請求項266之方法，其中該核酸構築體係在該核酸酶藥劑或編碼該核酸酶藥劑之該一或多種核酸之後投與。

【請求項269】如請求項217至268中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的一因子IX蛋白，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項270】如請求項217至269中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列編碼包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。

【請求項271】如請求項217至270中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166、165、164及167-171中之任一者至少95%一致，視情況其中該因子IX蛋白編碼序列為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) 與SEQ ID NO: 159、160及161中之任一者至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項272】如請求項217至271中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且

經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；

(II) 與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(III) 與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項273】如請求項217至272中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) 與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項274】如請求項217至273中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項275】如請求項217至273中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX

變異體。

【請求項276】如請求項217至275中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏。

【請求項277】如請求項217至270中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166、165或159。

【請求項278】如請求項277之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166、165或159組成。

【請求項279】如請求項217至270中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166或159。

【請求項280】如請求項279之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166或159組成。

【請求項281】如請求項217至270中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項282】如請求項281之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成。

【請求項283】如請求項217至270中任一項之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項284】如請求項283之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成。

【請求項285】如請求項217至284中任一項之方法，其中該核酸構築體包含一位於該因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體。

【請求項286】如請求項217至285中任一項之方法，其中該核酸構築體包含一位於該因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。

【請求項287】如請求項217至284中任一項之方法，其中該核酸構築體包含一位於該第一因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體，且該核酸構築體包含一位於該第一因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。

【請求項288】如請求項217至287中任一項之方法，其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項289】如請求項288之方法，其中該核酸構築體係經由非同源末端接合而插入該標靶基因體基因座中。

【請求項290】如請求項217至287中任一項之方法，其中該核酸構築體包含同源臂。

【請求項291】如請求項290之方法，其中該核酸構築體係經由同源定向修復而插入該標靶基因體基因座中。

【請求項292】如請求項217至291中任一項之方法，其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子。

【請求項293】如請求項217至292中任一項之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，且該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列。

【請求項294】如請求項293之方法，其中該核酸構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列。

【請求項295】如請求項294之方法，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與該第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項296】如請求項294或295之方法，其中：

(I) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致並且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項297】如請求項294至296中任一項之方法，其中：

(I) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159

至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項298】如請求項294至297中任一項之方法，其中該第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆移除或CpG完全耗乏且該第二因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆移除或CpG完全耗乏。

【請求項299】如請求項294至298中任一項之方法，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體，且該第二因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項300】如請求項294至299中任一項之方法，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼一包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白，且該第二因子IX蛋白編碼序列編碼一包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白。

【請求項301】如請求項294至300中任一項之方法，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或

(II) 該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項302】如請求項294至301中任一項之方法，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成且該第二因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成；或

(II) 該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成且該第二因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成。

【請求項303】如請求項294至302中任一項之方法，其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列。

【請求項304】如請求項303之方法，其中該第一因子

IX蛋白編碼序列與該第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且其中該第一聚腺苷酸化信號與該第二聚腺苷酸化信號不同。

【請求項305】如請求項217至304中任一項之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項306】如請求項217至305中任一項之方法，其中該核酸構築體包含SEQ ID NO: 210或180或其反向互補序列。

【請求項307】如請求項217至306中任一項之方法，其中該核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。

【請求項308】如請求項307之方法，其中該核酸構築

體為單股DNA。

【請求項309】如請求項217至308中任一項之方法，其中該核酸構築體存在於一核酸載體或一脂質奈米顆粒中。

【請求項310】如請求項309之方法，其中該核酸構築體存在於該核酸載體中。

【請求項311】如請求項310之方法，其中該核酸載體為一病毒載體。

【請求項312】如請求項310或311之方法，其中該核酸載體為一腺相關病毒(AAV)載體，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項313】如請求項312之方法，其中該AAV載體為一單股AAV (ssAAV)載體。

【請求項314】如請求項312或313之方法，其中該AAV載體來源於一AAV8載體、一AAV3B載體、一AAV5載體、一AAV6載體、一AAV7載體、一AAV9載體、一AAVrh.74載體或一AAVhu.37載體。

【請求項315】如請求項314之方法，其中該AAV載體

為一重組AAV8 (rAAV8)載體。

【請求項316】如請求項315之方法，其中該AAV載體為一單股rAAV8載體。

【請求項317】如請求項217至316中任一項之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情

況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項318】如請求項217至292中任一項之方法，其中該核酸構築體為一單向構築體。

【請求項319】如請求項318之方法，其中該核酸構築體為一包含該因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166；

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項320】如請求項319之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項321】如請求項319之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項322】如請求項318至321中任一項之方法，其中該核酸構築體為單股DNA或雙股DNA。

【請求項323】如請求項322之方法，其中該核酸構築體為單股DNA。

【請求項324】如請求項318至323中任一項之方法，其中該核酸構築體存在於一核酸載體或一脂質奈米顆粒中。

【請求項325】如請求項324之方法，其中該核酸構築體存在於該核酸載體中。

【請求項326】如請求項325之方法，其中該核酸載體為一病毒載體。

【請求項327】如請求項325或326之方法，其中該核酸載體為一腺相關病毒(AAV)載體，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項328】如請求項327之方法，其中該AAV載體為一單股AAV (ssAAV)載體。

【請求項329】如請求項327或328之方法，其中該AAV載體來源於一AAV8載體、一AAV3B載體、一AAV5載體、一AAV6載體、一AAV7載體、一AAV9載體、一AAVrh.74載體或一AAVhu.37載體。

【請求項330】如請求項329之方法，其中該AAV載體為一重組AAV8 (rAAV8)載體。

【請求項331】如請求項330之方法，其中該AAV載體為一單股rAAV8載體。

【請求項332】如請求項318至331中任一項之方法，

其中該核酸構築體為一包含該因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項333】如請求項332之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項334】如請求項332之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項335】如請求項217至334中任一項之方法，其中該標靶基因體基因座為一白蛋白基因，視情況其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因。

【請求項336】如請求項335之方法，其中該核酸酶靶點存在於該白蛋白基因之內含子1中。

【請求項337】如請求項217至336中任一項之方法，其中該核酸酶藥劑包含：

(a) 一鋅指核酸酶(ZFN)；

(b) 一轉錄活化因子樣效應核酸酶(TALEN)；或

(c)(i) 一Cas蛋白或一編碼該Cas蛋白的核酸；及

(ii) 一嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含一DNA靶向區段，該DNA靶向區段靶向一嚮導RNA靶序列，且其中該嚮導RNA結合至該Cas蛋白且使該Cas蛋白靶向該嚮導RNA靶序列。

【請求項338】如請求項217至336中任一項之方法，其中該核酸酶藥劑包含：

(a) 一Cas蛋白或一編碼該Cas蛋白之核酸；及

(b) 一嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的一或多種DNA，其中該嚮導RNA包含一DNA靶向區段，該DNA靶向區段靶向一嚮導RNA靶序列，且其中該嚮導RNA結合至該Cas蛋白且使該Cas蛋白靶向該嚮導RNA靶序列。

【請求項339】如請求項338之方法，其中該嚮導RNA靶序列存在於一白蛋白基因之內含子1中。

【請求項340】如請求項339之方法，其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因。

【請求項341】如請求項338至340中任一項之方法，其中：

(I) 該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸，視情況其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列的至少17、至少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或

(II) 該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 30-61中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致，視情況其中該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者中所示之序列至少90%或至少95%一致。

【請求項342】如請求項338至341中任一項之方法，其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 30-61中之任一者，視情況其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者。

【請求項343】如請求項338至342中任一項之方法，其中該DNA靶向區段係由SEQ ID NO: 30-61中之任一者組成，視情況其中該DNA靶向區段係由SEQ ID NO: 36、30、33及41中之任一者組成。

【請求項344】如請求項338至343中任一項之方法，其中該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 62-125中之任一者，視情況其中該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68、100、62、94、65、97、73及105中之任一者。

【請求項345】如請求項338至344中任一項之方法，其中：

(I) 該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36之至少17、至

少18、至少19或至少20個鄰接核苷酸；且/或

(II) 該DNA靶向區段與SEQ ID NO: 36至少90%或至少95%一致。

【請求項346】如請求項338至345中任一項之方法，其中該DNA靶向區段包含SEQ ID NO: 36。

【請求項347】如請求項338至346中任一項之方法，其中該DNA靶向區段由SEQ ID NO: 36組成。

【請求項348】如請求項338至347中任一項之方法，其中該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100。

【請求項349】如請求項338至348中任一項之方法，其中該方法包含投與呈RNA形式的該嚮導RNA。

【請求項350】如請求項338至349中任一項之方法，其中該嚮導RNA包含至少一種修飾。

【請求項351】如請求項350之方法，其中該至少一種修飾包含2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項352】如請求項350或351之方法，其中該至少一種修飾包含核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。

【請求項353】如請求項350至352中任一項之方法，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 5'端前五個核苷酸中之一或多者處的修飾。

【請求項354】如請求項350至353中任一項之方法，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 3'端最後五個核苷酸中之一或多者處的修飾。

【請求項355】如請求項350至354中任一項之方法，

其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。

【請求項356】如請求項350至355中任一項之方法，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵。

【請求項357】如請求項350至356中任一項之方法，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項358】如請求項350至357中任一項之方法，其中該至少一種修飾包含該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項359】如請求項350至358中任一項之方法，其中該至少一種修飾包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項360】如請求項338至359中任一項之方法，其中該嚮導RNA為單一嚮導RNA (sgRNA)。

【請求項361】如請求項338至360中任一項之方法，其中該方法包含投與呈RNA形式的該嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮

導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸。

【請求項362】如請求項338至361中任一項之方法，其中該Cas蛋白為一Cas9蛋白。

【請求項363】如請求項362之方法，其中該Cas9蛋白來源於一釀膿鏈球菌Cas9蛋白、一金黃色葡萄球菌Cas9蛋白、一空腸彎曲桿菌Cas9蛋白、一嗜熱鏈球菌Cas9蛋白，或一腦膜炎奈瑟氏菌Cas9蛋白。

【請求項364】如請求項362之方法，其中該Cas蛋白來源於一釀膿鏈球菌Cas9蛋白。

【請求項365】如請求項338至364中任一項之方法，其中該Cas蛋白包含SEQ ID NO: 11中所示之序列。

【請求項366】如請求項338至365中任一項之方法，其中編碼該Cas蛋白的該核酸經密碼子優化以便在一哺乳動物細胞或一人類細胞中表現。

【請求項367】如請求項338至366中任一項之方法，其中該方法包含投與編碼該Cas蛋白的該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA。

【請求項368】如請求項367之方法，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含至少一種修飾。

【請求項369】如請求項367或368之方法，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA經修飾以在一或多個或所有尿苷位置包含經修飾之尿苷。

【請求項370】如請求項369之方法，其中該經修飾之尿苷為假尿苷或N1-甲基-假尿苷，視情況為N1-甲基-假尿苷。

【請求項371】如請求項369或370之方法，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代。

【請求項372】如請求項367至371中任一項之方法，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含一5'帽。

【請求項373】如請求項367至372中任一項之方法，其中編碼該Cas蛋白之該mRNA包含一聚(腺苷酸)尾。

【請求項374】如請求項367至373中任一項之方法，其中編碼該Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列。

【請求項375】如請求項338至374中任一項之方法，其中該方法包含投與編碼該Cas蛋白的該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA，編碼該Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼該Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含一5'帽且包含一聚(腺苷酸)尾。

【請求項376】如請求項338至375中任一項之方法，其中該方法包含投與呈RNA形式的該嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，且

其中該方法包含投與編碼該Cas蛋白的該核酸，其中

該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA，且編碼該Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列。

【請求項377】如請求項338至375中任一項之方法，其中該方法包含投與呈RNA形式的該嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100，且該嚮導RNA包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，且

其中該方法包含投與編碼該Cas蛋白的該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA，編碼該Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼該Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含5'帽且包含聚(腺苷酸)尾。

【請求項378】如請求項376之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項379】如請求項376之方法，其中該核酸構築體為一包含該因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項380】如請求項379之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項381】如請求項379之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項382】如請求項377之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項383】如請求項377之方法，其中該核酸構築體為一包含該因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，且

其中該核酸構築體不包含同源臂。

【請求項384】如請求項383之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項385】如請求項383之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項386】如請求項338至385中任一項之方法，其中該Cas蛋白或編碼該Cas蛋白的該核酸及該嚮導RNA或編碼該嚮導RNA的該一或多種DNA與一脂質奈米顆粒締合。

【請求項387】如請求項386之方法，其中該脂質奈米顆粒包含一陽離子型脂質、一中性脂質、一輔助脂質及一隱形脂質。

【請求項388】如請求項387之方法，其中該陽離子型脂質為脂質A(十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)。

【請求項389】如請求項387或388之方法，其中該中性脂質為二硬脂醯磷脂醯膽鹼或1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)。

【請求項390】如請求項387至389中任一項之方法，其中該輔助脂質為膽固醇。

【請求項391】如請求項387至390中任一項之方法，其中該隱形脂質為1,2-二肉豆蔻醯基-外消旋-甘油-3-甲氧基聚乙二醇-2000。

【請求項392】如請求項387至391中任一項之方法，其中該陽離子型脂質為脂質A，該中性脂質為DSPC，該輔助脂質為膽固醇，且該隱形脂質為PEG2k-DMG。

【請求項393】如請求項387至392中任一項之方法，其中該脂質奈米顆粒包含呈以下莫耳比之四種脂質：約50

mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【請求項394】如請求項338至393中任一項之方法，其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因，

其中該方法包含投與呈RNA形式的該嚮導RNA，且該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 68或100，

其中該方法包含投與編碼該Cas蛋白的該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA，且編碼該Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且

其中該嚮導RNA及編碼該Cas蛋白之該mRNA與一脂質奈米顆粒締合，該脂質奈米顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【請求項395】如請求項338至393中任一項之方法，其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因，

其中該方法包含投與呈RNA形式的該嚮導RNA，該嚮導RNA包含SEQ ID NO: 100且該嚮導RNA包含：(i)該嚮導RNA 5'端前四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(ii)該嚮導RNA 3'端最後四個核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵；(iii)該嚮導RNA 5'端前三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸；及(iv)該嚮導RNA 3'端最後三個核苷酸處的2'-O-甲基修飾之核苷酸，

其中該方法包含投與編碼該Cas蛋白的該核酸，其中該核酸包含一編碼該Cas蛋白的mRNA，編碼該Cas蛋白的該mRNA包含SEQ ID NO: 226、225或12中所示之序列，且編碼該Cas蛋白的該mRNA完全經假尿苷或N1-甲基-假尿苷取代，視情況經N1-甲基-假尿苷取代，包含一5'帽且包含一聚(腺苷酸)尾，且

其中該嚮導RNA及編碼該Cas蛋白之該mRNA與一脂質顆粒締合，該脂質顆粒包含視情況呈以下莫耳比的脂質A、DSPC、膽固醇及PEG2k-DMG：約50 mol%脂質A、約9 mol% DSPC、約38 mol%膽固醇及約3 mol% PEG2k-DMG。

【請求項396】如請求項394之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項397】如請求項394之方法，其中該核酸構築體為一包含該因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情

況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項398】如請求項397之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項399】如請求項397之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項400】如請求項395之方法，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且其中該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由

SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項401】如請求項395之方法，其中該核酸構築體為一包含該因子IX蛋白編碼序列的單向構築體，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：一剪接受體、該因子IX蛋白編碼序列及一聚腺苷酸化信號，

其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 166，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現之啟動子，

其中該核酸構築體不包含同源臂，且

其中該核酸構築體存在於一單股rAAV8載體中，

視情況其中該核酸構築體在各端側接反向末端重複序列(ITR)，視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 198組成，或視情況其中至少一端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成，且視情況其中各端的該ITR包含、主要由或由SEQ ID NO: 196組成。

【請求項402】如請求項401之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項403】如請求項401之方法，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項404】如請求項228至403中任一項之方法，其中該方法進一步包含在向該新生兒個體投與該核酸構築體之前，評估該個體之預先存在的AAV免疫力。

【請求項405】如請求項404之方法，其中該預先存在的AAV免疫力為預先存在的AAV8免疫力。

【請求項406】如請求項404或405之方法，其中評估預先存在的AAV免疫力包含利用總抗體免疫分析或中和抗體分析來評估免疫原性。

【請求項407】一種新生兒細胞或新生兒細胞群，其藉由如請求項217至227及265至406中任一項之方法製備。

【請求項408】一種新生兒細胞或新生兒細胞群，其包含一核酸構築體，該核酸構築體包含插入一標靶基因體基因座中的一因子IX蛋白編碼序列。

【請求項409】如請求項407或408之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞為一肝臟細胞或該新生兒細胞群為一肝臟細胞群。

【請求項410】如請求項407至409中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞為一肝細胞或該新生兒細胞群為一肝細胞群。

【請求項411】如請求項407至410中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞為一人類細胞或該新生兒細胞群為一人類細胞群。

【請求項412】如請求項411之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後24週內的一新生兒個體。

【請求項413】如請求項411之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後12週內的一新生兒個體。

【請求項414】如請求項411之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後8週內的一新生兒個體。

【請求項415】如請求項411之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞或該新生兒細胞群來自出生後4週內的一新生兒個體。

【請求項416】如請求項407至415中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞為活體外或離體細胞或該新生兒細胞群為活體外或離體細胞群。

【請求項417】如請求項407至415中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該新生兒細胞為個體活體內細胞或該新生兒細胞群為活體內細胞群。

【請求項418】如請求項407至417中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白受到表現。

【請求項419】如請求項407至418中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的因子IX蛋白，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項420】如請求項407至419中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列編碼一包含SEQ ID NO: 195之因子IX蛋白。

【請求項421】如請求項407至420中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166、165、164及167-171中之任一者至少95%一致，視情況其中該因子IX蛋白編碼序列為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) 與SEQ ID NO: 159、160及161中之任一者至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項422】如請求項407至421中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；

(II) 與SEQ ID NO: 165至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(III) 與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況

其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項423】如請求項407至422中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列：

(I) 與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) 與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項424】如請求項407至423中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項425】如請求項407至423中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項426】如請求項407至425中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏。

【請求項427】如請求項407至426中任一項之新生兒

細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166、165或159。

【請求項428】如請求項427之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166、165或159組成。

【請求項429】如請求項407至420中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166或159。

【請求項430】如請求項429之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166或159組成。

【請求項431】如請求項407至420中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166。

【請求項432】如請求項431之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成。

【請求項433】如請求項407至420中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項434】如請求項433之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成。

【請求項435】如請求項407至434中任一項之新生兒

細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體包含一位於該因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體。

【請求項436】如請求項407至435中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體包含一位於該因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。

【請求項437】如請求項407至436中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體包含一位於該因子IX蛋白編碼序列上游的剪接受體，且該核酸構築體包含一位於該因子IX蛋白編碼序列下游的聚腺苷酸化信號。

【請求項438】如請求項407至437中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現的啟動子，且其中該因子IX蛋白編碼序列可操作地連接至一位於該標靶基因體基因座的內源啟動子。

【請求項439】如請求項407至438中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體為一雙向構築體，且該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列。

【請求項440】如請求項439之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體包含該第一因子IX蛋白編碼序列及第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列。

【請求項441】如請求項440之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與該第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且視情

況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項442】如請求項440或441之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中：

(I) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致並且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少95%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致且：(i)為CpG耗乏的；(ii)經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變；或(iii)為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項443】如請求項440至442中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中：

(I) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度

活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；或

(II) (i)該第一因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 166至少99%一致，為CpG耗乏的且經密碼子優化，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體；且(ii)該第二因子IX蛋白編碼序列與SEQ ID NO: 159至少99%一致，為CpG耗乏的且經修飾以使一或多種隱性剪接供體序列突變，且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項444】如請求項440至443中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該第一因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏且該第二因子IX蛋白編碼序列中的所有CpG二核苷酸除一個之外其餘皆被移除或CpG完全耗乏。

【請求項445】如請求項440至444中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的一因子IX蛋白且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體，且該第二因子IX蛋白編碼序列編碼與SEQ ID NO: 195至少99%一致的一因子IX蛋白且視情況其中該因子IX蛋白不為高度活化因子IX變異體。

【請求項446】如請求項440至445中任一項之新生兒

細胞或新生兒細胞群，其中該第一因子IX蛋白編碼序列編碼一包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白，且該第二因子IX蛋白編碼序列編碼一包含SEQ ID NO: 195的因子IX蛋白。

【請求項447】如請求項440至446中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或

(II) 該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159。

【請求項448】如請求項440至447中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中：

(I) 該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成且該第二因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成；或

(II) 該第一因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 166組成且該第二因子IX蛋白編碼序列係由SEQ ID NO: 159組成。

【請求項449】如請求項440至448中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列。

【請求項450】如請求項449之新生兒細胞或新生兒細

胞群，其中該第一因子IX蛋白編碼序列與該第二因子IX蛋白編碼序列不同，但編碼相同的因子IX蛋白序列，且其中該第一聚腺苷酸化信號與該第二聚腺苷酸化信號不同。

【請求項451】如請求項407至450中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體為一雙向構築體，其中該因子IX蛋白編碼序列為第一因子IX蛋白編碼序列，且該雙向構築體進一步包含第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，

其中該核酸構築體自5'至3'包含：第一剪接受體、該第一因子IX蛋白編碼序列、第一聚腺苷酸化信號、第二聚腺苷酸化信號之反向互補序列、該第二因子IX蛋白編碼序列之反向互補序列，及第二剪接受體之反向互補序列，

其中：(i)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166；或(ii)該第一因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 166且該第二因子IX蛋白編碼序列包含SEQ ID NO: 159，

其中該核酸構築體不包含一驅動該因子IX蛋白表現的啟動子，且其中該因子IX蛋白編碼序列可操作地連接至一位於該標靶基因體基因座的內源啟動子。

【請求項452】如請求項407至451中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸構築體包含SEQ ID NO: 210或180或其反向互補序列。

【請求項453】如請求項407至452中任一項之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該標靶基因體基因座為一白蛋

白基因，視情況其中該白蛋白基因為一人類白蛋白基因。

【請求項454】如請求項453之新生兒細胞或新生兒細胞群，其中該核酸酶靶點存在於該白蛋白基因之內含子1中。

[(發明)]

894925

(12)

100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500

AAV8
載入序列:30
載入序列:29
圖

圖 6

(mw/dl) xnlitY
52
32
52
52
52
52

相關係人組成比例百分比%
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995
1000

圖 (8A)

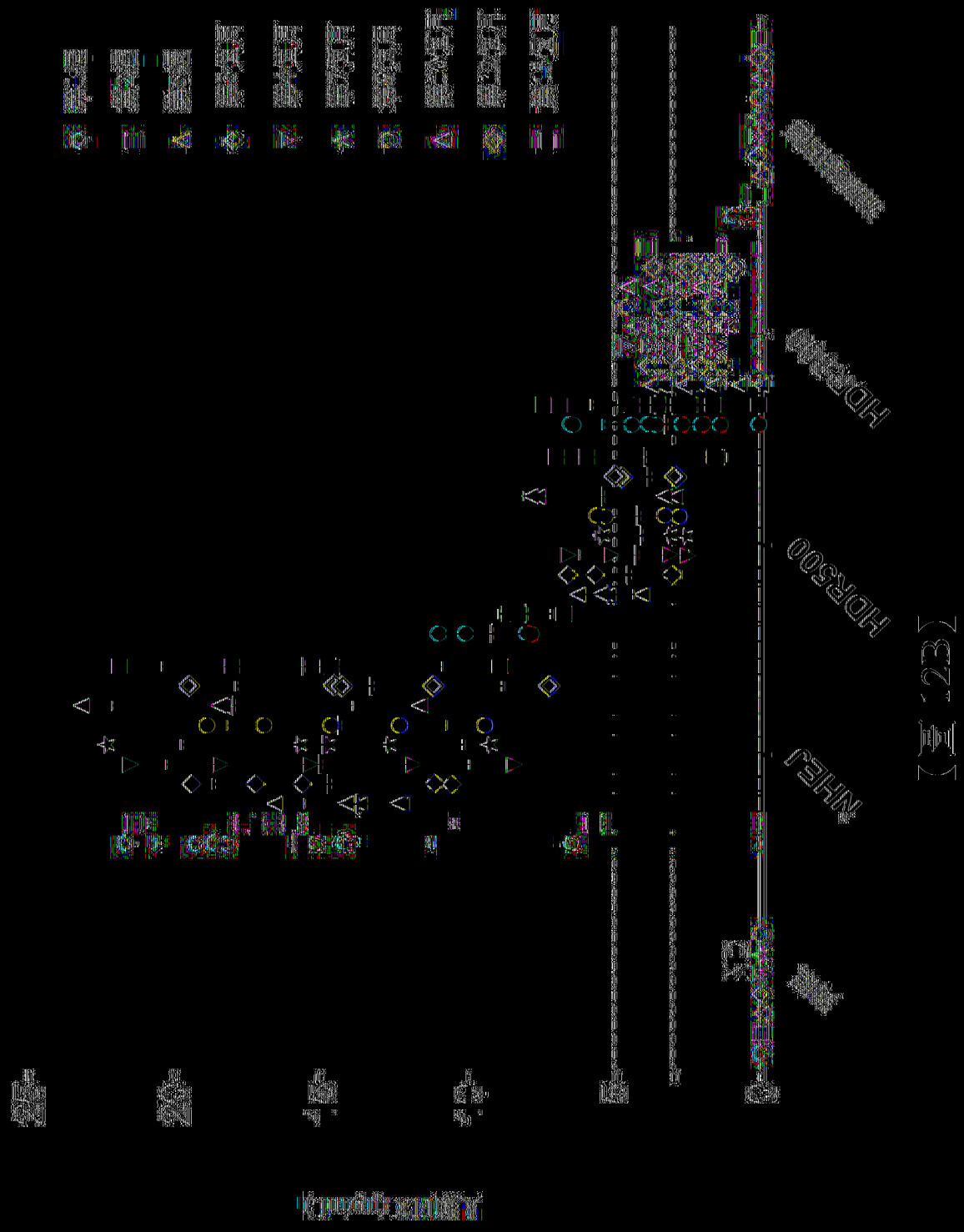
圖3
約5 μg/m³ 以下為安全
0
5
10
15
20
25
30
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500

圖3
SHIV-89.6P
SHIV-89.6P-WPRE
無人類化
無人類化
無人類化
時間（週）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
血漿中 HIV-1 RNA 濃度（pg/ml）
1.0E+08
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
1.0E+04
1.0E+03
1.0E+02
1.0E+01
1.0E+00

圖 1(A)

S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
S23
S24
S25
S26
S27
S28
S29
S30
S31
S32
S33
S34
S35
S36
S37
S38
S39
S40
S41

圖 3.6.3
藥物濃度(μg/ml)
時間(小時)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6 1.8 2.0
Cmax, ss
Cmin, ss


HDR500
NHE1
圖 23

S10
S20
S30
S40
S50
S60
S70
S80
S90
S100
S110
S120
S130
S140
S150
S160
S170
S180
S190
S200
S210
S220
S230
S240
S250
S260
S270
S280
S290
S300
S310
S320
S330
S340
S350
S360
S370
S380
S390
S400
S410

0.000
0.333
0.667
1.000
0.0
0.3
0.6
0.9
1.2
1.5
1.8
2.1
2.4
2.7
3.0
3.3
3.6
3.9
4.2
4.5
4.8
5.1
5.4
5.7
6.0
6.3
6.6
6.9
7.2
7.5
7.8
8.1
8.4
8.7
9.0
9.3
9.6
9.9
10.2
10.5
10.8
11.1
11.4
11.7

(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
(L)
(M)
(N)
(O)
(P)
(Q)
(R)
(S)
(T)
(U)
(V)
(W)
(X)
(Y)
(Z)
(AA)
(AB)
(AC)
(AD)
(AE)
(AF)
(AG)
(AH)
(AI)
(AJ)
(AK)
(AL)
(AM)
(AN)
(AO)
(AP)
(AQ)
(AR)
(AS)
(AT)
(AU)
(AV)
(AW)
(AX)
(AY)
(AZ)
(BA)
(BB)
(BC)
(BD)
(BE)
(BF)
(BG)
(BH)
(BI)
(BJ)
(BK)
(BL)
(BM)
(BN)
(BO)
(BP)
(BQ)
(BR)
(BS)
(BT)
(BU)
(BV)
(BW)
(BX)
(BY)
(BZ)
(CA)
(CB)
(CC)
(CD)
(CE)
(CF)
(CG)
(CH)
(CI)
(CJ)
(CK)
(CL)
(CM)
(CN)
(CO)
(CP)
(CQ)
(CR)
(CS)
(CT)
(CU)
(CV)
(CW)
(CX)
(CY)
(CZ)
(DA)
(DB)
(DC)
(DD)
(DE)
(DF)
(DG)
(DH)
(DI)
(DJ)
(DK)
(DL)
(DM)
(DN)
(DO)
(DP)
(DQ)
(DR)
(DS)
(DT)
(DU)
(DV)
(DW)
(DX)
(DY)
(DZ)
(EA)
(EB)
(EC)
(ED)
(EE)
(EF)
(EG)
(EH)
(EI)
(EJ)
(EK)
(EL)
(EM)
(EN)
(EO)
(EP)
(EQ)
(ER)
(ES)
(ET)
(EU)
(EV)
(EW)
(EX)
(EY)
(EZ)
(FA)
(FB)
(FC)
(FD)
(FE)
(FF)
(FG)
(FH)
(FI)
(FJ)
(FK)
(FL)
(FM)
(FN)
(FO)
(FP)
(FQ)
(FR)
(FS)
(FT)
(FU)
(FV)
(FW)
(FX)
(FY)
(FZ)
(GA)
(GB)
(GC)
(GD)
(GE)
(GF)
(GG)
(GH)
(GI)
(GJ)
(GK)
(GL)
(GM)
(GN)
(GO)
(GP)
(GQ)
(GR)
(GS)
(GT)
(GU)
(GV)
(GW)
(GX)
(GY)
(GZ)
(HA)
(HB)
(HC)
(HD)
(HE)
(HF)
(HG)
(HH)
(HI)
(HJ)
(HK)
(HL)
(HM)
(HN)
(HO)
(HP)
(HQ)
(HR)
(HS)
(HT)
(HU)
(HV)
(HW)
(HX)
(HY)
(HZ)
(IA)
(IB)
(IC)
(ID)
(IE)
(IF)
(IG)
(IH)
(II)
(IJ)
(IK)
(IL)
(IM)
(IN)
(IO)
(IP)
(IQ)
(IR)
(IS)
(IT)
(IU)
(IV)
(IW)
(IX)
(IY)
(IZ)
(JA)
(JB)
(JC)
(JD)
(JE)
(JF)
(JG)
(JH)
(JI)
(JJ)
(JK)
(JL)
(JM)
(JN)
(JO)
(JP)
(JQ)
(JR)
(JS)
(JT)
(JU)
(JV)
(JW)
(JX)
(JY)
(JZ)
(KA)
(KB)
(KC)
(KD)
(KE)
(KF)
(KG)
(KH)
(KI)
(KJ)
(KK)
(KL)
(KM)
(KN)
(KO)
(KP)
(KQ)
(KR)
(KS)
(KT)
(KU)
(KV)
(KW)
(KX)
(KY)
(KZ)
(LA)
(LB)
(LC)
(LD)
(LE)
(LF)
(LG)
(LH)
(LI)
(LJ)
(LK)
(LL)
(LM)
(LN)
(LO)
(LP)
(LQ)
(LR)
(LS)
(LT)
(LU)
(LV)
(LW)
(LX)
(LY)
(LZ)
(MA)
(MB)
(MC)
(MD)
(ME)
(MF)
(MG)
(MH)
(MI)
(MJ)
(MK)
(ML)
(MM)
(MN)
(MO)
(MP)
(MQ)
(MR)
(MS)
(MT)
(MU)
(MV)
(MW)
(MX)
(MY)
(MZ)
(NA)
(NB)
(NC)
(ND)
(NE)
(NF)
(NG)
(NH)
(NI)
(NJ)
(NK)
(NL)
(NM)
(NN)
(NO)
(NP)
(NQ)
(NR)
(NS)
(NT)
(NU)
(NV)
(NW)
(NX)
(NY)
(NZ)
(OA)
(OB)
(OC)
(OD)
(OE)
(OF)
(OG)
(OH)
(OI)
(OJ)
(OK)
(OL)
(OM)
(ON)
(OO)
(OP)
(OQ)
(OR)
(OS)
(OT)
(OU)
(OV)
(OW)
(OX)
(OY)
(OZ)
(PA)
(PB)
(PC)
(PD)
(PE)
(PF)
(PG)
(PH)
(PI)
(PJ)
(PK)
(PL)
(PM)
(PN)
(PO)
(PP)
(PQ)
(PR)
(PS)
(PT)
(PU)
(PV)
(PW)
(PX)
(PY)
(PZ)
(QA)
(QB)
(QC)
(QD)
(QE)
(QF)
(QG)
(QH)
(QI)
(QJ)
(QK)
(QL)
(QM)
(QN)
(QO)
(QP)
(QQ)
(QR)
(QS)
(QT)
(QU)
(QV)
(QW)
(QX)
(QY)
(QZ)
(RA)
(RB)
(RC)
(RD)
(RE)
(RF)
(RG)
(RH)
(RI)
(RJ)
(RK)
(RL)
(RM)
(RN)
(RO)
(RP)
(RQ)
(RR)
(RS)
(RT)
(RU)
(RV)
(RW)
(RX)
(RY)
(RZ)
(SA)
(SB)
(SC)
(SD)
(SE)
(SF)
(SG)
(SH)
(SI)
(SJ)
(SK)
(SL)
(SM)
(SN)
(SO)
(SP)
(SQ)
(SR)
(SS)
(ST)
(SU)
(SV)
(SW)
(SX)
(SY)
(SZ)
(TA)
(TB)
(TC)
(TD)
(TE)
(TF)
(TG)
(TH)
(TI)
(TJ)
(TK)
(TL)
(TM)
(TN)
(TO)
(TP)
(TQ)
(TR)
(TS)
(TT)
(TU)
(TV)
(TW)
(TX)
(TY)
(TZ)
(UA)
(UB)
(UC)
(UD)
(UE)
(UF)
(UG)
(UH)
(UI)
(UJ)
(UK)
(UL)
(UM)
(UN)
(UO)
(UP)
(UQ)
(UR)
(US)
(UT)
(UU)
(UV)
(UW)
(UX)
(UY)
(UZ)
(VA)
(VB)
(VC)
(VD)
(VE)
(VF)
(VG)
(VH)
(VI)
(VJ)
(VK)
(VL)
(VM)
(VN)
(VO)
(VP)
(VQ)
(VR)
(VS)
(VT)
(VU)
(VV)
(VW)
(VX)
(VY)
(VZ)
(WA)
(WB)
(WC)
(WD)
(WE)
(WF)
(WG)
(WH)
(WI)
(WJ)
(WK)
(WL)
(WM)
(WN)
(WO)
(WP)
(WQ)
(WR)
(WS)
(WT)
(WU)
(WV)
(WW)
(WX)
(WY)
(WZ)
(XA)
(XB)
(XC)
(XD)
(XE)
(XF)
(XG)
(XH)
(XI)
(XJ)
(XK)
(XL)
(XM)
(XN)
(XO)
(XP)
(XQ)
(XR)
(XS)
(XT)
(XU)
(XV)
(XW)
(XX)
(XY)
(XZ)
(YA)
(YB)
(YC)
(YD)
(YE)
(YF)
(YG)
(YH)
(YI)
(YJ)
(YK)
(YL)
(YM)
(YN)
(YO)
(YP)
(YQ)
(YR)
(YS)
(YT)
(YU)
(YV)
(YW)
(YX)
(YY)
(YZ)
(ZA)
(ZB)
(ZC)
(ZD)
(ZE)
(ZF)
(ZG)
(ZH)
(ZI)
(ZJ)
(ZK)
(ZL)
(ZM)
(ZN)
(ZO)
(ZP)
(ZQ)
(ZR)
(ZS)
(ZT)
(ZU)
(ZV)
(ZW)
(ZX)
(ZY)
(ZZ)

圖3

實施例1
實施例2
實施例3
實施例4
20
15
10
5
0
2
4
6
8
10
試驗物質
(日)
人類IDX (μg/ml)

圖式

圖3

(2)
(3)
(2)
(3)
(2)
(3)

圖 2

圖 6