



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110785179 A

(43)申请公布日 2020.02.11

(21)申请号 201880041482.1

(22)申请日 2018.04.19

(30)优先权数据

62/488,249 2017.04.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.12.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/028442 2018.04.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/195360 EN 2018.10.25

(71)申请人 西雅图儿童医院(DBA西雅图儿童研
究所)

地址 美国华盛顿州

(72)发明人 戴维德·J·罗林斯

伊拉姆·卡恩

(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理
有限责任公司 11290

代理人 董世豪 杨国强

(51)Int.Cl.

A61K 35/28(2015.01)

A61K 48/00(2006.01)

A61P 37/04(2006.01)

权利要求书3页 说明书85页

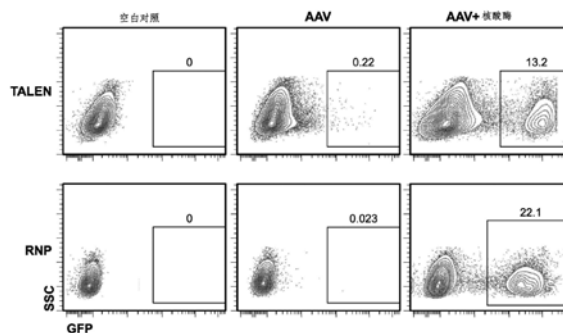
序列表64页 附图34页

(54)发明名称

Wiskott-Aldrich综合征和X连锁血小板减少症中的治疗性基因组编辑

(57)摘要

本文描述了用于治疗、抑制或缓解受试者中的X连锁紊乱(包括Wiskott-Aldrich综合征(WAS)和X连锁血小板减少症(XLT))的系统和方法,所述受试者已被鉴别或选择为将从治疗、抑制或缓解WAS或XLT的疗法中受益的受试者。该系统包含被配置用于共同递送以修饰内源性WAS基因座的载体供体构建体和核酸酶。



1. 一种用于Wiskott-Aldrich综合征 (WAS) 基因的同源介导的修复 (HDR) 的核酸, 所述核酸包含:

编码WAS基因的第一序列;

编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列; 以及

编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。

2. 如权利要求1所述的核酸, 其中, 所述WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的核酸, 其中, 所述第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的核酸, 其中, 所述一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN) 结合位点。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的核酸, 其中, 所述一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 相关蛋白9 (Cas9) 结合位点。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的核酸, 所述核酸进一步包含一种或多种增强子元件。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的核酸, 所述核酸进一步包含同源臂序列。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的核酸, 所述核酸进一步包含编码启动子的核酸序列。

9. 一种用于促进细胞中的WAS蛋白 (WASp) 表达的HDR的载体, 所述载体包含:

编码WAS基因的第一序列;

编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列; 以及

编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。

10. 如权利要求9所述的载体, 其中, 所述WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。

11. 如权利要求9-10中任一项所述的载体, 其中, 所述第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。

12. 如权利要求9-11中任一项所述的载体, 其中, 所述一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN) 结合位点。

13. 如权利要求9-12中任一项所述的载体, 其中, 所述一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 相关蛋白9 (Cas9) 结合位点。

14. 如权利要求9-13中任一项所述的载体, 所述载体进一步包含一种或多种增强子元件。

15. 如权利要求9-14中任一项所述的载体, 其中, 所述载体是腺相关病毒载体 (AAV)。

16. 如权利要求9-15中任一项所述的载体, 其中, 所述载体是自互补AAV (scAAV)。

17. 如权利要求9-16中任一项所述的载体, 其中, 所述细胞是人细胞。

18. 如权利要求9-17中任一项所述的载体, 其中, 所述细胞是原代细胞。

19. 如权利要求9-18中任一项所述的载体, 其中, 所述细胞是自体细胞。

20. 如权利要求9-19中任一项所述的载体, 其中, 所述细胞是T细胞。

21. 如权利要求9-19中任一项所述的载体, 其中, 所述细胞是造血干细胞 (HSC)。

22. 如权利要求9-19中任一项所述的载体, 其中, 所述细胞是CD34⁺HSC。

23. 一种用于促进细胞中的WAS蛋白 (WASp) 表达的HDR的系统, 所述系统包含编码核酸酶的核酸以及如权利要求9-22中任一项所述的载体。

24. 如权利要求23所述的系统, 其中, 所述核酸酶是TALEN核酸酶。

25. 如权利要求23所述的系统,其中,所述核酸酶是Cas核酸酶。
26. 如权利要求23-25中任一项所述的系统,其中,将所述载体和核酸配置用于向所述细胞共同递送。
27. 如权利要求26所述的系统,其中,向所述细胞的共同递送修饰内源性WAS基因座。
28. 如权利要求23-27中任一项所述的系统,其中,所述细胞是原代人造血细胞。
29. 一种用于表达WASp的细胞,所述细胞包含核酸,所述核酸包含:
编码WAS基因的第一序列;
编码启动子的第二序列;
编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列;以及
编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。
30. 如权利要求29所述的细胞,其中,所述核酸处于载体中。
31. 如权利要求30所述的细胞,其中,所述载体是AAV。
32. 如权利要求31所述的细胞,其中,所述AAV是scAAV。
33. 如权利要求29-32中任一项所述的细胞,其中,所述细胞是人细胞。
34. 如权利要求29-33中任一项所述的细胞,其中,所述细胞是原代细胞。
35. 如权利要求29-34中任一项所述的细胞,其中,所述细胞是自体细胞。
36. 如权利要求29-35中任一项所述的细胞,其中,所述细胞是T细胞。
37. 如权利要求29-35中任一项所述的细胞,其中,所述细胞是HSC。
38. 如权利要求29-35中任一项所述的细胞,其中,所述细胞是CD34⁺HSC。
39. 一种促进有需要的受试者中的WAS基因的HDR的方法,所述方法包括:
向受试者给予如权利要求29-38中任一项所述的细胞或如权利要求9-22中任一项所述的载体;以及
向所述受试者给予核酸酶。
40. 如权利要求39所述的方法,其中,所述核酸酶是TALEN核酸酶。
41. 如权利要求39所述的方法,其中,所述核酸酶是Cas核酸酶。
42. 如权利要求39-41中任一项所述的方法,其中,将所述核酸酶与所述细胞或所述载体共同给予至所述受试者。
43. 如权利要求39-42中任一项所述的方法,其中,所述细胞来自所述受试者,并且其中,通过向所述细胞中引入如权利要求1-8中任一项所述的核酸或如权利要求9-22中任一项所述的载体来对所述细胞进行遗传修饰。
44. 如权利要求39-43中任一项所述的方法,其中,通过过继细胞转移进行所述给予。
45. 如权利要求39-44中任一项所述的方法,其中,所述细胞是人细胞。
46. 如权利要求39-45中任一项所述的方法,其中,所述细胞是原代细胞。
47. 如权利要求39-46中任一项所述的方法,其中,所述细胞是自体细胞。
48. 如权利要求39-47中任一项所述的方法,其中,所述细胞是T细胞。
49. 如权利要求39-47中任一项所述的方法,其中,所述细胞是HSC。
50. 如权利要求39-47中任一项所述的方法,其中,所述细胞是CD34⁺HSC。
51. 如权利要求39-50中任一项所述的方法,其中,所述受试者是雄性。
52. 如权利要求39-51中任一项所述的方法,其中,所述受试者患有Wiskott-Aldrich综

合征 (WAS)。

53. 如权利要求39-53中任一项所述的方法,其中,所述受试者患有X连锁血小板减少症 (XLT)。

54. 一种治疗、抑制或缓解有需要的受试者中的WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状的方法,所述方法包括:

向受试者给予如权利要求29-38中任一项所述的细胞或如权利要求9-22中任一项所述的载体;

向所述受试者给予核酸酶;以及

任选地将受试者鉴别为将从接受用于WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状的治疗中受益的受试者,和/或任选地测量所述受试者中的WAS和/或XLT的进展方面的改善或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状方面的改善。

55. 如权利要求54所述的方法,其中,所述核酸酶是TALEN核酸酶。

56. 如权利要求54所述的方法,其中,所述核酸酶是CRISPR/Cas核酸酶。

57. 如权利要求54-56中任一项所述的方法,其中,将所述核酸酶与所述细胞或所述载体共同给予至所述受试者。

58. 如权利要求54-57中任一项所述的方法,其中,所述细胞来自所述受试者,其中,通过向所述细胞中引入如权利要求1-8中任一项所述的核酸或如权利要求9-22中任一项所述的载体对所述细胞进行遗传修饰。

59. 如权利要求54-58中任一项所述的方法,其中,通过过继细胞转移进行所述给予。

60. 如权利要求54-59中任一项所述的方法,其中,所述细胞是人细胞。

61. 如权利要求54-60中任一项所述的方法,其中,所述细胞是原代细胞。

62. 如权利要求54-61中任一项所述的方法,其中,所述细胞是自体细胞。

63. 如权利要求54-62中任一项所述的方法,其中,所述细胞是T细胞。

64. 如权利要求54-62中任一项所述的方法,其中,所述细胞是HSC。

65. 如权利要求54-62中任一项所述的方法,其中,所述细胞是CD34⁺HSC。

66. 如权利要求54-65中任一项所述的方法,其中,所述受试者是雄性。

67. 如权利要求54-66中任一项所述的方法,其中,所述方法改善血小板减少症。

68. 如权利要求54-67中任一项所述的方法,其中,所述方法增加血小板计数。

Wiskott-Aldrich综合征和X连锁血小板减少症中的治疗性基因组编辑

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年4月21日提交的美国临时专利申请No. 62/488,249的优先权的权益。将上述申请的全部公开内容通过引用以其整体明确地并入。

[0003] 对序列表的引用

[0004] 将本申请与电子格式的序列表一起提交。将序列表作为4月19日创建的标题为2018-04-19 Sequence Listing-SCRI.149W0.txt的文件提供,其大小为158kb。电子格式的序列表中的信息以引用的方式将其整体明确地并入本文。

技术领域

[0005] 本文的替代方式大体上涉及原代人造血干细胞中的基因编辑。更具体而言,本文的替代方式涉及被配置为提供有效的同源介导的基因修复的核酸和载体、以及修复遗传缺陷(如X连锁隐性紊乱)的方法。

背景技术

[0006] Wiskott-Aldrich综合征(WAS)是由WAS基因中的突变引起的遗传性原发性免疫缺陷,所述WAS基因编码调节肌动蛋白细胞骨架的蛋白,引起多个造血细胞谱系中的改变的信号传导功能和/或发育。WAS是X连锁隐性疾病,影响大约250,000名男性中的一位。该疾病的特征在于湿疹、血小板减少症和免疫缺陷。WAS由WAS基因中的突变引起,产生WAS蛋白(WASp)的突变或缺失形式。

[0007] X连锁血小板减少症(XLT)是与WAS相关的遗传性凝血紊乱。XLT主要通过减少血液中的血小板计数、以及减小血小板尺寸(与正常个体或健康个体相比)来影响循环系统,这会损害凝血过程。XLT由WAS基因中的突变引起,导致WASp减少、缺失或改变。

[0008] WASp在体外是肌动蛋白成核剂Arp2/3复合物的激活剂,并且专一地在造血细胞中表达。WASp被认为用作白细胞的细胞骨架和表面受体之间的关键整合物。

[0009] 当前,用于患有WAS或XLT的个体的治疗聚焦于症状。用于WAS或XLT的唯一可用的治疗性疗法是同种异体干细胞移植。在数项当前的临床试验中也正在对基于病毒的基因替代进行探索,但显然需要更多的用于WAS和XLT的疗法。

发明内容

[0010] 一些替代方式涉及被设计用于修正或修复自体造血干细胞中的内源性WAS基因座的治疗方法。一些替代方式包括组合物和方法,其包括被配置为在原代人造血细胞中编辑WAS基因座的转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)和成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)/Cas。一些替代方式还涉及核酸酶和AAV供体的共同递送,用以修饰原代人造血细胞中的内源性WAS基因座。

[0011] 一些替代方式关注用于Wiskott-Aldrich综合征(WAS)基因的同源介导的修复

(HDR)的核酸。在一些替代方式中,核酸包含编码WAS基因的第一序列、编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,核酸进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,核酸进一步包含同源臂序列。在一些替代方式中,核酸进一步包含编码启动子的核酸序列。

[0012] 一些替代方式涉及用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的载体。在一些替代方式中,载体包含编码WAS基因的第一序列、编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,载体进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,载体是腺相关病毒载体(AAV)。在一些替代方式中,载体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是造血干细胞(HSC)。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。

[0013] 一些替代方式涉及用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的系统。在一些替代方式中,系统包含载体和编码核酸酶的核酸。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代方式中,将载体和核酸配置用于向细胞共同递送。在一些替代方式中,向细胞的共同递送修饰内源性WAS基因座。在一些替代方式中,细胞是原代人造血细胞。

[0014] 一些替代方式涉及用于表达WASp的细胞。在一些替代方式中,细胞包含核酸。在一些替代方式中,核酸包含编码WAS基因的第一序列、编码启动子的第二序列、编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。在一些替代方式中,核酸处于载体中。在一些替代方式中,载体是AAV。在一些替代方式中,载体是scAAV。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。

[0015] 一些替代方式涉及促进有需要的受试者(例如,被鉴别或选择为将从WAS基因的HDR中受益的受试者;例如患有XLT的受试者)中的WAS基因的HDR的方法。在一些替代方式中,该方法包括向有需要的受试者给予如本文所述的细胞或如本文所述的载体、以及向该受试者给予核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代方式中,将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中,细胞来自受试者。在一些替代方式中,通过向细胞中引入如本文所述的核酸或如本文所述的载体来对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在

一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,受试者被鉴别或选择为患有Wiskott-Aldrich综合征 (WAS) 的受试者。在一些替代方式中,受试者被鉴别或选择为患有X连锁血小板减少症 (XLT) 的受试者。

[0016] 本文提供的一些替代方式涉及治疗、抑制或缓解有需要的受试者中的WAS和/或XLT、或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状的方法。在一些替代方式中,该方法包括向受试者给予如本文所述的细胞或如本文所述的载体、向受试者给予核酸酶、以及任选地将受试者鉴别或选择为将从接受用于WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状的治疗中受益的受试者、和/或任选地测量所述受试者中的WAS和/或XLT进展方面的改善或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状方面的改善。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是CRISPR/Cas核酸酶。在一些替代方式中,将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中,细胞来自受试者。在一些替代方式中,通过向细胞中引入如本文所述的核酸或如本文所述的载体来对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,该方法改善血小板减少症。在一些替代方式中,该方法增加血小板计数。在一些替代方式中,受试者被鉴别或选择为患有Wiskott-Aldrich综合征 (WAS) 的受试者。在一些替代方式中,受试者被鉴别或选择为患有X连锁血小板减少症 (XLT) 的受试者。

[0017] 在第一方面,提供了用于Wiskott-Aldrich综合征 (WAS) 基因的同源介导的修复 (HDR) 的核酸,该核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN) 结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 相关蛋白9 (Cas9) 结合位点。在一些替代方式中,核酸进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,核酸进一步包含同源臂序列。在一些替代方式中,核酸进一步包含编码启动子的核酸序列。

[0018] 在第二方面,提供了用于促进细胞中的WAS蛋白 (WASp) 表达的HDR的载体,该载体包含:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN) 结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 相关蛋白9 (Cas9) 结合位点。在一些替代方式中,载体进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,载体是腺相关病毒载体 (AAV)。在一些替代方式中,载体是自互补AAV (scAAV)。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一

些替代方式中,细胞是造血干细胞(HSC)。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。

[0019] 在第三方面,提供了用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的系统,该系统包含编码核酸酶的核酸和本文任一替代方式的载体。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代方式中,将载体和核酸配置用于向细胞共同递送。在一些替代方式中,向细胞的共同递送修饰内源性WAS基因座。在一些替代方式中,细胞是原代人造血细胞。

[0020] 在第四方面,提供了用于表达WASp的细胞,该细胞包含核酸,所述核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码启动子的第二序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。在一些替代方式中,核酸处于载体中。在一些替代方式中,载体是AAV。在一些替代方式中,AAV是scAAV。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在某些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。

[0021] 在第五方面,促进有需要的受试者中的WAS基因的HDR的方法,该方法包括:向受试者给予本文任一替代方式的载体或细胞;以及向受试者给予核酸酶。细胞包含核酸,该核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码启动子的第二序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。载体包含:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,载体进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,载体是腺相关病毒载体(AAV)。在一些替代方式中,载体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是造血干细胞(HSC)。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。在一些替代方式中,核酸处于载体中。在一些替代方式中,载体是AAV。在一些替代方式中,AAV是scAAV。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代方式中,将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中,细胞来自受试者,并且其中,通过向细胞中引入本文所述的任一替代方式的载体或核酸对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,受试者患有Wiskott-Aldrich综合征(WAS)。在一些替代方式中,受试者患有X连锁血小板减少症(XLT)。

[0022] 在第六方面,治疗、抑制或缓解有需要的受试者中的WAS和/或XLT或者与WAS和/或

XLT有关的疾病症状的方法,该方法包括:向受试者给予本文所述的任一替代方式的载体或细胞;向受试者给予核酸酶;以及任选地将受试者鉴别为将从接受用于WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状的治疗中受益的受试者,和/或任选地测量所述受试者中的WAS和/或XLT的进展方面的改善或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状方面的改善。细胞包含核酸,该核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码启动子的第二序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。载体包含:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,载体进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,载体是腺相关病毒载体(AAV)。在一些替代方式中,载体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶,核酸酶是CRISPR/Cas核酸酶,将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者,细胞来自受试者,其中,通过向细胞中引入本文所述的任一替代方式的载体或核酸来对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,该方法改善血小板减少症。在一些替代方式中,该方法增加血小板计数。

附图说明

[0023] 图1A和图1B描绘了原代T细胞中的TALEN和向导RNA的切割效率的评价。图1A示出了具有所注释的TALEN和向导的WAS基因座的示意图。所示出的是人WAS基因内的WAS TALENs (TALEN#1 (T1) 和TALEN#2 (T2)) 和向导RNA (G1、G2、G3和G4) 切割位点的位置。图解并非按比例绘制。图1B描绘了用TALEN和CRISPR向导对WAS基因座的破坏。所示出的是在用TALEN mRNA (T1、T2) 或者用与表达gRNA (G1-4) 的scAAV共同递送的Cas9 mRNA转染5天后,使用T7测定检测的原代人T细胞中的NHEJ事件的百分比。 $N=3$,代表独立实验的次数。选择TALEN#1和G1用于所有进一步的实验。

[0024] 图2描述了用TALEN和合理设计的AAV供体模板对人原代T细胞进行编辑。图2A示出了在用WAS TALEN进行靶向中使用的AAV供体模板和WAS基因座的示意图。小框代表TALEN正向(T-for)和反向(T-rev)结合位点。还描绘了同源臂。X代表在TALEN结合位点之前的T的突变,所述突变被设计用于废止由TALEN在#1244载体中进行的切割。#1262载体删除了外显子1直到反向TALEN结合位点之间的整个区域。图2B描绘了从原代T细胞的珠刺激开始的基因编辑程序的时间线。AAV以培养物体积的20%进行添加。图2C和图2D描绘了指示HDR(图2C)和细胞活力(图2D)的GFP表达的时间进程。图2E示出了也用TALEN转染并用AAV载体转导的细胞,所述AAV载体具有MND启动子驱动蓝色荧光蛋白(BFP)而没有任何同源臂。在第15天来自该载体的荧光指示了该载体的随机整合。在第15天来自该载体的荧光指示了该载体的

随机整合。图2F示出了TALEN mRNA和AAV供体模板共同递送后第15天的GFP表达的代表性FACS图。图2G提供了显示了在第15天的GFP表达的额外的代表性FACS图。N=3,并代表使用来自三个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。图2H示出了来自使用没有同源臂的AAV进行的核酸酶特异性测试的结果。用TALEN转染并用AAV载体转导原代T细胞,所述AAV载体具有MND启动子驱动的蓝色荧光蛋白(BFP)而没有任何同源臂。在第15天来自该载体的荧光指示了随机整合。n=3,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。数据表示为平均值±SEM。图2I示出了在TALEN mRNA和AAV供体模板共同递送后第15天的GFP表达的代表性FACS图。N=3,并代表使用来自三个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。

[0025] 图3描绘了用CRISPR和AAV供体进行的人原代T细胞编辑。图3A示出了在原代T细胞中使用CRISPR对WAS基因座进行编辑的示意图。scAAV向导RNA载体(G)、供体模板DT(PAM经突变的)以及包含向导和供体序列的AAV载体(DTG)的示意图。PAM位点在DT和DTG模板中均发生了突变,以废止通过向导进行的切割。所示出的是scAAV向导RNA载体(#1189(G))、供体模板(#1201(PAM经突变的))以及含有向导和供体序列的AAV载体(#1215(DTG))的示意图。PAM经突变的供体模板和DTG AAV两者均具有经突变的PAM位点以废止通过向导进行的切割。图3B和图3C提供了显示出GFP+细胞%(图3B)和细胞活力(图3C)的时间进程的图。10%和20%代表所添加的#1215AAV占的培养物体积%。所有的其它AAV均以10%培养物体积添加。图3D提供了描绘当递送无同源臂的MND.BFP载体、Cas9和向导时的BFP表达的图。20%代表所添加的AAV的培养物体积%。除非另有指明,否则AAV以10%培养物体积添加。图3E提供了显示出在第15天的GFP表达的FACS图。N=3,并代表使用来自三个供体的细胞进行的独立实验的次数。图3F的条形图示出了GFP表达的时间进程。将HR%报告为在第15天的GFP%。n=3,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值±SEM。20%代表所添加的#1215AAV占的培养物体积%。所有的其它AAV均以10%培养物体积添加。将HR%报告为在第15天的GFP%。n=3,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值±SEM。图3G示出了来自使用无同源臂的AAV进行的核酸酶特异性测试的结果。条形图描绘了当无同源臂的MND.BFP载体、Cas9和向导被递送时的BFP表达。n=3,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值±SEM。图3H提供了显示出第15天的GFP表达的代表性FACS图。

[0026] 图4描绘了使用TALEN和AAV的共同递送来对动员的成体的CD34⁺细胞进行编辑。图4A描绘了人类的动员的成体的CD34⁺细胞的基因编辑程序的时间线。图4B和图4C描绘了指示HDR(图4B)和活力(图4C)的GFP表达的时间进程。图4D描绘了显示出第5天的GFP表达的代表性FACS图。

[0027] 图5A-图5G描绘了使用TALEN mRNA或CRISPR向导(作为RNP递送)和AAV供体的共同递送来编辑动员的成体的CD34⁺细胞,并示出了使用TALEN或RNP破坏人CD34⁺细胞中的WAS基因座。将动员的人CD34⁺细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L(100ng/mL)和IL3(60ng/mL)的SCGM培养基中培养48小时,然后使用Neon电穿孔系统用1μg的各TALEN单体或者以1:1.2的比例混合的Cas9蛋白和单个向导RNA的核糖核蛋白复合物(RNP)进行电穿孔。sgRNA购自Trilink BioTechnologies,并在5'和3'末端的三个末端位置处具有经化学修饰的核苷酸。将细胞培养5天,并提取基因组DNA。对WAS TALEN和向导的切割位点周围的区域进行扩增并克隆到pJET克隆载体中。进行集落测序以通过分析插入缺失来量化切割位点的切割%。N=3,并代

表使用来自三个供体的细胞进行的独立实验的次数。图5A示出使用TALEN或RNP破坏人CD34⁺细胞中的WAS基因座。将动员的人CD34⁺细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L (100ng/mL) 和IL3 (60ng/mL) 的SCGM培养基中培养48小时,然后使用Neon电穿孔系统用1 μ g的各TALEN单体mRNA或者以1:1.2的比例混合的Cas9蛋白和单个向导RNA的核糖核蛋白复合物(RNP)进行电穿孔.sgRNA购自Trilink BioTechnologies,并在5'和3'末端的三个终末位置具有经化学修饰的核苷酸。将细胞培养5天,并提取基因组DNA。对WAS TALEN和向导的切割位点周围的区域进行扩增并克隆到pJET克隆载体中。进行集落测序以通过分析插入缺失来量化切割位点的切割%。N=3,并代表使用来自三个供体的细胞进行的独立实验的次数。图5B示出了来自使用TALEN mRNA或RNP与AAV供体模板的共同递送对CD34⁺HSC中的WAS基因座进行HDR编辑的结果。图5C示出了FACS图,其描绘了在编辑后5天来自空白对照、经AAV或AAV加TALEN处理的CD34⁺细胞(上排)或经AAV+RNP处理的细胞(下排)的GFP表达。图5D示出了经编辑的细胞的细胞活力。条形图代表在编辑后2天的空白对照和经编辑的细胞的活力。对于RNP,N=8,对于TALEN,n=12,并代表>4个独立的供体。图5E示出了经TALEN编辑的CD34⁺细胞的集落形成单位(CFU)测定,并且图5F示出了经RNP编辑的CD34⁺细胞的CFU测定的结果。简而言之,将来自经编辑的或未经处理的(空白对照)的500个细胞以二重复在Methocult H4034培养基(Stemcell Technologies)中铺板,在37°C下孵育12-14天,并根据其形态和GFP表达对集落进行计数。CFU-E:红系细胞集落形成单位,M:巨噬细胞,GM:粒细胞、巨噬细胞,G:粒细胞,GEMM:粒细胞、红系细胞、巨噬细胞、巨核细胞,BFU-E:红系细胞爆式集落形成单位。n=3次实验以及2个供体。数据表示为平均值 \pm SEM。图5G示出了用于确定HDR的数字微滴式PCR测定或流式细胞术染色的结果。

[0028] 图6示出了使用TALEN mRNA/RNP和AAV供体模板的共同递送来对CD34⁺HSC中的WAS基因座进行编辑。如图5所述,将成体的动员的人CD34⁺细胞在SCGM培养基中进行培养,然后使用Neon电穿孔系统用TALEN mRNA或RNP复合物进行电穿孔。在电穿孔后立即加入携带有供体模板的AAV载体。对照包括未经操纵的细胞(空白对照)和仅用AAV转导而未转染核酸酶的细胞(AAV)。图6A示出了显示在第5天指示HDR的GFP%的图。图6B示出了经编辑的细胞在编辑后2天的活力。对于TALEN,N=7,并且对于RNP,N=3,并代表独立的供体。图6C和图6D示出了经编辑的细胞和空白对照细胞,将所述细胞在编辑后一天在Methocult培养基上铺板用于集落形成单位(CFU)测定。简而言之,将500个细胞以二重复在Methocult H4034培养基(Stemcell Technologies)中在37°C下孵育12-14天,并根据其形态和GFP表达对集落进行计数。图6C示出了来自TALEN实验的数据,并且图6D示出了来自RNP实验的数据。CFU-E:红系细胞集落形成单位,M:巨噬细胞,GM:粒细胞、巨噬细胞,G:粒细胞,GEMM:粒细胞、红系细胞、巨噬细胞、巨核细胞,BFU-E:红系细胞爆式集落形成单位。

[0029] 图7示出了将编辑的人CD34⁺细胞植入到免疫缺陷的NSG小鼠中。将未经处理的、经AAV处理的或经AAV和RNP处理的200万人类CD34⁺细胞注射入经25mg/kg白消安预调理的免疫缺陷的NSG小鼠中。在移植后10周将小鼠处死并收集BM。图7A描绘了由人CD45标志物的表达所定义的经编辑的细胞的总的植入。图7B示出了经植入的细胞中的GFP+细胞%。图7C描绘了来自代表性小鼠的FACS图。

[0030] 图8示出了表达用于人密码子经优化的WAS基因的cDNA的AAV载体的设计。AAV载体具有侧接于无启动子的GFP(上图)或WAS cDNA(下图)的0.6kb同源臂,所述GFP或WAS cDNA

后随着被指定为WPRE3的较短的WPRE,随后是SV40聚腺苷酸化信号。

[0031] 图9A示出了代表在用于植入NSG小鼠中的输入细胞中的细胞活力和HR%的测定的数据。在如前所述的SCGM培养基中培养成体的动员的人CD34⁺细胞,不同之处在于加入IL-6 (100ng/mL)代替IL-3。将细胞用1 μ g RNP复合物和AAV以62的MOI进行电穿孔。将数据表示为平均值 \pm SEM。N=5,并代表使用多个供体的独立实验。

[0032] 图9B示出了代表在经移植的NSG小鼠的骨髓中的经编辑的细胞的植入的数据。将六至10周龄的NSG小鼠通过腹膜内注射用在磷酸盐缓冲液中按1:1稀释的25mg/kg或35mg/kg的BUSULFEX (Henry Schein Inc.) 进行处理。二十四小时后,通过眼球后注射递送在磷酸盐缓冲液中的2 \times 10⁶个空白对照或经基因编辑的造血干细胞(如图5A中所述地培养)。在移植后10到16周对动物进行安乐死,收集骨髓和脾脏并对人细胞植入进行分析。点图描绘了通过在处死的小鼠的BM中的人CD45标记表达所定义的经编辑的细胞的总的植入。点代表单个小鼠。将数据表示为平均值 \pm SEM。

[0033] 图9C示出了代表移植后16周在NSG小鼠的骨髓中的经编辑的细胞的植入的数据。移植后16周,从NSG小鼠的骨髓中收集的细胞的代表性流式图。在左侧,从移植了未经处理的细胞的小鼠收集的骨髓。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠收集的骨髓。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。

[0034] 图9D示出了代表在移植小鼠的脾脏中的经编辑的细胞的植入的数据。图描绘了处死的小鼠的脾脏中的由人CD45标志物的表达所定义的在10-16周的经编辑的细胞的总的植入。点代表单个小鼠。将数据表示为平均值 \pm SEM。

[0035] 图9E示出了代表在NSG小鼠脾脏中的经编辑的细胞的植入的数据。移植后16周,从NSG小鼠的脾脏中收集的细胞的代表性流式图。在左侧,从移植了未经处理的细胞的小鼠中收集的脾脏。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠中收集的脾脏。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。图9F示出了代表在NSG小鼠中的GFP⁺细胞的植入的数据。从在10-16周处死的NSG小鼠的骨髓和脾脏中回收的hCD45⁺细胞中的HDR编辑率(GFP⁺%)。将数据表示为平均值 \pm SEM。

[0036] 图10A示出了代表在移植16周后的NSGW41小鼠的骨髓中的经编辑的细胞的植入的数据。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠中收集的骨髓。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。

[0037] 图10B示出了代表移植后16周的NSGW41小鼠脾脏中的经编辑的细胞的植入的数据。在左侧,从移植了未经处理的细胞的小鼠中收集的脾脏。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠中收集的脾脏。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。

[0038] 图11A示出了代表AAV载体的设计的数据,所述AAV载体从内源性WAS启动子表达GFP或密码子经优化的WAS基因的cDNA。示出了如下AAV载体,该AAV载体具有侧接于无启动子的GFP(上图)或WAS cDNA(下图)的0.6kb同源臂,所述GFP或WAS cDNA后随着被指定为WPRE3的较短的WPRE,随后是SV40聚腺苷酸化信号。

[0039] 图11B示出了代表用于确定WAS靶向的无启动子GFP构建体中的编辑率的数字微滴式PCR的数据。如先前所述地实施进-出(In-out)微滴式数字PCR。使用QuantaSoft软件(Bio-Rad)在QX200微滴式数字PCR系统(Bio-Rad)上对液滴进行分析。所有实验均针对雌性供体进行。ddPCR率约为通过FACS的HR率的一半,表明只有一个X染色体被靶向,n=3并代表三个独立的实验和供体。将数据表示为平均值±SEM。

[0040] 图11C示出了代表用于确定WAS靶向的无启动子的表达coWAS的AAV载体的编辑率的数字微滴式PCR的数据。

具体实施方式

[0041] 在以下的详细描述中,参考了附图,附图构成本文的一部分。在附图中,除非上下文另有指示,类似的符号通常标示类似的组分。在具体的描述、附图和权利要求中描述的说明性替代方式并不意味着是限制性的。在不脱离本文提出的主题的精神或范围的情况下,可以利用其它替代方式,并且可以进行其它改变。将容易理解的是,如本文大体上描述的和图中所示的,本公开的方面能够以各种不同的配置来布置、替换、组合、分离和设计,所有的配置都在本文明确的考虑之列。

[0042] 定义

[0043] 除非另外定义,否则本文使用的技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。参见如Singleton等,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed.,J.Wiley&Sons (New York,NY 1994); Sambrook等, Molecular Cloning,A Laboratory Manual,Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor,NY 1989)。出于本公开的目的,将以下术语定义如下。

[0044] 本文使用的冠词“一个/一种”(a和an)指的是该冠词的一个或多于一个(例如至少一个)的语法对象。举例来说,“一个/一种要素”表示一个/一种要素或多于一个/一种的要素。

[0045] “约”意味着数量、水平、值、数值、频率、百分比、尺寸、大小量、重量或长度相对于参考数量、水平、值、数值、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度变化多达30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。

[0046] 如在本说明书中所用,无论是在过渡性措辞中还是在权利要求的主体中,术语“包含(comprise(s))”和“包含(comprising)”将被解释为具有开放式含义。也就是说,所述术语与所述短语“至少具有”或“至少包含”将被同义地解释。当在过程的上下文中使用时,术语“包含(comprising)”意指该过程至少包括所述步骤,但可包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时,术语“包含(comprising)”意指所述化合物、组合物或装置至少包含所述特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。

[0047] 如本文所使用的,本文所述的“受试者”或“患者”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并可以包括但不限于例如作为治疗、观察或实验对象的动物。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物诸如鱼类、贝类、爬行动物,特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类动物,诸如猴子、黑猩猩和猿,特别是人。在一些替代方式中,受试者是人。

[0048] 本文公开的一些替代方式涉及选择有需要的受试者或患者。在一些替代方式中,

选择需要治疗、缓解、抑制、发展或改善疾病症状的患者或需要治疗性疗法的患者。在一些替代方式中,选择具有Wiskott-Aldrich综合征(WAS)或X连锁血小板减少症(XLT)的症状的患者或已经被诊断出患有WAS或XLT的患者。可以通过临床和/或诊断评价来对所述有需要的受试者或患者进行此类鉴别或选择。

[0049] 如本文所使用的,本文所述的术语“治疗”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如响应于受试者(特别是患有X连锁紊乱如WAS或XLT的受试者)表现出的疾病、紊乱或生理状况而做出的干预。治疗的目的可包括但不限于如下中的一种或多种:减轻或预防症状,减缓或停止疾病、紊乱或病症的进展或恶化,疾病、紊乱或病症的治病性治疗,以及缓和疾病、紊乱或病症。在一些替代方式中,“治疗”是指基础疾病的治疗或疾病症状的治疗。例如,在一些替代方式中,治疗减少、减轻、缓解或根除疾病的症状和/或提供疾病的治疗性疗法。

[0050] 本文所述的“过继细胞疗法”或“过继细胞转移”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如将细胞(最常用的免疫来源的细胞)转移回同一患者或新的受体宿主,目的在于将免疫功能和特性转移至新宿主中。在一些替代方式中,过继细胞疗法或过继细胞转移包括给予细胞以促进受试者中的WAS基因的同源介导的修复。

[0051] 如本文所使用的,术语“核酸”和“多核苷酸”是可互换的并且是指任何核酸,无论由磷酸二酯键还是经修饰的键组成,经修饰的键例如磷酸三酯、磷酰胺酯、硅氧烷、碳酸酯、羧甲基酯、乙酰胺酯(acetamidate)、氨基甲酸酯、硫醚、桥联的磷酰胺酯、桥联的亚甲基膦酸酯、桥联的磷酰胺酯、桥联的磷酰胺酯、桥联的亚甲基膦酸酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、二硫代磷酸酯、桥联的硫代磷酸酯或砷键、以及这些键的组合。术语“核酸”和“多核苷酸”也具体包括由不同于五种生物学上存在的碱基(腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶和尿嘧啶)的碱基组成的核酸。

[0052] 如本文所使用的,本文所述的术语“融合(fusion)”或“融合的(fused)”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可包括但不限于例如第一核酸通过磷酸二酯键连接至第二核酸,从而使第一核酸的3'端的编码序列与第二核酸的5'端的编码序列在读框内,并且通过引申可进一步指第一多肽在第一多肽的C-末端通过肽键连接至第二多肽。就其而言,本文所使用的“融合的”核酸或肽(或核酸或肽“的融合”)是指分子的构型,并且不一定涉及实施将两个分子结合在一起的动作。举例来说,第一核酸与第二核酸的融合可以编码单个多肽,所述多肽中第一多肽序列(由第一核酸编码)融合至第二多肽序列(由第二核酸编码)。在一些替代方式中,包含融合的核酸的分子被称为融合核酸。

[0053] 如本文所使用的,本文所述的术语“载体”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如用于将遗传物质传输到宿主细胞的多核苷酸构建体,通常是质粒或病毒。载体可以是例如病毒、质粒、粘粒或噬菌体。本文所使用的载体可以由DNA或RNA组成。在一些替代方式中,载体由DNA组成。“表达载体”是当其存在于合适的环境中时能够指导由该载体携带的一个或多个基因编码的蛋白质的表达的载体。载体优选地能够自主复制。通常,表达载体包含转录启动子、基因和转录终止子。通常将基因表达置于启动子的控制之下,并且基因被称为“可操作地连接至”启动子。

[0054] 如本文所使用的,本文所述的“AAV系统”或“AAV表达系统”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如用于表达至少一种转录本编码核酸并

被置于一个或多个AAV载体上的核酸。如本文所使用的，“活性依赖性表达”（以及该术语的变体）是指在包含核酸的细胞的特定类型的活性改变（例如，细胞去极化）时被诱导的核酸表达。在一些替代方式中，细胞是神经元，并且响应于刺激的神元元的去极化诱导“活性依赖性”核酸表达。在一些替代方式中，AAV载体包含以SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:26示出的序列。

[0055] 如本文所使用的，将术语“可操作地连接”用于描述调节元件和基因或其编码区之间的连接。通常，基因表达被置于一种或多种调节元件的控制下，所述调节元件例如但不限于组成型或诱导型启动子、组织特异性调节元件、以及增强子。基因或编码区被称为“可操作地连接至”或“操作性地连接至”或“可操作地关联”调节元件，意味着基因或编码区由调节元件控制或受调节元件影响。例如，如果启动子影响编码序列的转录或表达，则启动子可操作地连接至编码序列。

[0056] 如本文所使用的，本文所述的“上游”在根据说明书阅读时具有其平常和普通含义，并且可以包括但不限于例如多核苷酸上的定位的5'位置、以及朝向多肽上的定位的N-末端的位置。如本文所使用的，“下游”是指核苷酸上的定位的3'位、以及朝向多肽上的定位的C-末端的位置。

[0057] 如本文所使用的，本文所述的术语“构建体”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义，并且可以包括但不限于例如已被生成用于表达特定核苷酸序列的目的的重组核酸、或用于构建其它重组核苷酸序列中的重组核酸。

[0058] 如本文所使用的，术语“启动子”是允许RNA聚合酶结合并指导基因的转录的核苷酸序列。通常，启动子位于基因的5'非编码区中，靠近基因的转录起始位点。在转录起始中起作用的启动子内的序列元件通常以共有核苷酸序列为特征。启动子的实例包括但不限于来自细菌、酵母、植物、病毒和哺乳动物（包括人）的启动子。启动子可以是诱导型的、阻遏型的和/或组成型的。响应于培养条件的一些变化（例如温度变化），诱导型启动子从在其控制下的DNA起始增高水平的转录。在一些替代方式中，本文所述的启动子可以是U6启动子或MND启动子。

[0059] 如本文所使用的，术语“增强子”是指可以调节转录效率的一类调节元件，而无关于增强子相对于转录起始位点的距离或方向。

[0060] 如本文所使用的，本文所述的术语“变体”在根据说明书阅读时具有其平常的和普通的含义，并且可以包括但不限于例如具有与参考多核苷酸（或多肽）实质上相似的序列的多核苷酸（或多肽）。在多核苷酸的情况中，与参考多核苷酸相比，变体可在5'端、3'端和/或一个或多个内部位点具有一个或多个核苷酸的缺失、取代或添加。可以使用本领域已知的常规技术（例如聚合酶链式反应（PCR）和杂交技术）来对变体和参考多核苷酸之间的序列方面的相似性和/或差异进行检测。变体多核苷酸还包括合成的衍生的多核苷酸，例如通过使用定点诱变产生的那些多核苷酸。通常，如通过本领域技术人员已知的序列比对程序所确定的，多核苷酸（包括但不限于DNA）的变体可以与参考多核苷酸序列具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列同一性，或在由任意两个上述值限定的范围内的量的序列同一性。

在多肽的情况下,与参考多肽相比,变体可以具有一个或多个氨基酸的缺失、取代或添加。变体和参考多肽之间的序列的相似性和/或差异可以使用本领域已知的常规技术如蛋白质印迹进行检测。通常,如通过本领域技术人员已知的序列比对程序所确定的,多肽的变体可以与参考多肽具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列同一性,或在由任意两个上述值限定的范围内的量的序列同一性。

[0061] 如本文所使用的,本文所述的术语“转染”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可包括但不限于例如向宿主细胞中通过例如用本文所述的重组AAV载体接触细胞来引入核酸。如本文所使用的,“瞬时转染”是指由通常不会引起外源核酸整合至瞬时转染的宿主细胞的基因组中的方法将该外源核酸引入宿主细胞中。在一些替代方式中,所述核酸是RNA。在一些替代方式中,所述核酸是DNA。在一些替代方式中,当所述核酸是RNA时,所述核酸通常不会整合至瞬时转染的细胞的基因组中。在一些替代方式中,当所述核酸是DNA时,所述核酸可整合至瞬时转染的细胞的基因组中。

[0062] 本文所述的术语“宿主细胞”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可包括但不限于例如根据本发明的替代方式引入了Cas9-mRNA/AAV-向导RNA的细胞以及与本文的系统一起提供的细胞。宿主细胞可为原核细胞或真核细胞。原核宿主细胞的实例包括但不限于:大肠杆菌(*E. coli*)、固氮菌、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、白色葡萄球菌(*Staphylococcus albus*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)、苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、变异链球菌(*Streptococcus mutans*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、支原体(*mycoplasmas*)和蓝细菌(*cyanobacteria*)。真核宿主细胞的实例包括但不限于:原生动物细胞、真菌细胞、藻类细胞、植物细胞、昆虫细胞、两栖动物细胞、禽类细胞和哺乳动物细胞。在一些替代方式中,提供了用于编辑细胞中至少一个靶基因的系统,其中所述细胞是真核细胞。在一些替代方式中,所述细胞是哺乳动物细胞。在一些替代方式中,所述细胞是人细胞。在一些替代方式中,所述细胞是原代细胞。在一些替代方式中,所述细胞不是转化细胞。在一些替代方式中,所述细胞是原代淋巴细胞。在一些替代方式中,所述细胞是原代淋巴细胞、CD34⁺干细胞、肝细胞、心肌细胞、神经元、神经胶质细胞、肌肉细胞或肠细胞。

[0063] 本文所述的“T细胞前体”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可包括但不限于例如可迁移至胸腺并成为T细胞前体(其不表达T细胞受体)的淋巴样前体细胞。所有T细胞起源于骨髓中的造血干细胞。来自造血干细胞的造血祖细胞(淋巴祖细胞)聚居于胸腺并通过细胞分裂扩增,以生成大群的未成熟胸腺细胞。最早的胸腺细胞既不表达CD4也不表达CD8,并且因此被归类为双阴性(CD4⁻CD8⁻)细胞。随着它们的发育进展,它们成为双阳性胸腺细胞(CD4⁺CD8⁺),并最终成熟为单阳性(CD4⁺CD8⁻或CD4⁻CD8⁺)胸腺细胞,然后从胸腺释放到外周组织。

[0064] 本文所述的“造血干细胞”或“HSC”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可包括但不限于例如可产生髓系细胞(例如巨噬细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、红细胞、巨核细胞/血小板、树突细胞和淋巴样谱系(例

如T细胞、B细胞、NK细胞))的前体细胞。HSC具有其中存在三类干细胞的异质群体,其通过它们在血液中的淋巴样后代与髓系后代的比(L/M)来区别。在一些替代方式中,提供的细胞是HSC细胞。在一些替代方式中,细胞是原代淋巴细胞或CD34⁺干细胞。

[0065] 如本文所使用的,“自体的”是指干细胞的供体和受体是相同的,例如患者或受试者是细胞的来源。

[0066] 本文所述的“原代人细胞”直接培养自其来源器官组织或血细胞。与永生化细胞系相比,原代人细胞提供增强的体内复制。在一些替代方式中,提供的细胞是原代人细胞。

[0067] 如本文所使用的,本文所述的术语“共同递送”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如递送两个以上的单独的化学实体,无论是在体外或体内。共同递送是指单独的试剂的同时递送;是指试剂的混合物的同时递送;以及是指先递送一种试剂,随后递送第二种试剂或额外的试剂。在所有情况中,共同递送的试剂旨在与彼此协同工作。例如,在一些替代方式中,共同递送包括AAV载体和感兴趣的mRNA的递送。

[0068] 本文所述的术语“核酸内切酶”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并可包括但不限于例如切割多核苷酸链内的磷酸二酯键的酶。所述多核苷酸可为双链DNA(dsDNA)、单链DNA(ssDNA)、RNA、DNA和RNA的双链杂合体、以及合成的DNA(例如含有除A、C、G和T以外的碱基)。核酸内切酶可对称地切割多核苷酸,留下“平”末端,或者在不直接相对的位置产生可被称为“粘性末端”的突出端(overhang)。本文所述的方法和组合物可应用于由核酸内切酶产生的切割位点。在所述系统的一些替代方式中,所述系统可进一步提供核酸,该核酸编码核酸内切酶(包括锌指核酸酶(ZFN)、TAL效应物核酸酶(TALEN)、大范围核酸酶(如MegaTAL)和CRISPR/Cas9)、或包含核酸内切酶(例如Cas9、TALEN或MegaTAL或它们的一个或多个部分)的结构域的融合蛋白。这些实例并不意味着是限制性的,其它核酸内切酶和包含其它核酸内切酶的系统和方法的替代方式以及这些示例性替代方式的变型和修饰是可能的,并不需要过度实验。

[0069] 本文所述的术语“转录激活因子样(TAL)效应物核酸酶”(TALEN)在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如包含与核酸酶结构域融合的TAL效应物结构域的核酸酶。可对TAL效应物DNA结合结构域进行工程化以结合至期望靶标并融合至核酸酶结构域(例如FokI核酸酶结构域),从而得到TAL效应物结构域-核酸酶融合蛋白。本文所述的方法和系统可应用于由TAL效应物核酸酶产生的切割位点。在本文提供的系统的一些替代方式中,所述系统可进一步包含TALEN核酸酶或者编码TALEN核酸酶的载体或核酸。在本文提供的方法的一些替代方式中,所述方法可进一步包括提供核酸酶、例如TALEN核酸酶。

[0070] CRISPR(成簇的规律间隔的短回文重复序列)是包含碱基序列的短重复的原核DNA的片段。每个重复跟随着来自先前暴露于细菌病毒或质粒的“间隔DNA”的短片段。

[0071] Cas9(CRISPR相关蛋白9)是一种RNA导向的DNA核酸内切酶,在其它细菌中,其与酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)的CRISPR适应性免疫系统相关。酿脓链球菌利用Cas9来记忆并随后探询和切割外源DNA、例如侵入的噬菌体DNA或质粒DNA。Cas9通过将外源DNA解链并检查与向导RNA的20个碱基对的间隔区的互补性来进行该探询。如果DNA底物与向导RNA互补,则Cas9切割侵入的DNA。

[0072] 将本文所述的CRISPR/Cas系统用于进行基因编辑(添加、破坏或改变特定基因的

序列)和基因调控。通过将Cas9蛋白、其衍生物或其片段以及适当的向导RNA递送到细胞中,可在任何期望的位置切割生物体的基因组。使用CRISPR来建立能够改变整个群体的基因组的RNA导向的基因成为可能。CRISPR/Cas9系统的基本组分包括靶基因;向导RNA;以及Cas9核酸内切酶、其衍生物或其片段。应用CRISPR/Cas9进行基因编辑的重要方面在于需要有效地将向导RNA递送至各种各样的细胞类型的系统。例如,这可涉及如同核酸一样来递送体外产生的向导RNA(通过体外转录或化学合成产生的向导RNA)。在一些替代方式中,编码向导RNA的核酸通过掺入修饰的碱基(例如2'-O-甲基碱基)而被赋予核酸酶抗性。在一些替代方式中,例如,本文所述的CRISPR/Cas9系统设置有包含一个或多个修饰的碱基(例如任何一个或多个本文所述的修饰的碱基)的向导RNA,所述系统中编码Cas9核酸酶或其衍生物或其功能片段的多核苷酸(例如带有Cas9的mRNA载体的20个核酸的序列)设置有期望长度的poly(T)尾或poly(A)尾并且根据本文所述的教导来制备。

[0073] 可用于本文所述的替代方式的示例性向导RNA可含有一个或多个本文所示的修饰的碱基。在一些替代方式中,修饰的向导RNA包括以SEQ ID NO:10提供的序列。此外,由于腺相关病毒(AAV)载体能够转导广泛范围的原代细胞,在这种情况下,用于表达向导RNA的重要系统基于AAV载体的使用。AAV载体不会引起感染,也已知不会整合到基因组中。因此,使用AAV载体具有既安全又有效的益处。

[0074] 术语“与...互补”意味着互补序列与参考多核苷酸序列的全部或一个或多个部分同源。为了说明,核苷酸序列“CAT”对应于参考序列“CAT”并与参考序列“GTA”互补。

[0075] 如本文所使用的,本文所述的“同源介导的修复”(HDR)在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如在细胞中、例如在修复DNA中的双链断裂(DSB)的过程中进行的DNA修复。HDR需要核苷酸序列同源性,并使用供体多核苷酸来修复在其中发生DSB(例如在靶标DNA序列内)发生的序列。供体多核苷酸通常与侧接于DSB的序列具有必需的序列同源性,以使供体多核苷酸可以充当合适的修复模板。HDR引起遗传信息从例如供体多核苷酸转移至DNA靶标序列。如果供体多核苷酸序列不同于DNA靶标序列并且供体多核苷酸的部分或全部被并入DNA靶序列中,则HDR可引起DNA靶标序列的改变(例如插入、缺失、突变)。在一些替代方式中,整个供体多核苷酸、供体多核苷酸的部分或供体多核苷酸的拷贝被整合在DNA靶标序列的位点。

[0076] 如本文所使用的,本文所述的“向导”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如位点特异性地将核酸酶导向靶标核酸序列的任意多核苷酸。在一些替代方式中,向导包括RNA、DNA、或RNA和DNA的组合。

[0077] “基因组区域”是宿主细胞的基因组中的染色体的片段,其存在于靶标核酸序列位点的任一侧,或可替代地还包含靶标位点的部分。供体多核苷酸的同源臂具有足够的同源性以与相应的基因组区域进行同源重组。在一些替代方式中,供体多核苷酸的同源性臂与紧邻靶标位点侧翼的基因组区域共享显著的序列同源性;认为可以将同源臂设计与距靶标位点更远的基因组区域具有足够的同源性。

[0078] 如本文所使用的,本文所述的“非同源末端连接”(NHEJ)在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义,并且可以包括但不限于例如,通过将断裂的一端直接连接至断裂的另一端来对DNA中的DSB进行修复,而无需供体多核苷酸。NHEJ是可用于细胞来修复DNA而无需使用修复模板的DNA修复途径。在缺少供体多核苷酸的情况下,NHEJ通常会引起核苷酸在

DSB的位点随机插入或缺失。

[0079] 如本文所使用的，“切割位点”是指介导第一多肽的分离的序列，否则所述第一多肽会与第二多肽呈顺式。因此，为简单起见，本文所使用的“切割”、“切割位点”等是指由单个多核苷酸顺式编码的任意两个多肽的分离。因此，“切割”和“切割位点”可以但并不必需是指蛋白水解位点和事件，并且也可以是指用于介导多肽分离的其它机制，例如核糖体跳跃。

[0080] 如本文所使用的，术语“标记”是指可检测的分子。多个合适的标记包括多肽。就其而言，如本文所使用的，“标记核酸”是指编码标记的核酸。在一些替代方式中，AAV载体系统包含标记多核苷酸。因此，在一些替代方式中，启动子（例如MND启动子）操作性地连接至标记多核苷酸，从而使得本文所述的AAV载体包含报告子。根据本文替代方式的合适的示例标记包括但不限于绿色荧光蛋白（GFP）（包括例如*Aequoria victoria* GFP、*Renilla muelleri* GFP、*Renilla reniformis* GFP、*Renilla ptilosarcus* GFP）、蓝色荧光蛋白（BFP）、黄色荧光蛋白（YFP）、红色荧光蛋白（RFP）、青色荧光蛋白（CFP）或橙色荧光蛋白（OPF）。额外的报告基因包括但不限于新霉素、磷酸转移酶、氯霉素乙酰转移酶、胸苷激酶、荧光素酶、 β -葡萄糖醛酸酶、氨基糖苷、磷酸转移酶、潮霉素B、黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基、荧光素酶（例如海肾荧光素酶、萤火虫荧光素酶等）、DHFR/甲氨蝶呤、 β -半乳糖苷酶、碱性磷酸酶、turboRFP和tagRFP、以及任意的上述报告基因的核靶向形式。在一些替代方式中，例如当期望在激活的细胞中产生标记时，感兴趣的多肽包含标记本身。在一些替代方式中，本文提供的AAV构建体包含U6启动子驱动的向导RNA盒、或MND启动子驱动GFP盒、或两者，并且其中，MND启动子驱动GFP盒提供对AAV转导效率的追踪。

[0081] 本文所述的术语“基因表达”在根据说明书阅读时具有其平常和普通的含义，并且可以包括但不限于例如基因产物的生物合成。例如，在结构基因的情况下，基因表达涉及将结构基因转录成mRNA以及将mRNA翻译成一种或多种多肽。

[0082] “多肽”是通过肽键连接的氨基酸残基的聚合物，无论是天然产生的还是合成产生的。具有少于10个氨基酸残基的多肽通常称为“肽”。多肽可被认为是蛋白质。

[0083] “蛋白质”是包含一个或多个多肽链的大分子。蛋白质还可包含非肽组分，如糖类基团。糖类和其非肽取代基可由在其中产生蛋白质的细胞添加到该蛋白质，并且将随着细胞类型而变化。蛋白质在本文中根据其氨基酸骨架的结构来定义；取代基（例如糖类基团）通常不指明，尽管如此，其仍可以存在。在一些替代方式中，提供了用于编辑细胞中的至少一个靶基因的系统，其中所述系统包含编码CRISPR向导RNA的第一核酸序列，其中所述CRISPR向导RNA与细胞中的至少一个靶基因互补，并且，其中所述第一核酸序列存在于载体中；所述系统还包含编码Cas9蛋白的第二核酸序列、编码第一腺病毒蛋白的第三核酸序列以及编码第二腺病毒蛋白的第四核酸序列。在一些替代方式中，CRISPR向导序列通过SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8定义。在一些替代方式中，CRISPR向导序列通过SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34定义。

[0084] X连锁紊乱

[0085] 本文提供的一些替代方式涉及治疗、缓解、抑制或改善X连锁紊乱。在一些替代方式中，紊乱是Wiskott-Aldrich综合征（WAS）。WAS是严重的X连锁遗传紊乱，具有约250,000例活产男婴中1例的发病率。WAS是WAS基因突变的结果。WAS的特征在于由于淋巴细胞功能

异常导致的机会性病毒感染和细菌感染、具有小的血小板的血小板减少症、湿疹、以及自身免疫性紊乱和恶性肿瘤的增高的风险。在一些替代方式中，紊乱是X连锁血小板减少症(XLT)。XLT也由WAS基因突变引起，主要导致血小板减少和出血。

[0086] 造血细胞移植(HCT)是可以为WAS提供治疗性疗法的唯一的广泛可用的方法。总体而言，在过去的二十年中，随着移植护理、供体匹配和早期治疗的改善，移植存活率提高。但是，对于没有人类白细胞抗原(HLA)匹配供体的患者(尤其是老年受试者)，其结果仍然欠佳。此外，具有混合的嵌合体的患者表现出增高的自身免疫风险，而低的髓系嵌合体预示着持续的血小板减少。进一步地，尚不清楚限制HCT相关患病率的最佳调理方案(conditioning regimens)以及调理后的后期效应。

[0087] 寻找合适的供体的挑战以及与HCT相关的其它重大并发症促使了开发WAS的替代基因治疗(GT)策略的努力。在欧洲已经进行了使用基于 γ -逆转录病毒(RV)或自灭活慢病毒载体(LV)的整合病毒载体的开拓性GT试验。Boztug等首次报道了通过RV GT治疗的两名患者。Boztug等, *N Engl J Med*, 2010, 363 (20), 1918-1927; 通过引用将其整体并入本文。两名患者均显示出降低的感染频率和感染严重程度、以及出血发作和自身免疫表现的消失。在随后的使用造血干细胞基因疗法的后续试验中，共治疗了10名患者。九名受试者显示出成功的免疫重建，九名受试者中有八名的血小板计数大于80,000细胞/ μ L。Braun等, *Sci Transl Med*, 2014, 12 (6), 227; 通过引用将其整体并入本文。令人惊讶的是，在七名患者中发生了伴随着导致白血病的插入突变的严重不良事件。

[0088] 基于这些不良事件，开发了在天然近端WAS基因启动子的控制下编码WAS cDNA的自灭活LV(SIN-LV)。已经在欧洲和美国开展了使用此LV的试验。Aiuti等报道了在意大利治疗的三名患者的初步结果。Aiuti等, *Science*, 2013, 341, 6148; 通过引用将其整体并入本文。在所有三名患者中均观察到基因修饰的细胞的长期植入，范围为总的外周血细胞的25%-50%。在含有载体的造血细胞中检测到与在T细胞中的内源表达水平接近的WASp表达。对免疫异常的子集进行了修正。血小板减少症得以改善，但与WAS RV试验的结果不同，血小板计数未被修正。与RV试验相比，超过三年的克隆分析未示出克隆扩增的证据。

[0089] 法国/英国小组发表了经历使用相同LV的GT的七名WAS患者的结果。Abina等, *JAMA*, 2015, 313, 1550-1563; 通过引用将其整体并入本文。但是，类似于来自Aiuti等的的数据，血小板减少症得到改善，但血小板计数未被修正。总而言之，迄今为止，WAS LV试验已经显示出在多个造血谱系中的持续的病毒标记和WASp表达，并具有部分临床改善。然而，LV疗法未能救治血小板减少症。进一步地，对免疫和感染挑战的长期响应以及自身免疫性的风险仍有待确定。

[0090] 因此，本文提供了用于在造血干细胞(HSC)中引入在内源性启动子和增强子控制下的完整的WAS cDNA的系统和方法。在一些替代方式中，本文所述的系统和方法可救治WAS和XLT中的免疫学缺陷和功能缺陷，并提供治疗性疗法。如上所讨论的，使用基于病毒的基因疗法替代WAS基因已被用于部分修正该疾病，当前的病毒载体方法已导致增高的恶性肿瘤的风险(当使用 γ -逆转录病毒载体时)或无法修正所有的造血功能缺陷(最明显的包括无法修正血小板减少症)。然而，本文提供的用于内源性WAS基因的基因编辑的系统和方法引起改善的长期疾病修正。

[0091] 因此，本文所述的系统和方法为WAS和XLT的治疗提供了多种独特的机会。例如，本

文所述的一些替代方式涉及例如在WAS基因座处编辑基因产物。在一些替代方式中,经编辑的基因产物仍然处于内源性启动子和增强子元件的控制之下。在一些替代方式中,编辑速率在细胞例如造血干细胞中以高效率进行。因此,本文提供了用于实现高效编辑的系统和方法。还提供了用于移植经编辑的细胞的系统和方法。在一些替代方式中,本文提供的方法和系统包括自体干细胞的使用。与使用同种异体供体的干细胞的骨髓移植的现有治疗相比,本文所述的WAS基因编辑使用自体干细胞。因此,不存在移植物抗宿主疾病的风险,所述疾病是伴随着移植的主要问题和风险。在一些替代方式中,本文提供的方法和系统使用内源性基因启动子/增强子来控制基因表达。与先前治疗中使用的病毒基因替代疗法相比,本文所述的基因编辑系统和方法使用内源性基因启动子/增强子来控制基因表达,这产生所有相关的细胞谱系中的WASp的内源性水平。基因编辑还消除了病毒载体突变的风险,所述风险存在于所有基因替代策略中,并且在几乎所有用 γ -逆转录病毒载体治疗的WAS患者中都被视为严重的不良事件。与当前的LV载体治疗相比,基因编辑还产生更合适的WAS蛋白表达水平。WAS LV治疗方面的已发表的试验利用了包含WAS最小启动子的载体,所述载体部分地救治了一些细胞类型中的功能,但并未救治血小板的生成,很可能是因为最小启动子在血小板祖细胞中不够稳健。

[0092] 此外,在用于WAS的所有的当前疗法(移植和LV基因疗法)中都使用了调理方案。基因编辑的成功应用也需要调理来实现临床相关的经编辑的HSC的植入水平。在一些替代方式中,植入10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或70%的经编辑细胞、或在由任意两个上述值限定的范围内的量的经编辑细胞将引起临床益处。在一些替代方式中,使用了曲奥舒凡/氟达拉滨调理。

[0093] 本文提供的一些替代方式涉及基于TALEN或CRISPR/Cas9平台的独特的核酸酶试剂,所述试剂平行于基于AAV的新的HDR修复模板的递送。在一些替代方式中,核酸酶和AAV载体的组合在人T细胞和CD34⁺HSC中的WAS基因座处实现了高水平的HDR,在免疫缺陷小鼠中的植入后引起在体内和体外持续的基因表达。在一些替代方式中,本文提供的方法和系统允许将修正的cDNA引入来自患有WAS或XLT的受试者或对照受试者的自体细胞中的WAS基因座中,从而允许在体外和体内的功能基因产物的谱系和发育特异性调节。在一些替代方式中,本文提供的方法和系统允许长期持续的细胞谱系适当的治疗性WASp表达,而在宿主基因组中无不良事件。

[0094] 在一些替代方式中,本文所述的系统和方法通过将治疗盒靶向整合至WAS基因座中而使突变的风险最小化。在一些替代方式中,本文所述的系统包括AAV供体模板,所述模板用于通过同源介导的修复将表达盒整合到WAS的第一外显子中。本文还提供了靶向WAS基因座的核酸酶平台,包括TALEN和CRISPR/Cas9。

[0095] 一些替代方式关注将成体的动员的CD34⁺细胞以及TALEN mRNA或Cas9/gRNA核糖核蛋白复合物(RNP)与AAV供体的共同递送用于启动子驱动的荧光标记物的靶向整合的方法。在一些替代方式中,对于TALEN,本文提供的方法以10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%或更高的效率、或以在由任何两个上述值限定的范围内的效率在多个供体之间实现有效的同源介导的修复率;并且对于NRP,以10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%或更高的效率、或以在由任何两个上述值限定的范围内的效率在多个供体之间实现有效的同源介导的修复率。在一些替代方式

中,最高水平的细胞活力是使用RNP/AAV共同递送观察到的。在一些替代方式中,经编辑的HSC保留了其在集落形成单位测定中产生多种谱系的潜力。在一些替代方式中,本文提供的系统在免疫缺陷小鼠中提供了长期植入和分化潜能。在一些替代方式中,携带WAS cDNA的AAV载体在WAS缺陷细胞中恢复表达。在一些替代方式中,本文描述的系统和方法提供了患者中的疾病或疾病症状的治疗性矫正。

[0096] 同源介导的修复

[0097] 同源介导的修复(HDR)是指使用同源核酸(例如,姐妹染色单体或外源核酸)修复DNA损伤的过程。在正常细胞中,HDR通常涉及一系列步骤,例如对断裂的识别、断裂的稳定、切除、单链DNA的稳定、DNA交叉中间体的形成、交叉中间体的拆分、以及连接。如本文所述,HDR可用于改变靶序列并修正(例如,修复或编辑)基因组中的突变。尽管不希望受到理论的束缚,据信靶标序列的改变通过具有供体模板或模板核酸的HDR发生。例如,供体模板或模板核酸提供靶位置的改变。

[0098] 本文提供的一些替代方式涉及用于与紊乱相关的基因的同源介导的修复的方法和系统。在一些替代方式中,基因是WAS基因。在一些替代方式中,该方法包括在人类造血细胞中的WAS基因的HDR。在一些替代方式中,紊乱是X连锁紊乱。在一些替代方式中,紊乱是WAS。在一些替代方式中,紊乱是XLT。在一些替代方式中,该方法和系统包括WAS基因的基于核酸酶的HDR。在一些替代方式中,基于核酸酶的HDR包括基于TALEN的核酸酶。在一些替代方式中,基于核酸酶的HDR包括基于CRISPR/Cas的核酸酶。

[0099] TALEN

[0100] 转录激活因子样(TAL)效应物-DNA修饰酶(TALEN)是可被工程化以切割特定的DNA序列的限制性酶。通过将TAL效应物结构域与DNA切割结构域融合来制成TALEN。

[0101] 在一些替代方式中,在用WAS TALEN进行的靶向中使用的WAS基因座与AAV供体共同递送。

[0102] 在一些替代方式中,WAS TALEN正向序列通过SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:29定义。在一些替代方式中,WAS TALEN反向序列通过SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:30定义。在一些替代方式中,AAV供体包含在MND启动子的控制下的GFP盒。在一些替代方式中,AAV供体具有侧接于MND启动子驱动GFP盒的1kb同源臂(SEQ ID NO:35)。在一些替代方式中,AAV供体包含一个或多个核苷酸突变以废止由TALEN进行的切割。在一些替代方式中,核苷酸突变是TALEN结合位点之前的T的突变(SEQ ID NO:36)。在一些替代方式中,AAV供体包括外显子1直至反向TALEN结合位点之间的整个区域的缺失(SEQ ID NO:37)。

[0103] 本文提供的一些替代方式涉及用于感兴趣的基因的HDR中的TALEN核酸酶。在一些替代方式中,TALEN结合至感兴趣的基因中的TALEN结合位点。在一些替代方式中,感兴趣的基因是WAS基因(SEQ ID NO:4)。在一些替代方式中,WAS TALEN结合至天然WAS序列(SEQ ID NO:4)。用WAS TALEN进行的靶向中使用的WAS基因座从5'至3'包含以下的组成部分:上游同源臂(SEQ ID NO:11);外显子1,包含向导RNA(SEQ ID NO:19);T-for(TALEN正向结合位点;SEQ ID NO:15);切割位点(SEQ ID NO:17);T-rev(TALEN反向结合位点;SEQ ID NO:16);外显子2(SEQ ID NO:18);以及下游同源臂(SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14)。

[0104] 在一些替代方式中,用WAS TALEN进行的靶向中使用的WAS基因座与AAV供体共同递送。在一些替代方式中,WAS TALEN正向序列通过SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:24定义。在一

些替代方式中,WAS TALEN反向序列通过SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:25定义。在一些替代方式中,AAV供体包含在MND启动子的控制下的GFP盒。在一些替代方式中,AAV供体具有侧接于MND启动子驱动GFP盒的1kb同源臂(SEQ ID NO:5)。在一些替代方式中,AAV供体包含一个或多个核苷酸突变以废止由TALEN进行的切割。在一些替代方式中,核苷酸突变是TALEN结合位点之前的T的突变(SEQ ID NO:6)。在一些替代方式中,AAV供体包含外显子1直至反向TALEN结合位点之间的整个区域的缺失(SEQ ID NO:7)。

[0105] 在一些替代方式中,WAS TALEN正向序列通过SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:29定义。在一些替代方式中,WAS TALEN反向序列通过SEQ ID NO:28或SEQ ID NO:30定义。在一些替代方式中,AAV供体包含在MND启动子的控制下的GFP盒。在一些替代方式中,AAV供体具有侧接于MND启动子驱动GFP盒的1kb同源臂(SEQ ID NO:35)。在一些替代方式中,AAV供体包含一个或多个核苷酸突变以废止由TALEN进行的切割。在一些替代方式中,核苷酸突变是TALEN结合位点之前的T的突变(SEQ ID NO:36)。在一些替代方式中,AAV供体包含外显子1直至反向TALEN结合位点之间的整个区域的缺失(SEQ ID NO:37)。

[0106] CRISPR/Cas

[0107] 本文提供的一些替代方式涉及用于感兴趣的基因的HDR中的Cas核酸酶。在一些替代方式中,Cas核酸酶是Cas9核酸酶。Cas9是RNA导向的DNA核酸内切酶,在其它细菌中,其与酿脓链球菌中的CRISPR(成簇的规律间隔的短回文重复序列)适应性免疫系统相关。酿脓链球菌利用Cas9记忆并随后探询和切割外源DNA、例如侵入的噬菌体DNA或质粒DNA。Cas9通过将外源DNA解链并检查其是否与向导RNA的20个碱基对的间隔区互补来进行该探询。如果DNA底物与向导RNA互补,则Cas9切割侵入的DNA。

[0108] 在一些替代方式中,Cas核酸酶以作为核糖核蛋白复合物(RNP)的与单个向导RNA的复合物进行递送。在一些替代方式中,CRISPR向导序列通过SEQ ID NO:3定义。在一些替代方式中,RNP与AAV供体共同递送。在一些替代方式中,AAV供体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,AAV供体包含在MND启动子的控制下的GFP盒,其中缺失了前间区序列邻近基序(PAM)位点(SEQ ID NO:5)。在一些替代方式中,AAV供体包含U6启动子驱动的向导RNA盒(SEQ ID NO:8)。在一些替代方式中,AAV供体包含供体和向导序列(SEQ ID NO:9)两者。在一些替代方式中,AAV供体是包含向导序列的scAAV,并且包含通过SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:23定义的序列。

[0109] 在一些替代方式中,Cas核酸酶以作为核糖核蛋白复合物(RNP)的与单个向导RNA的复合物进行递送。在一些替代方式中,CRISPR向导序列通过SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34定义。在一些替代方式中,RNP与AAV供体共同递送。在一些替代方式中,AAV供体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,AAV供体包含在MND启动子的控制下的GFP盒,其中缺失了前间区序列邻近基序(PAM)位点(SEQ ID NO:9)。在一些替代方式中,AAV供体包含U6启动子驱动的向导RNA盒(SEQ ID NO:38)。在一些替代方式中,AAV供体包含供体和向导序列(SEQ ID NO:39)。

[0110] 细胞

[0111] 本文提供的一些替代方式涉及核酸酶(例如TALEN或Cas核酸酶)和AAV供体模板的共同递送,用以修饰细胞中的内源性WAS基因座。在一些替代方式中,细胞是哺乳动物细胞。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式

中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是淋巴细胞。在一些替代方式中,细胞不是转化细胞。在一些替代方式中,细胞是原代淋巴细胞。在一些替代方式中,细胞是淋巴细胞前体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是造血细胞。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺细胞。在一些替代方式中,该细胞是原代人造血细胞。

[0112] 在一些替代方式中,通过核酸酶(例如TALEN核酸酶或Cas核酸酶)和AAV供体模板的共同递送对细胞进行转化,来修饰细胞中的内源性WAS基因座。在一些替代方式中,提供了在细胞中编辑WAS基因的方法,其中,所述方法包括向细胞中引入包含编码向导RNA(例如TALEN向导RNA或CRISPR向导RNA)的第一核酸序列的第一载体(其中向导RNA与所述细胞中的至少一个靶基因互补),以及向所述细胞中引入编码核酸酶(例如TALEN核酸酶或Cas核酸酶、其衍生物或片段)的第二核酸序列。在一些替代方式中,提供了细胞,其中细胞通过所述方法制造。

[0113] 治疗、抑制或缓解有需要的受试者中的WAS或XLT的方法

[0114] 本文提供的一些替代方式涉及在有需要的受试者中促进WAS基因的HDR的方法。在一些替代方式中,该方法包括选择或辨别有需要的受试者。所选择或辨别的有需要的受试者是表现出X连锁紊乱(例如WAS或XLT)的症状的受试者,或者是已经被诊断为患有X连锁紊乱(例如WAS或XLT)的受试者。可以在临床上或通过诊断测试进行此类评价。

[0115] 在一些替代方式中,该方法包括经处理的细胞向有需要的受试者的过继细胞转移或过继细胞疗法。在一些替代方式中,过继细胞疗法或过继细胞转移包括给予细胞以促进受试者中的WAS基因的同源介导的修复。在一些替代方式中,该方法包括从有需要的受试者获得细胞。在一些替代方式中,来自有需要的受试者的细胞是原代人造血细胞。在一些替代方式中,通过核酸酶(例如TALEN核酸酶或Cas核酸酶)和AAV供体的共同递送来转化细胞,这修饰细胞中的内源性WAS基因座。在一些替代方式中,该方法包括扩增经转化的细胞。在一些替代方式中,该方法包括选择在细胞中具有成功修饰的WAS基因座的经转化的细胞。在一些替代方式中,将经转化的细胞给予至患者。

[0116] 在一些替代方式中,向患者给予经转化的细胞包括向患者给予自体细胞。在一些替代方式中,向患者给予经转化的细胞治疗、抑制或缓解WAS和/或XLT的症状。在一些替代方式中,向患者给予经转化的细胞治疗WAS和/或XLT。在一些替代方式中,该方法改善血小板减少症。在一些替代方式中,该方法增加血小板计数。

[0117] 在一些替代方式中,将一定量的经处理的细胞给予至患者。在某些替代方式中,所给予的细胞的量为 1×10^4 、 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 、 1×10^5 、 2×10^5 、 3×10^5 、 4×10^5 、 5×10^5 、 6×10^5 、 7×10^5 、 8×10^5 、 9×10^5 、 1×10^6 、 2×10^6 、 3×10^6 、 4×10^6 、 5×10^6 、 6×10^6 、 7×10^6 、 8×10^6 、 9×10^6 、 1×10^7 、 2×10^7 、 3×10^7 、 4×10^7 、 5×10^7 、 6×10^7 、 7×10^7 、 8×10^7 、 9×10^7 、 1×10^8 、 2×10^8 、 3×10^8 、 4×10^8 、 5×10^8 、 6×10^8 、 7×10^8 、 8×10^8 、 9×10^8 或 1×10^9 个细胞或更多、或在由任意两个上述值限定的范围内的量的细胞。

[0118] 在一些替代方式中,将经处理的细胞与用于治疗紊乱的症状或用于治疗紊乱的额外的疗法作为共同疗法给予至受试者。在一些替代方式中,额外的疗法包括免疫球蛋白疗法、抗生素疗法、皮质类固醇疗法或输血疗法。

[0119] 药物组合物与给予

[0120] 通过本文提供的系统或方法制备的细胞可以直接给予至患者,用于WAS基因座的

靶向的同源介导的修复以及用于治疗或预防性应用,例如用于治疗、抑制或缓解X连锁紊乱(例如WAS或XLT)。在一些替代方式中,细胞通过本文提供的系统进行制备。在一些替代方式中,提供了组合物,其中所述组合物包含细胞。在一些替代方式中,本文所述的组合物可用于治疗、预防、缓解或抑制X连锁紊乱(例如WAS或XLT)、或缓解与X连锁紊乱(例如WAS或XLT)有关的疾病病症或症状的方法中。

[0121] 包含细胞的组合物以任何合适的方式被给予,并且在一些替代方式中,与药学上可接受的载体一起被给予。给予包含细胞的此类组合物的合适方法是本领域技术人员可获得并且公知的,并且尽管可以使用多于一种的途径来给予特定的组合物,但是特定的途径通常可以比另一途径提供更直接和更有效的反应。

[0122] 药学上可接受的载体部分地取决于所给予的特定组合物以及用于给予该组合物的特定方法。因此,存在多种可用的药物组合物的合适制剂(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences)。

[0123] 适用于肠胃外给予的制剂(例如通过静脉内、肌内、皮内和皮下途径给予的制剂)包括水性和非水性的等渗无菌注射溶液、以及水性和非水性无菌混悬液,所述注射溶液可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、以及使制剂与预期的接受者的血液等渗的溶质,所述混悬液可以包含助悬剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。公开的组合物可以例如通过静脉内输注、口服、局部地、腹膜内、膀胱内或鞘内给予。化合物的制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封的容器中,例如安瓿和小瓶。注射溶液和混悬液可以从前述类型的无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。

[0124] 在一些替代方式中,考虑如下中的一种或多种:肠胃外、皮下、关节内、支气管内、腹腔内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内、侧脑室内、结肠内、颈管内、胃内、肝内、心肌内、骨内、骨盆内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、椎管内、滑膜内、胸内、子宫内、膀胱内、病灶内、推注、阴道、直肠、颊、舌下、鼻内或经皮的给予途径。在一些替代方式中,可以将待给予的组合物配制用于经由一种或多种上述途径递送。

[0125] 额外的替代方式

[0126] 在以下实施例中进一步详细公开了额外的替代方式,所述实施例并不旨在以任何方式限制权利要求的范围。下文提供的实施例证明了具有高度特异性的基因组编辑工具,为用于治疗的王AS基因座的位点特异性修饰提供了基础。

[0127] 替代方式1:原代T细胞中的TALEN的切割效率

[0128] 本替代方式证明了用于确定本文所述的系统的切割效率的方法。

[0129] 制备了成组的候选的向导RNA(作为自身互补的AAV(scAAV)进行递送并且Cas9作为mRNA进行递送)或TALEN mRNA,并将其在T细胞中进行测试。图1A描绘了人WAS基因内的WAS TALEN(TALEN#1和TALEN#2)和向导RNA(称为G1、G2、G3和G4)的位置。

[0130] 将原代人T细胞在补充有IL-2(50ng/mL)、IL-7(5ng/mL)和IL-15(5ng/mL)的T细胞生长培养基中进行培养,并用CD3/CD28珠(Dynabeads,Life Technologies)刺激48小时。将珠移除,并将细胞静置过夜,然后使用Neon转染系统用TALEN mRNA(每种RNA单体1 μ g)、或共同递送的1 μ g Cas9 mRNA和携带向导RNA的scAAV进行电穿孔。将细胞再培养5天,并提取基因组DNA。使用PCR纯化试剂盒对切割位点周围的区域进行扩增和纯化。将200ng纯化的PCR产物与T7核酸内切酶(NEB)进行孵育、在凝胶上进行分析并使用Licor Image Studio Lite

软件对破坏百分率进行定量。

[0131] 图1B描绘了在用TALEN mRNA (T1、T2) 或用与表达gRNA (G1-4) 的scAAV共同递送的Cas9 mRNA转染后5天,使用T7测定检测的原代人T细胞中的非同源末端连接 (NHEJ) 事件的百分比。 $n=2$,代表独立实验的次数。将TALEN T1和向导G1用于下列的实施例中。

[0132] 将原代人T细胞在补充有IL-2 (50ng/mL)、IL-7 (5ng/mL) 和IL-15 (5ng/mL) 的T细胞生长培养基中进行培养,并使用CD3/CD28珠 (Dynabeads,Life Technologies) 刺激48小时。将珠移除,并将细胞静置过夜,然后使用Neon转染系统用TALEN mRNA (每种RNA单体1 μ g)、或共同递送的1 μ g Cas9 mRNA和携带向导RNA的scAAV进行电穿孔。将细胞再培养5天,并提取基因组DNA。使用PCR纯化试剂盒对切割位点周围的区域进行扩增和纯化。将200ng纯化的PCR产物与T7核酸内切酶 (NEB) 进行孵育、在凝胶上进行分析并使用Licor Image Studio Lite软件对破坏百分率进行定量。将TALEN T1和向导G1用于随后的图中的实验。

[0133] 替代方式2:用TALEN和AAV的共同递送进行人原代T细胞的编辑

[0134] 本替代方式证明了用本文一些替代方式所述的TALEN和AAV对原代T细胞进行编辑的方法。

[0135] 使用如实施例1所述、并如图2A所示的TALEN T1和向导G1制备WAS基因。图2A描述了在用WAS TALEN进行靶向中使用的WAS基因座和AAV供体模板。WAS基因座示出了由T-f (TALEN正向) 和T-r (TALEN反向) 表示的TALEN结合位点。还示出了同源臂。将三个AAV载体表示为载体#1201、#1244和#1262。AAV载体#1201具有侧接于MND启动子驱动的绿色荧光蛋白 (GFP) 盒的1kb的同源臂。AAV载体#1244具有用来废止由TALEN进行的切割的成对的核苷酸突变 (用X表示)。AAV载体#1262缺失了从外显子1直到反向TALEN结合位点之间的整个区域。

[0136] 如图2A所示,小红框代表TALEN正向 (T-for) 和反向 (T-rev) 结合位点。同源臂以白色描绘。DT AAV载体具有侧接于MND启动子驱动的绿色荧光蛋白 (GFP) 盒的1kb的同源臂。DT-M AAV供体具有用来废止由TALEN进行的切割的成对的核苷酸突变 (由X表示)。#DT-D载体缺失了外显子1直到反向TALEN结合位点之间的整个区域。

[0137] 图2B描绘了实验方法的时间量程。将原代人T细胞在补充有IL-2 (50ng/mL)、IL-7 (5ng/mL) 和IL-15 (5ng/mL) 的T细胞生长培养基中进行培养,并使用CD3/CD28珠 (Dynabeads,Life Technologies) 刺激48小时。将原代人T细胞在补充有IL-2 (50ng/mL)、IL-7 (5ng/mL) 和IL-15 (5ng/mL) 的T细胞生长培养基中进行培养,并使用CD3/CD28珠 (Dynabeads,Life Technologies) 刺激48小时。将珠移除,并将细胞静置过夜,然后使用Neon转染系统用核酸酶TALEN mRNA进行电穿孔。在转染后2-4小时以培养物体积的20%添加AAV供体。在第2天、第8天和第15天对细胞的GFP表达进行分析。第15天的GFP指示了同源介导的修复 (HDR)。图2C描绘了在指出的条件 (+/-mRNA和各种AAV载体) 的第2天、第8天和第15天的GFP%。将原代人CD3+T细胞进行培养并用珠进行刺激。然后将细胞用TALEN mRNA和两个小时以20%的培养体积添加的AAV供体进行转染。在第2天、第8天和第15天对细胞的GFP表达进行分析。第15天的GFP表达指示同源介导的修复 (HDR)。 $n=3$,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值 \pm SEM。第15天的GFP表达指示同源介导的修复 (HDR)。 $n=3$,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值 \pm SEM。图2D示出了各种条件下的细胞活力。图2E是使用无同源臂的AAV进行的核酸酶特异性测试的结果。用TALEN转染并用AAV载体转导的原代T细胞,所述

AAV载体具有MND启动子驱动的蓝色荧光蛋白(BFP)而无任何同源臂。在第15天来自该载体的荧光指示了随机整合。 $n=3$,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值 \pm SEM。图2F示出了TALEN mRNA和AAV供体模板的共同递送后第15天的GFP表达的代表性FACS图。图2G提供了显示在第15天的GFP表达的额外的代表性FACS图。 $N=3$,并代表使用来自三个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。图2H示出的是使用没有同源臂的AAV进行的核酸酶特异性测试的结果。用TALEN转染并用AAV载体转导原代T细胞,所述AAV载体具有MND启动子驱动的蓝色荧光蛋白(BFP)而没有任何同源臂。在第15天来自该载体的荧光指示了随机整合。 $n=3$,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。将数据表示为平均值 \pm SEM。图2I示出了显示在第15天的GFP表达的代表性FACS图。 $n=3$,并代表使用来自3个不同供体的细胞进行的独立实验的次数。

[0138] 替代方式3:用CRISPR和AAV的共同递送对人原代T细胞进行编辑

[0139] 本替代方式证明了用如本文一些替代方式所述的CRISPR和AAV对原代T细胞进行编辑的方法。

[0140] 图3A描绘了scAAV向导RNA载体(#1189)、供体模板(#1201)以及包含向导和供体序列的AAV载体(#1215)。 $\#1201$ 和 $\#1215$ AAV两者均使PAM位点突变以废止通过向导进行的切割。

[0141] 将原代人CD3⁺T细胞如实施例1中所述地进行培养,并用 $1\mu\text{g}$ Cas9mRNA进行转染,然后用载体 $\#1189$ 和 $\#1201$ 、或 $\#1215$ AAV载体进行转导。图3B示出了在指明的条件下第2天、第8天和第15天的GFP%,并且图3C示出了在指明的条件下第2天、第8天和第15天的细胞活力。10%和20%代表添加 $\#1215$ AAV所按照的培养物体积%。所有的其它AAV均以10%培养物体积添加。图3D描述了当递送Cas9、向导和无同源臂的MND.BFP载体时的BFP表达。图3E示出了显示在第15天的GFP表达的代表性FACS图。 $N=3$,并代表使用来自3个供体的细胞进行的独立实验的次数。图3F示出了在第2天、第8天和第15天的GFP%,并且图3G描绘了当递送Cas9、向导和无同源臂的MND.BFP载体时的BFP表达。图3H示出了显示第15天的GFP表达的代表性FACS图。 $N=3$,并代表了使用来自3个供体的细胞进行的独立实验的次数。

[0142] 实施例2和实施例3显示出,使用T7核酸内切酶测定,用TALENs和CRISPR/Cas系统分别实现了85%和73%的频率。这些实施例还显示了当将核酸酶与AAV供体模板共同递送时,引起T细胞中的70%同源介导的修复(HDR)的方法。

[0143] 替代方式4:用TALEN和AAV的共同递送对动员的成体CD34⁺细胞进行编辑

[0144] 本替代方式证明了使用如本文的一些替代方式中所述的TALEN和AAV的共同递送来对动员的成体CD34⁺细胞进行编辑的方法。

[0145] 如实施例2中所述用TALEN和AAV对CD34⁺细胞进行转染。图4A示出了实验条件的时间线,其中在第2天、第5天和第8天用流式细胞术对细胞进行分析。图4B示出了第2天和第5天的GFP%,并且细胞活力在图4C中进行了描绘。图4D示出了显示第5天的GFP表达的代表性FACS图。

[0146] 本替代方式证明了TALEN和AAV的共同递送在成体的人类的动员的CD34⁺细胞中诱导HDR。

[0147] 替代方式5:用TALEN的脱靶切割

[0148] 本替代方式为TALEN提供了潜在的脱靶切割位点。

[0149] 将T细胞用1 μ g正向和反向WAS TALEN进行转染。转染后五天,对基因组DNA进行提取,对内源WAS基因座和预测的脱靶基因座进行扩增及集落测序。使用Prognos软件对脱靶进行预测。如下表1所示,对使用Prognos软件鉴定的TALEN的潜在的脱靶切割位点进行扩增和测序,在任何预测的基因座上均未观察到脱靶切割的证据。

排序	TALE N 打分	方向	错配	Chr 名称	基因组区域	最接近的基因	切割%
1	100	L-17-R	0_0	ChrX	内含子	WAS	94%(32/34)
2	60.25	R-26-L	6_2	Chr6	基因间	LRFN2	0% (0/30)
3	59.44	R-25-L	6_3	Chr18	内含子	DLGAP1	0% (0/30)
[0150] 4	59.18	R-30-L	5_3	Chr12	外显子	MAGOHB	0% (0/30)
5	56.42	R-30-R	5_3	Chr7	基因间	INHBA	0% (0/30)
6	56.15	L-13-R	6_3	Chr1	基因间	SIKE1	0% (0/30)
7	55.97	R-16-L	6_3	Chr8	基因间	ANGPT1	0% (0/30)
8	55.74	R-15-R	5_3	Chr2	内含子	RALB	0% (0/30)
12	55.18	R-11-L	5_4	Chr3	基因间	MIR548A3	0% (0/30)

[0151] 替代方式6:使用TALEN或RNP对人CD34⁺细胞中的WAS基因座进行的破坏

[0152] 本替代方式证明了使用TALEN或核糖核蛋白复合物(RNP)对人CD34⁺细胞的破坏。

[0153] 将动员的人CD34⁺细胞在补充有血小板生成素(TPO)、干细胞因子(SCF)、Fms相关的酪氨酸激酶3配体(FLT-3L)(100ng/mL)和IL3(60ng/mL)的干细胞生长培养基(SCGM)中培养48小时,然后使用Neon电穿孔系统用1 μ g的各TALEN单体或者以1:1.2的比例混合的Cas9蛋白和单个向导RNA(sgRNA)的核糖核蛋白复合物(RNP)进行电穿孔。sgRNA购自Trilink BioTechnologies,并在5'和3'末端的三个终末位置具有经化学修饰的核苷酸。将细胞培养5天,并提取基因组DNA。对WAS TALEN和向导的切割位点周围的区域进行扩增并克隆到pJET克隆载体中。进行集落测序以通过分析插入缺失来量化切割位点的切割%。图5A描绘了对于TALEN和RNP而言的CD34⁺细胞中的WAS基因座的切割%。N=3,并代表使用来自三个供体的细胞进行的独立实验的次数。

[0154] 如图5A所示,将成体的人类动员CD34⁺细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L(100ng/mL)和IL-3(60ng/mL)的SCGM培养基中培养48小时,然后使用Neon电穿孔系统用1 μ g的各TALEN单体或者以1:1.2的比例混合的Cas9蛋白和单个向导RNA的核糖核蛋白复合物(RNP)进行电穿孔。sgRNA购自Trilink Biotechnologies,并在5'和3'末端的三个终末位置具有经化学修饰的核苷酸。将细胞培养5天,并提取基因组DNA。对WAS TALEN和向导的切割位点周围的区域进行扩增并克隆到pJET克隆载体中。进行集落测序以通过分析插入缺失来量化切割位点的切割%。N=3,并代表使用来自3个供体的细胞进行的独立实验的次数。

[0155] 如图5B所示,将成体的动员的人CD34⁺细胞在如图5A中所述的SCGM培养基中进行培养,然后使用Neon电穿孔系统用TALEN mRNA或RNP复合物(2 μ g)进行电穿孔。电穿孔后立即添加携带有供体模板的AAV载体(MOI在62-300之间)。对照包括未经操纵的细胞(空白对照)和仅用AAV转导而未转染核酸酶的细胞(AAV)。条形图描绘了第5天的GFP%,其指示HDR。对于RNP,n=8,对于TALEN,n=15,并代表>4个供体。

[0156] 图5C示出的是FACS图,其描绘了在编辑后5天来自空白对照、经AAV或AAV加TALEN

处理的CD34⁺细胞(上排)或经AAV+RNP处理的细胞(下排)的GFP表达。

[0157] 图5D示出的是表示在编辑后2天的空白对照和经编辑的细胞的活力的条形图。对于RNP,N=8,对于TALEN,n=12,并代表>4个独立的供体。

[0158] 图5E示出的是来自经TALEN编辑的CD34⁺细胞的CFU测定的结果。在编辑后一天,将经TALEN编辑的细胞和空白对照的细胞在Methocult培养基上铺板,以进行集落形成单位(CFU)测定。简而言之,将500个细胞以二重复在Methocult H4034培养基(Stemcell Technologies)中铺板,在37°C下孵育12-14天,并基于其形态和GFP表达对集落进行计数。CFU-E:红系细胞集落形成单位,M:巨噬细胞,GM:粒细胞、巨噬细胞,G:粒细胞,GEMM:粒细胞、红系细胞、巨噬细胞、巨核细胞,BFU-E:红系细胞爆式集落形成单位。n=3个独立供体。将数据表示为平均值±SEM。

[0159] 图5F示出的是来自经RNP编辑的CD34⁺细胞的CFU测定的结果。编辑后一天,将经RNP编辑的细胞和空白对照的细胞在Methocult培养基上铺板,用于进行集落形成单位(CFU)测定。简而言之,将500个细胞以二重复在Methocult H4034培养基(Stemcell Technologies)中铺板,在37°C下孵育12-14天,并基于其形态和GFP表达对集落进行计数。CFU-E:红系细胞集落形成单位,M:巨噬细胞,GM:粒细胞、巨噬细胞,G:粒细胞,GEMM:粒细胞、红系细胞、巨噬细胞、巨核细胞,BFU-E:红系细胞爆式集落形成单位。n=3个实验和2个供体。将数据表示为平均值±SEM。

[0160] 图5G示出的是来自用于确定HDR的数字微滴式PCR测定的结果。使用DNeasy血液和组织试剂盒(Qiagen)从造血干祖细胞(HSPC)中分离基因组DNA。为了评估编辑率,用在AAV插入物内结合的正向引物和结合在同源性区域外的WAS基因座的反向引物实施“进-出”微滴式数字PCR。对ActB基因产生了相似大小的对照扩增子,以作为对照。所有反应以二重复进行。使用QX200液滴生成器(Bio-Rad)将PCR反应物分成液滴。使用用于无UTP的探针的ddPCR Supermix(Bio-Rad)、900nM引物、250nM探针、50ng基因组DNA和1%DMSO进行扩增。使用QuantaSoft软件(Bio-Rad)在QX200微滴式数字PCR系统(Bio-Rad)上对液滴进行分析。将数据表示为平均值±SEM。

[0161] 替代方式7:用TALEN mRNA/RNP和AAV的共同递送来对CD34⁺HSC中的WAS基因座进行编辑

[0162] 本替代方式证明了使用TALEN mRNA或RNP和AAV供体模板的共同递送来对CD34⁺造血干细胞中的WAS基因座进行编辑。

[0163] 将成体的动员的人CD34⁺细胞在如实施例6所述的SCGM培养基中进行培养,然后使用Neon电穿孔系统用TALEN mRNA或RNP复合物进行电穿孔。在电穿孔后立即加入携带有供体模板的AAV载体。对照包括未经操纵的细胞(空白对照)和仅用AAV转导而未转染核酸酶的细胞(AAV)。图6A示出了在第5天指示HDR的GFP%。图6B示出了在编辑后两天的经编辑的细胞的活力。对于TALEN,N=7,并且对于RNP,N=3,并代表独立的供体。在编辑后一天,将经编辑的细胞和空白对照细胞在Methocult培养基上铺板,用于进行集落形成单位(CFU)测定。简而言之,将500个细胞以二重复在Methocult H4034培养基(Stemcell Technologies)中铺板,在37°C下孵育12-14天,并基于其形态和GFP表达对集落进行计数。图6C示出了来自TALEN的数据,并且图6D示出了来自RNP的数据。CFU-E:红系细胞集落形成单位,M:巨噬细胞,GM:粒细胞、巨噬细胞,G:粒细胞,GEMM:粒细胞、红系细胞、巨噬细胞、巨核细胞,BFU-E:

红系细胞爆式集落形成单位。

[0164] 替代方式8:经编辑的人CD34+细胞在免疫缺陷NSG小鼠中的植入

[0165] 本替代方式证明了经编辑的细胞在免疫缺陷小鼠中的用途。

[0166] 将未经处理的、经AAV处理的或经AAV和RNP处理的二百万人CD34⁺细胞注射到经25mg/kg白消安预调理的免疫缺陷的非肥胖型糖尿病(NOD)重症联合免疫缺陷(scid) γ (NSG)小鼠中。在移植后10周将小鼠处死并收集骨髓。图7A描绘了由人CD45标志物的表达所定义的经编辑的细胞的总的植入。图7B示出了植入的细胞中的GFP+细胞%。图7C示出了来自代表性小鼠的FACS图。

[0167] 替代方式9:用于植入的细胞中的HR百分比

[0168] 图9A示出的是在用于植入NSG小鼠中的输入细胞中的细胞活力和HR%。在如前所述的SCGM培养基中对成体的动员的人CD34+细胞进行培养,不同之处在于加入IL-6(100ng/mL)代替IL-3。将细胞用1 μ g RNP复合物和AAV以62的MOI进行电穿孔。将数据表示为平均值 \pm SEM。N=5,并代表独立实验。图9B示出了来自在经移植的NSG小鼠的骨髓中的经编辑的细胞的植入的结果。将六至10周龄的NSG小鼠通过腹膜内注射用在磷酸盐缓冲液中按1:1稀释的25mg/kg或35mg/kg的BUSULFEX(Henry Schein Inc.)进行处理。二十四小时后,通过眼球后注射递送在磷酸盐缓冲液中的 2×10^6 个空白对照或经基因编辑的造血干细胞(如图9A中所述地培养)。在移植后10到16周对动物进行安乐死,收集骨髓和脾脏并对人细胞植入进行分析。点图描绘了通过在处死的小鼠的BM中的人CD45标记表达所定义的经编辑的细胞的总的植入。点代表单个小鼠。将数据表示为平均值 \pm SEM。图9C示出了移植后16周在NSG小鼠的骨髓中的经编辑的细胞的植入的结果。细胞移植后16周,从NSG小鼠的骨髓中收集的细胞的代表性流式图。在左侧子图,示出了从移植了未经处理的细胞的小鼠收集的骨髓的数据。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠收集的骨髓。在图的上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。图9D在移植小鼠的脾脏中的经编辑的细胞的植入。图描绘了处死的小鼠的脾脏中的由人CD45标志物的表达所定义的在10-16周的经编辑的细胞的总的植入。点代表单个小鼠。图9E示出了来自在NSG小鼠脾脏中的经编辑的细胞的植入的结果。示出了细胞移植后16周,从NSG小鼠的脾脏中收集的细胞的代表性流式图。在左侧,从移植了未经处理的细胞的小鼠中收集的骨髓。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠中收集的骨髓。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。图9F在NSG小鼠中的GFP+细胞的植入。从在10-16周处死的NSG小鼠的骨髓和脾脏中回收的hCD45+细胞中的HDR编辑率(GFP+%)。在图上示出了平均值 \pm SEM。

[0169] 替代方式10:经编辑的细胞在NSGW41小鼠中的植入

[0170] 图10A示出的是在NSGW41小鼠的骨髓中的经编辑的细胞的植入的结果。细胞移植16周后,从NSGW41小鼠的骨髓收集的细胞的代表性流式图。在左侧,从移植了未经处理的细胞的小鼠收集的骨髓。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠收集的骨髓。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。

[0171] 图10B示出的是在NSGW41小鼠的脾脏中的经编辑的细胞的植入的结果。细胞移植

16周后,从NSGW41小鼠的脾脏收集的细胞的代表性流式图。在左侧,从移植了未经处理的细胞的小鼠收集的骨髓。在右侧,从移植了经AAV加RNP处理的细胞的小鼠收集的骨髓。上排,从左至右:hCD45:mCD45嵌合体,人CD45-门控的CD33⁺和CD19⁺染色。下排,从左至右:hCD45⁺、CD33⁺和CD19⁺细胞之中的GFP表达。

[0172] 替代方式11:经编辑的细胞在NSGW41小鼠中的植入

[0173] 图11A示出了AAV载体的设计,所述AAV载体从内源性启动子表达密码子经优化的WAS基因或GFP的cDNA。AAV载体具有侧接于无启动子的GFP(上图)或WAS cDNA(下图)的0.6kb同源臂,所述GFP或WAS cDNA后随着被指定为WPRES3的较短的WPRES,随后是SV40聚腺苷酸化信号。如图11B所示出的是用于确定WAS靶向的无启动子GFP构建体中的编辑率的数字微滴式PCR的结果。如先前所述地实施进-出微滴式数字PCR。使用QuantaSoft软件(Bio-Rad)在QX200微滴式数字PCR系统(Bio-Rad)上对液滴进行分析。所有实验均针对雌性供体进行。ddPCR率约为通过FACS的HR率的一半,表明只有一个X染色体被靶向,n=3并代表三个独立的实验和供体。将数据表示为平均值±SEM。如图11C所示出的是用于确定WAS靶向的无启动子的表达coWAS的AAV载体的编辑率的数字微滴式PCR结果。

[0174] 更多替代方式

[0175] 本公开的进一步的方面在以下编号的替代方式中实现。

[0176] 在一些替代方式中,提供了用于Wiskott-Aldrich综合征(WAS)基因的同源介导的修复(HDR)的核酸,所述核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,核酸进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,核酸进一步包含同源臂序列。在一些替代方式中,核酸进一步包含编码启动子的核酸序列。

[0177] 在一些替代方式中,提供了用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的载体,所述载体包括:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,WAS基因包含以SEQ ID NO:4示出的核酸序列。在一些替代方式中,第二序列包含以SEQ ID NO:17示出的核酸序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,载体进一步包含一个或多个增强子元件。在一些替代方式中,载体是腺相关病毒载体(AAV)。在一些替代方式中,载体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是造血干细胞(HSC)。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。

[0178] 在一些替代方式中,提供了用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的系统,其中该系统包含编码核酸酶的核酸和本文任一替代方式所述的载体。在一些替代方式中,载体包含编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编

码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中, WAS基因包含以SEQ ID NO: 4示出的核酸序列。在一些替代方式中, 第二序列包含以SEQ ID NO: 17示出的核酸序列。在一些替代方式中, 一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN) 结合位点。在一些替代方式中, 一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规律间隔的短回文重复序列 (CRISPR) 相关蛋白9 (Cas9) 结合位点。在一些替代方式中, 载体进一步包含一个或多个增强子元件。在一些替代方式中, 载体是腺相关病毒载体 (AAV)。在一些替代方式中, 载体是自互补AAV (scAAV)。在一些替代方式中, 细胞是人细胞。在一些替代方式中, 细胞是原代细胞。在一些替代方式中, 细胞是自体细胞。在一些替代方式中, 细胞是T细胞。在一些替代方式中, 细胞是造血干细胞 (HSC)。在一些替代方式中, 细胞是CD34⁺HSC。在该系统的一些替代方式中, 核酸酶是TALEN核酸酶。在该系统的一些替代方式中, 核酸酶是Cas核酸酶。在该系统的一些替代方式中, 将载体和核酸配置用于向细胞共同递送。在该系统的一些替代方式中, 向细胞的共同递送修饰内源性WAS基因座。在该系统的一些替代方式中, 细胞是原代人造血细胞。

[0179] 在一些替代方式中, 提供了用于表达WAS_p的细胞, 所述细胞包含核酸, 所述核酸包含: 编码WAS基因的第一序列; 编码启动子的第二序列; 编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列; 以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。在一些替代方式中, 核酸处于载体中。在一些替代方式中, 载体是AAV。在一些替代方式中, AAV是scAAV。在一些替代方式中, 细胞是人细胞。在一些替代方式中, 细胞是原代细胞。在一些替代方式中, 细胞是自体细胞。在一些替代方式中, 细胞是T细胞。在一些替代方式中, 细胞是HSC。在一些替代方式中, 细胞是CD34⁺HSC。

[0180] 在一些替代方式中, 提供了促进有需要的受试者中的WAS基因的HDR的方法, 所述方法包括: 向受试者给予本文提供的任一替代方式所述的细胞或本文提供的任一替代方式所述的载体、以及向受试者给予核酸酶。在一些替代方式中, 核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中, 核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代方式中, 将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中, 细胞来自受试者, 并且其中, 通过将本文任一替代方式所述的核酸或本文任一替代方式所述的载体引入细胞中对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中, 通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中, 细胞是人细胞。在一些替代方式中, 细胞是原代细胞。在一些替代方式中, 细胞是自体细胞。在一些替代方式中, 细胞是T细胞。在一些替代方式中, 细胞是HSC。在一些替代方式中, 细胞是CD34⁺HSC。在一些替代方式中, 受试者是雄性。在一些替代方式中, 受试者患有Wiskott-Aldrich综合征 (WAS)。在一些替代方式中, 受试者患有X连锁血小板减少症 (XLT)。

[0181] 在一些替代方式中, 提供了治疗、抑制或缓解有需要的受试者中的WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状的方法, 所述方法包括: 向受试者给予本文任一替代方式所述的细胞或本文任一替代方式所述的载体; 向受试者给予核酸酶; 以及任选地将所述受试者鉴别为将从接受用于WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状的治疗中受益的受试者, 和/或任选地测量所述受试者中的WAS和/或XLT的进展方面的改善或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状方面的改善。在一些替代方式中, 核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中, 核酸酶是CRISPR/Cas核酸酶。在一些替代方式中, 将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中, 细胞来自受试者, 其中通过将本文的替代方式1-8中任一者

所述的核酸或本文任一替代方式所述的载体引入细胞中对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,该方法改善血小板减少症。在一些替代方式中,该方法增加血小板计数。

[0182] 在一些替代方式中,提供了用于Wiskott-Aldrich综合征(WAS)基因的同源介导的修复(HDR)的核酸,所述核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规则间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,核酸进一步包含一种或多种增强子元件。在一些替代方式中,核酸进一步包含同源臂序列。在一些替代方式中,核酸还包含编码启动子的核酸序列。

[0183] 在一些替代方式中,提供了用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的载体,所述载体包含编码WAS基因的第一序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第二序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第三序列。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点包括正向和反向转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)结合位点。在一些替代方式中,一个或多个核酸酶结合位点是成簇的规则间隔的短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白9(Cas9)结合位点。在一些替代方式中,载体进一步包含一个或多个增强子元件。在一些替代方式中,载体是腺相关病毒载体(AAV)。在一些替代方式中,载体是自互补AAV(scAAV)。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是造血干细胞(HSC)。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。

[0184] 在一些替代方式中,提供了用于促进细胞中的WAS蛋白(WASp)表达的HDR的系统,所述系统包含编码核酸酶的核酸和本文任一替代方式所述的载体。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代方式中,将载体和核酸配置用于向细胞共同递送。在一些替代方式中,向细胞的共同递送修饰内源性WAS基因座。在一些替代方式中,细胞是原代人造血细胞。

[0185] 在一些替代方式中,提供了用于表达WASp的细胞,所述细胞包含核酸,所述核酸包含:编码WAS基因的第一序列;编码启动子的第二序列;编码一个或多个向导RNA切割位点的第三序列;以及编码一个或多个核酸酶结合位点的第四序列。在一些替代方式中,核酸处于载体中。在一些替代方式中,载体是AAV。在一些替代方式中,AAV是scAAV。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34⁺HSC。

[0186] 在一些替代方式中,促进有需要的受试者中的WAS基因的HDR的方法,所述方法包括:向受试者给予本文任一替代方式所述的细胞或载体;以及向受试者给予核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是Cas核酸酶。在一些替代

方式中,将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中,细胞来自受试者,并且其中,通过将本文的任一替代方式所述的载体或核酸引入细胞中对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,受试者患有Wiskott-Aldrich综合征(WAS)。在一些替代方式中,受试者患有X连锁血小板减少症(XLT)。

[0187] 在一些替代方式中,提供了治疗、抑制或缓解有需要的受试者中的WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状的方法,所述方法包括:向受试者给予本文任一替代方式所述的载体或细胞;向受试者给予核酸酶;以及任选地将受试者鉴别为将从接受用于WAS和/或XLT或者与WAS和/或XLT相关的疾病症状的治疗中受益的受试者,和/或任选地测量所述受试者中的WAS和/或XLT的进展方面的改善或者与WAS和/或XLT有关的疾病症状方面的改善。在一些替代方式中,核酸酶是TALEN核酸酶。在一些替代方式中,核酸酶是CRISPR/Cas核酸酶。在一些替代方式中,将核酸酶与细胞或载体共同给予至受试者。在一些替代方式中,细胞来自受试者,其中通过将任一替代方式所述的核酸或载体引入细胞中对细胞进行遗传修饰。在一些替代方式中,通过过继细胞转移进行给予。在一些替代方式中,细胞是人细胞。在一些替代方式中,细胞是原代细胞。在一些替代方式中,细胞是自体细胞。在一些替代方式中,细胞是T细胞。在一些替代方式中,细胞是HSC。在一些替代方式中,细胞是CD34+HSC。在一些替代方式中,受试者是雄性。在一些替代方式中,该方法改善血小板减少症。在一些替代方式中,该方法增加血小板计数。

[0188] 应理解的是,尽管描述、具体示例和数据示明了示例性替代方式,但其是以说明的方式给出而不旨在限制本公开的各种替代方式。从本文包含的描述和数据,本公开内容内的各种改变和修改对本领域技术人员而言将是显而易见的,并因此被认为是本公开的各种替代方式的一部分。

[0189] 附录I

[0190] 序列识别号、识别说明以及序列。

[0191] SEQ ID NO:1 WAS TALEN正向

[0192]

ATGGCGCCGCGGCCTCCTAAGAAGAAGCGGAAAGTCGAATTCGTGGATCTGCGA
 AACTGGGCTATAGCCAGCAGCAGCAGGAGAAGATCAAACCCAAGGTGAGGTCC
 ACAGTCGCACAGCACCATGAAGCCCTGGTGGGCCACGGGTTCACTCACGCTCAT
 ATTGTCGCACTGTCTCAGCATCCAGCCGCTCTGGGAACCGTGGCAGTCACATAACC
 AGCACATCATTACTGCCCTGCCCGAGGCTACCCATGAAGACATCGTGGGAGTCG
 GCAAACAGTGGAGCGGGCGCACGGGCCCTGGAGGCTCTGCTGACCGACGCAGGGG
 AACTGAGAGGACCCCCTCTGCAGCTGGATACAGGGCAGCTGGTGAAGATTGCTA
 AGAGGGGAGGGGTGACAGCAATGGAAGCCGTCCACGCAAGCAGGAACGCCTG
 ACAGGGGCCCCCTGAACCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCAC
 GATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGC
 CAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGC
 GGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGAC
 CATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAG
 CAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGC
 CTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCG
 CTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTC
 CGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAA
 CGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACC
 AAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
 AGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGG
 TGGCTATCGCCAGCAACAATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGC
 TGTTCGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTAT
 CGCCAGCAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCC
 GGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAG
 CAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGT
 GTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGG
 TGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCA
 GGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGG
 CAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCA
 TGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCA
 AGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCT
 GACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCT
 CGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCC
 GGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAC
 GGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCA
 AGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
 GCGGCTGTTGCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGT
 GGCTATCGCCAGCAACAATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCT
 GTTCCGGTGTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATC
 GCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAGCATTGTGGCCAGCTGAGC
 CGGCCTGATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCAACGACCACCTGGTCGCTCTGGCTT

[0193] GCCTGGGAGGACGCCCTGCTATGGACGCTGTGAAGAAAGGACTGCCCCACGCAC
 CCGAACTGATTAGACGGGTGAACCGGAGAATCGGCGAGAGAACATCCCATAGGG
 TGGCAATCTCTAGAACTCAGCTGGTCAAGAGTGAAGTGGAGGAAAAGAAATCAG
 AGCTGCGCCACAAGCTGAAATACGTGCCTCATGAGTATATCGAACTGATCGAGA
 TTGCTCGCAATTCAACCCAGGACCGGATCCTGGAAATGAAAGTGATGGAGTTCTT
 TATGAAAGTCTACGGATATCGGGGGAAACACCTGGGAGGGAGCAGAAAGCCAG
 ATGGGGCCATCTACACAGTGGGATCCCCATCGACTATGGCGTGATTGTTCGATAC
 TAAAGCCTACAGCGGAGGCTATAACCTGCCTATCGGCCAGGCTGACGAGATGCA
 GAGATACGTGGAGGAAAACCAGACCCGCAATAAGCATATTAACCCCAATGAATG
 GTGGAAAGTGTATCCTAGCTCCGTCACAGAGTTCAAGTTTCTGTTTCGTGAGCGGA
 CACTTTAAGGGCAACTACAAAGCACAGCTGACTAGGCTGAATCATATCACCAAC
 TGCAATGGAGCCGTGCTGTCTGTCTGAGGAACTGCTGATCGGGGGAGAGATGATT
 AAGGCTGGCACACTGACTCTGGAGGAAGTGAGGCGCAAGTTCAACAATGGGGAA
 ATCAACTTCTAA

[0194] SEQ ID NO:2 WAS TALEN反向

ATGGCGCCGCGGCCTCCTAAGAAGAAGCGGAAAGTCGAATTCGTGGATCTGCGA
 AACTGGGCTATAGCCAGCAGCAGCAGGAGAAGATCAAACCCAAGGTGAGGTCC
 ACAGTCGCACAGCACCATGAAGCCCTGGTGGGCCACGGGTTCACTCACGCTCAT
 ATTGTGCACTGTCTCAGCATCCAGCCGCTCTGGGAACCGTGGCAGTCACATAACC
 AGCACATCATTACTGCCCTGCCCGAGGCTACCCATGAAGACATCGTGGGAGTCG
 GCAAACAGTGGAGCGGCGCACGGGCCCTGGAGGCTCTGCTGACCGACGCAGGGG
 AACTGAGAGGACCCCCTCTGCAGCTGGATACAGGGCAGCTGGTGAAGATTGCTA
 AGAGGGGAGGGGTGACAGCAATGGAAGCCGTCCACGCAAGCAGGAACGCACTG
 ACAGGGGCCCCCTGAACCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAAC
 ATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGC
 CAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAATGGC
 GGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGAC
 CATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACATTGGCGGCAAG
 CAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGC
 CTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCG
 CTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTC
 CGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAA
 CGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACC
 AAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
 AGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGG
 TGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGC
 TGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTAT
 CGCCAGCAACAATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCC
 GGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAG
 CAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCT
 GTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAA
 TGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCA
 GGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACATTGGCGG
 CAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCA
 TGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCA

AGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCT
 GACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCT
 CGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCC
 GGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAC
 GGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCA
 AGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
 GCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGT
 GGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCT
 GTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATC
 GCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCG
 GTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGC
 AACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAGCATTGTGGCCAGCTGAGCCGGCCT
 GATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCAACGACCACCTGGTCGCTCTGGCTTGCTGG
 [0196] GAGGACGCCCTGCTATGGACGCTGTGAAGAAAGGACTGCCCCACGCACCCGAAC
 TGATTAGACGGGTGAACCGGAGAATCGGCGAGAGAATCCCATAGGGTGGCAA
 TCTCTAGAACTCAGCTGGTCAAGAGTGAAGTGGAGGAAAAGAAATCAGAGCTGC
 GCCACAAGCTGAAATACGTGCCTCATGAGTATATCGAACTGATCGAGATTGCTCG
 CAATTC AACCCAGGACCGGATCCTGGAAATGAAAGTGATGGAGTTCTTTATGAA
 AGTCTACGGATATCGGGGGAAACACCTGGGAGGGAGCAGAAAGCCAGATGGGG
 CCATCTACACAGTGGGATCCCCATCGACTATGGCGTGATTGTTCGATACTAAAGC
 CTACAGCGGAGGCTATAACCTGCCTATCGGCCAGGCTGACGAGATGCAGAGATA
 CGTGGAGGAAAACCAGACCCGCAATAAGCATATTAACCCCAATGAATGGTGGAA
 AGTGTATCCTAGCTCCGTCACAGAGTTCAAGTTTCTGTTTCGTGAGCGGACACTTT
 AAGGGCAACTACAAAGCACAGCTGACTAGGCTGAATCATATCACCAACTGCAAT
 GGAGCCGTGCTGTCTGTTCGAGGAACTGCTGATCGGGGGAGAGATGATTAAGGCT
 GGCACACTGACTCTGGAGGAAGTGAGGCGCAAGTTCAACAATGGGGAAATCAAC
 TTCTAA

[0197] SEQ ID NO:3 CRISPR向导序列

[0198] GGTATGTTCTGCTGAACCGC

[0199] SEQ ID NO:4 WAS基因序列

AGCAGAAGGGGTTCTGAACCTAGGTTCAAGGAGAGAGGCTTTGAACCTGCACGTG
 TGGGAAGCCATGGAAGTTTCCAGGAAGGACTGCAGGTCCCAACTGGAGATGTGC
 CGTTCCTCCTTCAGGTACCTGGGAATGTCAGTCACACCCAGACCTGCTCAGCTC
 CCCAAACTGCTGTTCTGTATCTGAGAGCTTCAAGTCTCCAAATGGCCTACCTC
 ATACATGGGGAAACTGAGGCCTGGGGAGGCGGGGACTGAGCTAGCATTCACTT
 GTGGAAATAGTCTGGCATCATCTGGAGAAGTTAGAGACATGCAAACCTACAGC
 [0200] CCTCAGATTCCCCTGCTGAGAGTCTGCATGCCTATGTGGACCAGGAGATGTGTGCG
 GGAGTGAACACTGCAGTGTGCTCCCAACAGCAAGAACCAGAAGCAGCCAAAG
 GGCTGTTACAGGAGAATATGGACACCCAGGCTGCACATGCACACCATGGAATGC
 TGTATGGCAGTGGAATAAATGAACAGCTACCACTATAGGCAAACAGGAATCAC
 AGCAACAGCCAAGAGTGAAGGCGTGGAGGGACGAGACCATGCACTCACACCTG
 GCCTGCCTGGCTCGCACTCCGGGCAAGGGGTGAGAACAGTGACTGGCACACAC
 GTTAAGTGCTATGTGAGTGTTAAGATAAACTAGGATGTCCAGTGGGGAGAAAG
 CAAGCCTTTGAAGATTATGTGCTTTTACAACTTCAAGTGCAATGAAAATAAAC

[0201]

AAGATGTTGTTTCAGGCATTTCATATATGATATAAAGTTCCTTTCTTTAAAAAAGGG
ATGGGCTGGGCACGGTGGCTCACGCCTGTAATTCTAATACTTTGGGAGGCCGAG
GCAGGTGGATCACGAGGTCGAGAAATCGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAAA
CCCTGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCGTGTGCCTG
TAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAGTCACTTGAACCCGGGAGGC
AAAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCGTGCCACCGCACTCCAGCCTGGCGACAGAGT
GAGACTCCATCTCAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAAAGTATGACAAGCAGAAAAGT
AATTTGGGAGCTGCGGGGAGGCAAGGGTAAGGGATGGGGAAGTGGACCAGAG
GCATATGCGTCATTGGCAGTGTCTAAGCACTCACGATAGGCGTGGATCACAGGG
GCTCGCTCTGTAATTAAGGAAAAGGGTTTTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
TTTGAGACAAGGGTCTTGCTCTGTTCATCATCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAGT
CTCAGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCT
CCTGAGCAGCTAGGACTACAGGTGTGTGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATT
TTTTAGTGGAAATGGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCTCGTCTTGAACCTCTGAC
CTCAAGTGATCCACTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGC
TATTGTCCCCAGCCAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGG
ACCTCGGGCCTCAGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAG
GCCCATGACTACTCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTC
GCTGCCAGCCAGAGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCA
GAGAGTAAGAAAGGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAG
CAGTCAAGTGGAGGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTA
ACGAGGAGGCCAGGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCTTGTCCCT
TGTGGTTTTTTTGCATTTCCCTGTTCCCTTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTA
CCCTGCACCCAGAGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGAGTG
GGGGCCCAATGGGAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGCACCAGCGGTTTCAGCAG
AACATAACCTCCACCCTCCTCCAGGACCACGAGAACCAGCGACTCTTTGAGATGC
TTGGACGAAAATGCTTGGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCCCGCCCCGTTCCACC
GTTTCTTCCCTTCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCT
CTCTCCATCATCTCCTCCTCCTAGAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCCAGGAAG
ATCTCAATGTCTACTTGCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCTTTGGGCCCATGAC
TGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCC
TGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCCTCCTCCAGACGCTGGCCACTGCAGTT
GTTCAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATT
GTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCAAGATCCTACTTCATCCGCCT
TTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCA
ACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACC
TGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAGACTCATCCAGATGGCAAACCTC
TGACTTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAAGATCTCT
AAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTCCAAT
AAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTTT
GCATCCCAGGAATCTCTCATCAAACTCCTGAACCCAGATGTTTGCCAAGCTCC
TAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGATCCTTGA
ACTCCAAATCTGTCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTTCCCATATTA
AATTCCTGAACACTCAAATACCGAGGTAGTTCTTAAGCAAAAAGTCTTTTCCACA
ATCCCTGACCTGAACTTTCTAGGTTTTAAGCCCCAAATTCATCCTTTTAAACCCAT
AAAGATGGACCCAGCATAACTTCCAGATCCCAAGGCTATCAAATATCCACCAA

[0202]

CTCCTAAACCATAACTCTCTCCACAAACCCCAAATTGCACTTACTTTAGCTGGAC
 TCCCCGCGAAACTCCCAAGTCTATGTGTCTGAACTTCAAATCTCAACTCCAACCC
 CCAAATACTAGAATCCTACCTGTCATGAATTGGGGCTGGGGTGGTGGGGGAGGG
 CATGGATTGAATCTGTGAATGAGCCTCAACTTCCCTAAGACTAGAGTCCTAAATTA
 TGAAATTCAAGCCCCAAGTCCCAGATCTAGGGCCCCAAACCCCAAATCCAAAC
 CTCTCACAAAAGTGTATGGCTCCAGACTATACCCCAACAATCCACACCCTTAGAC
 ACCAACTCTCTGGTGCTGAGCTGAAAATCTCCAAACCAGACTATGAGGCTCCCAA
 ATCCAGACACCCTGCTCCCTGCCAGCTAACAAAAGCCTGCCACCCCCGGCG
 TGCCTCAGTGCCACTGTGCCTCCACCCTACACCTCTCCAGGCTGGTCGGCTGCT
 CTGGGAACAGGAGCTGTACTCACAGCTTGTCTACTCCACCCCCACCCCTTCTTC
 CACACCTTCGCTGGAGATGTAAGTGATCAACCAGCCCTCGGGCCTCACTTGGGGT
 GTGGAGAGGAGATGGGAAAGTTGCGGGGACCTGGGAGGCGGCTGACCCCAAG
 GTATGTGCAGGACTGCCAAGCGGGGCTGAACTTTGCAGACGAGGACGAGGCCCA
 GGCTTCCGGGCCCTCGTGCAGGAGAAGATACAAAAAGGAATCAGAGGCAAA
 GTGGAGGTGAGGAGGCCACAGGGGAGGAAAGGAAGTTGGGCAGAGGTGAGTGC
 AAGCCTGGGGAAGTAGAAAAGTCCCCTCTCATGGTCTGGCTCCCAATCCATCTA
 TCCACAGACAGACGCCAGCTACCCCCACCACCAACACCAGCCAATGAAGGTGAG
 TCCTCTAGTGCAAGTAGGGGTAATAAGGGGCTAGCCCAGGAACCTGTGGCAGGG
 CTGTGATAACTCTCTACACATTCCATCTTCCCAGAGAGAAGAGGAGGGCTCCAC
 CCCTGCCCTGCATCCAGGTGGAGACCAAGGAGGTGCGTGCTGATTCTTCCCTGT
 GTCTCTGGATGGATGGGTAAGAGTGGATGGAGGAATGAGGAGTTGGATGGGTGC
 GTAAGTGGGTGAATGGATAGGTAGATTGATAGGTATGTGGATGGACGAGCAGGT
 GCATGGATGTGTGGACTGATGGATGGGTGGATGGATTGGCGGTAGATGGCTGAG
 TAGAGGGATGAATTGATGGGAGGATGAAAGTCTAAGTAGATAGATGCATAGGTG
 AATGGGTATGTGGATAAATGAATGAAAAGGTAGATGGATGACTGAGTAAATTA
 TCAATGAGTGAATGAATGAACAGTGAATAAATGACTAAATGACAAGTTTCAGTC
 AGTGAAGAAAGCATGATTGAATGAATAAATGAGTAAATGAATATTTTAAACAAAT
 TCATTAGTCAATGAGCCAGTGAATGATAAAGCATGAGGGAATGAAAACATGAAT
 GAATCAGTGAATGTATGAATGGTTTGTGGGATCCACCCACTTCTCCATAGACCCT
 ACTTGAACCCTTACCCACTACCTCCATGACCATCCAACACACACACAGATTTCC
 CTCAAGGCTTCCGTTTCTTGCCCCGTGCTTTGGTTGGTTGGTAAGTGGGTCAATG
 AGCCAACCACCTATTTTCCCACAGGCCCTCCAGTGGGTCCGCTCTCCCTGGGG
 CTGGCGACAGTGGACATCCAGAACCCTGACATCACGAGTTCACGATACCGTGGG
 CTCCCAGCACCTGGACCTAGCCCAGCTGATAAGAAACGCTCAGGGAAGAAGAAG
 ATCAGCAAAGCTGATATTGGTGCACCCAGTGGATTCAAGTGAGAGCCACTCCCC
 AGTGGACCCACAGATTCCTGGGGGCAGAGGGGCACATGAACAAGTGGACAGCTG
 AGTGAATGGAAGGATGGGCAGATGGGCAGATGGCTGGGTGGCTGAGTGGGTAA
 ATGGGTGGTTGGATAGGTAGGTGCAGGGCTGGGTCTAGGGAGAGGTAATAAGG
 CACCAAGGGTACAAAATTTAAGGAGGCACTCACTCTCAGAGGCATGCAACTGT
 AATTCCTGACTCTCAGAGTGAGTGACTCACTTAAATTTTGCACCCTAGGCACCTT
 ACTTGCCTCACCCCTGGGCCCACTCTGGGTGGGCTGTTAGGAGAGCAGGTGGGTG
 GGCAGGTGAACAAATGGATAGATAGATGAGGTAGATGATGGATGAGAAGGGCT
 GGTGGGTAGGTGGGTGAGTGGATGGGTGGATGGATGGATAAATGAATGGATGAA
 TGAATGGGTTGAAGAATGAATGGATAAGTGGTTGGATGGACAAGTTTATGGGTG
 GATGGGTTGATGGGAGGTGCGTGGATAGATAGATGGGTGAGTGGATAGGTGTGT
 GGACAGATTGATATGCAGGCTGATTGGCTCACAGACAAGGTGGATGGGGATGGA

[0203]

CAGGTGGACAGATACGTGGATGAATGGACAGTTCAATGGATAAGTGAACAGAAG
 TGTGTGGTTGCATGGGTAGAAAAATGAGTGGATGGATAGATGGAAAGGTGGGCA
 CATGGGTAGGTGGATGGGTGGATGGACAAGTGTGTGTGAGGACAGACTGGTGGGA
 CAAATGGGTGAACAGACATATGTGGGCAGATAGTTGCAGAGACAGATGTATGGA
 CAGATCAGTAGTCCAACAGATGAATGTGAATGAATAGGTGGACAAATGCATGGG
 ATAGATGGGGAAAGAGGGATGGGTGGATGGATCAGCACCACAACTATGGAG
 CCCTTCTAATTCCATAACTCCTGCCTATACTCATTCACTCATTCACTCATTCACT
 TAATTCTGGCCCCTCAGAGTCTCTTTGGGCAGGAGAGGGCAAGAGGGTTTCACTA
 TGAAGGGAGGGAAGGAAGGGCAGTGAGGATTCAGTGGAGTCTCTTCACCTCTCC
 CAGGCATGTCAGCCACGTGGGGTGGGACCCCCAGAATGGATTTGACGTGAGTAA
 CTTCAGAGTCTCTTGGACTCCACTAACTTCCACCCACCCTTCCAAAGACCACTG
 CTGAGACCCACCCCCAGATCGTGCCTTCCACACCCCTCTCAGATCCCTTGCT
 GGGATGGACCCAACGACAATCCATGTCGCTTGTCTCCTCGCCTTATTCCTCTACTC
 CTGCCCCTGGCCTTTTTCTCCTGGGCAGGTGAACAACCTCGACCCAGATCTGCG
 GAGTCTGTTCTCCAGGGCAGGAATCAGCGAGGCCAGCTCACCGACGCCGAGAC
 CTCTAAACTTATCTACGACTTCATTGAGGACCAGGGTGGGCTGGAGGCTGTGCGG
 CAGGAGATGAGGCGCCAGGGTGAGACCCTGCTTCCATACGCTCCCTTCTCTAGCC
 CAAGCAGCTCATAGCTAAGATACGCACTAAGTCACTCAGTCCCTTATGGGAGCAC
 CTATACTGCTTCAGTCAGGAGTTGGTCAGTGGGGGTACCCATTTTACAAATGAGC
 AAAACTGAGGCTCAGAAGAAATCAATGAGAGTTACAGCTATGTGTTATAACCCC
 TCCACAGAGCCACTTCCGCCGCCCCACCGCCATCTCGAGGAGGGAACCAGCTC
 CCCC GGCCCCCTATTGTGGGGGGTAACAAGGGTTCGTTCTGGTCCACTGCCCCCTG
 TACCTTTGGGGATTGCCCCACCCCAACACCCCGGGGACCCCAACCCCAAGG
 CCGAGGGGGCCCTCCACCACCACCCCTCCAGCTACTGGACGTTCTGGACCACTG
 CCCCCTCCACCCCTGGAGCTGGTGGGCCACCCATGCCACCACCACCGCCACCAC
 CGCCACC GCCGCCAGCTCCGGGAATGGACCAGCCCCTCCCCACTCCCTCCTGC
 TCTGGTGCCTGCCGGGGGCTGGCCCCTGGTGGGGGTCGGGGGAGCGCTTTTGGAT
 CAAATCCGGCAGGGAATTCAGCTGAACAAGGTGAGGACAGGCAGGATGGAGGA
 TTGGGGGTCTAGGACTCTGGGGTGTCCCGTCTAAGTCAGGATACTGGGGGGCTG
 AGGCCAGGACTGAGGAGAGTGCCAGGCCTTAGGGATTAGTGATAGGGTTGAAA
 GGTTGGTGGGAAGCCTTGAAGGGGACTGGAGTGTGTGGGAGAGAAAATATTGAT
 GGAGGGGCGGGGAGAAATGCTCCTTCCAGGCCCTAAGCCCTCTGTGCTGATCC
 CTGCCTGCTGCAGACCCCTGGGGCCCCAGAGAGCTCAGCGCTGCAGCCA
 CCACCTCAGAGCTCAGAGGGACTGGTGGGGGCCCTGATGCACGTGATGCAGAAG
 AGAAGCAGAGCCATCCACTCCTCCGGTGAGCTGATCCTGCCGGGGCCTCAAACC
 TGGCTCCAGGGCTAGCACTGGCCTCAAACAATCCCAGCAGTCACCACCAATA
 GTGACATCAGCCCCATCTGTTTGACAGCATTAAACATGAATCTTGTGTCAGCCTCG
 TTTTGGACAATGTTAACATTAAGTCATTATGTGACAATAATATAATTAACTCAA
 CTTTGACAGTAATATTAACATTAATGCCAGGGTGTGTCCACAATATTAATGTCAT
 TCCCACATGTTCACTACTAATCAGCTGGCCGGGCGCGGTGGCTCATGCCT
 GTAATCCAGGAACCTTTGGGAGGCTAAGGCAGGAGGATCACTTGAGCCCAGGAGT
 TCGAGACCAGCTGGGCAATATAGTGAGACCTCGTTTCCATAAAAACTAAATTC
 AAAAAAGTAGTCAAGCATAAGTGGTGTGTGCCTGTGGTCCAGCTACTTGGGAG
 GCTGAGGTGGGAGGATTGCTTGACCCTGGGAGGTCAAGGCAGCAGTGATCCATG
 ATTGTGCCACTGCACTCCAGCTGGGTGACAGAGATCCTATCTCAAAAAAAAAA
 AAAATTAACCCATTATGTGATGACAATATTATGAAGAACACTATTGTTGACAATA

TTAATTTTAATTCATGTATTAACAGATTTACATTAATTCATTATGACGTAACCTA
 ATCTAATCTTTTAAAAAATTTTTTTGAAACAGGGTCTCGCTCTGTGTCCCAGGCTG
 GAGTACAGTGGTGCAATCATGGCTCAGTGCAGCCTCAACCTCCCAGGCTCAAGC
 GATCCTCCCGCTCAGCTCCCAAAGTAGCTGGGACTACAGGCGTGTGCCACCATA
 CCTGGCTAATTTTTGGTGTTTTTTTGGTAGTGATGAGCTCTCACTACCAAGCTCTC
 ACTACTCTCATGTTGCCAGGCTGCTCTGCAACTCCAGGGCTCAAGCGATCTGCC
 CCGCTCAGCCTCCCAGAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCAGGCCTGGC
 TGTTAACCTAATCTTTTTATAATAATGTTACTATTACTCTCTTAATCTGTCAGCAA
 TACTGTCATAATCCATTATATGATGCAAATATTAGTATCAACCTACTATAGGAA
 CTTCATCTTTCGACAATGATTTTTTTTTTTCTTTTGAGACGGAGTCTTGCTCTGTCA
 CCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCATCTTGGCTAACTGCAGACTCTGCCTCCTGG
 GTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCACGCC
 [0204] ACTACGCCAGCTAATTTTGATGTTATTGTCATTAACCCATTATGTGTCAAAAAT
 ATTAGCGTTAACAGACAGGAAGCAATAATATATTATCACACCTTTGCTAATATT
 ATTTAAATTCACCTATTATGTGATAAATAGGTTAACATTAACCCCTTTGTTTGACA
 ATATCTCGACTAACCACATTTTTGACAGCATAAACTTCAACTCCAAGTAACTC
 AGACCCCAACTATAATCCCTTTCTTGTCCCAAATGGAAACTCTAACTTGCCCTCCT
 CTAGCATGAGACCTCAGAACCCAGGGTCCAGTCTCACCTCCCAGGCCCTATGA
 AGCCCCCACCAACCTCCCAGGGCATCTTATCTTTCTTTCCCTCCAGACGAAG
 GGGAGGACCAGGCTGGCGATGAAGATGAAGATGATGAATGGGATGACTGAGTG
 GCTGAGTACTTGTGCCCTGTGCTCTCCCCGCAGGACATGGCTCCCCCTCCAC
 CTGCTCTGTGCCACCCTCCACTCTCTCTTCCAGGCCCCCAACCCCCATTTCTT
 CCCACCAACCCCTCCAATGCTGTTATCCCTGCCTGGTCTCACACTACCCAAC
 AATCCCAAGGCCCTTTTTATACAAAAATTTCTCAGTTCTCTTCACTCAAGGAT
 TTTTAAAGAAAAATAAAAAGAATTGTCTTTCTGTCTCTCTATAAA

[0205] SEQ ID NO:5 AAV#1201

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCG
 GCGACCTTTGGTCGCCCAGCCTCAGTGAAGCGAGCGAGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTGTATGACAAGCAGAAAGTAATTTGGGAGCTG
 CGGGGAGGCAAGGGTAAGGGATGGGGAAGTGGACCAGAGGCATATGCGTCATT
 GGCAGTGTCTAAGCACTCACGATAGGCGTGGATCACAGGGGCTCGCTCTGTAATT
 AAAAGGAAAAGGGTTTTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCTGTTTTTGAGACAAGGGT
 CTGCTCTGTTCATCATCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCA

[0206] ACCTCCGCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGCTAG
 GACTACAGGTGTGTGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTGGAAT
 GGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCTCGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGATCCA
 CTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCAGC
 CAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGCCTC
 AGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCATGACTAC
 TCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGCCAG
 AGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAGAAA
 GGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGTGGA
 GGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGGCCA

[0207]

GGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCCTTGTCCCTTGTGGTTTTTTGC
 ATTTCTGTTCCCTTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTTACCCTGCACCCAG
 AGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGAGTGGGGGCCAATGG
 GAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGCACGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGC
 CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAG
 TTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC
 CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGT
 TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTG
 TGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTG
 CTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGA
 GACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGGCCACCATGGTG
 AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTTCGAGCTGGAC
 GCGGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
 ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCCTGC
 CCTGGCCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTA
 CCCCCGACCACATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
 CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGC
 CGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT
 CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTACAA
 CAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAA
 CTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA
 CCAGCAGAACACCCCCATCGGGCAGCGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTA
 CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT
 GGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTG
 TACAAGTAAACTAGTGTGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTT
 ATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTAT
 TTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAACAGCGGTTTCAGC
 AGAACATAACCCTCCACCCTCCTCCAGGACCACGAGAACCAGCGACTCTTTGAGAT
 GCTTGGACGAAAATGCTTGGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCCCGCCCCGTCCCCA
 CCGTTTCTTCCCTTCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCCTT
 CCCTCTCCATCATCTCCTCTCCTAGAAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCCAGGA
 AGATCTCAATGTCTACTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTTTCCTTTGGGGCCATG
 ACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCC
 TGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCCTCTCCAGACGCTGGCCACTGCAGTT
 GTTCAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATT
 GTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCTACTTTCATCCGCCT
 TTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTCGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCA
 ACCCGCAAACCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACC
 TGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAAGACTCATCCAGATGGCAAACCTC
 TGAATTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAAGATCTCT
 AAAGCCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTCCAAT
 AAATGAGCACTGTATTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTTT
 GCATCCCAGGAATCTCTCATCAAACTCCTGAACCCAGATGTTTGCCAAGCTCC
 TAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCATTGATCCTTGA
 ACTCCAAATCTGTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTTCCTCATCTAGA
 GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACC

[0208]

CCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC
 GGGCGACCAAAGGTCGCCCACGCCCAGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGC
 GAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTC
 CCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCG
 GTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCA
 GGCAAGTGATGTTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGT
 GATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGG
 ATTCTGGCGTACCGTTCCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCC
 CGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATA
 GTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAG
 CGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCTCCTTTCGCTTCTTCCCTT
 CCTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCT
 TTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGG
 GTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGAC
 GTTGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACCTGGAACAACACTC
 AACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTA
 TTGGTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAATA
 TTAACGTTTACAATTTAAATATTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTC
 TGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCA
 TCGATTCTCTTGTGTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAG
 ACCTCTCAAAAATAGCTACCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGA
 ATATCATATTGATGGTGATTTGACTGCTCCGGCCTTCTCACCCGTTTGAATCTT
 TACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTT
 TTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTCATAAT
 GTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGC
 TAATTTCTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTA
 TTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTA
 CAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGC
 TGACGCGCCCTGACGGGCTTGCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTG
 ACCGCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTTACCCTCATCACCGAAACGCG
 CGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT
 AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT
 ATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACC
 CTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTT
 CGTGTGCCCTTATCCCTTTTTTGCGGCATTTCGCTTCTGTTTTTGTCCACCCA
 GAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGT
 TACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAG
 AACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
 CCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACTATTCTCAGAAT
 GACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACA
 GTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAAC
 TTAATTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACA
 TGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCA
 TACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGC
 GCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGA
 CTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCT

[0212]

GAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGCACGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGC
CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAG
TTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC
CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCC GCCCTCAGCAGT
TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTG
TGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTG
CTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGA
GACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTG
AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCTGGTTCGAGCTGGAC
GGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTA
CCCCGACCACATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGC
CGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT
CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA ACTACAA
CAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAA
CTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA
CCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTA
CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT
GGTCTTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTG
TACAAGTAAACTAGTGTGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTT
ATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATT CAT
TTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTTAAACAGCGGTT CAGC
AGAACATAACCCTCCACCCTCCTCCAGGACCAGAGAACCAGCGACTCTTTGAGAT
GCTTGGACGAAAATGCTTGGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCCCGCCCCGTCCCA
CCGTTTCTTCCCTCTCCCTCTCCCTCTCTCTCTTCCCCCTCCTCCCGCTCCTCCTT
CCCTCTCCATCATCTCCACTCCTAGAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCAGGA
AGATCTCAATGTCTTCTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCTTTGGGCCCATG
ACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCC
TGACCAGACTCCACTGACCCTGCTTTCCTCTCCCAGACGCTGGCCACTGCAGTT
GTT CAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATT
GTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCAAGAAGTCTACTTTCATCCGCCT
TTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCA
ACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACC
TGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAGACTCATCCAGATGGCAA ACTC
TGACTTGCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAAGATCTCT
AAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTCCAAT
AAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTT
GCATCCCAGGAATCTCTCATCAA AACTCCTGAACCCAGATGTTTGCCAAGCTCC
TAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGATCCTTGA
ACTCCA AATCTGTCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTTC CATCTAGA
GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACC
CCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC
GGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGC
GAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCCGATCGCCCTTC

[0213]

CCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCG
 GTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCA
 GGCAAGTGATGTTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGT
 GATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGG
 ATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCC
 CGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATA
 GTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAG
 CGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTT
 CCTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCT
 TTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGG
 GTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGAC
 GTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTC
 AACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTA
 TTGGTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAATA
 TTAACGTTTACAATTTAAATATTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTC
 TGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCA
 TCGATTCTCTTGTTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAG
 ACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGA
 ATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTCTCACCCGTTTGAATCTT
 TACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTT
 TTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTCATAAT
 GTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGC
 TAATTTCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTA
 TTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTA
 CAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCGACACCCGCCAACACCCGC
 TGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTG
 ACCGCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCATCACCGAAACGCG
 CGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT
 AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT
 ATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACC
 CTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTTC
 CGTGTGCGCCCTTATTCCTTTTTTGCGGCATTTCGCTTCTGTTTTTGTACCCA
 GAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGT
 TACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAG
 AACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
 CCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACTATTCTCAGAAT
 GACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACA
 GTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAAC
 TTAATCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACA
 TGGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCA
 TACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGC
 GCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAAGA
 CTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCT
 GGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCA
 TTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGAC
 GGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGC

[0217]

CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGT
 TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTG
 TGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTG
 CTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGA
 GACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTG
 AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTTCGAGCTGGAC
 GCGGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
 ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
 CCTGGCCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTA
 CCCCAGCCACATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
 CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGC
 CGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT
 CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTAAA
 CAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAA
 CTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA
 CCAGCAGAACACCCCCATCGGGCAGCGCCCCGTGCTGCTGCCGACAACCACTA
 CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT
 GGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTG
 TACAAGTAAACTAGTGTGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTT
 ATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTAT
 TTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAAATCCACCCTTC
 CCAGGAAGATCTCAATGTCTACTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCCTTTGGG
 CCCATGACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGC
 TACCCCTGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCTCTCCAGACGCTGGCCACT
 GCAGTTGTTAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGG
 AGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCCTACTTCAT
 CCGCCTTTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGCAAGCCAG
 TTCTCAACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCT
 CAGACCTGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAGACTCATCCAGATGGC
 AACTCTGACTTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAA
 GATCTCTAAAGCCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAA
 TTCCAATAAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCA
 ACATTTTGCATCCCAGGAATCTCTCATCAAACTCCTGAACCCAGATGTTTGGC
 AAGCTCCTAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGA
 TCCTTGAACCTCAAATCTGTCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTTCCC
 ATCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACACTACA
 AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCAC
 TGAGGCCGGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC
 AGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATC
 GCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGG
 CTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTC
 TACTCAGGCAAGTGATGTTATTAATAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAAT
 TTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTT
 CTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTT
 AGCTCCCCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAA
 CCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGGTGTGGTGGTTACG

[0218]

CGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCTCCTTTTCGCTTTCTT
 CCCTTCCTTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGC
 TCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGA
 TTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCT
 TTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAA
 CACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCG
 GCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACA
 AAATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTGCTTATACAATCTTCTGTTTTTGGGG
 CTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACC
 GTTCATCGATTCTCTTGTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTG
 TAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACG
 GTTGAATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGA
 ATCTTTACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAA
 AATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTC
 ATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAAT
 TTTGCTAATTTCTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATG
 CGGTATTTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCT
 CAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACA
 CCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAG
 CTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCATCACCGAA
 ACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATG
 ATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAA
 CCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAA
 TAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAA
 CATTTCGCTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGT
 CACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGA
 GTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCC
 CCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGT
 ATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCT
 CAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGC
 ATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCG
 GCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGC
 ACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATG
 AAGCCATAACAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAA
 CGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT
 AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT
 TCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGC
 GGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCT
 ACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAG
 ATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATA
 TACTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGAT
 CCTTTTGGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAG
 CGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCG
 CGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTG
 CCGGATCAAGAGCTACCAACTTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGC
 AGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA

[0219] CTCTGTAGCACCGCCTACATAACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTG
 CCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGG
 ATAAGGCGCAGCGGTTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGG
 AGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCG
 CCACGTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCG
 GAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA
 GTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTTCGATTTTTGTGATGCTCGTCA
 GGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCTGTG
 GCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTG
 GATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGA
 CCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAA
 CCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0220] SEQ ID NO:8 AAV#1189

AAGCTTCCCGGGGGGATCTGGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
 AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
 TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTT
 GGAGGGGTGGAGTCGTGACCTAGGCGATTTAAATTCATGTACAAAAAGCAGGC
 TTTAAAGGAACCAATTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGA
 GGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGA
 GAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACG
 TGACGTAGAAAGTAATAATTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAATATGTTTTA
 AAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTTCGATTTCTTGGCTTTA
 TATATCTTGTGAAAGGACGAAACACCGGTATGTTCTGCTGAACCGCGTTTTAGA
 GCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGG
 CACCGAGTCGGTGCTTTTTTTCTAGACCCAGCTTTCTTGTACAAAGTTGGCATTAA
 CTAGTCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAG
 GTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
 AGAGAGGGACAGATCCGGGCCCGCATGCGTCGACAATTCACTGGCCGTCGTTTTT
 ACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCA ACTTAATCGCCTTGCAGCA
 CATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTT
 CCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCT
 TACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATATGGTGC ACTCTCAGTACAATCTGC
 TCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCG
 CCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCT
 CCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGAC
 GAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGT
 TTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGT
 TTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGAT
 AAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGT
 CGCCCTTATTCCTTTTTTTCGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCAACCCAGAAAC
 GCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACAT
 CGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACG
 TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTA
 TTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTT
 GGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAG

AGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTT
 CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGG
 GATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCA
 AACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAA
 CTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGA
 TGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG
 GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCA
 GCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGG
 AGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCA
 CTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
 ATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAAT
 CTCATGACCAAATCCCTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG
 TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG
 CTTGCAAACAAAAAACACCAGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAAGA
 GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTACAGCAGAGCGCAGATACCAAT
 ACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAAGTCTGTAGCAC
 CGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGA
 TAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
 GCGGTGCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC
 CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCC
 CGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAG
 AGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCG
 GGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCG
 GAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGC
 TGGCCTTTTGTACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCG
 TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACCCGAACGACCGAGCGC
 AGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTC
 CCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGA
 AAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
 CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG
 ATAACAATTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTCGAG
 ATCTAGA

[0222]

[0223] SEQ ID NO:9 AAV#1215

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCG
 GCGACCTTTGGTCGCCCAGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTTGTACAAAAAGCAGGCTTTAAAGGAACCAA
 TTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGAGGGCCTATTTCCCA
 TGATTCCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAAT
 TAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAGAAAGTA
 ATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAATGGACTATCATA
 TGCTTACCGTAACTTGAAGTATTTGATTTCTTGGCTTTATATATCTTGTGGAAA
 GGACGAAACACCGGTATGTTCTGCTGAACCGGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAA
 GTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC

[0224]

[0225]

TTTTTACGCGTGTATGACAAGCAGAAAGTAATTTGGGAGCTGCGGGGAGGCAA
GGGTAAGGGATGGGAAGTGGACCAGAGGCATATGCGTCATTGGCAGTGTCTAA
GCACTCACGATAGGCGTGGATCACAGGGGCTCGCTCTGTAATTAAGGAAAAG
GGTTTTTGTGTGTTGTTGTTGTTGCTGTTTTTGAGACAAGGGTCTTGCTCTGTCA
TCATCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCAACCTCCGCCCTCC
TGGGTTC AAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGCTAGGACTACAGGTGT
GTGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTGGAAATGGGGTTTTGCCAT
GTTGCCAGGCTCGTCTTGAACCTCCTGACCTCAAGTGATCCACTCGTCTCGGCCT
CCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCCAGCCAAAAGGAAAAG
TTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGCCTCAGCCTCAGGCTAC
CTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCCATGACTACTCCTTGCCACAGG
GAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGCCAGAGGGAGGAGGGT
CTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAGAAAGGGGGAGGAGGA
CCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGTGGAGGAGGGTTCCAAT
CTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGGCCAGGCCACCAAGG
GGCCCCTGGAGGACTTGTTCCTTGTCCCTTGTGGTTTTTTGCATTTCTGTTCCC
TTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCTCTTCTTACCCTGCACCCAGAGCCTCGCCAGA
GAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGAGTGGGGGCCAATGGGAGGAAGGCCCG
GGGGCCGAGGAGCACGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATAT
CTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAG
AATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGC
CAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACC
ATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGA
ACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTC
TATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCAC
GCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGA
GGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAA
CGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAA
GCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACC
CTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACA
TGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGC
GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGT
TCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA ACTACAACAGCCACAACG
TCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCC
GCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACA
CCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCA
GTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCTCTGCTGGA
GTTCTGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAAC
TAGTGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCA
TTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCAATTTTATGTTTCA
GGTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAACAGCGGTTCAAGCAGAACATAACC
CTCCACCCTCCTCAGGACCACGAGAACCAGCGACTCTTTGAGATGCTTGGACGA
AAATGCTTGGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCCCGCCCCGTTCCACCGTTTCTTC
CTCTTCTCCTCCTTCTCTCTCTTCCCTCCTCCCGCTCCTCCTTCCCTCTCCAT
CATCTCCTCCTAGAAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCCAGGAAGATCTCAAT

[0226]

GTCTACTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCCTTTGGGCCCATGACTGTCATGA
GGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCCTGACCAGACT
CCACTGACCCCTGCTTTCCTCTCCAGACGCTGGCCACTGCAGTTGTTGAGCTGTA
CCTGGCGCTGCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGT
GTGCTTCGTGAAGGATAACCCCAAGTCTACTTCATCCGCCTTTACGGCCTT
CAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCAACCCGCAAAC
CCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACCTGATCAGTGA
ATCCCTGAGCCCCAGAACCAAGACTCATCCAGATGGCAAACCTCTGACTTGCCTT
TCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAAGATCTCTAAAGCCCCCA
GTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTCCAATAAATGAGCAC
TGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTTTGCATCCCAGGA
ATCTCTCATCAAACCTCCTGAACCCAGATGTTTGCCAAGCTCCTAAGTCATAAA
TCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGATCCTTGAACCTCAAATCT
GTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTTCCCATCTAGAGCATGGCTACG
TAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGG
AGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGGCGACCAA
GGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG
CCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGC
GCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTT
TGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGT
TATTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACT
CTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTAC
CGTTCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATTCT
AACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTG
TAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGCGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTAC
ACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCTTTCTCGCCA
CGTTGCGCCGGCTTTCCTCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTAGGGTTCCG
ATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGGGTGATGGTTCA
CGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCA
CGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACCTGGAACAACACTCAACCCTATCTC
GGTCTATTCTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAA
ATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAATATTAACGTTTAC
AATTTAAATATTTGCTTATACAATCTTCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAA
CCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTCTCTT
GTTTGTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAA
AATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATT
GATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTCTCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACA
TACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTTTTATCCTTGCG
TTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTAC
AACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGTCTAATTTCTTGC
CTTGCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTA
CGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCACCTCAGTACAATCTGCTC
TGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCC
CTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCC
GGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGA
AAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTT

CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTT
 ATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAA
 ATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCG
 CCCTTATCCCTTTTTTTCGGCATTTCCTTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGC
 TGGTCAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCG
 AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAAGTTT
 TCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATT
 GACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTG
 GTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGA
 GAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTC
 TGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGTTTTTTCACAACATGGGGG
 ATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAA
 ACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAAC
 TATTAAGTGGCGAACTACTTACTTAGCTTCCCGGCAACAATTAAGACTGGAT
 GGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCTGGCTG
 GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCA
 GCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGG
 AGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCA
 [0227] CTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
 ATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAAT
 CTCATGACCAAATCCCTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG
 TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG
 CTTGCAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTCGCCGATCAAGA
 GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAT
 ACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAGTCTGTAGCAC
 CGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGA
 TAAGTCGTGTCTTACCGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
 GCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC
 CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCC
 CGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAG
 AGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCG
 GGTTTCGCCACCTTACTTACTTACTTACTTACTTACTTACTTACTTACTTACTTACTT
 GAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGC
 TGGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCG
 TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGC
 AGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCAATACGCAAACCGCCTCTC
 CCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0228] SEQ ID NO:10全化学修饰的向导#1的序列

5' 2'OMe(G(ps)G(ps)U(ps)) AUG UUC UGC UGA ACC GCG UUU UAG AGC UAG
 [0229] AAA UAG CAA GUU AAA AUA AGG CUA GUC CGU UAU CAA CUU GAA AAA
 GUG GCA CCG AGU CGG UGC 2'OMe(U(ps)U(ps)U(ps)) U 3'

[0230] SEQ ID NO:11上游同源臂(通常在#1201、#1262和#1244中)

[0231] GTATGACAAGCAGAAAGTAATTTGGGAGCTGCGGGGAGGCAAGGGTAAGGGAT
 GGGGAAGTGGACCAGAGGCATATGCGTCATTGGCAGTGTCTAAGCACTCACGAT

AGGCGTGGATCACAGGGGCTCGCTCTGTAATTAAGGAAAAGGGTTTTTGTGTTGT
 GTTGTGTTGTTGCTGTTTTTGTAGACAAGGGTCTTGCTCTGTCATCATCCAGGCTG
 GAGTGCAGTGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCG
 ATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGCTAGGACTACAGGTGTGTGCCACCATGC
 CTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTGGAAATGGGGTTTTGCCATGTTGCCCAGGCT
 CGTCTTGAACCTCCTGACCTCAAGTGATCCACTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTG
 GGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCCAGCCAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTA
 ACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGCCTCAGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAG
 [0232] AAAGGAGGCCACCCAGGCCCATGACTACTCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACAC
 AGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGCCAGAGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAG
 AAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAGAAAGGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCC
 AAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGTGGAGGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGG
 GCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGGCCAGGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGAC
 TTGTTTCCCTTGTCCTTGTGGTTTTTGCATTTCTGTTCCCTTGCTGCTCATTGC
 GGAAGTTCTTCTTACCCTGCACCCAGAGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCA
 GAAAGCACCATGAGTGGGGGCCAATGGGAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGC
 AC

[0233] SEQ ID NO:12#1201的下游同源臂

CAGCGTTTCAGCAGAACATAACCCTCCACCCTCCTCCAGGACCACGAGAACCAGC
 GACTCTTTGAGATGCTTGGACGAAAATGCTTGGTGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCC
 CGCCCCGTCCCACCGTTTCTTCTTCTTCTCCTCCTTCTCTCTTCCCCTCCT
 CCCGCTCCTCCTTCCCTCTCCATCATCTCCTCCTAGAAATTTCCCGTCATAATCC
 ACCCTTCCCAGGAAGATCTCAATGTCTACTTGCCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTT
 CTTTGGGCCCATGACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACC
 TTGTGGCTACCCCTGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCCTCTCCCAGACGCTG
 GCCACTGCAGTTGTTACAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGA
 CCAAGGAGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCCT
 [0234] ACTTCATCCGCCTTTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGC
 AAGCCAGTTCTCAACCCGAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTC
 AAGACCTCAGACCTGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAAGACTCATCC
 AGATGGCAAACCTCTGACTTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCC
 GTATCAAGATCTCTAAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTC
 CACAAATTCCAATAAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTA
 AACTCAACATTTTGCATCCCAGGAATCTCTCATCAAACTCCTGAACCCAGATG
 TTTGCCAAGCTCCTAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTC
 CATTGATCCTTGAACCTCAAATCTGTCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCCA
 GTTCCCA

[0235] SEQ ID NO:13#1244的下游同源臂

CAGCGTTTCAGCAGAACATAACCCTCCACCCTCCTCCAGGACCACGAGAACCAGC
 GACTCTTTGAGATGCTTGGACGAAAATGCTTGGTGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCC
 CGCCCCGTCCCACCGTTTCTTCTTCTTCTCCTCCTCCTTCTCTCTTCCCCTCCT
 [0236] CCCGCTCCTCCTTCCCTCTCCATCATCTCCACTCCTAGAAATTTCCCGTCATAATC
 CACCCTTCCCAGGAAGATCTCAATGTCTTCTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTT
 CCTTTGGGCCCATGACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGAC

- CTTGTGGCTACCCCTGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCCTCTCCAGACGCT
GGCCACTGCAGTTGTTTCAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGG
ACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCC
TACTTCATCCGCCTTTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTG
CAAGCCAGTTCTCAACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTT
CAAGACCTCAGACCTGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAAGACTCATC
[0237] CAGATGGCAAACCTCTGACTTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTC
CGTATCAAGATCTCTAAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTT
CCACAAATTCCAATAAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCT
AAACTCAACATTTTGCATCCCAGGAATCTCTCATCAAAACTCCTGAACCCAGAT
GTTTGCCAAGCTCCTAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATT
CCATTGATCCTTGAACCTCAAATCTGTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAG
AGTTCCCA
- [0238] SEQ ID NO:14#1262的下游同源臂
AATCCACCCTTCCCAGGAAGATCTCAATGTCTACTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAG
CTCTTCCCTTTGGGCCCATGACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCA
AGACCTTGTGGCTACCCCTGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCCTCTCCCAG
ACGCTGGCCACTGCAGTTGTTTCAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGC
ACTGGACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGA
AGTCCTACTTCATCCGCCTTTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGG
ACTTGCAAGCCAGTTCTCAACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCAT
[0239] AGCTTCAAGACCTCAGACCTGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAAGAC
TCATCCAGATGGCAAACCTCTGACTTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCA
GTCTCCGTATCAAGATCTCTAAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAA
TCTTTTCCACAAATTCCAATAAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCT
ATTCTAAACTCAACATTTTGCATCCCAGGAATCTCTCATCAAAACTCCTGAACCC
CAGATGTTTGCCAAGCTCCTAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGA
ATATTCCATTGATCCTTGAACCTCAAATCTGTCCTTCTAAATCCACAGCACAGAC
CCCAGAGTTCCCA
- [0240] SEQ ID NO:15基因组上的WAS TALEN结合位点(正向-TALEN)
[0241] CTCCTAGAATTTCCCGT
- [0242] SEQ ID NO:16基因组上的WAS TALEN结合位点(反向-TALEN)
[0243] AGGAAGATCTCAATGTCT
- [0244] SEQ ID NO:17 TALEN切割位点(间隔序列)
[0245] CATAATCCACCCTTCCC
- [0246] SEQ ID NO:18 WAS外显子2
ACGCTGGCCACTGCAGTTGTTTCAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGC
[0247] ACTGGACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGA
AGTCCTACTTCATCCGCCTTTACGGCCTTCAG
- [0248] SEQ ID NO:19 WAS外显子1序列
TCCTCTTCTTACCCTGCACCCAGAGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGC
[0249] ACCATGAGTGGGGGCCAATGGGAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGCACCAGC
GGTTCAGCAGAACATAACCCTCCACCCTCCTCCAGGACCACGAGAACCAGCGACT
CTTTGAGATGCTTGGACGAAAATGCTTG
- [0250] SEQ ID NO:20 pWNY.2xNLS.Cas9.mCherry

[0251]

TCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGA
CGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCG
CGTCAGCGGGTGTGGCGGGTGTGGGGCTGGCTTAAGTATGCGGCATCAGAGC
AGATTGTAAGTGCACCATACTTAGTGTAATACGACTCACTATAGGGA
GAGCGGCCGCTTTTTCAGCAAGATTAAGCCGCCACCATGGCGCCGCGGCCTCCTA
AGAAGAAGCGGAAAGTCGAATTCTACGTAATGGACAAGAAGTACTCCATTGGGC
TCGATATCGGCACAAACAGCGTCGGCTGGGCCGTCATTACGGACGAGTACAAGG
TGCCGAGCAAAAATTCAAAGTTCTGGGCAATACCGATCGCCACAGCATAAAGA
AGAACCTCATTGGCGCCCTCCTGTTGACTCCGGGGAGACGGCCGAAGCCACGC
GGCTCAAAAGAACAGCACGGCGCAGATATACCCGCAGAAAGAATCGGATCTGCT
ACCTGCAGGAGATCTTTAGTAATGAGATGGCTAAGGTGGATGACTCTTTCTTCCA
TAGGCTGGAGGAGTCCTTTTTGGTGGAGGAGGATAAAAAGCACGAGCGCCACCC
AATCTTTGGCAATATCGTGGACGAGGTGGCGTACCATGAAAAGTACCAACCAT
ATATCATCTGAGGAAGAAGCTTGTAGACAGTACTGATAAGGCTGACTTGGCGTT
GATCTATCTCGCGCTGGCGCATATGATCAAATTTTCGGGGACACTTCCTCATCGAG
GGGACCTGAACCCAGACAACAGCGATGTCGACAAACTCTTTATCCAACCTGGTT
CAGACTTACAATCAGCTTTTCGAAGAGAACCCGATCAACGCATCCGGAGTTGAC
GCCAAAGCAATCCTGAGCGCTAGGCTGTCCAAATCCCGGCGGCTCGAAAACCTC
ATCGCACAGCTCCCTGGGGAGAAGAAGAACGGCCTGTTTGGTAATCTTATCGCCC
TGTCACCTCGGGCTGACCCCAACTTTAAATCTAACTTCGACCTGGCCGAAGATGC
CAAGCTTCAACTGAGCAAAGACACCTACGATGATGATCTCGACAATCTGCTGGC
CCAGATCGGCGACCAGTACGCAGACCTTTTTTTGGCGGCAAAGAACCTGTCAGA
CGCCATTCTGCTGAGTGATATTCTGCGAGTGAACACGGAGATCACCAAAGCTCCG
CTGAGCGCTAGTATGATCAAGCGCTATGATGAGCACCACCAAGACTTGACTTTGC
TGAAGGCCCTTGTGACAGCAACTGCCTGAGAAGTACAAGGAAATTTTCTTCG
ATCAGTCTAAAAATGGCTACGCCGATACATTGACGGCGGAGCAAGCCAGGAGG
AATTTTACAAATTTATTAAGCCATCTTGGAAAAAATGGACGGCACCCGAGGAGC
TGCTGGTAAAGCTTAACAGAGAAGATCTGTTGCGCAAACAGCGCACTTTCGACA
ATGGAAGCATCCCCACCAGATTCACCTGGGCGAACTGCACGCTATCCTCAGGC
GGCAAGAGGATTTCTACCCCTTTTTGAAAGATAACAGGGAAAAGATTGAGAAAA
TCCTCACATTTTCGGATACCCTACTATGTAGGCCCCCTCGCCCGGGGAAATTCCAG
ATTCGCGTGGATGACTCGCAAATCAGAAGAGACAATCACTCCCTGGAACCTCGA
GGAAGTCGTGGATAAGGGGGCTCTGCCAGTCCTTCATCGAAAGGATGACTAA
CTTTGATAAAAATCTGCCTAACGAAAAGGTGCTTCTAAACACTCTCTGCTGTAC
GAGTACTTCACAGTTTATAACGAGCTCACCAAGGTCAAATACGTCACAGAAGGG
ATGAGAAAGCCAGCATTCTGTCTGGAGAGCAGAAGAAAGCTATCGTGGACCTC
CTTTCAAGACGAACCGGAAAGTTACCGTGAAACAGCTCAAAGAAGACTATTTT
AAAAAGATTGAATGTTTCGACTCTGTTGAAATCAGCGGAGTGGAGGATCGCTTC
AACGCATCCCTGGGAACGTATCACGATCTCCTGAAAATCATTAAAGACAAGGAC
TTCCTGGACAATGAGGAGAACGAGGACATTCTGAGGACATTGTCTCACCCCTA

[0252]

CGTTGTTTGAAGATAGGGAGATGATTGAAGAACGCTTGAAAACCTTACGCTCATCT
CTTCGACGACAAAGTCATGAAACAGCTCAAGAGGGCGCCGATATACAGGATGGGG
GCGGCTGTCAAGAAAAGTCAATGGGATCCGAGACAAGCAGAGTGGAAAAGA
CAATCCTGGATTTTCTTAAGTCCGATGGATTTGCCAACCGGAACTTCATGCAGTT
GATCCATGATGACTCTCTCACCTTTAAGGAGGACATCCAGAAAGCACAAAGTTTCT
GGCCAGGGGGACAGTCTTACGAGCACATCGCTAATCTTGCAGGTAGCCCAGCT
ATCAAAAAGGGAATACTGCAGACCGTTAAGGTCGTGGATGAACTCGTCAAAGTA
ATGGGAAGGCATAAGCCCAGAAATATCGTTATCGAGATGGCCCCGAGAGAACCAA
ACTACCCAGAAGGGACAGAAGAACAGTAGGGAAAGGATGAAGAGGATTGAAGA
GGGTATAAAAAGAACTGGGGTCCCAAATCCTTAAGGAACACCCAGTTGAAAACAC
CCAGCTTCAGAATGAGAAGCTCTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCAGGGACAT
GTACGTGGATCAGGAAGTGGACATCAATCGGCTCTCCGACTACGACGTGGATCA
TATCGTGCCCCAGTCTTTTCTCAAAGATGATTCTATTGATAATAAAGTGTTGACA
AGATCCGATAAAAATAGAGGGAAGAGTGATAACGTCCCCCTCAGAAGAAGTTGTC
AAGAAAATGAAAATTATTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCAACTGATCACACAA
CGGAAGTTCGATAATCTGACTAAGGCTGAACGAGGTGGCCTGTCTGAGTTGGAT
AAAGCCGGCTTCATCAAAGGCAGCTTGTTGAGACACGCCAGATCACCAAGCAC
GTGGCCCAAATTCTCGATTACGCATGAACACCAAGTACGATGAAAATGACAAA
CTGATTCGAGAGGTGAAAGTTATTACTCTGAAGTCTAAGCTGGTGTCCGATTTCA
GAAAGGACTTTCAGTTTTATAAGGTGAGAGAGATCAACAATTACCACCATGCGC
ATGATGCCTACCTGAATGCAGTGGTAGGCACTGCACTTATCAAAAAATATCCCAA
GCTTGAATCTGAATTTGTTTACGGAGACTATAAAGTGTACGATGTTAGGAAAATG
ATCGCAAAGTCTGAGCAGGAAATAGGCAAGGCCACCGCTAAGTACTTCTTTTAC
AGCAATATTATGAATTTTTTCAAGACCGAGATTACACTGGCCAATGGAGAGATTC
GGAAGCGACCACTTATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTGTGGGAC
AAGGGTAGGGATTTTCGCGACAGTCCGGAAGGTCTGTCCATGCCGCAGGTGAAC
ATCGTTAAAAGACCGAAGTACAGACCGGAGGCTTCTCCAAGGAAAGTATCCTC
CCGAAAAGGAACAGCGACAAGCTGATCGCACGCAAAAAAGATTGGGACCCCAA
GAAATACGGCGGATTCGATTCTCCTACAGTTCGCTTACAGTGTACTGGTTGTGGCC
AAAGTGGAGAAAGGGAAGTCTAAAAAACTCAAAGCGTCAAGGAAGTCTGGG
CATCACAATCATGGAGCGATCAAGCTTCGAAAAAAACCCCATCGACTTTCTCGA
GGCGAAAGGATATAAAGAGGGTCAAAAAAGACCTCATCATTAAAGCTTCCCAAGTA
CTCTCTCTTTGAGCTTGAAAACGGCCGGAAACGAATGCTCGCTAGTGCGGGCGA
GCTGCAGAAAGGTAACGAGCTGGCACTGCCCTCTAAATACGTTAATTTCTTGTAT
CTGGCCAGCCACTATGAAAAGCTCAAAGGCTCTCCCGAAGATAATGAGCAGAAG
CAGCTGTTTCGTGGAACAACACAACACTACCTTGATGAGATCATCGAGCAAATA
AGCGAATTCTCAAAGAGTGATCCTCGCCGACGCTAACCTCGATAAGGTGCTTT
CTGCTTACAATAAGCACAGGGATAAGCCCATCAGGGAGCAGGCAGAAAACATTA
TCCACTTGTTTACTCTGACCAACTTGGGCGCGCCTGCAGCCTTCAAGTACTTCGA
CACCACCATAGACAGAAAGCGGTACACCTCTACAAAGGAGGTCTTGACGCCAC
ACTGATTCATCAGTCAATTACGGGGCTCTATGAAACAAGAATCGACCTCTCTCAG
CTCGGTGGAGACAGCAGGGCTGACCCCAAGAAGAAGAGGAAGGTGGCTAGCGG
AAGCGGAGGTGAGGGCAGAGGAAGTCTTCTAACATGCGGTGACGTGGAGGAGA
ATCCGGGCCCTGTGAGCAAGGGCGAGGAGGATAACATGGCCATCATCAAGGAGT
TCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAGGGCTCCGTGAACGGCCACGAGTTCGAGA
TCGAGGGCGAGGGCGAGGGCCGCCCTACGAGGGCACCCAGACCGCCAAGCTG

[0253]

AAGGTGACCAAGGGTGGCCCCCTGCCCTTCGCCTGGGACATCCTGTCCCCTCAGT
 TCATGTACGGCTCCAAGGCCTACGTGAAGCACCCCGCCGACATCCCCGACTACTT
 GAAGCTGTCCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGCGCGTGATGAACTTCGAGGA
 CGGCGGCGTGGTGACCGTGACCCAGGACTCCTCTCTGCAGGACGGCGAGTTCAT
 CTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCCTCCGACGGCCCCGTAATGCA
 GAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGCCTCCTCCGAGCGGATGTACCCCGAGGACGG
 CGCCCTGAAGGGCGAGATCAAGCAGAGGCTGAAGCTGAAGGACGGCGGCCACT
 ACGACGCTGAGGTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAAGCCCGTGCAGCTGCCCCG
 GCGCCTACAACGTCAACATCAAGTTGGACATCACCTCCCACAACGAGGACTACA
 CCATCGTGGAACAGTACGAACGCGCCGAGGGCCGCCACTCCACCGGCGGCATGG
 ACGAGCTGTACAAGTGAGGTACCCGTACGAGCTTGGCGTAATCATGGTCATAGC
 TGTTTCTGTGTGAAATTGTTATCCGCTCACAATTCCACACAACATAACGAGCCGG
 AAGCATAAAGTGTAAGGCCTGGGGTGCCTAATGAGTGAGCTAACTCACATTAAT
 TGC GTT GCGCTACTGCCCCGCTTCCAGTCCGGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCAT
 TAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGGCGGTTTGC GTATTGGGCGCTCTTCC
 GCTTCCCTCGCTACTGACTCGCTGCGCTCGGTTCGTTCCGGCTGCGGCGAGCGGTAT
 CAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAG
 GAAAGAACATGTGAGCAAAGGCCAGCAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCC
 GCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCTGACGAGCATCACAAAATC
 GACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
 TCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGA
 TACCTGTCCGCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTG
 TAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTTCGTTCCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAA
 CCCCCGTTACGCCGACCCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCA
 ACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTA
 GCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCCTGAAGTGGTGGCCTAACT
 ACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTAC
 CTTCGGA AAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAACCACCGCTGGTAG
 CGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAA
 GAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCAC
 GTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTACCTAGATCCTTTT
 AAATTA AAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCT
 GACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTT
 GTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGG
 CTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATAACCGCGAGACCCACGCTACCGGCT
 CCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGT
 CCTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAG
 TAAGTAGTTCGCCAGTTAATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCAT
 CGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGTTCCCAACGAT
 CAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGTTGTGCAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGG
 TCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGAGTGTTATCACTCATGGTTATG
 GCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGAC
 TGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGC
 TCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAA
 GTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACCTCTCAAGGATCTTACCGC
 TGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACCTGATCTTCAGCATC

[0254] TTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCCGC
 AAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTT
 CAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTG
 AATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAG
 TGCCACCTGACGTCTAAGAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAAATAG
 GCGTATCACGAGGCCCTTTCGTC

[0255] SEQ ID NO:21 1190 scAAV.U6.向导RNA2

AAGCTTCCCGGGGGGATCTGGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
 AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
 TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTT
 GGAGGGGTGGAGTCGTGACCTAGGCGATTTAAATTCATGTACAAAAAGCAGGC
 TTAAAGGAACCAATTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGA
 GGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATAACAAGGCTGTTAGA
 GAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACG
 TGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAATATGTTTTA
 AAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTTCGATTTCTTGGCTTTA
 TATATCTTGTGAAAGGACGAAACACCGCAAAGAGTCGCTGGTTCTCGGTTTTAG
 AGCTAGAAATAGCAAGTTAAATAAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTG
 GCACCGAGTCGGTGCTTTTTTTCTAGACCCAGCTTTCTTGTACAAAGTTGGCATT
 ACTAGTCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA
 GGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG
 CAGAGAGGGACAGATCCGGGCCCCGATGCGTCGACAATTCAGTGGCCGTCGTTT
 TACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACCTAATCGCCTTGCAGC
 ACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCT
 TCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCC
 TTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTG
 CTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGC
 GCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTC
 TCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGA
 CGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGG
 TTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTG
 TTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGAT
 AAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGT
 CGCCCTTATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTTGCTACCCAGAAAC
 GCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACAT
 CGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCGAAGAACG
 TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTA
 TTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTT
 GGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAG
 AGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTT
 CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTTTGCACAACATGGGG
 GATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCA
 AACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAA
 CTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGA
 TGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG

[0257] GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCA
 GCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGG
 AGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCA
 CTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
 ATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAAT
 CTCATGACCAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG
 TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG
 CTTGCAAACAAAAAACACCAGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAAGA
 GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAAT
 ACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAAGTCTGTAGCAC
 CGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGA
 TAAGTCGTGCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
 GCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGAC
 CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCC
 CGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAG
 AGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCG
 GGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCG
 GAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGC
 TGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCG
 TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGC
 AGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTC
 CCCGCGCGTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGA
 AAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
 CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG
 ATAACAATTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTCGAG
 ATCTAGA

[0258] SEQ ID NO:22#1191 scAAV.U6.向导RNA3

[0259] AAGCTTCCCGGGGGGATCTGGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
 AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
 TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCT
 GGAGGGGTGGAGTCGTGACCTAGGCGATTTAAATTCATGTACAAAAAGCAGGC
 TTAAAGGAACCAATTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGA
 GGGCCTATTTCCCATGATTCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGA
 GAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACG
 TGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAATTAATGTTTTA
 AAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTTCGATTTCTTGGCTTTA
 TATATCTTGTGGAAAGGACGAAACACCGCAAGCATCTCAAAGAGTCGCGTTTTA
 GAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGT
 GGCACCGAGTCGGTGCTTTTTTCTAGACCCAGCTTTCTTGTACAAAGTTGGCATT
 AACTAGTCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA
 AGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC
 GCAGAGAGGGACAGATCCGGGCCCAGTGCCTCGACAATTCAGTGGCCGTCGTT
 TTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCAACTTAATCGCCTTGCAG
 CACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCC
 TTCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTC

CTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGC ACTCTCAGTACAATCT
GCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACG
CGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGT
CTCCGGGAGCTGCATGTGT CAGAGGTTTTACCGTCATACCGAAACGCGCGAG
ACGAAAGGGCCTCGTGATACGCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
GTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTT
GTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTG
ATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGT
GTCGCCCTTATCCCTTTTTTGCGGCATTTCCTTCCTGTTTTTGTCCACCCAGAA
ACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTAC
ATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAA
CGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCG
TATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGA
CTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT
AAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTT
ACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACAT
GGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT
ACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCG
CAAATACTAATACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGAC
TGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTG
GCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCAT
TGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACG
GGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCC
TACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGA
TTGATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGAT
AATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACC
CCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTG
CTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAA
GAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAA
ATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGC
ACCGCCTACATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGC
GATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCG
CAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGTTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACG
ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTT
CCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGG
AGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGT
CGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGG
CGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTT
GCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAAC
CGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCGAACGACCGAGC
GCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCAATACGCAAACCGCCT
CTCCCCGCGGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTCCCGACT
GGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGG
CACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGC
GGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTCG
AGATCTAGA

[0260]

[0261] SEQ ID NO:23#1192 scAAV.U6.向导RNA4

[0262]

AAGCTTCCC GGGGGGATCTGGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
 AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
 TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT
 GGAGGGGTGGAGTCGTGACCTAGGCGATTTAAATTCATGTACAAAAAGCAGGC
 TTAAAGGAACCAATTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGA
 GGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGA
 GAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAGATATTAGTACAAAATACG
 TGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAATTTATGTTTTA
 AAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTTCGATTTCTTGGCTTTA
 TATATCTTGTGAAAGGACGAAACACCGACCATGAGTGGGGGCCCAATGTTTTA
 GAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGT
 GGCACCGAGTCGGTGCTTTTTTCTAGACCCAGCTTTCTTGTACAAAGTTGGCATT
 AACTAGTCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA
 AGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC
 GCAGAGAGGGACAGATCCGGGCCCGCATGCGTCGACAATTCACTGGCCGTCGTT
 TTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCAACTTAATCGCCTTGCAG
 CACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCC
 TTCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTC
 CTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGC ACTCTCAGTACAATCT
 GCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACG
 CGCCCTGACGGGCTTGCTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGT
 CTCCGGGAGCTGCATGTGTGAGAGTTTTACCGTCATACCGAAACGCGCGAG
 ACGAAAGGGCCTCGTGATACGCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
 GTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTT
 GTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTG
 ATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGT
 GTCGCCCTTATCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGTCCACCCAGAA
 ACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTAC
 ATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCGAAGAA
 CGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCG
 TATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGA
 CTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGT
 AAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTT
 ACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACAT
 GGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT
 ACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCG
 CAACTATTA ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGAC
 TGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTG
 GCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCAT
 TGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACG
 GGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCC
 TCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGA
 TTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGAT
 AATCTCATGACCAAATCCCTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACC

[0263] CCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTG
 CTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAA
 GAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAA
 AACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAGTCTGTAGC
 ACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGC
 GATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCG
 CAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACG
 ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTT
 CCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGG
 AGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGT
 CGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGG
 CGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTT
 GCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAAC
 CGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCCGAACGACCGAGC
 GCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCAATACGCAAACCGCCT
 CTCCCCGCGCTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACT
 GGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTACTCATTAGG
 CACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGC
 GGATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTCG
 AGATCTAGA

[0264] SEQ ID NO:24 WAS TALEN#2正向

[0265] ATGGCGCCGCGGCCTCCTAAGAAGAAGCGGAAAGTCGAATTCGTGGATCTGCGA
 AACTGGGCTATAGCCAGCAGCAGCAGGAGAAGATCAAACCCAAGGTGAGGTCC
 ACAGTCGCACAGCACCATGAAGCCCTGGTGGGCCACGGGTTCACTCACGTCAT
 ATTGTGCACTGTCTCAGCATCCAGCCGCTCTGGGAACCGTGGCAGTCACATAACC
 AGCACATCATTACTGCCCTGCCCGAGGCTACCCATGAAGACATCGTGGGAGTCG
 GCAAACAGTGGAGCGGCGCACGGGCCCTGGAGGCTCTGCTGACCGACGCAGGGG
 AACTGAGAGGACCCCCTCTGCAGCTGGATACAGGGCAGCTGGTGAAGATTGCTA
 AGAGGGGAGGGGTGACAGCAATGGAAGCCGTCCACGCAAGCAGGAACGCACTG
 ACAGGGGCCCCCCTGAACCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCAC
 GATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGC
 CAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGC
 GGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGAC
 CATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAATGGCGGCAAG
 CAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGC
 CTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAATGGCGGCAAGCAAGCG
 CTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTC
 CGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAA
 CGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACC
 AAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
 AGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGG
 TGGCTATCGCCAGCAACAATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGC
 TGTGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTAT
 CGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCC
 GGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAG

CAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCT
 GTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAA
 TGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCA
 GGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGG
 CAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCA
 TGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCA
 AGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCT
 GACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCT
 CGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCC
 GGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAC
 GGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCA
 AGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
 AAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGT
 GGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCT
 GTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATC
 GCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCG
 [0266] GTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGC
 AACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAGCATTGTGGCCAGCTGAGCCGGCCT
 GATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCAACGACCACCTGGTCGCTCTGGCTTGCTGG
 GAGGACGCCCTGCTATGGACGCTGTGAAGAAAGGACTGCCCCACGCACCCGAAC
 TGATTAGACGGGTGAACCGGAGAATCGGCGAGAGAACATCCCATAGGGTGGCAA
 TCTCTAGAACTCAGCTGGTCAAGAGTGAAGTGGAGGAAAAGAAATCAGAGCTGC
 GCCACAAGCTGAAATACGTGCCTCATGAGTATATCGAACTGATCGAGATTGCTCG
 CAATTCAACCCAGGACCGGATCCTGGAAATGAAAGTGATGGAGTTCTTTATGAA
 AGTCTACGGATATCGGGGGAAACACCTGGGAGGGAGCAGAAAGCCAGATGGGG
 CCATCTACACAGTGGGATCCCCATCGACTATGGCGTGATTGTGATACTAAAGC
 CTACAGCGGAGGCTATAACCTGCCTATCGGCCAGGCTGACGAGATGCAGAGATA
 CGTGGAGGAAAACCAGACCCGCAATAAGCATATTAACCCCAATGAATGGTGGAA
 AGTGTATCCTAGCTCCGTCACAGAGTTCAAGTTTCTGTTTCGTGAGCGGACACTTT
 AAGGGCAACTACAAAGCACAGCTGACTAGGCTGAATCATATACCAACTGCAAT
 GGAGCCGTGCTGTCTGTGCGAGGAACTGCTGATCGGGGGAGAGATGATTAAGGCT
 GGCACACTGACTCTGGAGGAAGTGAGGCGCAAGTTCAACAATGGGGAAATCAAC
 TTCTAA

[0267] SEQ ID NO:25 WAS TALEN#2反向

ATGGCGCCGCGGCCTCCTAAGAAGAAGCGGAAAGTCGAATTCGTGGATCTGCGA
 AACTGGGCTATAGCCAGCAGCAGCAGGAGAAGATCAAACCCAAGGTGAGGTCC
 ACAGTCGCACAGCACCATGAAGCCCTGGTGGGCCACGGGTTCACTCACGCTCAT
 ATTGTCGCACTGTCTCAGCATCCAGCCGCTCTGGGAACCGTGGCAGTCACATAAC
 AGCACATCATTACTGCCCTGCCCGAGGCTACCCATGAAGACATCGTGGGAGTCG
 [0268] GCAAACAGTGGAGCGGCGCACGGGCCCTGGAGGCTCTGCTGACCGACGCAGGGG
 AACTGAGAGGACCCCTCTGCAGCTGGATACAGGGCAGCTGGTGAAGATTGCTA
 AGAGGGGAGGGGTGACAGCAATGGAAGCCGTCCACGCAAGCAGGAACGCACTG
 ACAGGGGGCCCCCTGAACCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAAC
 AATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGC
 CAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAATGGC

[0269]

GGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGAC
CATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAG
CAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGC
CTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCG
CTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTC
CGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAA
CGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACC
AAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
AGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGG
TGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGC
TGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTAT
CGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCC
GGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAG
CCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCT
GTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGG
TGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCA
GGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACAATGGCGG
CAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCA
TGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCA
AGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCT
GACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCT
CGAAACGGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCC
GGACCAAGTGGTGGCTATCGCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAC
GGTGCAGCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCA
AGTGGTGGCTATCGCCAGCCACGATGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGC
GCGGCTGTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACTCCGGACCAAGTGGT
GGCTATCGCCAGCAACATTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAACGGTGCAGCGGCT
GTTGCCGGTGCTGTGCCAGGACCATGGCCTGACCCCGGACCAAGTGGTGGCTATC
GCCAGCAACGGTGGCGGCAAGCAAGCGCTCGAAAGCATTGTGGCCCAGCTGAGC
CGCCTGATCCGGCGTTGGCCGCGTTGACCAACGACCACCTGGTCGCTCTGGCTT
GCCTGGGAGGACGCCCTGCTATGGACGCTGTGAAGAAAGGACTGCCCCACGCAC
CCGAAGTATTAGACGGGTGAACCGGAGAATCGGCGAGAGAACATCCCATAGGG
TGGAATCTCTAGA ACTCAGCTGGTCAAGAGTGA ACTGGAGGAAAAGAAATCAG
AGCTGCGCCACAAGCTGAAATACGTGCCTCATGAGTATATCGAACTGATCGAGA
TTGCTCGCAATTCAACCCAGGACCGGATCCTGGAAATGAAAGTGATGGAGTTCTT
TATGAAAGTCTACGGATATCGGGGGAAACACCTGGGAGGGAGCAGAAAGCCAG
ATGGGGCCATCTACACAGTGGGATCCCCATCGACTATGGCGTGATTGTTCGATAC
TAAAGCCTACAGCGGAGGCTATAACCTGCCTATCGGCCAGGCTGACGAGATGCA
GAGATACGTGGAGGAAAACCAGACCCGCAATAAGCATATTAACCCCAATGAATG
GTGGAAAGTGTATCCTAGCTCCGTCACAGAGTTCAAGTTTCTGTTCGTGAGCGGA
CACTTTAAGGGCAACTACAAAGCACAGCTGACTAGGCTGAATCATATCACCAAC
TGCAATGGAGCCGTGCTGTCTGTGCGAGGAACTGCTGATCGGGGGAGAGATGATT
AAGGCTGGCACACTGACTCTGGAGGAAGTGAGGCGCAAGTTCAACAATGGGGAA
ATCAACTTCTAA

[0270] SEQ ID NO:26 #1380 AAV.WASATGcoWAS.WPRE3.pA

[0271]

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCG
 GCGACCTTTGGTTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTAGGCTCGTCTTGAACCTCCTGACCTCAAGTGAT
 CCACTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCC
 AGCCAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGC
 CTCAGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCCATGAC
 TACTCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGC
 CAGAGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAG
 AAAGGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGT
 GGAGGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGG
 CCAGGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCCTTGTCCCTTGTGGTTTTT
 TGCATTTCTGTTCCTTGTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTTACCCTGCACC
 CAGAGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGGGAGGAAGACCCG
 GCGGCCGAGGAGCGCCAGCAGTGCAACAAAACATTCCGTCAACCCTGCTGCAGG
 ACCACGAAAACCAGAGGCTGTTTGAATGTTGGGACGGAAGTGTCTCACTCTCG
 CCACAGCCGTCTCCAGCTTTATCTTGCCTTCCCTCCCGGTGCTGAGCATTGGACT
 AAAGAGCATTGCGGCGCGGTCTGTTTTGTCAAGGATAATCCCCAAAATCATATT
 TCATTAGGTTGTACGGACTCCAAGCTGGACGCCTTCTGTGGGAACAAGAACTCTA
 TAGCCAGCTCGTATATAGCACACCCGACCCCTTCTTCCATACTTTCGCGGGAGAC
 GACTGTCAGGCGGGCTTGAACCTTTCGCGGACGAGGATGAAGCTCAGGCTTCCGA
 GCATTGGTTCAAGAAAAAATCCAGAAAAAGAAATCAGCGACAGTCCGGAGATCGC
 CGGCAGCTGCCGCCGCCACCTACACCGGCCAATGAGGAACGGAGGGGAGGCCTT
 CCGCCACTTCCATTGCATCCAGGCGGCGATCAGGGTGGGCCACCAGTAGGGCCC
 TTGAGTTTGGGTCTCGCTACTGTGGATATACAGAACCCGGACATAACATCTAGCC
 GCTACCGCGGACTGCCGGCTCCAGGTCCGTCCCCCGCTGATAAAAAGCGCTCCG
 GCAAAAAGAAGATATCTAAAGCAGATATCGGTGCGCCCTCCGGTTTCAAGCATG
 TCTCCCATGTAGGATGGGACCCGCAAAATGGATTCGACGTTAATAACCTCGATCC
 GGACCTGAGGAGTCTTCTCTCGCGCGGGTATCAGCGAGGCACAGCTTACTGAT
 GCCGAAACAAGTAAGTTGATATACGACTTTATCGAGGATCAAGGAGGGCTGGAA
 GCGGTACGGCAAGAAATGCGGCGACAAGAACCTTTGCCCCGCCCCGCCCCCG
 TCCAGAGGCGGGAACCAGCTTCCACGCCACCTATCGTTGGAGGGAATAAAGGC
 AGGTCTGGGCCACTCCCTCCGGTACCGTTGGGGATCGCTCCACCGCCTCCTACGC
 CTAGGGGACCCCCGCCTCCTGGTTCGGGGGGGACCGCCCCCTCCGCCGCCTCCAGC
 CACTGGTCGAAGTGGACCCCTCCCGCCTCCTCCACCCGGCGCCGGGGGCCACCG
 ATGCCACCTCCTCCTCCGCCCCACCGCCTCCCCCTTCTTCCGGCAACGGTCCC GC
 ACCTCCGCCCTCCCTCCGGCATTGGTCCCCGCGGGGGGCTCGCGCCTGGTGGT
 GGCCGGGGTGC ACTTCTGGATCAAATCCGACAGGGCATAACAGTTGAATAAGACG
 CCCGGCGCCCCTGAAAGCTCAGCTCTGCAACCGCCGCTCAGTCTCTGAAGGGT
 TGGTAGGCGCGCTCATGCATGTAATGCAGAAGCGCAGTCGCGCTATCCACTCATC
 AGATGAAGGTGAAGACCAGGCCGGTGACGAGGACGAAGACGATGAATGGGACG
 ATTGACTGAACTGAACTAGTGTGACGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG
 TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACG
 CTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTCTCCT
 CTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCCTTGCCACGGCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTT

[0272]

GCCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGGTGGGTCGA
 CTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCT
 GCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTACAGGG
 GGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAACAGCGGTTACAGCAGAACATACCCTCCACCCTC
 CTCAGGACCACGAGAACCAGCGACTCTTTGAGATGCTTGGACGAAAATGCTTG
 GTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCGCCCGTCCCAACCGTTTCTTCTCTCTCTCT
 CCTCCTTCTCTCTCTTCCCCTCCTCCCGCTCCTCCTTCCCTCTCCATCATCTCCTC
 TCCTAGAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCCAGGAAGATCTCAATGTCTACTTG
 CCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCTTTGGGCCCATGACTGTCATGAGGCAGGAA
 GGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCCTGACCAGACTCCACTGACC
 CCTGCTTTCCTCTCCCAGACGCTGGCCACTGCAGTTGTTTCAGCTGTACCTGGCGCT
 GCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGT
 GAAGGATAACCCCAAGTCTACTTCATCCGCCTTACGGCCTTCAGGTGACC
 CCCCCACCCCGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCAACCCGCAAACCCAGATCTG
 TGCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGC
 ATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC
 CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGC
 CCGGGCTTTGCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAA
 TAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGG
 CGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAG
 CAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGTTACTAATCAA
 AGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTG
 GCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAA
 AATCCCTTAAATCGGCCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGC
 ACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAA
 AGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCC
 CTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTCCGCCGGCTT
 CCCCCGTC AAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTAC
 GGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCAT
 CGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGT
 GGACTCTTGTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGA
 TTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAA
 CAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTG
 CTTATACAATCTTCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATG
 ATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTCTTGTGTTGCTCCAGACT
 CTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCCTC
 CCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATTGATGGTGATTTGAC
 TGTCTCCGGCCTTCTCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACATTACTCAGGCATTG
 CATTTAAAAATATGAGGGTTCTAAAAATTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGC
 TTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCT
 TTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGTCTAATTCTTTGCCCTTGCTGTATGAT
 TTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGT
 ATTTACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGT
 TAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCT
 GCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGT
 CAGAGGTTTTACCGTTCATACCAGAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATA

CGCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTG
 GCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACAT
 TCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATT
 GAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTT
 TGCGGCATTTCCTTCCCTGTTTTTGTCCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAA
 GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAAC
 AGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCA
 CTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGA
 GCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCA
 GTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCT
 GCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGA
 GGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGC
 CTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGAC
 ACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAATACTTAACTGGCGAA
 CTACTTACTCTAGCTTCCCAGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAA
 GTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATA
 AATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAG
 ATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTAT
 GGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTG
 GTAAGTGTGAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATT
 TTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAT
 CCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA
 GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAA
 ACCACCGTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTTTTTT
 CCGAAGGTAACCTGGCTTACAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGT
 AGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGC
 TCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC
 GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACG
 GGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGA
 TACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCG
 GACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCCGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCT
 TCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTCCGGTTTCGCCACCTCTGA
 CTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAC
 GCCAGCAACCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACAT
 GTTCTTTCCTGCGTTATCCCCGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGT
 GAGCTGATACCGCTCGCCGACCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCG
 AGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGA
 TTCATTAATG

[0273]

[0274] SEQ ID NO:27 WAS TALEN#1正向RVD序列

HD NG HD HD NG NI NN NI NI NG NG NG HD HD HD NN NG

[0275]

| | | | | | | | | | | | | | | |
 C T C C T A G A A T T T C C C G T

[0276] SEQ ID NO:28 WAS TALEN#1反向RVD序列

NI NN NI HD NI NG NG NN NI NN NI NG HD NG NG HD HD NG

[0277]

| | | | | | | | | | | | | | | |
 A G A C A T T G A G A T C T T C C T

[0278] SEQ ID NO:29 WAS TALEN#2正向RVD序列

[0293]

ACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACC
 TGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAAGACTCATCCAGATGGCAAATC
 TGAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTC
 AAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTT
 GCATCCCAGGAATCTCTCATCAAACTCCTGAACCCAGATGTTTGCCAAGCTCC
 TAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGATCCTTGA
 ACTCCAAATCTGTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTCCCATCTAGA
 GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACC
 CCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC
 GGGCGACCAAGGTGCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGC
 GAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCCGATCGCCCTTC
 CCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCG
 GTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCA
 GGCAAGTGATGTTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGT
 GATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGG
 ATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCC
 CGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATA
 GTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAG
 CGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTCTTCCCTT
 CCTTCTCGCCACGTTGCGCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCT
 TTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGG
 GTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGAC
 GTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACCTGGAACAACACTC
 AACCTATCTCGGICTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTGCGCCTA
 TTGGTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTAACAAAATA
 TTAACGTTTACAATTTAAATATTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTC
 TGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCA
 TCGATTCTCTTGTGTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAG
 ACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGA
 ATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGAATCTT
 TACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTT
 TTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTCATAAT
 GTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGC
 TAATTCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTA
 TTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTA
 CAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGC
 TGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTG
 ACCGCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCATACCCGAAACGCG
 CGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT
 AATGGTTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT
 ATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACC
 CTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTTC
 CGTGTGCCCTTATCCCTTTTTTGCGGCATTTCCTTCTGTTTTTGTCCACCCA
 GAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGT
 TACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAG

AACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
 CCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAACTCGGTCCCGCATACTATTCTCAGAAT
 GACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACA
 GTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAAC
 TTAATTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACA
 TGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCA
 TACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGC
 GCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGA
 CTGGATGGAGGCGGATAAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCT
 GGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCA
 TTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGAC
 GGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGC
 CTCACTGATTAAGCATTGGTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAG
 ATTGATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGA
 TAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGAC
 CCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCT
 GCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCA
 AGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCA
 AATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAG
 CACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGG
 CGATAAGTCGTGCTTACCAGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCAGGATAAGGC
 GCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAAC
 GACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCT
 TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTTCGGAACAG
 GAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTG
 TCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG
 GCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTT
 TGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAA
 CCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCCTCGCCGAGCCGAACGACCGAG
 CGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCC
 TCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0294]

[0295] SEQ ID NO:36 pAAV.DT-M(#1244)

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGG
 GCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTGTATGACAAGCAGAAAGTAATTTGGGAGCTG
 CGGGGAGGCAAGGGTAAGGGATGGGGAAGTGGAACAGAGGCATATGCGTCATT
 GGCAGTGTCTAAGCACTCACGATAGGCGTGGATCACAGGGGCTCGCTCTGTAATT
 AAAAGGAAAAGGGTTTTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
 CTGTCTGTGCATCATCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCA
 ACCTCCGCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGCTAG

[0296]

[0297]

GACTACAGGTGTGTGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTGGAAT
 GGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCTCGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGATCCA
 CTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCAGC
 CAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGCCTC
 AGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAAGGAGGCCACCCAGGCCATGACTAC
 TCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGCCAG
 AGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAGAAA
 GGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGTGGA
 GGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGGCCA
 GGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCCTTGTCCCTTGTGGTTTTTTGC
 ATTTCTGTTCCTTGTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTTACCCTGCACCCAG
 AGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGAGTGGGGGCCCAATGG
 GAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGCACGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGC
 CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAG
 TTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC
 CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCC GCCCTCAGCAGT
 TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTG
 TGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCTTCTG
 CTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTGTGAACCGTCAGATCGCCTGGA
 GACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTG
 AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCTGGTTCGAGCTGGAC
 GCGGACGTA AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
 ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
 CCTGGCCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTA
 CCCCCACCACATGAAGCAGCAGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
 CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGC
 CGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT
 CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA ACTACAA
 CAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAA
 CTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA
 CCAGCAGAACACCCCCATCGGGCAGCGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTA
 CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT
 GGTCTGTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTG
 TACAAGTAAACTAGTGTGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTT
 ATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATT CAT
 TTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAACAGCGGTT CAGC
 AGAACATACCCTCCACCCTCCTCCAGGACCAGAGAACCAGCGACTCTTTGAGAT
 GCTTGGACGAAAATGCTTGGTGAGCTGGGGATCTCTGCCCCGCCCCGTCCCCA
 CCGTTTCTTCTCTTCT
 CCTCTCCATCATCTCCACTCCTAGAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCAGGA
 AGATCTCAATGTCTTCTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCTTTGGGCCCATG
 ACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCC
 TGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTCTCTCTCTCCAGACGCTGGCCACTGCAGTT
 GTTCAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATT
 GTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCCTACTTCATCCGCCT
 TTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTCGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCA

[0298]

ACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACC
 TGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAAGACTCATCCAGATGGCAAACCTC
 TGACTIONGCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAAGATCTCT
 AAAGCCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTCCAAT
 AAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTTT
 GCATCCCAGGAATCTCTCATCAAAACTCCTGAACCCCAGATGTTTGCCAAGCTCC
 TAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGATCCTTGA
 ACTCCAAATCTGTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCCAGAGTCCCATCTAGA
 GCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACC
 CCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC
 GGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGC
 GAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCCGATCGCCCTTC
 CCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCG
 GTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCA
 GGCAAGTGATGTTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGT
 GATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGG
 ATTCTGGCGTACCGTTCCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCC
 CGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATA
 GTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGGTGTGGTGGTTACGCGCAG
 CGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCCTCCTTTCGCTTCTTCCCTT
 CCTTCTCGCCACGTTCCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCT
 TTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGG
 GTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGAC
 GTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACCTGGAACAACACTC
 AACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCCGGCCTA
 TTGGTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAATA
 TTAACGTTTACAATTTAAATATTIGCTTATACAATCTTCCCTGTTTTTGGGGCTTTTC
 TGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCA
 TCGATTCTCTTGTGTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAG
 ACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGA
 ATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTCTCACCCGTTTGAATCTT
 TACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTT
 TTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTCATAAT
 GTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGC
 TAATTTCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTA
 TTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCTCAGTA
 CAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGC
 TGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTG
 ACCGCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCATACCCGAAACGCG
 CGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAT
 AATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT
 ATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACC
 CTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTT
 CGTGTGCCCCCTTATTCCTTTTTTGCGGCATTTCCTTCTGTTTTTGTCCACCCA
 GAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGT
 TACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAG

AACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
 CCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAAT
 GACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACA
 GTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAAC
 TTA CT TCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTTTGCACAACA
 TGGGGGATCATGTA ACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCA
 TACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGC
 GCAA ACTATTA ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGA
 CTGGATGGAGGCGGATAAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTCCGGCT
 GGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCA
 TTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGAC
 GGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGC
 CTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAG
 ATTGATTTAAAACCTTCATTTTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGA
 TAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGAC
 [0299] CCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCT
 GCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCA
 AGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTA ACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCA
 AATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAG
 CACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGG
 CGATAAGTCGTGCTTACC GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACC GGATAAGGC
 GCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAAC
 GACCTACACCGAACTGAGATACTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCT
 TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAG
 GAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTG
 TCGGGTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG
 GCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTT
 TGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAA
 CCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAG
 CGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCC
 TCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0300] SEQ ID NO:37 pAAV.DT-D(#1262)

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGG
 GCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTGTATGACAAGCAGAAAGTAATTTGGGAGCTG
 [0301] CGGGGAGGCAAGGGTAAGGGATGGGGAAGTGGACCAGAGGCATATGCGTCATT
 GGCAGTGTCTAAGCACTACGATAGGCGTGGATCACAGGGGCTCGCTCTGTAATT
 AAAAGGAAAAGGGTTTTTGTGTGTTGTTGTTGTTGCTGTTTTTGTAGACAAGGGT
 CTTGCTCTGTCATCATCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCA
 ACCTCCGCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGCTAG
 GACTACAGGTGTGTGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTGAAAT

[0302]

GGGGTTTTGCCATGTTGCCAGGCTCGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGATCCA
CTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCCAGC
CAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGCCTC
AGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCATGACTAC
TCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGCCAG
AGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAGAAA
GGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGTGGA
GGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGGCCA
GGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCCTTGTCCTTGTTGGTTTTTTGC
ATTTCTGTTCCCTTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTTACCCTGCACCCAG
AGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGAGTGGGGGCCCAATGG
GAGGAAGGCCCGGGGGCCGAGGAGCACGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGC
CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAG
TTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC
CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGT
TTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTG
TGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTG
CTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTGTGTAACCGTCAGATCGCCTGGA
GACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTG
AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCATCCTGGTTCGAGCTGGAC
GGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCC
ACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC
CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTA
CCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTA
CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGC
CGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCAT
CGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTAAA
CAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAA
CTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA
CCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCGACAACCACTA
CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACAT
GGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTG
TACAAGTAAACTAGTGTGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTT
ATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCAT
TTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAAATCCACCCTTC
CCAGGAAGATCTCAATGTCTACTTGCCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCCTTTGGG
CCCATGACTGTCATGAGGCAGGAAGGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGC
TACCCCTGACCAGACTCCACTGACCCCTGCTTTCTCTCCAGACGCTGGCCACT
GCAGTTGTTAGCTGTACCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGG
AGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCTACTTCAT
CCGCCTTTACGGCCTTCAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGCAAGCCAG
TTCTCAACCCGCAAACCCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCT
CAGACCTGATCAGTGAATCCCTGAGCCCCAGAACCAAGACTCATCCAGATGGC
AAACTCTGACTTGCCTTTCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAA
GATCTCTAAAGCCCCAGTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAA
TTCCAATAAATGAGCACTGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCA

[0303]

ACATTTTGCATCCCAGGAATCTCTCATCAAACTCCTGAACCCCAGATGTTTGCC
 AAGCTCCTAAGTCATAAATCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCATTGA
 TCCTTGAAC TCCAATCTGTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCCAGAGTTCCC
 ATCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACA
 AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCAC
 TGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC
 AGTGAGCGAGCGAGCGGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATC
 GCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGG
 CTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTC
 TACTCAGGCAAGTGATGTTATTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAAT
 TTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTT
 CTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCCTCTGTTT
 AGCTCCCCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAA
 CCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGGTGTGGTGGTTACG
 CGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTCTT
 CCCTTCTTCTCGCCACGTTCCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGC
 TCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGA
 TTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCT
 TTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAA
 CACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCG
 GCCTATTGGTTAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACA
 AATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGG
 CTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACC
 GTTCATCGATTCTCTTGTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTG
 TAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACG
 GTTGAATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGA
 ATCTTTACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAA
 AATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTC
 ATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAAT
 TTTGCTAATTTCTTGCTTGCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATG
 CGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGCCTCT
 CAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACA
 CCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAG
 CTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCCGTCATCACCGAA
 ACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATG
 ATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAA
 CCCCTATTTGTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAA
 TAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAA
 CATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTTCGCGCATTTTIGCCTTCTGTTTTTGT
 CACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGA
 GTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCC
 CCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGT
 ATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCT
 CAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGC
 ATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCG
 GCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGC

ACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATG
AAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAA
CGTTGCGCAAATACTAATACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT
AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT
TCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGC
GGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCT
ACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAG
ATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATA
TACTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGAT
CCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAG
CGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCG
CGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTG
[0304] CCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGC
AGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA
CTCTGTAGCACCCGCTACATAACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTG
CCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGG
ATAAGGCGCAGCGGTCCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGG
AGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCG
CCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCG
GAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA
GTCCTGTCCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCA
GGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTG
GCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTG
GATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATAACCGCTCGCCGCAGCCGAACGA
CCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAA
CCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0305] SEQ ID NO:38 pscAAV.G (#1189)

AAGCTTCCCGGGGGGATCTGGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAG
TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTT
GGAGGGGTGGAGTCGTGACCTAGGCGATTTAAATTCATGTACAAAAAGCAGGC
TTTAAAGGAACCAATTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGA
GGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGA
GAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACG
TGACGTAGAAAGTAATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTA
[0306] AAATGGACTATCATATGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTTCGATTTCTTGGCTTTA
TATATCTTGTGGAAAGGACGAAACACCGGTATGTTCTGCTGAACCGCGTTTTAGA
GCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGG
CACCGAGTCGGTGCTTTTTTTCTAGACCCAGCTTTCTTGTACAAAGTTGGCATTAA
CTAGTCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAG
GTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
AGAGAGGGACAGATCCGGGCCCGCATGCGTCGACAATTCAGTGGCCGTCGTTTT
ACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCAACTTAATCGCCTTGCAGCA
CATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTT

CCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCT
TACGCATCTGTGCGGTATTTACACCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGC
TCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCG
CCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCT
CCGGGAGCTGCATGTGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGAC
GAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGT
TTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGT
TTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGAT
AAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGT
CGCCCTTATTCCTTTTTTTCGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAAC
GCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACAT
CGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACG
TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTA
TTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTT
GGTTGAGTACTCACCAGTACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAG
AGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTT
CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTTTGCACAACATGGGG
GATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCA
AACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAA
CTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGA
TGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG
GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCA
GCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGG
[0307] AGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCA
CTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
ATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAAT
CTCATGACCAAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG
TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG
CTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAAGA
GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATAACCAAT
ACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC
CGCTACATAACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGA
TAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
GCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC
CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCC
CGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAG
AGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCG
GGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCG
GAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGC
TGGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCG
TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGC
AGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTC
CCCGCGCTTGGCCGATTCAATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGA
AAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG
ATAACAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTCTCGAG
ATCTAGA

[0308] SEQ ID NO:39 pAAV.DTG (#1215)

[0309]

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCCG
 GCGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTTGTACAAAAAGCAGGCTTTAAAGGAACCAA
 TTCAGTCGACTGGATCCGGTACCAAGGTCGGGCAGGAAGAGGGCCTATTTCCCA
 TGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACAAGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAAT
 TAATTTGACTGTAAACACAAAGATATTAGTACAAAATACGTGACGTAGAAAGTA
 ATAATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTTAAATTAATGTTTTAAATGGACTATCATA
 TGCTTACCGTAACTTGAAAGTATTTGATTTCTTGGCTTTATATATCTTGTGGAAA
 GGACGAAACACCGGTATGTTCTGCTGAACCGCGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAA
 GTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGC
 TTTTTACGCGTGTATGACAAGCAGAAAGTAATTTGGGAGCTGCGGGGAGGCAA
 GGGTAAGGGATGGGGAAGTGGACCAGAGGCATATGCGTCATTGGCAGTGTCTAA
 GCACTCACGATAGGCGTGGATCACAGGGGCTCGCTCTGTAATTAAGGAAAAG
 GGTTTTTGTTGTGTTGTTGTTGTTGCTGTTTTTGAGACAAGGGTCTTGCTCTGTCA
 TCATCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCAGTCTCAGCTCACTGCAACCTCCGCCTCC
 TGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGCTAGGACTACAGGTGT
 GTGCCACCATGCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTGGAATGGGGTTTTGCCAT
 GTTGCCAGGCTCGTCTTGAACCTCCTGACCTCAAGTGATCCACTCGTCTCGGCCT
 CCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCAGCCAAAAGGAAAAG
 TTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGCCTCAGCCTCAGGCTAC
 CTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCCATGACTACTCCTTGCCACAGG
 GAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGCCAGAGGGAGGAGGGT
 CTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAGAAAGGGGGAGGAGGA
 CCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGTGGAGGAGGGTTCCAAT
 CTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGGCCAGGCCACCAAGG
 GGCCCTGGAGGACTTGTTTCCCTTGTCCTTGTGGTTTTTTGCATTTCTGTTCCC
 TTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCTCTTCTTACCCTGCACCCAGAGCCTCGCCAGA
 GAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGAGTGGGGGCCCAATGGGAGGAAGGCCCG
 GGGGCCGAGGAGCACGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATAT
 CTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAG
 AATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGC
 CAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACC
 ATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGA
 ACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTC
 TATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCAC
 GCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGA
 GGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTTCGAGCTGGACGGCGACGTAAA
 CGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAA

[0310]

GCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACC
 CTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGACGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACA
 TGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGC
 GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGT
 TCGAGGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
 AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACA ACTACAACAGCCACAACG
 TCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCC
 GCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCCTACCAGCAGAACA
 CCCCCATCGGGCAGCGCCCCGTGCTGCTGCCGACAACCACTACCTGAGCACCCA
 GTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCTCTGCTGGA
 GTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAAC
 TAGTGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCA
 TTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCA
 GGTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAACAGCGGTTACAGCAGAACATACC
 CTCACCCCTCCTCCAGGACCACGAGAACCAGCGACTCTTTGAGATGCTTGGACGA
 AAATGCTTGGTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCCCGCCCCGTCCCACCGTTTCTTC
 CTCTTCTCTCCTCCTTCTCTCTTCCCCTCCTCCCGCTCCTCCTTCCCTCTCCAT
 CATCTCCTCTCCTAGAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCCAGGAAGATCTCAAT
 GTCTACTTGCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCTTTGGGCCATGACTGTCATGA
 GGCAGGAAGGACCAGGCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCCTGACCAGACT
 CCACTGACCCCTGCTTTCCTCTCCAGACGCTGGCCACTGCAGTTGTTACAGCTGTA
 CCTGGCGCTGCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGT
 GTGCTTCGTGAAGGATAACCCCCAGAAGTCTACTTCATCCGCCTTTACGGCCTT
 CAGGTGACCCCCCACCCTGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCAACCCGCAAAC
 CCAGATCTGTGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGACCTCAGACCTGATCAGTGA
 ATCCCTGAGCCCCAGAACCAAGACTCATCCAGATGGCAAACCTGACTTGCCTT
 TCTAAGTCTGCAATGACTGGCCCCAGTCTCCGTATCAAGATCTCTAAAGCCCCCA
 GTATTAGTCTGCTGCCTAAGCCTAATCTTTTCCACAAATTCCAATAAATGAGCAC
 TGTATTTGTACCTGAACCTCAAATCTATTCTAAACTCAACATTTTGCATCCCAGGA
 ATCTCTCATCAAACCTCCTGAACCCAGATGTTTGCCAAGCTCCTAAGTCATAAA
 TCTGTTCAACAAACCCCAAAGTTGAATATTCCATTGATCCTTGAACCTCAAATCT
 GTCCTTCTAAATCCACAGCACAGACCCAGAGTTCCCATCTAGAGCATGGCTACG
 TAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGG
 AGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGGCACCAAA
 GGTCCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCG
 CCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGC
 GCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTT
 TGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGTAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGT
 TATTAATAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACT
 CTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTAC
 CGTTCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATTCT
 AACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTG
 TAGCGGCGCATTAAAGCGCGGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTAC
 ACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCCTTCCCTTCTTCGCCA
 CGTTCCGCCGGCTTTCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCG
 ATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACCTTGATTAGGGTGATGGTTCA

[0311]

CGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCA
CGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTC
GGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAA
ATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTAC
AATTTAAATATTTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAA
CCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTCTCTT
GTTTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAA
AATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATT
GATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACA
TACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTTTTATCCTTGCG
TTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTAC
AACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGCTAATTCTTTGC
CTTGCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTA
CGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGGTGC ACTCTCAGTACAATCTGCTC
TGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCC
CTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCC
GGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGA
AAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTT
CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTT
ATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAA
ATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCG
CCTTATTCCCTTTTTTTCGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGC
TGGTCAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCG
AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCGAAGAACGTTT
TCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATT
GACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTG
GTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGA
GAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACA CTGCGGCCAACTTACTTC
TGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGG
ATCATGTA ACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAA
ACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAAC
TATTA ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGAT
GGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG
GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCA
GCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGG
AGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCA
CTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
ATTTAAACTTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAAT
CTCATGACCAAAAATCCCTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG
TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTG
CTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTT GCCGGATCAAGA
GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTA ACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAT
ACTGTCCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC
CGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGA
TAAGTCGTGCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCA
GCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGAC

[0312] CTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCC
 CGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAG
 AGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCCG
 GGTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCG
 GAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGC
 TGGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCG
 TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGC
 AGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTC
 CCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0313] SEQ ID NO:40 pAAV.ATG.GFP (#1374)

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGG
 GCGACCTTTGGTCGCCCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
 GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
 TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
 GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTAGGCTCGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGAT
 CCACTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCCC
 AGCCAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGACTAGGGACCTCGGGC
 CTCAGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCCATGAC
 TACTCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGC
 CAGAGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAG
 AAAGGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGT
 GGAGGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGG
 CCAGGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCCTTGTCCTTGTTGGTTTTT
 TGCATTTCTGTTCCCTTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTTACCCTGCACC
 CAGAGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGGTGAGCAAGGGCG
 AGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAA
 ACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA
 AGCTGACCTGAAGTTCATCTGCCACCCGGCAAGCTGCCCCTGCCCTGGCCAC
 CCTCGTGACCACCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCAC
 ATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG
 CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAG
 TTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG
 GAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACAACAGCCACAAC
 GTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACCTCAAGATC
 CGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAC
 ACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCC
 AGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCTCTGCTGG
 AGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAG
 ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTA
 TGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTA
 TTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCCTG
 CCACGGCGGAACTCATCGCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCT
 GTTGGGCACTGACAATTCCGTGGGTGCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGC
 TATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAAT

CAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATT
CAACATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTT
GCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCA
CGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTT
GCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGC
GGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTAT
TCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATG
GCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTG
CGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTT
GCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAA
TGAAGCCATAACAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAAC
AACGTTGCGCAAACATACTGAGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAA
TTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCC
CTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTC
GCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTAT
CTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGA
GATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATAT
[0316] AACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGA
TCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACTGAGTTTTTCGTTCCACTGA
GCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGC
GCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTT
GCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCG
CAGATACCAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGA
ACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCT
GCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCG
GATAAGGCGCAGCGGTGCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTG
GAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGC
GCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTC
GGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTAT
AGTCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTC
AGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCT
GGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGT
GGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACG
ACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAA
ACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATG

[0317] SEQ ID NO:41 pAAV.ATG.coWAS (#1380)

CAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCAGGGCGTCGG
GCCACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG
GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACT
[0318] TATCTACGTAGCCATGCTCTAGCGGCCTCGGCCTCTGCATAAATAAAAAAATTA
GTCAGCCATGAGCTTGGACGCGTAGGCTCGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTGAT
CCACTCGTCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCTATTGTCCC
AGCCAAAAGGAAAAGTTTTACTGTAGTAACCCTTCCGGACTAGGGACCTCGGGC

[0319]

CTCAGCCTCAGGCTACCTAGGTGCTTTAGAAAGGAGGCCACCCAGGCCCATGAC
 TACTCCTTGCCACAGGGAGCCCTGCACACAGATGTGCTAAGCTCTCGCTGCCAGC
 CAGAGGGAGGAGGGTCTGAGCCAGTCAGAAGGAGATGGGCCCCAGAGAGTAAG
 AAAGGGGGAGGAGGACCCAAGCTGATCCAAAAGGTGGGTCTAAGCAGTCAAGT
 GGAGGAGGGTTCCAATCTGATGGCGGAGGGCCCAAGCTCAGCCTAACGAGGAGG
 CCAGGCCACCAAGGGGCCCTGGAGGACTTGTTCCCTTGTCCTTGTTGGTTTTT
 TGCATTTCCCTGTTCCCTTGCTGCTCATTGCGGAAGTTCCTCTTCTTACCCTGCACC
 CAGAGCCTCGCCAGAGAAGACAAGGGCAGAAAGCACCATGGGAGGAAGACCCG
 GCGGCCGAGGAGCGCCAGCAGTGCAACAAAACATTCCGTCAACCTGCTGCAGG
 ACCACGAAAACCAGAGGCTGTTTCAAATGTTGGGACGGAAGTGTCTCACTCTCG
 CCACAGCCGTCGTCAGCTTTATCTTGCCTTCCCTCCCGGTGCTGAGCATTGGACT
 AAAGAGCATTGCGGCGCGGTCTGTTTTGTCAAGGATAATCCCCAAAATCATATT
 TCATTAGGTTGTACGGACTCCAAGCTGGACGCCTTCTGTGGGAACAAGAACTCTA
 TAGCCAGCTCGTATATAGCACACCGACCCCTTCTTCCATACTTTCGCGGGAGAC
 GACTGTCAGGCGGGCTTGAACCTTTCGCGACGAGGATGAAGCTCAGGCTTCCGA
 GCATTGGTTCAAGAAAAATCCAGAAAAGAAATCAGCGACAGTCCGGAGATCGC
 CGGCAGCTGCCGCCGCCACCTACACCGGCAATGAGGAACGGAGGGGAGGCCTT
 CCGCCACTTCCATTGCATCCAGGCGGCGATCAGGGTGGGCCACCAGTAGGGCCC
 TTGAGTTTGGGTCTCGCTACTGTGGATATACAGAACCCGGACATAACATCTAGCC
 GCTACCGCGGACTGCCGGCTCCAGGTCCGTCCCCCGCTGATAAAAAGCGCTCCG
 GCAAAAAGAAGATATCTAAAGCAGATATCGGTGCGCCCTCCGGTTTCAAGCATG
 TCTCCCATGTAGGATGGGACCCGCAAATGGATTTCGACGTTAATAACCTCGATCC
 GGACCTGAGGAGTCTCTTCTCTCGCGCGGGTATCAGCGAGGCACAGCTTACTGAT
 GCCGAAACAAGTAAGTTGATATACGACTTTATCGAGGATCAAGGAGGGCTGGAA
 GCGGTCAGGCAAGAAATGCGGCGACAAGAACCTTTGCCCCCGCCCCCGCCCCG
 TCCAGAGGCGGGAACCAGCTTCCACGCCACCTATCGTTGGAGGGAATAAAGGC
 AGGTCTGGGCCACTCCCTCCGGTACCGTTGGGGATCGCTCCACCGCCTCCTACGC
 CTAGGGGACCCCCGCTCCTGGTCGGGGGGGACCGCCCCCTCCGCCGCTCCAGC
 CACTGGTCGAAGTGGACCCCTCCCGCCTCCTCCACCCGGCGCCGGGGGCCACCG
 ATGCCACCTCCTCCTCCGCCCCACCAGCCTCCCCCTTCTTCCGGCAACGGTCCCGC
 ACCTCCGCCCTCCCTCCGGCATTGGTCCCCGCGGGGGGCTCGCGCCTGGTGGT
 GGCCGGGGTGCACCTTCTGGATCAAATCCGACAGGGCATAACAGTTGAATAAGACG
 CCCGGCGCCCCTGAAAGCTCAGCTCTGCAACCGCCGCTCAGTCCCTCTGAAGGGT
 TGGTAGGCGCGCTCATGCATGTAATGCAGAAGCGCAGTCGCGCTATCCACTCATC
 AGATGAAGGTGAAGACCAGGCCGGTGACGAGGACGAAGACGATGAATGGGACG
 ATTGACTGAACTGAACTAGTGTGACGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTG
 TGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACG
 CTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCT
 CCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCTGCCTT
 GCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCGTTGGGTGCA
 CTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCT
 GCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTACAGGG
 GGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAACAGCGGTTACGAGAACATACCCTCCACCCTC
 CTCAGGACCACGAGAACCAGCGACTCTTTGAGATGCTTGGACGAAAATGCTTG
 GTGAGCTGGGGATCTCCTGCCCCCGCCCCGTCCCCACCGTTTCTTCTTCTCTCT
 CCTCCTTCTCTCTTCCCTCCTCCCGCTCCTCCTTCCCTCTCCATCATCTCCT

[0320]

TCCTAGAATTTCCCGTCATAATCCACCCTTCCCAGGAAGATCTCAATGTCTACTTG
CCTTCCCTCTGGCTGCAGCTCTTCTTTGGGCCCATGACTGTCATGAGGCAGGAA
GGACCAGGTCTGGCTCCAAGACCTTGTGGCTACCCCTGACCAGACTCCACTGACC
CCTGCTTTCCTCTCCCAGACGCTGGCCACTGCAGTTGTTTCAGCTGTACCTGGCGCT
GCCCCCTGGAGCTGAGCACTGGACCAAGGAGCATTGTGGGGCTGTGTGCTTCGT
GAAGGATAACCCCCAGAAGTCCTACTTCATCCGCCTTTACGGCCTTCAGGTGACC
CCCCACCCCCGACTGGACTTGCAAGCCAGTTCTCAACCCGCAAACCCAGATCTG
TGTCCATATGTGTCCATAGCTTCAAGTCTAGAGCATGGCTACGTAGATAAGTAGC
ATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC
CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGC
CCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAA
TAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGG
CGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAG
CAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGTTATTACTAATCAA
AGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTG
GCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAA
AATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGC
ACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAA
AGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCC
CTAGCGCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTCCGCCGGCTTT
CCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTAC
GGCACCTCGACCCCAAAAACACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCAT
CGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGT
GGACTCTTGTTCCAAACACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGA
TTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAA
CAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTG
CTTATACAATCTTCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATG
ATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTCTCTTGTTTGCTCCAGACT
CTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCCTCT
CCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATTGATGGTGATTTGAC
TGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACATTACTCAGGCATTG
CATTTAAAATATATGAGGGTICTAAAAATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGC
TTCTCCCGCAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCT
TTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGTCAATTCTTTGCCTTGCTGTATGAT
TTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGT
ATTTACACCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGT
TAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGCTCT
GCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGT
CAGAGGTTTTACCGTCATACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATA
CGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTG
GCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACAT
TCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATT
GAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTT
TGCGGCATTTTGCTTCCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAA
GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAAC
AGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAAGTTTTCCAATGATGAGCA

[0321]

CTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGA
GCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCA
GTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCT
GCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGA
GGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGC
CTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATAACCAAACGACGAGCGTGAC
ACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAA
CTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAA
GTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATA
AATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAG
ATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTAT
GGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTG
GTAACCTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATT
TTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAT
CCCTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAA
GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAA
ACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGATCAAGAGCTACCAACTTTTTT
CCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGT
AGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGC
TCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC
GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACG
GGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGA
TACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCG
GACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCT
TCCAGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGA
CTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAAC
GCCAGCAACCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACAT
GTTCTTTCCTGCGTTATCCCCGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGT
GAGCTGATACCGCTCGCCGACCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCG
AGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGA
TTCATTAATG

序列表

<110> 西雅图儿童医院 (DBA西雅图儿童研究所) (Seattle Children's Hospital (dba Seattle Children's Research Institute))

<120> Wiskott-Aldrich综合征和X连锁血小板减少症中的治疗性基因组编辑

<130> SCRI.149W0

<140> PCT/US2018/028442

<141> 2018-04-19

<150> 62/488249

<151> 2017-04-21

<160> 41

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 2934

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 1

```

atggcgccgc ggctcctaa gaagaagcgg aaagtcgaat tcgtggatct gcaaacactg 60
ggctatagcc agcagcagca ggagaagatc aaaccaagg tgaggtccac agtcgcacag 120
caccatgaag ccctgggtgg ccacgggttc actcacgctc atattgtcgc actgtctcag 180
catccagccg ctctgggaac cgtggcagtc acataccagc acatcattac tgccctgccc 240
gaggctaccc atgaagacat cgtgggagtc ggcaaacagt ggagcggcgc acgggcccctg 300
gaggctctgc tgaccgacgc aggggaactg agaggacccc ctctgcagct ggatacaggg 360
cagctggtga agattgctaa gaggggaggg gtgacagcaa tggaagccgt ccacgcaagc 420
aggaacgcac tgacaggggc ccccctgaac ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc 480
agccacgatg gcggaagca agcgcctgaa acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 540
caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag 600
caagcgctcg aaacggtgca gcggtgttg ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 660
ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac gatggcggca agcaagcgct cgaaacggtg 720
cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac catggcctga ccccggacca agtgggtggct 780
atcgccagcc acgatggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg 840
ctgtgccagg accatggcct gactccggac caagtgtgg ctatgccag caacggtggc 900
ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 960
ctgaccccgg accaagtggg ggtatcgcc agcaacattg gcggcaagca agcgcctgaa 1020
acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgactcc ggaccaagtg 1080
gtggctatcg ccagcaacaa tggcggcaag caagcgctcg aaacggtgca gcggtgttg 1140
ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac 1200

```

attggcggca agcaagcgct cgaacgggtg cagcggctgt tgccgggtgct gtgccaggac 1260
 catggcctga ccccgaccac agtgggtggct atcgccagca acattggcgg caagcaagcg 1320
 ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccgggtg ctgtgccagg accatggcct gactccggac 1380
 caagtgggtg ctatcgccag caacgggtggc ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg 1440
 ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc ctgaccccg accaagtggg ggctatcgcc 1500
 agcaacgggtg gcggaagca agcgcctcga acgggtgcagc ggctgttggc ggtgctgtgc 1560
 caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag 1620
 caagcgcctc aaacgggtgca gcggtgtgtg ccgggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 1680
 ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac gatggcggca agcaagcgc cgaacgggtg 1740
 cagcggctgt tgccgggtgct gtgccaggac catggcctga ccccgaccac agtgggtggct 1800
 atcgccagcc acgatggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccgggtg 1860
 ctgtgccagg accatggcct gaccccgacc caagtgggtg ctatcgccag ccacgatggc 1920
 ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 1980
 ctgactccgg accaagtggg ggctatcgcc agcaacaatg gcggaagca agcgcctcga 2040
 acgggtgcagc ggctgttggc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg 2100
 gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag caagcgcctc aaagcattgt ggcccagctg 2160
 agccggcctg atccggcgtt ggccgcgttg accaacgacc acctggtcgc tctggccttc 2220
 ctgggaggac gccctgctat ggacgctgtg aagaaaggac tgccccacgc acccgaactg 2280
 attagacggg tgaaccggag aatcggcgag agaacatccc atagggtggc aatctctaga 2340
 actcagctgg tcaagagtga actggaggaa aagaaatcag agctgcgcca caagctgaaa 2400
 tacgtgcctc atgagtatat cgaactgatc gagattgctc gcaattcaac ccaggaccgg 2460
 atcctggaaa tgaagtgat ggagttcttt atgaaagtct acggatatcg ggggaaacac 2520
 ctgggagggg gcagaaagcc agatggggcc atctacacag tgggatcccc catcgactat 2580
 ggcggtgattg tcgatactaa agcctacagc ggaggctata acctgcctat cggccaggct 2640
 gacgagatgc agagatacgt ggaggaaaac cagaccgca ataagcatat taaccccaat 2700
 gaatgggtgga aagtgtatcc tagctccgtc acagagtcca agtttctgtt cgtgagcggg 2760
 cactttaagg gcaactacaa agcacagctg actaggctga atcatatcac caactgcaat 2820
 ggagccgtgc tgtctgtcga ggaactgctg atcggggggag agatgattaa ggctggcaca 2880
 ctgactctgg aggaagtgag gcgcaagttc aacaatgggg aatcaactt ctaa 2934

<210> 2

<211> 3036

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 2

atggcgccgc ggctcctaa gaagaagcgg aaagtcgaat tcgtggatct gcgaacactg 60
 ggctatagcc agcagcagca ggagaagatc aaaccaagc tgaggtccac agtcgcacag 120
 caccatgaag ccctgggtgg ccacgggttc actcacgctc atattgtcgc actgtctcag 180

catccagccg ctctgggaac cgtggcagtc acataccagc acatcattac tgccctgccc 240
gaggctaccc atgaagacat cgtgggagtc ggcaaacagt ggagcggcgc acgggcccctg 300
gaggctctgc tgaccgacgc aggggaactg agaggacccc ctctgcagct ggatacaggg 360
cagctggtga agattgctaa gaggggaggg gtgacagcaa tggaagccgt ccacgcaagc 420
aggaacgcac tgacaggggc ccccctgaac ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc 480
agcaacattg gcggaagca agcgcctgaa acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 540
caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaacaa tggcggcaag 600
caagcgctcg aaacggtgca gcggtgttg ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 660
ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac attggcggca agcaagcgt cgaaacggtg 720
cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac catggcctga ccccggacca agtgggtggct 780
atcgccagcc acgatggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg 840
ctgtgccagg accatggcct gactccggac caagtgggtg ctatgccag caacattggc 900
ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 960
ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc agcaacggtg gcggcaagca agcgcctgaa 1020
acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgactcc ggaccaagtg 1080
gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag caagcgtcg aaacggtgca gcggctgttg 1140
ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac 1200
aatggcggca agcaagcgt cgaaacggtg cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac 1260
catggcctga ccccggacca agtgggtggct atcgccagca acattggcgg caagcaagcg 1320
ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg ctgtgccagg accatggcct gactccggac 1380
caagtgggtg ctatgccag caacaatggc ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg 1440
ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc 1500
agcaacattg gcggaagca agcgcctgaa acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 1560
caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag 1620
caagcgtcg aaacggtgca gcggtgttg ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 1680
ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac gatggcggca agcaagcgt cgaaacggtg 1740
cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac catggcctga ccccggacca agtgggtggct 1800
atcgccagca acgggtggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg 1860
ctgtgccagg accatggcct gaccccggac caagtgggtg ctatgccag caacggtggc 1920
ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 1980
ctgactccgg accaagtggg ggctatcgcc agccacgat gcggcaagca agcgcctgaa 2040
acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg 2100
gtggctatcg ccagccacga tggcggcaag caagcgtcg aaacggtgca gcggctgttg 2160
ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac 2220
ggtggcggca agcaagcgt cgaaagcatt gtggcccagc tgagccggcc tgatccggcg 2280
ttggccgctg tgaccaacga ccacctggtc gctctggctt gcctgggagg acgcccctgct 2340
atggacgctg tgaagaaagg actgccccac gcacccgaac tgattagacg ggtgaaccgg 2400
agaatcggcg agagaacatc ccataggggtg gcaatctcta gaactcagct ggtcaagagt 2460
gaactggagg aaaagaaatc agagctgcgc cacaagctga aatacgtgcc tcatgagtat 2520

atcgaactga tcgagattgc tcgcaattca acccaggacc ggatcctgga aatgaaagtg 2580
 atggagttct ttatgaaagt ctacggatat cgggggaaac acctgggagg gagcagaaag 2640
 ccagatgggg ccatctacac agtgggatcc cccatcgact atggcgtgat tgtcgatact 2700
 aaagcctaca gcggaggcta taacctgcct atcggccagg ctgacgagat gcagagatac 2760
 gtggaggaaa accagaccgg caataagcat attaaccaca atgaatggtg gaaagtgtat 2820
 cctagctccg tcacagagtt caagtttctg ttcgtgagcg gacactttaa gggcaactac 2880
 aaagcacagc tgactaggct gaatcatatc accaactgca atggagccgt gctgtctgtc 2940
 gaggaactgc tgatcggggg agagatgatt aaggctggca cactgactct ggaggaagtg 3000
 aggcgcaagt tcaacaatgg ggaaatcaac ttctaa 3036

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 3

ggtatgttct gctgaaccgc 20

<210> 4

<211> 9634

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 4

agcagaaggg gttctgaacc taggttcagg agagaggctt tgaacctgca cgtgtgggaa 60
 gccatggaag tttccaggaa ggactgcagg tccaactgg agatgtgccg ttctctcttc 120
 aggtacctgg gaatgtcagt cacaccccag acctgctcag ctccccaaa ctgctgttcc 180
 tgtatctgag agcttcaagt ctccaaatgg cctacctcat acatggggaa actgaggcct 240
 ggggaggccg gggactgagc tagcattcac ttgtggaaat agtctggcat catctggaga 300
 agttagagac atgcaaacc tacagcctc agattcccgt ctgagagtct gcatgcctat 360
 gtggaccagg agatgtgtgc gggagtgaac actgcagtgt tgctccaac agcaagaacc 420
 agaagcagcc caaagggtg ttacaggaga atatggacac ccaggctgca catgcacacc 480
 atggaatgct gtatggcagt ggaaataaat gaacagctac cactataggc aaacaggaat 540
 cacagcaaca gccaagagtg aaggcgtgga gggacgagac catgcactca cacctggcct 600
 gcctggctcg cactccgggc aaaggggtca gaacagtgc tggcacacac gtttaagtgt 660
 atgtgagtgt taagataaaa ctaggatgtc cagtggggag aaagcaagcc tttgaagatt 720
 atgtgctttt acaaacttca agtgcaatga aaactaaca agatgttgtt caggcattca 780
 tatatgatat aaagttcctt tctttaaaaa agggatgggc tgggcacggt ggctcacgcc 840
 tgtaattcta atactttggg aggccgaggc aggtggatca cgaggtcgag aaatcgagac 900

catcctggcc aacatggtga aaccctgtct ctactaaaaa tacaacaaaa ttagctgggc 960
gtgggtggcgt gtgcctgtag tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag agtcacttga 1020
acccgggagg caaaggttgc agtgagccga gatcgtgcc a cgcactcca gcctggcgac 1080
agagtgagac tccatctcaa aaaaaaaaaag aaaaaaaaaa gtatgacaag cagaaagtaa 1140
tttgggagct gcggggaggc aagggttaagg gatggggaag tggaccagag gcatatgcgt 1200
cattggcagt gtctaagcac tcacgatagg cgtggatcac aggggctcgc tctgtaatta 1260
aaaggaaaag ggtttttgtt gtgttgttgt tgttgcgtt tttgagacia gggctttgct 1320
ctgtcatcat ccaggctgga gtgcagtggc gcagtctcag ctactgcaa cctccgcctc 1380
ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tctgagcag ctaggactac aggtgtgtgc 1440
caccatgcct ggctaatttt tgtatttttt agtggaaatg gggttttgcc atgttgccca 1500
ggctcgtctt gaactcctga cctcaagtga tccactcgtc tcggcctccc aaagtgcctg 1560
gattacaggt gtgagctatt gtccccagcc aaaaggaaaa gttttactgt agtaaccctt 1620
ccggactagg gacctcgggc ctccagctca ggctacctag gtgctttaga aaggaggcca 1680
cccaggccca tgactactcc ttgccacagg gagcctgca cacagatgtg ctaagctctc 1740
gctgccagcc agagggagga gggctctgagc cagtcagaag gagatgggcc ccagagagta 1800
agaaaggggg aggaggacc aagctgatcc aaaaggtggg tctaagcagt caagtggagg 1860
agggttccaa tctgatggcg gagggcccaa gctcagccta acgaggaggc caggcccacc 1920
aaggggcccc tggaggactt gtttcccttg tcccttgtgg ttttttgc at ttctgttcc 1980
cttgcctgctc attgcggaag ttctcttct taccctgcac ccagagcctc gccagagaag 2040
acaagggcag aaagcaccat gagtgggggc ccaatgggag gaaggcccgg gggccgagga 2100
gcaccagcgg ttcagcagaa catacctcc accctctcc aggaccacga gaaccagcga 2160
ctctttgaga tgcttgagc aaaatgcttg gtgagctggg gatctcctgc ccccgccccg 2220
tccccaccgt ttcttctct tctctctctc ctctctctc ttccctctc cccgctctc 2280
ctttccctct ccatcatctc ctctcctaga atttccctc ataateccac cttcccagga 2340
agatctcaat gtctacttgc ctccctctg gctgcagctc ttctttggg cccatgactg 2400
tcatgaggca ggaaggacca ggtctggctc caagacctg tggctacccc tgaccagact 2460
ccactgacc ctgctttcct ctcccagac ctggccactg cagttgttca gctgtacctg 2520
gcgctgcccc ctggagctga gcactggacc aaggagcatt gtggggctgt gtgcttctg 2580
aaggataacc cccagaagtc ctacttcatc cgcctttacg gccttcaggt gacccccca 2640
ccccgactg gacttgcaag ccagttctca acccgcaac ccagatctgt gtccatatgt 2700
gtccatagct tcaagacctc agacctgatc agtgaatccc tgagccccag aaccaagac 2760
tcatccagat ggcaaaactc gacttgctt tetaagtctg caatgactgg cccagctctc 2820
cgtatcaaga tctctaaagc cccagctatt agtctgctgc ctaagcctaa tcttttccac 2880
aaattccaat aaatgagcac tgtatttcta cctgaacctc aatctatc taaactcaac 2940
atthtgcac ccaggaatct ctcatcaaaa ctctgaacc ccagatgtt gccaaactcc 3000
taagtataa atctgttcaa caaaccccaa agttgaatat tccattgatc ctgaaactcc 3060
aaatctgtcc ttctaaatcc acagcacaga cccagagtt cccatattaa aattctgaa 3120
cactcaataa ccgagtagt tcttaagcaa aaagtctttt ccacaatccc ctgacctgaa 3180
ctttctaggt ttaagccca aattcatcct tttaaacca taaagatgga cccagcataa 3240

cttccagatc ccaaggctat caaatatcca ccaaactcct aaaccataac tctctccaca 3300
 aacccccaaat tgcacttact ttagctggac tccccgcgaa actcccaagt ctatgtgtct 3360
 gaacttcaaa tctcaactcc aacccccaaa tactagaatc ctacctgtca tgaattgggg 3420
 ctgggggtggg gggggagggc atggattgaa tctgtgaatg agcctcaact tcctaagact 3480
 agagtccata attatgaaat tcaagcccc aagtcccaga tctagggcc caaaccccaa 3540
 atccaaaacct ctcacaaaag tgtatggctc ccagactata cccacaatc cacaccctta 3600
 gacaccaact ctctgggtgt gagctgaaaa tctccaaacc agactatgag gctcccaaat 3660
 ccagacaccc tgctccctgc ccagctaaca aaagcctgcc acccccggcg tgcctcagtg 3720
 ccaactgtgcc tcccacccta cacctctcca ggctggctgg ctgctctggg aacaggagct 3780
 gtactcacag cttgtctact ccacccccac ccccttctc cacaccttcg ctggagatgt 3840
 aagtgatcaa ccagccctcg ggctcactt ggggtgtgga gaggagatgg gaaagttgag 3900
 ggggacctgg gaggcggtg accccaaggt atgtgcagga ctgccaagcg gggctgaact 3960
 ttgcagacga ggacgaggcc caggccttc gggcctctgt gcaggagaag atacaaaaaa 4020
 ggaatcagag gcaaagtgga ggtgaggagg ccacagggga ggaaaggaag ttgggcagag 4080
 gtgagtgcaa gcctggggaa ctagaaaagt cccctctcat ggtcctggct cccaatccat 4140
 ctatccacag acagacgcca gctaccccc ccaccaacac cagccaatga aggtgagtcc 4200
 tctagtgcaa gtaggggtaa taaggggcta gccaggaac ctgtggcagg gctgtgataa 4260
 ctctctacac attccatctt cccagagaga agaggaggc tcccaccct gccctgcat 4320
 ccagggtggag accaaggagg tgcgtgctga ttcttcctg tgtctctgga tggatgggta 4380
 agagtggatg gaggaatgag gagttgatg ggtgcgtaag tgggtgaatg gataggtaga 4440
 ttgataggta tgtggatgga cgagcaggtg catggatgtg tggactgatg gatgggtgga 4500
 tggattggcg gtagatggct gagtagagg atgaattgat gggaggatga aagtctaagt 4560
 agatagatgc ataggtgaat gggtatgtg ataaatgaat gaaaaggtag atggatgact 4620
 gagtaaatta atcaatgagt gaatgaatga acagtgaata aatgactaaa tgacaagttt 4680
 cagtcagtga agaaagcatg attgaatgaa taaatgagta aatgaatatt ttaacaaatt 4740
 cattagtcaa tgagccagt aatgataaag catgaggga tgaacatg aatgaatcag 4800
 tgaatgtatg aatggtttgt gggatccacc cacttctcca tagaccctac ttgaaccctt 4860
 cacccactac ctccatgacc atccaacaca cacacagatt tccctcaagg cttccgtttc 4920
 ttgcccctgt gctttggtg gttgtaagt ggtcaatga gccaaccacc ctatthtccc 4980
 cacaggccct ccagtgggtc cgctctccct ggggctggcg acagtggaca tccagaacc 5040
 tgacatcacg agttcacgat accgtgggct cccagcact ggacctagcc cagctgataa 5100
 gaaacgctca gggaagaaga agatcagcaa agctgatatt ggtgcacca gtggattcaa 5160
 gtgagagcca ctccccagt gaccacaga ttctggggg cagaggggca catgaacaag 5220
 tggacagctg agtgaatgga aggatgggca gatgggcaga tggctgggtg gctgagtggg 5280
 taaatgggtg gttggatagg taggtgcagg gctgggtcta gggagaggta aataaggcac 5340
 caagggtaca aaatttaagg aggcactcac tctcagaggc atgcaactgt aattcctgac 5400
 tctcagagtg agtgactcac ttaaattttg caccctaggc accttactg cctcaccctg 5460
 ggcccactct ggggtgggtg ttaggagagc aggtgggtg gcaggtgaac aatggatag 5520
 atagatgagg tagatgatg atgagaagg ctggtgggta ggtgggtgag tggatgggtg 5580

gatggatgga taaatgaatg gatgaatgaa tgggttgaag aatgaatgga taagtggttg 5640
gatggacaag tttatgggtg gatgggttga tgggaggtgc gtggatagat agatgggtga 5700
gtggataggt gtgtggacag attgatatgc aggctgattg gctcacagac aaggtggatg 5760
gggatggaca ggtggacaga tacgtggatg aatggacagt tcaatggata agtgaacaga 5820
agtgtgtggt tgcatgggta gaaaaatgag tggatggata gatggaaagg tgggcacatg 5880
ggtaggtgga tgggtggatg gacaagtgtg tgtgaggaca gactggtgga caaatgggtg 5940
aacagacata tgtgggcaga tagttgcaga gacagatgta tggacagatc agtagtccaa 6000
cagatgaatg tgaatgaata ggtggacaaa tgcatgggat agatggggaa agagggatgg 6060
gtggatggat cagcaccaca aactatggag cccttctaata tccataactc ctgcctatac 6120
tcattcactc attcagtctc attcattaat tctggccctc cagagtctct ttgggcagga 6180
gaggcaaga gggtttactc atgaaggag ggaaggaagg gcagtgagga ttactggag 6240
tctcttcacc tctcccagge atgtcagcca cgtggggtgg gacccccaga atggatttga 6300
cgtgagtaac ttcagagtct cttggactcc actaaactc caccaccct tccaaagacc 6360
actgctgaga cccaccccc agatcgtgcc ctcccacac ccctctcaga tcccttgctg 6420
ggatggacc aacgacaatc catgtcgett gtctctctgc cttattctc tactctgccc 6480
cctggccttt ttctctctgg gcaggtgaac aacctgacc cagatctgcg gagtctgttc 6540
tccagggcag gaatcagcga ggcccagctc accgacgcc agacctctaa acttatctac 6600
gacttcattg aggaccaggg tgggctggag gctgtgcggc aggagatgag gcgccagggt 6660
gagaccctgc ttccatacgc tcccttctct agcccaagca gctcatagct aagatacga 6720
ctaagtcact cagtccttat gggagcacct atactgcttc agtcaggagt tggtcagtgg 6780
gggtaccat tttacaaatg agcaaaactg aggtcagaa gaaatcaatg agagttacag 6840
ctatgtgtta taccctcc acagagccac ttccgccgc cccaccgcca tctcgaggag 6900
ggaaccagct ccccgccc cctattgtgg ggggtaacaa gggtcgttct ggtccactgc 6960
cccctgtacc tttggggatt gccccacc caccacacc cggggacc ccacccccag 7020
gccgaggggg ccctccacca ccacccctc cagctactgg acgttctgga cactgcccc 7080
ctccaccccc tggagctggt gggccacca tgccaccacc accgccacca ccgccaccgc 7140
cgcccagctc cggaatgga ccagccctc cccactccc tctgctctg gtgcctgccg 7200
gggcctggc ccctggtgg ggtcggggag cgcttttga tcaaatccgg cagggaattc 7260
agctgaacaa ggtgaggaca ggcaggatgg aggattgggg gtctaggact ctggggtgtc 7320
ccgtctaagt caggatactg ggggctgag gccaggactg aggagagtgc caggccttag 7380
ggattcagt atagggttga aaggttgggt ggaagccttg aaggggactg gagtgtgtgg 7440
gagagaaaat attgatggag gggcggggag aatgctct tcccaggcc ctaagccctc 7500
tgtgctgac cctgcctgct gcagaccct ggggccccag agagctcagc gctgcagcca 7560
ccacctcaga gctcagagg actggtgggg gcctgatgc acgtgatgca gaagagaagc 7620
agagccatcc actcctccgg tgagctgac ctgccgggc ctcaaactg gctcccaggg 7680
ctagcaactg cctcaaaaca atcccagcag tcaccacaa tagtgacatc agccccatct 7740
gtttgacagc attaacaatga atcttgtgtc agcctcgttt ttgacaatgt taacattaag 7800
tcattatgtg acaataatat aattaactc aactttgaca gtaataataa cattaatgcc 7860
agggtgtgtc cacaatatta atgtcattcc cacatgttca gtactactaa catcagctgg 7920

ccgggcgcgg tggctcatgc ctgtaatcca ggaactttgg gaggctaagg caggaggatc 7980
 acttgagccc aggagttcga gaccagcctg ggcaatatag tgagacctcg tttccataaa 8040
 aactaaattc aaaaaaagta gtcaagcata gtgggtgtgtg cctgtgggtcc cagctacttg 8100
 ggaggctgag gtgggaggat tgcttgacct tgggagggtca aggcagcagt gatccatgat 8160
 tgtgccactg cactccagcc tgggtgacag agatcctatc tcaaaaaaaaa aaaaaattaa 8220
 cccattatgt gatgacaata ttatgaagaa cactattgtt gacaatatta attttaattc 8280
 catgtattaa cagatttaca ttaattcatt atgacgtaac ctaatctaatt cttttaaaaa 8340
 atttttttga aacagggtct cgctctgtgt cccaggctgg agtacagtgg tgcaatcatg 8400
 gctcagtgca gcctcaacct cccaggctca agcgatcctc ccgcctcagc tcccaaagta 8460
 gctgggacta caggcgtgtg ccaccatacc tggctaattt ttgggtgttt tttggtagtg 8520
 atgagctctc actaccaagc tctcactact ctcatgttgc ccaggctgct ctgcaactcc 8580
 agggctcaag cgatctgccc cgctcagcc tcccagagtg ctgggattac aggcattgagc 8640
 caccaggcct ggctgttaac ctaatttttt tataataatg ttactattac tctcttaate 8700
 tgtcagcaat actgtcacta atccattata tgatgcaaat attagtatca acctactata 8760
 ggaacttcat ctttcgacaa tgattttttt ttttcttttg agacggagtc ttgctctgtc 8820
 acccaggctg gaggtcagtg gcgcatctt ggctaactgc agactctgcc tcttgggttc 8880
 aagcgattct cctgcctcag ccttccgagt agctgggact acaggcacgc cactacgccc 8940
 agctaatttt gatgttattg tcattaacct cattatgtgt caaaaatatt agcgtttaacc 9000
 agacaggaag caataatata ttatcacacc tttgctaata ttatttaaat tcaccctatt 9060
 atgtgataaa taggttaaca ttaacccttt gtttgacaat atctcgacta accacatttt 9120
 tgacagcata aacttcaact ccaactagaa ctgagacccc aactataatc cttttcttgt 9180
 cccaaatgga aacttcaact tgccctctc tagcatgaga cctcagaacc ccagggtcca 9240
 gtccctacct cccaggcct atgaagcccc ccaccaacct cccaggcat cttatctttc 9300
 tctttccctc cagacgaagg ggaggaccag gctggcgatg aagatgaaga tgatgaatgg 9360
 gatgactgag tggctgagtt acttgctgcc ctgtgctct ccccgaggga catggctccc 9420
 cctccacctg ctctgtgccc accctccact ctctcttcc aggcccccaa cccccattt 9480
 cttccccacc aaccctcca atgctgttat cctgctgg tcctcacact cacccaacaa 9540
 tcccaaggcc ctttttatac aaaaattctc agttctctc actcaaggat ttttaaagaa 9600
 aaataaaaga attgtctttc tgtctcteta taaa 9634

<210> 5

<211> 7264

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 5

cagctgcgcg ctgctcget cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggagacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cctttagtt aatgattaac ccgcatgct acttatctac gtagccatgc 180

tctagcggcc tccgcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
tgtatgacaa gcagaaagta atttgggagc tgcggggagg caagggttaag ggatggggaa 300
gtggaccaga ggcatatgcg tcattggcag tgtctaagca ctcacgatag gcgtggatca 360
caggggctcg ctctgtaatt aaaagggaaa gggtttttgt tgtgtttgtt ttgtttgctgt 420
ttttgagaca agggctcttg tctgtcatca tccaggctgg agtgcagtgg tgcagtctca 480
gctcaactgca acctccgcct cctgggttca agcgattctc ctgcctcagc ctctgagca 540
gctaggacta cagggtgtgt ccacatgcc tggctaattt ttgtattttt tagtggaaat 600
ggggttttgc catgttgccc aggctcgtct tgaactcctg acctcaagtg atccactcgt 660
ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg tgtgagctat tgtccccagc caaaaggaaa 720
agttttactg tagtaaccct tccggactag ggacctcggg cctcagcctc aggctaccta 780
gggtcttttag aaaggaggcc acccaggccc atgactactc cttgccacag ggagccctgc 840
acacagatgt gctaagetct cgtgccagc cagagggagg agggctctgag ccagtcagaa 900
ggagatgggc cccagagagt aagaaagggg gaggaggacc caagctgatc caaaaggtgg 960
gtctaagcag tcaagtggag gagggttcca atctgatggc ggagggccca agctcagcct 1020
aacgaggagg ccaggccccac caaggggccc ctggaggact tgtttccctt gtcccttgtg 1080
gttttttgca tttcctgttc cettgctgct cattgcggaa gttcctcttc ttaccctgca 1140
cccagagcct cgccagagaa gacaagggca gaaagcacca tgagtggggg cccaatggga 1200
ggaaggcccc ggggcccagg agcacgaaca gagaaacagg agaatatggg ccaaacagga 1260
tatctgtggt aagcagttcc tgccccgct cagggccaag aacagttgga acagcagaat 1320
atgggccaana caggatatct gtggttaagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag 1380
atggtcccca gatgcggtcc cgccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag 1440
gggtccccaa ggacctgaaa tgaccctgtg cttattttga actaaccaat cagtctgctt 1500
ctcgttctg ttcgcgct tctgtcccc gagctctata taagcagagc tcgttttagtg 1560
aaccgtcaga tcgcctggag acgcatcca cgctgttttg acttccatag aaggatctcg 1620
aggccaccat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg 1680
agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gaggcgatg 1740
ccacctacgg caagctgacc ctgaagtca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgcctt 1800
ggcccaccct cgtgaccacc ctgacctag cgtgcagtg cttcagccgc taccgacc 1860
acatgaagca gcacgacttc ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca 1920
ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgccc cgaggtgaag ttcgaggcg 1980
acaccctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc 2040
tggggcacia gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 2100
agaagaacgg catcaaggtg aacttcaaga tccgccaaa catcaggac ggcagcgtgc 2160
agctcggcga ccaactaccg cagaacacc ccatcggcga cggccccgtg ctgctgccc 2220
acaaccacta cctgagcacc cagtccgcc tgagcaaaga cccaacgag aagcgcgatc 2280
acatggtcct gctggagtcc gtgaccgccc ccgggatcac tctcggcatg gacgagctgt 2340
acaagtaaac tagtgtcgac tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg 2400
taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacia ttgcattcat tttatgtttc 2460
aggttcaggg ggagggtgtg gaggtttttt aaacagcgtt tcagcagaac ataccctcca 2520

ccctcctcca ggaccacgag aaccagcgac tctttgagat gcttggacga aaatgcttgg 2580
 tgagctgggg atctctgcc ccgccccgt cccaccggt tcttctctt cctctctcc 2640
 ttctctctct tcccctctc ccgctctcc tttccctctc catcatctcc tctcctagaa 2700
 tttcccgta taatccacc ttcccaggaa gatctcaatg tctacttgcc ttccctctgg 2760
 ctgcagctct tcctttgggc ccatgactgt catgaggcag gaaggaccag gtctggctcc 2820
 aagaccttgt ggctaccct gaccagactc cactgacccc tgctttctc tcccagacgc 2880
 tggccactgc agttgttcag ctgtacctgg cgctgcccc tggagctgag cactggacca 2940
 aggagcattg tggggctgtg tgcttcgtga aggataacc ccagaagtcc tacttcatcc 3000
 gcctttacgg ccttcaggtg accccccac ccccgactgg acttgcaagc cagttctcaa 3060
 cccgcaaacc cagatctgtg tccatatgtg tccatagctt caagacctca gacctgatca 3120
 gtgaatccct gagccccaga accaaagact catccagatg gcaaactctg acttgctttt 3180
 ctaagtctgc aatgactggc ccagctctc gtatcaagat ctctaaagcc cccagtatta 3240
 gtctgtctgc taagcctaat cttttccaca aattccaata aatgagcact gtatttgtac 3300
 ctgaacctca aatctattct aaactcaaca ttttgcctcc caggaatctc tcatcaaac 3360
 tctgaacc cagatgtttg ccaagctctc aagtcataaa tctgttcaac aaaccccaa 3420
 gttgaatatt ccattgatcc ttgaactcca aatctgtctc tctaaatcca cagcacagac 3480
 cccagagttc ccatctagag catggctacg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta 3540
 actacaagga acccctagtg atggagttgg ccactcctc tctgcgcgct cgctcgtca 3600
 ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccagc gcccggtt tgcccggcg gcctcagtga 3660
 gcgagcgagc gcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc gcaccgatcg cccttccaa 3720
 cagttgcgca gcctgaatgg cgaatggcga ttccgttgea atggctggcg gtaatattgt 3780
 tctggatatt accagcaagg ccgatagttt gagttctct actcaggcaa gtgatgttat 3840
 tactaatcaa agaagtattg cgacaacggt taatttgcgt gatggacaga ctcttttact 3900
 cggtagcctc actgattata aaaacacttc tcaggattct ggcgtaccgt tctgtctaa 3960
 aatcccttta atcgccctcc tgtttagctc ccgctctgat tctaacgagg aaagcacgtt 4020
 atactgtctc gtcaaagcaa ccatagtacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg 4080
 gtgtgggtgt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt 4140
 tcgctttctt cccttcttt ctcgccagct tcgcccgtt tcccgtcaa gctctaaatc 4200
 gggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg 4260
 attaggtgta tggttcacgt agtgggcat cgccctgata gacggttttt cgccctttga 4320
 cgttggagtc cacgttcttt aatagtgga ccttgttcca aactggaaca aactcaacc 4380
 ctatctcggc ctattctttt gatttataag ggattttgce gatttcggcc tattggttaa 4440
 aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaatttta caaatatta acgtttaca 4500
 tttaaatatt tgcttataca atcttctgt tttggggct tttctgatta tcaaccgggg 4560
 tacatatgat tgacatgcta gttttacgat taccgttcat cgattctctt gtttgcctca 4620
 gactctcagg caatgacctg atagcctttg tagagacctc tcaaaaatag ctaccctctc 4680
 cggcatgaat ttatcagcta gaacggttga atatcatatt gatggtgatt tgactgtctc 4740
 cggcctttct caccggttg aatctttacc tacacattac tcaggcattg catttaaaat 4800
 atatgagggt tctaaaaatt tttatccttg cgttgaata aaggcttctc ccgcaaaagt 4860

attacagggg cataatgttt ttggtacaac cgatttagct ttatgctctg aggctttatt 4920
gcttaatttt gctaattcct tgccttgcct gtatgattta ttggatgttg gaatcgcctg 4980
atgcgggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcaactctc 5040
agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc aacacccgct 5100
gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgctc 5160
tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag 5220
ggcctcgtga tacgcctatt tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg 5280
tcagggtggca cttttcgggg aatgtgctgc ggaaccctta tttgtttatt tttctaaata 5340
cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taacctgat aatgcttca ataatttga 5400
aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca 5460
ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggtga aagtaaaga tgctgaagat 5520
cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 5580
agttttcgcc ccgaagaac ttttccaatg atgagcaact ttaaagttct gctatgtggc 5640
gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat aactattct 5700
cagaatgact tggttgagta ctaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 5760
gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata aactgcggc caacttactt 5820
ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat 5880
gtaactcgc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccatacaaa cgacgagcgt 5940
gacaccacga tgctgtagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta 6000
cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 6060
ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 6120
gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc 6180
gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgtc 6240
gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagtta ctcatatata 6300
ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 6360
gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc 6420
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 6480
caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggt gttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 6540
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgagatac caaatactgt ctttctagt 6600
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac gcctacata cctcgctctg 6660
ctaactcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 6720
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 6780
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 6840
gaaagccca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 6900
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtct 6960
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggcgcg 7020
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tctggcctt ttgctggcct 7080
tttgetcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 7140
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 7200

gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg ccgattcatt 7260
aatg 7264
<210> 6
<211> 7265
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 全化学修饰的向导#1的序列
<400> 6
cagctgcgcg ctgctcgct cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
actaggggtt ccttgtagtt aatgattaac ccgcatgct acttatctac gtagccatgc 180
tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
tgtatgacaa gcagaaagta atttgggagc tgcggggagg caagggtaag ggatggggaa 300
gtggaccaga ggcatatgcg tcattggcag tgtctaagca ctcacgatag gcgtggatca 360
caggggctcg ctctgtaatt aaaaggaaaa gggtttttgt tgtgtttgtt ttgttctgt 420
ttttgagaca agggctctgc tctgtcatca tccaggctgg agtgcagtgg tgcagtctca 480
gctcactgca acctccgctt cctgggttca agcgattctc ctgcctcagc ctctgagca 540
gctaggacta cagggtgtg ccaccatgcc tggctaattt ttgtattttt tagtggaaat 600
ggggttttgc catgttgccc aggctcgtct tgaactcctg acctcaagt atccactcgt 660
ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg tgtgagctat tgtccccagc caaaaggaaa 720
agttttactg tagtaaccct tccggactag ggacctcggg cctcagcctc aggctaccta 780
ggtgctttag aaaggaggcc acccaggccc atgactactc cttgccacag ggagccctgc 840
acacagatgt gctaagctct cgctgccagc cagagggagg agggctctgag ccagtcagaa 900
ggagatgggc cccagagagt aagaaagggg gaggaggacc caagctgatc caaaaggtgg 960
gtctaagcag tcaagtggag gagggttcca atctgatggc ggagggccca agctcagcct 1020
aacgaggagg ccaggcccac caaggggccc ctggaggact tgtttccctt gtcccttgtg 1080
gttttttgca tttcctgttc cttgctgct cattgcggaa gttcctcttc ttaccctgca 1140
cccagagcct cgccagagaa gacaagggca gaaagacca tgagtggggg cccaatggga 1200
ggaaggcccc ggggccgagg agcacgaaca gagaaacagg agaatatggg ccaaacagga 1260
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagttgga acagcagaat 1320
atgggcaaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag 1380
atggtcccca gatgcggtcc cgccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag 1440
ggtgcccaaa ggacctgaaa tgacctgtg cttatttga actaaccaat cagtctgctt 1500
ctcgtttctg ttgcgcgct tctgtctccc gagctctata taagcagagc tcgttttagtg 1560
aaccgtcaga tcgcctggag acgcatcca cgctgttttg acttccatag aaggatctcg 1620
aggccaccat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg 1680
agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg 1740
ccacctacgg caagctgacc ctgaagtcca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgcctt 1800

ggcccacct cgtgaccacc ctgacctacg gcgtgcagtg cttcagccgc taccgacc 1860
acatgaagca gcacgacttc ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca 1920
ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgcgcg cgaggtgaag ttcgagggcg 1980
acaccctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc 2040
tggggcacia gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 2100
agaagaacgg catcaaggtg aacttcaaga tccgccacia catcgaggac ggcagcgtgc 2160
agctcgccga cactaccag cagaacacc ccatggcgga cggccccgtg ctgctgcccg 2220
acaaccacta cctgagcacc cagtccgcc tgagcaaaga cccaacgag aagcgcgatc 2280
acatggtcct gctggagttc gtgaccgccc ccgggatcac tctcgcatg gacgagctgt 2340
acaagtaaac tagtgtcgac tgctttattt gtgaaattg tgatgctatt gctttatttg 2400
taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaaca ttgcattcat tttatgtttc 2460
aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaacagcggg tcagcagaac ataccctcca 2520
ccctcctcca ggaccacgag aaccagcgac tctttgagat gcttgacga aatgcttg 2580
tgagctgggg atctctgcc ccgccccgt ccccaccgtt tcttctctt cctctctcc 2640
ttctctctct tcccctctc ccgctctcc ttctctctc catcatctc actctagaa 2700
tttccgctca taatccacc ttcccaggaa gatctcaatg tcttcttgc ttccctctgg 2760
ctgcagctct tctttgggc ccatgactgt catgaggcag gaaggaccag gtctggctcc 2820
aagacctgt ggctaccct gaccagactc cactgacccc tgctttctc tcccagacgc 2880
tggccactgc agttgttcag ctgtacctg cgctgcccc tggagctgag cactggacca 2940
aggagcattg tggggctgtg tgcttcgtga aggataacc ccagaagtcc tacttcatcc 3000
gcctttacgg ccttcagtg accccccac cccgactgg acttgcaagc cagttctcaa 3060
cccgcaaacc cagatctgt tccatatgtg tccatagctt caagacctca gacctgatca 3120
gtgaatccct gagccccaga accaaagact catccagatg gcaaactctg acttgcttt 3180
ctaagtctgc aatgactggc ccagctctc gtatcaagat ctctaaagcc ccagtatta 3240
gtctgctgcc taagcctaat cttttccaca aattccaata aatgagcact gtatttgtac 3300
ctgaacctca aatctattct aaactcaaca ttttgcattc caggaatctc tcatcaaaa 3360
tctgaaccc cagatgtttg ccaagctctt aagtcataaa tctgttcaac aaacccaaa 3420
gttgaatatt ccattgatcc ttgaactcca aatctgtct tctaaatcca cagcacagac 3480
cccagagttc ccatctagag catggctacg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta 3540
actacaagga acccctagt atggagttgg ccaactcctc tctgcgcgct cgctcgctca 3600
ctgaggccgg gcgacaaaag gtcgcccgc gcccggtt tgcccggcg gcctcagtga 3660
gcgagcgagc gcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc gcaccgatc cccttccca 3720
cagttgcgca gcctgaatgg cgaatggcga ttccgttgc atggctggcg gtaatattgt 3780
tctggatatt accagcaagg ccgatagttt gagttctct actcaggcaa gtgatgttat 3840
tactaatcaa agaagtattg cgacaacggt taatttgcgt gatggacaga ctcttttact 3900
cggtggcctc actgattata aaaacacttc tcaggattct ggcgtaccgt tctgtctaa 3960
aatcccttta atcgccctcc tgtttagctc ccgctctgat tctaacgagg aaagcacgtt 4020
atactgctc gtcaaagcaa ccatagtagc cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcg 4080
gtgtggtggt tacgcgagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagc cccgctcctt 4140

tcgctttcctt cccttccttt ctgcccacgt tcgcccggctt tccccgtcaa gctctaaatc 4200
 gggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg 4260
 attaggggtga tggttcacgt agtgggcat cgccctgata gacggttttt cgccctttga 4320
 cgttggagtc cacgttcttt aatagtgac tcttgttcca aactggaaca aactcaacc 4380
 ctatctcggg ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa 4440
 aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttaa caaaatatta acgtttacaa 4500
 tttaaatatt tgcttataca atcttctgt tttggggct tttctgatta tcaaccgggg 4560
 tacatatgat tgacatgcta gttttacgat taccgttcat cgattctctt gtttgctcca 4620
 gactctcagg caatgacctg atagccttg tagagacctc tcaaaaatag ctaccctctc 4680
 cggcatgaat ttatcagcta gaacggttga atatcatatt gatggtgatt tgactgtctc 4740
 cggcctttct caccggttg aatctttacc tacacattac tcaggcattg catttaaaat 4800
 atatgagggt tctaaaaatt tttatccttg cgttgaaata aaggcttctc ccgcaaaagt 4860
 attacagggt cataatgttt ttggtacaac cgatttagct ttatgctctg aggctttatt 4920
 gcttaatttt gctaattctt tgccttgect gtatgattta ttggatgttg gaatcgectg 4980
 atgcggtatt ttctccttac gcactctgtc ggtatttccac accgcatatg gtgcactctc 5040
 agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacaccgcc aacaccgct 5100
 gacgcgccct gacgggcttg tctgtccccg gcactccgctt acagacaagc tgtgaccgctc 5160
 tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag 5220
 ggccctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg 5280
 tcagggtgca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta tttgtttatt tttctaaata 5340
 cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aatgcttca ataatttga 5400
 aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca 5460
 ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggtga aagtaaaaga tgctgaagat 5520
 cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 5580
 agttttcgcc ccgaagaacg tttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc 5640
 gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat acactattct 5700
 cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 5760
 gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata aactgcggc caacttactt 5820
 ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat ggggatcat 5880
 gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt 5940
 gacaccacga tgcctgtagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta 6000
 ctactctag ctccccgca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 6060
 ccacttctgc gctcggccct tccggtggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 6120
 gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggttaagc ctcccgtatc 6180
 gtagttatct acacgacggg gactcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgtc 6240
 gagatagtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagtta ctatatata 6300
 cttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctagtgaa gatccttttt 6360
 gataatctca tgacaaaaat cccttaacgt gagtttctgt tccactgagc gtcagacccc 6420
 gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 6480

caaacaaaa aaccaccgct accagcgggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 6540
 ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ctttctagt 6600
 tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 6660
 ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac 6720
 tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 6780
 cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 6840
 gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 6900
 ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 6960
 gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatTTTTgt gatgctcgtc agggggcg 7020
 agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tctggcctt ttgctggcct 7080
 tttgctcaca tgttcttcc tgcgttatec cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 7140
 tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 7200
 gaggaagcgg aagagcggcc aatacgcaaa ccgctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 7260
 taatg 7265
 <210> 7
 <211> 7047
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 全化学修饰的向导#1的序列
 <400> 7
 cagctgcgcg ctcgctcgt cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cttgtagtt aatgattaac ccgccatgct acttatctac gtagccatgc 180
 tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
 tgtatgacaa gcagaaagta atttgggagc tgcggggagg caagggtaag ggatggggaa 300
 gtggaccaga ggcatatgcg tcattggcag tgtctaagca ctcacgatag gcgtggatca 360
 caggggctcg ctctgtaatt aaaaggaaaa gggTTTTgt tgtgtttgtt ttgttctgt 420
 ttttgagaca aggtcttgc tctgtcatca tccaggctgg agtgcagtgg tgcagtctca 480
 gctcactgca acctccgct cctgggttca agcattctc ctgcctcagc ctctgagca 540
 gctaggacta caggtgtgtg ccacatgcc tggctaattt ttgtattttt tagtggaaat 600
 ggggttttgc catgttgcgc agctcgtct tgaactctg acctcaagtg atccactcgt 660
 ctcggcctcc caaagtgtg ggattacagg tgtgagctat tgtccccagc caaaaggaaa 720
 agttttactg tagtaaccct tccggaactag ggacctcggg cctcagctc aggtaccta 780
 ggtgctttag aaaggaggcc acccaggccc atgactactc cttgccacag ggagccctgc 840
 acacagatgt gctaagctct cgtgccagc cagagggagg aggtctgag ccagtcagaa 900
 ggagatgggc cccagagagt aagaaagggg gaggaggacc caagctgatc caaaaggtgg 960
 gtctaagcag tcaagtggag gaggttcca atctgatggc ggagggccca agctcagcct 1020
 aacgaggagg ccaggccac caaggggcc ctggaggact tgtttccctt gtccttgtg 1080

gttttttgca tttcctgttc ccttgctgct cattgcggaa gttcctcttc ttaccctgca 1140
cccagagcct cgccagagaa gacaaggga gaaagcacca tgagtggggg cccaatggga 1200
ggaaggcccc ggggccgagg agcacgaaca gagaaacagg agaatatggg ccaaacagga 1260
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagttgga acagcagaat 1320
atgggcaaaa caggatatct gtgtaagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag 1380
atgggtcccca gatgcggtcc cgccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag 1440
ggtgccccaa ggacctgaaa tgacctgtg cttatttga actaaccaat cagttcgctt 1500
ctcgcttctg ttcgctgct tctgctccc gagctctata taagcagagc tcgtttagt 1560
aacgctcaga tcgcttgag acgcatcca cgtgttttg acttccatag aaggatctcg 1620
aggccacat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttaccgg ggtggtgcc atcctggtcg 1680
agctggacgg cgactgaaac ggccacaagt tcagcgtgc cggcgagggc gagggcgatg 1740
ccacctacgg caagctgacc ctgaagtcca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgcctt 1800
ggccccacct cgtgaccacc ctgacctag gcgtgcagt cttcagccgc taccgacc 1860
acatgaagca gcacgactt ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca 1920
ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgccc cgaggtgaag ttcgaggcg 1980
acaccctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc 2040
tggggcacaa gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 2100
agaagaacgg catcaagggt aactcaaga tccgccaaa catcgaggac ggcagcgtgc 2160
agctcgccga cactaccag cagaacacc ccatcgccga cggccccgtg ctgctgccc 2220
acaaccacta cctgagcacc cagtccgcc tgagcaaaga cccaacgag aagcgcgatc 2280
acatggtcct gctggagttc gtgaccgcc cgggateac tctcgcatg gacgagctgt 2340
acaagtaaac tagtgtcagc tgctttatt gtgaaattg tgatgctatt gctttattg 2400
taaccattat aagctgcaat aaacaagta acaacaaca ttgcattcat tttatgttc 2460
aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaaatccac cttcccagg aagatctcaa 2520
tgtctacttg cttccctct ggctgcagct cttcctttgg gccatgact gtcagaggc 2580
aggaaggacc aggtctggct ccaagacct gtggtacc ctgaccagac tccactgacc 2640
cctgctttcc tctcccagac gctggccact gcagttgtc agctgtacct ggcgctgcc 2700
cctggagctg agcactggac caaggagcat tgtgggctg tgtgcttcgt gaaggataac 2760
ccccagaagt cctacttcat ccgctttac ggccttcagg tgaccccc accccgact 2820
ggacttgcaa gccagttctc aaccgcaaa cccagatctg tgtccatagc 2880
ttcaagacct cagacctgat cagtgaatc ctgagccca gaacaaaga ctcatccaga 2940
tgcaaaactc tgacttgct ttctaagtct gcaatgact gccccagtct ccgtatcaag 3000
atctctaaaag cccccagtat tagtctgct ctaagccta atctttcca caaattcca 3060
taaagagca ctgtattgt acctgaacct caaatctatt ctaaactcaa cattttgcat 3120
cccaggaatc tctcatcaaa actcctgaac cccagatgtt tgccaagctc ctaagtcata 3180
aatctgttca acaaacccca aagttgaata ttccattgat cttgaactc caaatctgtc 3240
cttctaaatc cacagcacag accccagagt tccatctag agcatggcta ctagataag 3300
tagcatggcg ggttaatcat taactacaag gaaccctag tgatggagt ggccactccc 3360
tctctgcgct ctcgctgct cactgaggcc gggcgacaa aggtcgccc acgccccggc 3420

tttccccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgccagc tggcgtaata gcgaagaggc 3480
ccgcaccgat cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat ggcgaaatggc gattccgttg 3540
caatggctgg cggtaatat gttctggata ttaccagcaa ggccgatagt ttgagttctt 3600
ctactcaggc aagtgatggt attactaatc aaagaagtat tgcgacaacg gttaatattgc 3660
gtgatggaca gactctttta ctcggtggcc tcaactgatta taaaaaact tctcaggatt 3720
ctggcgtacc gttcctgtct aaaatccctt taatcggcct cctgttttagc tcccgtctg 3780
attctaacga ggaaagcacg ttatacgtgc tcgtcaaagc aaccatagta cgcgccctgt 3840
agcggcgcat taagcgcggc ggggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc 3900
agcgccttag cgcccgtcc tttcgtttc ttcccttctt ttctcgccac gttcgcggc 3960
tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc ctttagggt tccgatttag tgctttacgg 4020
cacctcgacc ccaaaaaaact tgattagggt gatggttcaac gtagtgggccc atcgccctga 4080
tagacggttt ttcgcccttt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc 4140
caaaactggaa caaacactcaa cctatctcgt gtctattctt ttgatttata agggattttg 4200
ccgatttcgg cctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt 4260
aacaaaatat taacgtttac aatttaaata tttgcttata caatcttctt gtttttgggg 4320
cttttctgat tatcaaccgg ggtacatatg attgacatgc tagttttacg attaccgttc 4380
atcgattctc ttgtttgctc cagactctca ggcaatgacc tgatagcctt ttagtagacc 4440
tctcaaaaat agctaccctc tccggcatga atttatcagc tagaacggtt gaatatcata 4500
ttgatggtga tttgactgct tccggccttt ctaccctgt tgaatcttta cctacacatt 4560
actcaggcat tgcatttaaa atatatgagg gttctaaaaa tttttatcct tgcgttgaaa 4620
taaaggcttc tcccgaaaa gtattacagg gtcataatgt ttttggtaca accgatttag 4680
ctttatgctc tgaggcttta ttgcttaatt ttgctaattc tttgccttgc ctgtatgatt 4740
tattggatgt tggaaatgcc tgatgcggtg tttctcctt acgcatctgt gcggtatttc 4800
acaccgcata tgggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgatagt taagccagcc 4860
ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggt tgtctgctcc cggcatccgc 4920
ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc 4980
accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg ttaatgtcat 5040
gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 5100
tatttgttta tttttctaaa tacattcaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 5160
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 5220
ccttattccc ttttttgcgg cattttgctt tctgttttt gctcaccag aaacgctggt 5280
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagt ggttacatcg aactggatct 5340
caacacgggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttcca tgatgagcac 5400
ttttaaagt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccggc aagagcaact 5460
cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 5520
gcactttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 5580
taaacctgcg gccaaactac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 5640
tttgacaaac atgggggatc atgtaactcg cttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 5700
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg 5760

caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 5820
 ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 5880
 tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 5940
 agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 6000
 tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 6060
 agaccaagtt tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcattttt aattttaaag 6120
 gatctagggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaa atcccttaac gtgagttttc 6180
 gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt 6240
 tctgcgcgta atctgctgct tgcaaaaaaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 6300
 gccgatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 6360
 accaaatact gtcttcttag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 6420
 accgcctaca tacctcgtc tgetaatcct gttaccagt gctgctgcca gtggcgataa 6480
 gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 6540
 ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 6600
 atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa aggcggacag 6660
 gtatccggtg agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagctt cagggggaaa 6720
 cgcttggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 6780
 gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cttttttacg 6840
 gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgtttttt cctgcgttat cccctgattc 6900
 tgtggataac cgtattaccg cttttgagt agctgatacc gctcgcgca gccgaacgac 6960
 cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 7020
 ccccgcgctg tggccgattc attaatg 7047

<210> 8

<211> 3451

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 8

aagcttcccg ggggatctg ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc 60
 gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 gcgcgagag agggagtggc caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtctgt 180
 acctaggcga tttaaattca tgtacaaaaa agcaggcttt aaaggaacca attcagtcga 240
 ctggatccgg taccaaggtc gggcaggaag agggcctatt tccatgatt cttcatatt 300
 tgcatatacg atacaaggct gttagagaga taattagaat taatttgact gtaaacacaa 360
 agatattagt acaaaaatag tgacgtagaa agtaataatt tcttggttag tttgcagttt 420
 taaaattatg ttttaaaatg gactatcata tgcttaccgt aacttgaaag tatttcgatt 480
 tcttggttt atatatcttg tggaaaggac gaaacaccgg tatgttctgc tgaaccgct 540
 tttagagcta gaaatagcaa gttaaaataa ggctagtccg ttatcaactt gaaaaagtgg 600

caccgagtcg gtgctttttt tctagacca gctttcttgt acaaagttgg cattaactag 660
tccactccct ctctgcgcgc tcgctcgtc actgaggccg ggcgaccaa ggtcgcccga 720
cgccccggct ttgccccggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggacagatc 780
cgggccccga tgcgtcgaca attcactggc cgtcgtttta caacgtcgtg actgggaaaa 840
ccctggcggt acccaactta atcgccttgc agcacatccc cttttcgcca gctggcgtaa 900
tagcgaagag gcccgcaccg atcgccctt ccaacagttg cgcagcctga atggcgaatg 960
gcgctgatg cggtattttc tccttacgca tctgtcgggt atttcacacc gcatatgggtg 1020
cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac 1080
accgctgac gcgcccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt 1140
gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag gttttaccg tcataccga aacgcgcgag 1200
acgaaagggc ctctgtatac gcctattttt ataggttaat gtcatgataa taatggtttc 1260
ttagacgtca ggtggcaett ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gttttatttt 1320
ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa cctgataaa tgcttcaata 1380
atattgaaaa aggaagagta tgagtattca acatttccgt gtcgccctta ttcccttttt 1440
tgcggcattt tgcttctctg tttttgctca cccagaaacg ctggtgaaag taaaagatgc 1500
tgaagatcag ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg gatctcaaca gcggtaaatg 1560
ccttgagagt tttcgccccg aagaacgttt tccaatgatg agcactttta aagttctgct 1620
atgtggcgcg gtattatccc gtattgacgc cgggcaagag caactcggtc gccgcataca 1680
ctattctcag aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca gaaaagcatc ttacggatgg 1740
catgacagta agagaattat gcagtgtctc cataacctg agtgataaca ctgcggccaa 1800
cttacttctg acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg 1860
ggatcatgta actcgccttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga 1920
cgagcgtgac accacgatgc ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg 1980
cgaactactt actctagctt cccggcaaca attaatagac tggatggagg cggataaagt 2040
tgcaggacca ctctcgcgtc cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg ataaatctgg 2100
agccgggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc 2160
ccgtatcgta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca 2220
gatcgtgag ataggctcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc 2280
atatatactt tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat 2340
cctttttgat aatctcatga ccaaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc 2400
agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg 2460
ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct 2520
accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct 2580
tctagttag ccgtagttag gccaccaett caagaactct gtagcaccgc ctacatacct 2640
cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg 2700
gttggaactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cggggggttc 2760
gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga 2820
gctatgagaa agcgcacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaaagcg 2880
cagggctcga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta 2940

tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg 3000
 ggggcgggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg 3060
 ctggcctttt gctcacatgt tctttcctgc gttatcccct gattctgtgg ataaccgtat 3120
 taccgccttt gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcgagtc 3180
 agtgagcgag gaagcgggaag agcgcccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc 3240
 gattcattaa tgcagctggc acgacagggt tcccactgg aaagcgggca gtgagcgcaa 3300
 cgcaattaat gtgagttagc tcaactcatta ggcacccag gctttactact ttatgcttcc 3360
 ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga 3420
 ccatgattac gccaaagctct cgagatctag a 3451

<210> 9

<211> 7691

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 9

cagctgcgcg ctcgctcget cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cctttagtatt aatgattaac ccgccatgct acttatctac gtagccatgc 180
 tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
 ttgtacaaaa aagcaggcctt taaaggaacc aattcagtcg actggatccg gtaccaaggt 300
 cgggcaggaa gagggcctat ttcccatgat tccttcatat ttgcatatac gatacaaggc 360
 tgtagtagag ataattagaa ttaatttgac tgtaaacaca aagatattag taaaaatac 420
 gtgacgtaga aagtaataat ttcttgggta gtttgagtt ttaaaattat gttttaaaat 480
 ggactatcat atgcttaccg taacttgaaa gtatttcgat ttcttggcctt tatatatctt 540
 gtggaaagga cgaaacaccg gtatgttctg ctgaaccgcg ttttagagct agaaatagca 600
 agttaaataa aggctagtcc gttatcaact tgaaaaagt gcaccgagtc ggtgcttttt 660
 tacgcgtgta tgacaagcag aaagtaattt gggagctgcg gggaggcaag ggtaagggat 720
 ggggaagtgg accagaggca tatgcgtcat tggcagtgtc taagcactca cgataggcgt 780
 ggatcacagg ggctcgtctt gtaattaaaa ggaaaagggt ttttgttgtg ttgttgtgtg 840
 tgctgttttt gagacaaggg tcttgctctg tcatcatcca ggctggagtg cagtgggtgca 900
 gtctcagctc actgcaacct ccgctcctg ggttcaagcg attctctgc ctcagcctcc 960
 tgagcagcta ggactacagg tgtgtgccac catgcctggc taatttttgt attttttagt 1020
 ggaaatgggg ttttgccatg ttgccaggc tcgtcttgaa ctctgacct caagtgatcc 1080
 actcgtctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggtgtg agctattgtc cccagccaaa 1140
 aggaaaagt ttactgtagt aacccttccg gactaggac ctcgggctc agcctcaggc 1200
 tacctaggtg ctttagaaaag gaggccacc aggccatga ctactcctg ccacaggag 1260
 ccctgcacac agatgtgcta agctctcgt gccagccaga gggaggagg tctgagccag 1320
 tcagaaggag atgggcccc gagagtaaga aagggggagg aggaccaag ctgatccaaa 1380

aggtgggtct aagcagtcaa gtggaggagg gttccaatct gatggcggag ggcccaagct 1440
 cagcctaacg aggaggccag gccaccaag gggcccctgg aggacttggt tcccttgacc 1500
 cttgtggttt tttgcatttc ctgttccctt gctgctcatt gcggaagttc ctcttcttac 1560
 cctgcaccca gagcctcgcc agagaagaca agggcagaaa gcacatgag tgggggcccc 1620
 atgggaggaa ggcccggggg ccgaggagca cgaacagaga aacaggagaa tatgggcccc 1680
 acaggatatac tgtggttaagc agttcctgcc ccggtcagg gccagaaca gttggaacag 1740
 cagaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgcccggc tcagggcccc 1800
 gaacagatgg tccccagatg cgtccccgcc ctacagcagtt tctagagaac catcagatgt 1860
 ttccagggtg ccccaaggac ctgaaatgac cctgtgcctt atttgaacta accaatcagt 1920
 tcgcttctcg cttctgttcg cgcgcttctg ctccccgagc tctatataag cagagctcgt 1980
 ttagtgaacc gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgactt ccatagaagg 2040
 atctcgaggc caccatggtg agcaagggcg aggagctggt caccggggtg gtgccccatc 2100
 tggtcgagct ggacggcgac gtaaaccggc acaagttcag cgtgtccggc gaggcgagg 2160
 gcgatgccac ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg caccaccggc aagctgcccc 2220
 tgcccctggc caccctcgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgttc agccgctacc 2280
 ccgaccacat gaagcagcac gacttcttca agtccgcat gccgaaggc tacgtccagg 2340
 agcgcacat cttcttcaag gacgacggca actacaagac ccgcgccgag gtgaagttcg 2400
 agggcgacac cctggtgaac cgcacgagc tgaaggcat cgacttcaag gaggacggca 2460
 acatcctggg gcacaagctg gactacaact acaacagcca caacgtctat atcatggccg 2520
 acaagcagaa gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg ccacaacatc gaggacggca 2580
 gcgtgcagct cgccgaccac taccagcaga acacccccat cggcgacggc cccgtgtgc 2640
 tgcccgacaa ccactacctg agcaccagc ccgccctgag caaagacccc aacgagaagc 2700
 gcgatcacat ggtcctgtg gagttcgtga ccgccgccgg gatcactctc ggcattggac 2760
 agctgtacaa gtaaactagt gtcgactgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt 2820
 tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta 2880
 tgtttcaggt tcagggggag gtgtgggagg ttttttaaac agcggttcag cagaacatac 2940
 cctccaccct cctccaggac cacgagaacc agcactctt tgagatgctt ggacgaaaat 3000
 gcttggtgag ctggggatct cctgccccg ccccgctccc accgtttctt cctcttctc 3060
 tcctccttct ctctcttccc ctctctccgc tctctcttc cctctccatc atctctctc 3120
 ctagaatttc ccgtcataat ccacccttc caggaagatc tcaatgtcta cttgccttc 3180
 ctctggctgc agctcttct ttgggcccc gactgtcatg aggcaggaag gaccaggtct 3240
 ggctccaaga cctgttggt acccctgacc agactccact gaccctgct tctctctccc 3300
 agacgctggc cactgcagtt gttcagctgt acctggcgt gccccctgga gctgagcact 3360
 ggaccaagga gcattgtggg gctgtgtgct tcgtgaagga taacccccag aagtctact 3420
 tcatccgct ttacggcctt caggtgacc cccaccccc gactggactt gcaagccagt 3480
 tctcaaccg caaacccaga tetgtgtcca tatgtgtcca tagcttcaag acctagacc 3540
 tgatcagtga atccctgagc ccagaaacca aagactcatc cagatggcaa actctgactt 3600
 gcctttctaa gtctgcaatg actggcccc gtctccgtat caagatctct aaagccccc 3660
 gtattagtct gctgcctaag cctaatttt tccacaaatt ccaataaatg agcactgtat 3720

ttgtacctga acctcaaadc tattctaaac tcaacatttt gcatcccagg aatctctcat 3780
caaaactcct gaaccccaga tgtttgccaa gctcctaagt cataaatctg ttcaacaaac 3840
cccaaagttg aatattccat tgatccttga actccaaadc tgtccttcta aatccacagc 3900
acagacccca gagttcccat cttagagcatg gctacgtaga taagtagcat ggcgggtaa 3960
tcattaacta caaggaaccc cttagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgt 4020
cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cggcggcct 4080
cagtgagcga gcgagcgcg cagctggcgt aatagcgaag aggcccgcac cgatcgcct 4140
tccaacagc tgcgcagcct gaatggcgaa tggcgattcc gttgcaatgg ctggcggtaa 4200
tattgttctg gatattacca gcaaggccga tagtttgagt tcttctactc aggcaagtga 4260
tgttattact aatcaaagaa gtattgcgac aacggttaat ttgcgtgatg gacagactct 4320
tttactcggg ggctcactg attataaaaa cacttctcag gattctggcg taccgttct 4380
gtctaaaadc cctttaatcg gctcctggt tagctcccgc tctgattcta acgaggaaag 4440
cacgttatac gtgctcgta aagcaacat agtacgcgc ctgtagcggc gcattaagcg 4500
cggcggtgt ggtggttac cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgc ctagcgcgcg 4560
ctcctttcgc tttcttccct tctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc 4620
taaactgggg gctccctta ggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gacccaaaa 4680
aacttgatta ggtgatggt tcacgtatg ggccatcgc ctgatagacg gtttttcgcc 4740
ctttgacgtt ggagtccacg tcttttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac 4800
tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt tataaggat tttgccgatt tcggcctatt 4860
ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt 4920
ttacaattta aatatttgc tatacaatct tctgttttt ggggcttttc tgattatcaa 4980
ccgggttaca tatgattgac atgctagttt tacgattacc gttcatcgat tctcttgttt 5040
gctccagact cttaggcaat gacctgatg cttttgtaga gacctctcaa aatagctac 5100
cctctccggc atgaatttat cagctagaac gtttgaatat catattgatg gtgatttgac 5160
tgtctccggc ctttctcacc cgtttgaatc tttacctaca cttactcag gcattgcatt 5220
taaaatata gagggttcta aaaattttta tcttgctgtt gaaataaagg cttctcccgc 5280
aaaagtatta cagggtcata atgttttgg tacaaccgat ttagctttat gctctgaggc 5340
tttattgctt aattttgcta attctttgcc ttgctgtat gatttattgg atgttggat 5400
cgctgatgc ggtattttct cttacgcac ctgtgcggtt tttcacaccg catatggtgc 5460
actctcagta caatctgctc tgatccgca tagttaagcc agccccgaca cccccaaca 5520
cccgtgacg cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg 5580
accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg tttaccctc catcaccgaa acgcgcgaga 5640
cgaaagggcc tcgtgatac cctattttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct 5700
tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcgga cccctatttg tttatttttc 5760
taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaatac cctgataaat gcttcaataa 5820
tattgaaaaa ggaagagtat gattattcaa catttccgtg tcgcccctat tccctttttt 5880
gcggcatttt gccttctgt ttttctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct 5940
gaagatcagt tgggtgcac agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggttaagatc 6000
cttgagagtt ttcgccccga agaactttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta 6060

tgtggcgcgg tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac 6120
 tattctcaga atgacttggg tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc 6180
 atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac 6240
 ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg 6300
 gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac 6360
 gagcgtgaca ccacgatgcc tntagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc 6420
 gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt 6480
 gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga 6540
 gccggtgagc gtgggtctcg cggatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc 6600
 cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag 6660
 atcgtgaga taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca 6720
 tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc 6780
 ctttttgata atctcatgac caaaatcct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca 6840
 gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt ttttctgcg cgtaatctgc 6900
 tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta 6960
 ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt 7020
 ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatactc 7080
 gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg 7140
 ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg 7200
 tgcacacagc ccagcttga gccaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag 7260
 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc 7320
 agggctcgaa caggagagcg cacgaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat 7380
 agtctgtcgc ggtttcgcca cctctgactt gacgctgat ttttgtgatg ctcgtcaggg 7440
 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttctt ggccttttgc 7500
 tggccttttg ctcatatggt ctttctgctg ttatccctg attctgtgga taaccgtatt 7560
 accgcctttg agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca 7620
 gtgagcaggg aagcgggaaga gcgccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccc 7680
 attcattaat g 7691

<210> 10

<211> 100

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 全化学修饰的向导#1的序列

<400> 10

gguauguucu gcugaaccgc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60
 cguaaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 11

<211> 984

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 上游同源臂 (通常在 #1201、#1262和#1244中)

<400> 11

```

gtatgacaag cagaaagtaa tttgggagct gcggggaggc aagggttaagg gatggggaag 60
tggaccagag gcatatgcgt cattggcagt gtctaagcac tcacgatagg cgtggatcac 120
aggggctcgc tctgtaatta aaaggaaaag ggtttttggt gtgttgttgt tgttgctggt 180
tttgagacaa gggctcttgc ctgtcatcat ccaggctgga gtgcagtggg gcagtctcag 240
ctcactgcaa cctccgctc ctgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagcag 300
ctaggactac aggtgtgtgc caccatgcct ggctaatttt tgtatttttt agtggaaatg 360
gggttttgcc atgttgccca ggetcgtctt gaactcctga cctcaagtga tccactcgtc 420
tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggt gtgagctatt gtccccagcc aaaaggaaaa 480
gttttactgt agtaaccctt ccggactagg gacctcgggc ctacacctca ggctacctag 540
gtgctttaga aaggaggcca cccaggccca tgactactcc ttgccacagg gagccctgca 600
cacagatgtg ctaagctctc gctgccagcc agagggagga gggctctgagc cagtcagaag 660
gagatgggcc ccagagagta agaaaagggg aggaggacc aagctgatcc aaaaggtggg 720
tctaagcagt caagtggagg agggttccaa tctgatggcg gagggcccaa gctcagccta 780
acgaggaggc caggcccacc aaggggcccc tggaggactt gtttcccttg tcccttgtgg 840
ttttttgcat ttctgttcc cttgctgctc attgcggaag ttctcttct taccctgcac 900
ccagagcctc gccagagaag acaagggcag aaagcacat gagtgggggc ccaatgggag 960
gaaggccccg gggccgagga gcac 984

```

<210> 12

<211> 1000

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> #1201的下游同源臂

<400> 12

```

cagcggttca gcagaacata cctccacc tectccagga ccacgagaac cagcactct 60
ttgagatgct tggacgaaaa tgcttgggtga gctggggatc tctgcccc gccccgtccc 120
caccgtttct tctcttct ctctctctc tetctctcc cctctctccg ctctctcttt 180
ccctctccat catctctct cctagaattt cccgtcataa tccaccttc ccaggaagat 240
ctcaatgtct acttgcttc cctctggetg cagctcttc tttgggcca tgactgtcat 300
gaggcaggaa ggaccaggtc tggetccaag accttgtggc taccctgac cagactccac 360
tgaccctgc tttctctcc cagacgetgg ccaactgcagt tgttcagctg tacctggcgc 420
tgccccctgg agctgagcac tggaccaagg agcattgtgg ggctgtgtgc ttcgtgaagg 480
ataaccccca gaagtcctac ttcatccgcc tttaggctc tcaggtgacc ccccccccc 540
cgactggact tgcaagccag ttctcaacc gcaaaccag atctgtgtcc atatgtgtcc 600

```

atagcttcaa gacctcagac ctgatcagtg aatccctgag cccagaacc aaagactcat 660
 ccagatggca aactctgact tgcctttcta agtctgcaat gactggcccc agtctccgta 720
 tcaagatctc taaagcccc agtattagtc tgctgcctaa gcctaatctt ttccacaaat 780
 tccaataaat gagcactgta tttgtacctg aacctcaaat ctattctaaa ctcaacattt 840
 tgcaccccag gaatctctca tcaaaactcc tgaaccccag atgtttgccca agctcctaag 900
 tcataaatct gttcaacaaa ccccaaagtt gaatattcca ttgatccttg aactccaaat 960
 ctgtccttct aaatccacag cacagacccc agagtcca 1000

<210> 13

<211> 1000

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> #1244的下游同源臂

<400> 13

cagcggttca gcagaacata cctccaccc tctccagga ccacgagaac cagcactct 60
 ttgagatgct tggacgaaaa tgcttggtga gctggggatc tctgcccc gcccgctccc 120
 caccgtttct tctcttctct ctctctcttc tctctcttc ctctctccc ctctctcttt 180
 ccctctccat catctccact cctagaattt cccgtcataa tccacccttc ccaggaagat 240
 ctcaatgtct tcttgcttc cctctggctg cagctcttc tttgggccc tgactgtcat 300
 gaggcaggaa ggaccaggtc tggctccaag accttggtgc taccctgac cagactccac 360
 tgaccctgc tttctctcc cagacgtgg cactgcagt tgctcagctg tacctggcgc 420
 tgccccctgg agctgagcac tggaccaagg agcattgtgg ggctgtgtgc ttcgtgaagg 480
 ataaccccc gaagtcttac tcatccgcc ttacggcct tcaggtgacc cccccaccc 540
 cgactggact tgcaagccag ttctcaacc gaaaccag atctgtgtcc atatgtgtcc 600
 atagcttcaa gacctcagac ctgatcagtg aatccctgag cccagaacc aaagactcat 660
 ccagatggca aactctgact tgcctttcta agtctgcaat gactggcccc agtctccgta 720
 tcaagatctc taaagcccc agtattagtc tgctgcctaa gcctaatctt ttccacaaat 780
 tccaataaat gagcactgta tttgtacctg aacctcaaat ctattctaaa ctcaacattt 840
 tgcaccccag gaatctctca tcaaaactcc tgaaccccag atgtttgccca agctcctaag 900
 tcataaatct gttcaacaaa ccccaaagtt gaatattcca ttgatccttg aactccaaat 960
 ctgtccttct aaatccacag cacagacccc agagtcca 1000

<210> 14

<211> 782

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> #1262的下游同源臂

<400> 14

aatccaccct tcccaggaag atctcaatgt ctacttgct tcctctggc tgcagctctt 60

cctttgggcc catgactgtc atgaggcagg aaggaccagg tctggctcca agaccttgtg 120
 gctacccttg accagactcc actgaccctt getttctctt cccagacgct ggccactgca 180
 gttgttcagc tgtacctggc gctgccccct ggagctgagc actggaccaa ggagcattgt 240
 ggggctgtgt gcttcgtgaa ggataacccc cagaagtctt acttcatccg cctttacggc 300
 cttcaggtga cccccccacc cccgactgga cttgcaagcc agttctcaac ccgcaaacc 360
 agatctgtgt ccatatgtgt ccatagcttc aagacctcag acctgatcag tgaatccctg 420
 agccccagaa ccaaagactc atccagatgg caaactctga cttgcctttc taagtctgca 480
 atgactggcc ccagtctccg tatcaagatc tctaaagccc ccagtattag tctgctgctt 540
 aagcctaate ttttccacaa attccaataa atgagcaact tatttgtacc tgaacctcaa 600
 atctattcta aactcaacat tttgcatccc aggaatctct catcaaaact cctgaacccc 660
 agatgtttgc caagctccta agtcataaat ctgttcaaca aaccccaaag ttgaatattc 720
 cattgatcct tgaactccaa atctgtctct ctaaatecac agcacagacc ccagagttcc 780
 ca 782

<210> 15

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 基因组上的WAS TALEN结合位点
(正向-TALEN)

<400> 15

ctcctagaat ttcccgt 17

<210> 16

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 基因组上的WAS TALEN结合位点
(反向-TALEN)

<400> 16

aggaagatct caatgtct 18

<210> 17

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> TALEN切割位点(间隔序列)

<400> 17

cataatccac ccttccc 17

<210> 18
 <211> 141
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> WAS外显子2
 <400> 18
 acgctggcca ctgcagttgt tcagctgtac ctggcgtgc cccctggagc tgagcactgg 60
 accaaggagc attgtggggc tgtgtgcttc gtgaaggata acccccagaa gtccactctc 120
 atccgccttt acggccttca g 141
 <210> 19
 <211> 189
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> WAS外显子1序列
 <400> 19
 tcctcttctt accctgcacc cagagcctcg ccagagaaga caagggcaga aagcaccatg 60
 agtggggggc caatgggagg aaggcccggg ggccgaggag caccagcggc tcagcagaac 120
 ataccctcca cctcctcca ggaccacgag aaccagcgac tctttgagat gcttggacga 180
 aaatgcttg 189
 <210> 20
 <211> 7468
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> pWNY.2xNLS.Cas9.mCherry
 <400> 20
 tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gagacgggtca 60
 cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagcccg tcagggcgcg tcagcgggtg 120
 ttggcgggtg tcggggctgg cttactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc 180
 accatacaact tagtgaata cgactcacta tagggagagc ggccgctttt tcagcaagat 240
 taagccgcca ccatggcgcc gcggcctcct aagaagaagc ggaaagtcca attctacgta 300
 atggacaaga agtactccat tgggetcgat atcggcaca acagcgtcgg ctgggcccgc 360
 attacggacg agtacaaggt gccgagcaaa aaattcaaag ttctgggcaa taccgatcgc 420
 cacagcataa agaagaacct cattggcgcc ctctgttcg actccgggga gacggccgaa 480
 gccacgcggc tcaaaagaac agcacggcgc agatataccc gcagaaagaa tcggatctgc 540
 tacctgcagg agatcttttag taatgagatg gctaaggtgg atgactcttt cttccatagg 600
 ctggaggagt cctttttggt ggaggaggat aaaaagcacg agcggcacc aatctttggc 660

aatatcgtgg acgaggtggc gtacatgaa aagtacccaa ccatatatca tctgaggaag 720
aagctttag acagtactga taaggctgac ttgcggttga tctatctcgc gctggcgcac 780
atgatcaaat ttcggggaca cttcctcatc gagggggacc tgaaccaga caacagcgat 840
gtcgacaaac tctttatcca actggttcag acttacaatc agcttttcga agagaacccg 900
atcaacgcat ccggagttga cgccaaagca atcctgagcg ctaggctgtc caaatcccgg 960
cggctcgaaa acctcatcgc acagtcacct ggggagaaga agaacggcct gtttggtaat 1020
cttatcgccc tgtcactcgg gctgaccccc aactttaaat ctaacttcga cctggccgaa 1080
gatgccaagc ttcaactgag caaagacacc tacgatgatg atctcgacaa tctgctggcc 1140
cagatcggcg accagtacgc agaccttttt ttggcggcaa agaacctgtc agacgccatt 1200
ctgctgagtg atattctcgc agtgaacacg gagatcacca aagctccgct gagcgctagt 1260
atgatcaagc gctatgatga gcaccaccaa gacttgactt tgctgaaggc cttgtcaga 1320
cagcaactgc ctgagaagta caaggaaatt ttcttcgac agtctaaaaa tggctacgcc 1380
ggatacattg acggcggagc aagccaggag gaattttaca aatttattaa gcccatcttg 1440
gaaaaaatgg acggcaccga ggagctgctg gtaaagctta acagagaaga tctgttgccg 1500
aaacagcgca ctttcgacaa tgggaagcat ccccaccaga ttcacctggg cgaactgcac 1560
gctatcctca ggcggaaga ggatttctac ccctttttga aagataacag ggaaaagatt 1620
gagaaaaatc tcacatttcg gataccctac tatgtaggcc ccctcgcccg gggaaattcc 1680
agattcgcgt ggatgactcg caaatcagaa gagacaatca ctccctggaa cttcgaggaa 1740
gtcgtggata agggggcctc tgcccagtcc ttcatcgaag ggatgactaa ctttgataaa 1800
aatctgccta acgaaaaggt gcttcctaaa cactctctgc tgtacgagta cttcacagtt 1860
tataacgagc tcaccaaggt caaatcgtc acagaaggga tgagaaagcc agcattcctg 1920
tctggagagc agaagaaagc tatcgtggac ctctcttca agacgaaccg gaaagttacc 1980
gtgaaacagc tcaaagaaga ctatttcaa aagattgaat gtttcgactc tgttgaaatc 2040
agcggagtgg aggatcgctt caacgcatcc ctgggaacgt atcacgatct cctgaaaatc 2100
attaaagaca aggacttctt ggacaatgag gagaacgagg acattcttga ggacattgtc 2160
ctcaccctta cgttgtttga agataggag atgattgaag aacgcttgaa aacttacgct 2220
catctcttcg acgacaaagt catgaaacag ctcaagaggc gccgatatac aggatggggg 2280
cggctgtcaa gaaaactgat caatgggatc cgagacaagc agagtggaaa gacaatcctg 2340
gattttctta agtccgatgg atttgccaac cggaacttca tgcagttgat ccatgatgac 2400
tctctcacct ttaaggagga catccagaaa gcacaagttt ctggccaggg ggacagtctt 2460
cacgagcaca tcgctaattt tgcaggtagc ccagctatca aaaagggaat actgcagacc 2520
gttaaggtcg tggatgaact cgtcaaagta atgggaaggc ataagcccga gaatatcggt 2580
atcgagatgg cccgagagaa ccaaactacc cagaaggac agaagaacag tagggaaagg 2640
atgaagagga ttgaagaggg tataaaagaa ctgggggtccc aatccttaa ggaacacca 2700
gttgaaaaca cccagcttca gaatgagaag ctctacctgt actacctgca gaacggcagg 2760
gacatgtacg tggatcagga actggacatc aatcgctct cggactacga cgtggatcat 2820
atcgtgcccc agtcttttct caaagatgat tctattgata ataaagtgtt gacaagatcc 2880
gataaaaata gagggaaagag tgataacgtc ccctcagaag aagttgtcaa gaaaatgaaa 2940
aattattggc ggcagctgct gaacgcaaaa ctgatcacac aacggaagtt cgataatctg 3000

actaaggctg aacgaggctg cctgtctgag ttggataaag ccggttcat caaaaggcag 3060
cttgttgaga cacgccagat caccaagcac gtggcccaaa ttctcgattc acgcatgaac 3120
accaagtacg atgaaaatga caaactgatt cgagaggtga aagttattac tctgaagtct 3180
aagctgggtg ccgatttcag aaaggacttt cagttttata aggtgagaga gatcaacaat 3240
taccacatg cgcatgatgc ctacctgaat gcagtggtag gcactgcact tatcaaaaaa 3300
tatcccaagc ttgaatctga atttgtttac ggagactata aagtgtacga tgtaggaaa 3360
atgatcgcaa agtctgagca ggaaataggc aaggccaccg ctaagtactt cttttacagc 3420
aatattatga attttttcaa gaccgagatt aactggcca atggagagat tcggaagcga 3480
ccacttatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtgt gggacaaggg tagggatttc 3540
gcgacagtcc ggaaggctct gtccatgccg caggtgaaca tcgttaaaaa gaccgaagta 3600
cagaccggag gcttctccaa ggaaagtatc ctcccgaana ggaacagcga caagctgatc 3660
gcacgcaaaa aagattggga cccaagaaa tacggcggat tcgattctcc tacagtcgct 3720
tacagtgtac tggttgtggc caaagtggag aaaggggaagt ctaaaaaact caaaagcgtc 3780
aaggaactgc tgggcatcac aatcatggag cgatcaagct tcgaaaaaaaa ccccatcgac 3840
tttctcgagg cgaaaggata taaagaggtc aaaaaagacc tcattcattaa gcttcccaag 3900
tactctctct ttgagcttga aaacggccgg aaacgaatgc tcgctagtgc gggcgagctg 3960
cagaaaggta acgagctggc actgccctct aaatacgtta atttcttgta tctggccagc 4020
cactatgaaa agctcaaagg ctctcccgaa gataatgagc agaagcagct gttcgtggaa 4080
caacacaaac actaccttga tgagatcatc gagcaataa gcgaattctc caaaagagtg 4140
atcctcgccg acgctaacct cgataagggt ctttctgctt acaataagca cagggataag 4200
cccatcaggg agcaggcaga aaacattatc cacttgttta ctctgaccaa cttgggcgcg 4260
cctgcagcct tcaagtactt cgacaccacc atagacagaa agcggtagac ctctacaaag 4320
gaggtcctgg acgccacact gattcatcag tcaattacgg ggctctatga aacaagaatc 4380
gacctctctc agctcgggtg agacagcagg gctgacceca agaagaagag gaaggtggct 4440
agcggaaagc gaggtgaggg cagaggaagt cttctaacat gcggtgacgt ggaggagaat 4500
ccgggccctg tgagcaaggg cgaggaggat aacatggcca tcatcaagga gttcatgcgc 4560
ttcaagggtc acatggaggg ctccgtgaac ggccacgagt tcgagatcga gggcgagggc 4620
gagggccgcc cctacgaggg caccagacc gccaaactga aggtgaccaa ggtggcccc 4680
ctgcccttcg cctgggacat cctgtcccct cagttcatgt acggctcaa ggcctacgtg 4740
aagcaccctg ccgacatccc cgactacttg aagctgtcct tccccgaggg cttcaagtgg 4800
gagcgcgtga tgaacttcca ggacggcggc gtggtgaccg tgaccagga ctctctctg 4860
caggacggcg agttcatcta caaggtgaag ctgcgcggca ccaacttccc ctccgacggc 4920
cccgtaatgc agaagaagac catgggctgg gagcctcct ccgagcggat gtacccccgag 4980
gacggcggcc tgaagggcga gatcaagcag aggtgaagc tgaaggacgg cggccactac 5040
gacgctgagg tcaagaccac ctacaaggcc aagaagcccg tgcagctgcc cggcgcctac 5100
aacgtcaaca tcaagttgga catcacctcc cacaacgagg actacacat cgtggaacag 5160
tacgaacgcg ccgagggccg ccaactccacc ggcggcatgg acgagctgta caagtgaggt 5220
accgtagca gcttggcgta atcatggtca tagctgtttc ctgtgtgaaa ttgttatccg 5280
ctcacaattc cacacaacat acgagccgga agcataaagt gtaaagcctg ggtgcctaa 5340

tgagtgagct aactcacatt aattgcggtg cgctcactgc ccgctttcca gtcgggaaac 5400
ctgtcgtgcc agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt 5460
gggcgctctt ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct cggtcggttc gctgcggcga 5520
gcggtatcag ctactcaaa ggcgtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca 5580
ggaaagaaca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcggtg 5640
ctggcggtttt tccataggct ccgccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt 5700
cagagggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc 5760
ctcgtgcgct ctctgttcc gacctgccc cttaccggat acctgtccgc ctttctccct 5820
tcgggaagcg tggcgcttc tcatagctca cgctgtaggc atctcagttc ggtgtaggtc 5880
gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta 5940
tccgtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca 6000
gccactggta acaggattag cagagcaggc tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag 6060
tggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag 6120
ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaaaaac caccgctggt 6180
agcggtggtt tttttgttg caagcagcag attacgcga gaaaaaagg atctcaagaa 6240
gatcctttga tctttctac ggggtctgac gctcagtga acgaaaactc acgttaaggg 6300
attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaa ttaaaaatga 6360
agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggc ctgacagtta ccaatgctta 6420
atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc 6480
cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg 6540
ataccgcgag acccacgctc accggtcca gattatcag caataacca gccagccgga 6600
agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgctt ccatccagtc tattaattgt 6660
tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaactg tgttgccatt 6720
gctacaggca tcgtgggtgc acgctcgtc tttggatagg cttcattcag ctccggttcc 6780
caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgttgtgca aaaaagcggc tagctccttc 6840
ggtcctccga tcgttgcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat gtttatggca 6900
gcaactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag 6960
tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg 7020
tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa 7080
cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa 7140
cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga 7200
gcaaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga 7260
atactcatac tcttctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg 7320
agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaaciaa taggggttcc gcgcacattt 7380
ccccgaaaag tgccacctga cgtctaagaa accattatta tcatgacatt aacctataa 7440
aataggcgta tcacgagcc ctttcgtc 7468

<210> 21

<211> 3452

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 1190 scAAV.U6.向导RNA2

<400> 21

aagcttcccg ggggatctg ggccactccc tctctgcgcg ctgctcgct cactgaggcc 60
gggcgaccaa aggtcgccc acgcccggg tttgccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
gcgcgcagag agggagtggc caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtctg 180
acctaggcga tttaaattca tgtacaaaaa agcaggcttt aaaggaacca attcagtcga 240
ctggatccgg taccaagtc gggcaggaag agggcctatt tccatgatt cttcatatt 300
tgcatatacg atacaaggct gttagagaga taattagaat taatttgact gtaaacacaa 360
agatattagt acaaaaatac tgacgtagaa agtaataatt tcttgggtag tttgcagttt 420
taaaattatg ttttaaaatg gactatcata tgcttaccgt aacttgaaag tatttcgatt 480
tcttgcttt atatatctt tggaaggac gaaacaccgc aaagagtcgc tggttctcgg 540
ttttagagct agaaatagca agttaaata aggctagtc gttatcaact tgaaaagtg 600
gcaccgagtc ggtgctttt ttctagacc agcttcttg tacaagtg gcattaacta 660
gtccactccc tctctgcgcg ctgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgccc 720
acgcccggg tttgccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggacagat 780
ccgggcccgc atgcgtcgac aattcactgg ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa 840
accctggcgt tacccaactt aatcgcctg cagcacatcc cccttcgcc agctggcgta 900
atagcgaaga ggcccgacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat 960
ggcgctgat gcggtatctt ctcttacgc atctgtcggg tatttcacac cgcatatggt 1020
gcactctcag tacaatctgc tctgatccg catagttaag ccagccccga caccgcca 1080
caccgctga cgcgccctga cgggcttgc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg 1140
tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga gttttcacc gtcacaccg aaacgcgcga 1200
gacgaaaggg cctcgtgata cgcctatctt tataggttaa tgtcatgata ataatggtt 1260
cttagacgtc aggtggcact tttcgggaa atgtgcgcgg aaccctatt tgtttatctt 1320
tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat 1380
aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc aacatttccg tctcgcctt attccctttt 1440
ttgcggcatt ttgccttct gttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg 1500
ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga 1560
tccttgagag ttttcgcccc gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc 1620
tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggc cgccgcatac 1680
actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg 1740
gcatgacagt aagagaatta tgcagtgtg ccataacat gactgataac actgcggcca 1800
acttacttct gacaacgatc ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg 1860
gggatcatgt aactcgcctt gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaagc 1920
acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaa ctattaactg 1980
gcgaactact tactctagct tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcgataaag 2040
ttgcaggacc acttctgcgc tcggccctt cggtggctg gtttattgct gataaatctg 2100

gagccggtga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct 2160
 cccgtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaatatagac 2220
 agatcgctga gataggtgcc tctactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact 2280
 catatatact ttagattgat ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga 2340
 tcctttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt 2400
 cagaccccggt agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct 2460
 gctgcttgca aacaaaaaaaa ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc 2520
 taccaactct ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc 2580
 ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc 2640
 tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg 2700
 ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt 2760
 cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg 2820
 agctatgaga aagcggccag cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaaagc 2880
 gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt 2940
 atagtctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtc atttttgtga tgctcgtcag 3000
 gggggcggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt 3060
 gctggccttt tgctcacatg ttctttctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta 3120
 ttaccgcctt tgagttagct gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt 3180
 cagttagcga ggaagcggaa gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc 3240
 cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt ttcccactg gaaagcgggc agtgagcgca 3300
 acgcaattaa tgtgagttag ctactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc 3360
 cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg 3420
 accatgatta cgccaagctc tcgagatcta ga 3452

<210> 22

<211> 3452

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> #1191 scAAV.U6.向导RNA3

<400> 22

aagcttcccc gggggatctg ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgt cactgaggcc 60
 gggcgaccaa aggtcgcccc acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 gcgcgcagag agggagtggc caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtctgt 180
 acctaggcga tttaaattca tgtacaaaaa agcaggcttt aaaggaacca attcagtcga 240
 ctggatccgg taccaaggct gggcaggaag agggcctatt tccatgatt cttcatatt 300
 tgcataacg atacaaggct gttagagaga taattagaat taatttgact gtaaacacaa 360
 agatattagt acaaaaatag tgacgtagaa agtaataatt tcttgggtag tttgcagttt 420
 taaaattatg ttttaaaatg gactatcata tgcttaccgt aacttgaaag tatttcgatt 480
 tcttggcttt atatatcttg tggaaaggac gaaacaccgc aagcatctca aagagtcgcg 540

ttttagagct agaaatagca agttaaata aggctagtcc gttatcaact tgaaaaagtg 600
 gcaccgagtc ggtgcttttt ttctagacc agctttcttg tacaagttg gcattaacta 660
 gtccactccc tctctgcgcg ctgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccc 720
 acgcccgggc ttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgagag agggacagat 780
 ccgggccccg atgcgtcgac aattcactgg ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa 840
 accctggcgt tacccaactt aatcgcttg cagcacatcc ccctttcgcc agctggcgta 900
 atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat 960
 ggcgcctgat gcggtatfff ctcttaagc atctgtgcgg tatttcacac cgcatatggt 1020
 gcaactctcag tacaatctgc tctgatgccc catagttaag ccagccccga caccgcca 1080
 caccgctga cgcgcctga cgggcttgc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg 1140
 tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttacc gtcacaccg aaacgcgcga 1200
 gacgaaagg cctcgtgata cgctatfff tataggtaa tgtcatgata ataatggttt 1260
 cttagacgtc aggtggcact tttcggggaa atgtgcgagg aaccctatt tgtttatfff 1320
 tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat 1380
 aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc aacatttccg tctcgcctt attccctttt 1440
 ttgcggcatt ttgccttctt gtttttctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg 1500
 ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga 1560
 tccttgagag ttttcgcccc gaagaacgtt ttccaatgat gagcactfff aaagttctgc 1620
 tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggc cgccgcatac 1680
 actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg 1740
 gcatgacagt aagagaatta tgcaagtctg ccataacat gagtgataac actgcggcca 1800
 acttacttct gacaacgatc ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg 1860
 gggatcatgt aactcgctt gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaagc 1920
 acgagcgtga caccacgatc cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaa ctattaactg 1980
 gcgaactact tactctagct tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcgataaag 2040
 ttgcaggacc acttctgcgc tcggccctc cggctggctg gtttattgct gataaatctg 2100
 gagccggtga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct 2160
 cccgtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaatagac 2220
 agatcgtga gatagggtcc tcaactgatta agcattggtg actgtcagac caagtttact 2280
 catatatact ttagattgat ttaaaactt attttaatt taaaaggatc taggtgaaga 2340
 tcctttttga taatctcatg accaaaatc cttaacgtga gttttcgtc cactgagcgt 2400
 cagacccggt agaaaagatc aaaggatctt cttgagatc ttttttctg cgcgtaatct 2460
 gctgcttgca aacaaaaaaaa ccaccgtac cagcgggtgt ttgtttgccc gatcaagagc 2520
 taccaactct ttttccgaag gtaactggtc tcagcagagc gcagatacca aatactgttc 2580
 ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc 2640
 tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg 2700
 ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt 2760
 cgtgcacaca gccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg 2820
 agctatgaga aagcgcacg cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaaagc 2880

gcagggtcgg aacaggagag cgcacgagg agcttccagg gggaaacgcc tggatatctt 2940
 atagtccctgt cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgteg atttttgtga tgctcgtcag 3000
 gggggcggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt 3060
 gctggccttt tgctcacatg ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta 3120
 ttaccgcctt tgagtgagct gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt 3180
 cagtgagcga ggaagcggaa gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc 3240
 cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt ttcccactg gaaagcgggc agtgagcgca 3300
 acgcaattaa tgtgagttag ctcaactatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc 3360
 cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg 3420
 accatgatta cgccaagctc tcgagatcta ga 3452

<210> 23

<211> 3452

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> #1192 scAAV.U6.向导RNA4

<400> 23

aagcttcccg ggggatctg ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc 60
 gggcgaccaa aggtcgcccg acgcccgggc tttgccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 gcgcgcagag agggagtggc caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtcgtg 180
 acctaggcga tttaaattca tgtacaaaaa agcaggtttt aaaggaacca attcagtcga 240
 ctggatccgg taccaaggct gggcaggaag agggcctatt tccatgatt cttcatatt 300
 tgcatatacg atacaaggct gttagagaga taattagaat taatttgact gtaaacacaa 360
 agatattagt acaaaatacg tgacgtagaa agtaataatt tcttgggtag tttgcagttt 420
 taaaattatg ttttaaatg gactatcata tgcttaccgt aacttgaaag tatttcgatt 480
 tcttggcttt atatatctt tggaaaggac gaaacaccga ccatgagtgg gggcccaatg 540
 ttttagagct agaaatagca agttaaata aggctagtc gttatcaact tgaaaaagt 600
 gcaccgagtc ggtgcttttt ttctagacc agctttcttg taaaagttg gcattaacta 660
 gtccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg 720
 acgcccgggc tttgccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggacagat 780
 ccgggcccgc atgcgtcgac aattcaactg ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa 840
 accctggcgt tacccaactt aatcgcttg cagcacatcc ccttttcgcc agctggcgta 900
 atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat 960
 ggcgcctgat gcggtatfff ctcttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcatatggt 1020
 gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag ccagccccga caccgcca 1080
 caccgctga cgcgcctga cgggettgtc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg 1140
 tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc gtcacaccg aaacgcgcga 1200
 gacgaaaggg cctcgtgata cgcctatfff tataggttaa tgtcatgata ataatggttt 1260
 cttagacgtc aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg aaccctatt tgtttatfff 1320

tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat 1380
aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc aacatttccg tgctgccctt attccctttt 1440
ttgcggcatt ttgccttcct gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg 1500
ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga 1560
tccttgagag ttttcgcccc gaagaacggt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc 1620
tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggg cgccgcatac 1680
actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg 1740
gcatgacagt aagagaatta tgcagtgctg ccataacat gagtgataac actgcggccca 1800
acttacttct gacaacgacg ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg 1860
gggatcatgt aactcgcctt gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg 1920
acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg 1980
gcgaactact tactctaget tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag 2040
ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg 2100
gagccggatga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct 2160
cccgtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac 2220
agatcgtcga gatagggtcc tcaactgatta agcatttgta actgtcagac caagtttact 2280
catatatact ttagattgat ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga 2340
tcctttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt 2400
cagaccccgat agaaaagatc aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct 2460
gctgcttgca aacaaaaaaaa ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc 2520
taccaactct ttttccgaag gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgttc 2580
ttctagtgta gccgtagtta ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc 2640
tcgctctgct aatcctgta ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg 2700
ggttggactc aagacgatag ttaccggata aggccagcgc gtcgggctga acggggggtt 2760
cgtgcacaca gcccagcttg gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg 2820
agctatgaga aagcggcacg cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccgtaagcg 2880
gcagggtcgg aacaggagag cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggatcttt 2940
atagtctgtg cgggtttcgc cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag 3000
ggggcgggag cctatggaaa aacgccagca acgcggcctt ttacggttc ctggcctttt 3060
gctggccttt tgctcacatg ttctttctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta 3120
ttaccgcctt tgagtgagct gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcagat 3180
cagtgagcga ggaagcggaa gagcgcceaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc 3240
cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt ttcccactg gaaagcgggc agtgagcgcga 3300
acgcaattaa tgtgagttag ctcaactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc 3360
cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg 3420
accatgatta cgccaagctc tcgagatcta ga 3452

<210> 24

<211> 3036

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> WAS TALEN #2 正向

<400> 24

atggcgccgc ggcctcctaa gaagaagcgg aaagtccaat tcgtggatct gcgaacactg 60
ggctatagcc agcagcagca ggagaagatc aaaccaagg tgaggtccac agtcgcacag 120
caccatgaag ccctgggtgg ccacgggttc actcacgctc atattgtcgc actgtctcag 180
catccagccg ctctgggaac cgtggcagtc acataccagc acatcattac tgccctgccc 240
gaggctacc atgaagacat cgtgggagtc ggcaaacagt ggagcggcgc acgggcccctg 300
gaggctctgc tgaccgacgc agggggaactg agaggacccc ctctgcagct ggatacaggg 360
cagctggtga agattgctaa gaggggaggg gtgacagcaa tggaaagcct ccacgcaagc 420
aggaacgcac tgacaggggc cccctgaac ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc 480
agccacgatg gcggcaagca agcgcctcga acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 540
caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag 600
caagcgcctg aaacgggtgca gcggctgttg ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 660
ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac aatggcggca agcaagcgtc cgaaacggtg 720
cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac catggcctga ccccgacca agtggtggct 780
atgccagca acaatggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg 840
ctgtgccagg accatggcct gactccggac caagtgggtg ctatgccag ccacgatggc 900
ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctggtgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 960
ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc agcaacggtg gcggcaagca agcgcctcga 1020
acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgactcc ggaccaagtg 1080
gtggctatcg ccagcaacaa tggcggcaag caagcgcctg aaacggtgca gcggctgttg 1140
ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac 1200
gatggcggca agcaagcgtc cgaaacggtg cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac 1260
catggcctga ccccgacca agtggtggct atgccagca acattggcgg caagcaagcg 1320
ctcgaacgg tgcagcggct gttgccggtg ctgtgccagg accatggcct gactccggac 1380
caagtgggtg ctatgccag caacaatggc ggcaagcaag cgctcgaac ggtgcagcgg 1440
ctggtgccgg tgctgtgcca ggaccatggc ctgaccccgg accaagtggg ggctatcgcc 1500
agccacgatg gcggcaagca agcgcctcga acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 1560
caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag 1620
caagcgcctg aaacgggtgca gcggctgttg ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 1680
ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac gatggcggca agcaagcgtc cgaaacggtg 1740
cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac catggcctga ccccgacca agtggtggct 1800
atgccagca acggtggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg 1860
ctgtgccagg accatggcct gaccccggac caagtgggtg ctatgccag caacggtggc 1920
ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctggtgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 1980
ctgactccgg accaagtggg ggctatcgcc agccacgatg gcggcaagca agcgcctcga 2040
acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg 2100

gtggctatcg ccagccacga tggcggcaag caagcgtcg aaacggtgca gcggtgttg 2160
 ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac 2220
 ggtggcggca agcaagcgt cgaaagcatt gtggcccagc tgagccggcc tgatccggcg 2280
 ttggcccgct tgaccaacga ccacctggtc gctctggctt gcctgggagg acgccctgct 2340
 atggacgctg tgaagaaagg actgccccac gcaccgaac tgattagacg ggtgaaccgg 2400
 agaatcggcg agagaacatc ccatagggtg gcaatctcta gaactcagct ggtcaagagt 2460
 gaactggagg aaaagaaaatc agagctgctc cacaagtga aatacgtgcc tcatgagtat 2520
 atcgaactga tcgagattgc tcgcaattca acccaggacc ggatcctgga aatgaaagtg 2580
 atggagtctt ttatgaaagt ctacggatat cgggggaaac acctgggagg gagcagaaag 2640
 ccagatgggg ccacttacac agtgggatec ccatcgact atggcgtgat tgtcgatact 2700
 aaagcctaca gcgaggeta taacctgct atcgccagg ctgacgagat gcagagatac 2760
 gtggaggaaa accagaccgg caataagcat attaaccceca atgaatggtg gaaagtgtat 2820
 cctagctccg tcacagagtt caagtttctg ttcgtgagcg gacactttaa gggcaactac 2880
 aaagcacagc tgactaggct gaatcatatc accaactgca atggagccgt gctgtctgtc 2940
 gaggaactgc tgatcggggg agagatgatt aaggctggca cactgactct ggaggaagtg 3000
 aggcgcaagt tcaacaatgg ggaaatcaac ttctaa 3036

<210> 25

<211> 2934

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> WAS TALEN #2 反向

<400> 25

atggcgccgc ggcctcctaa gaagaagcgg aaagtccaat tcgtggatct gcgaacactg 60
 ggctatagcc agcagcagca ggagaagatc aaaccaagg tgaggtccac agtcgcacag 120
 caccatgaag ccctgggtgg ccacgggttc actcacgctc atattgtcgc actgtctcag 180
 catccagccg ctctgggaac cgtggcagtc acataccagc acatcattac tgccctgccc 240
 gaggctacc atgaagacat cgtgggagtc ggcaaacagt ggagcggcgc acgggccctg 300
 gaggctctgc tgaccgacgc aggggaactg agaggacccc ctctgcagct ggatacaggg 360
 cagctggtga agattgctaa gaggggaggg gtgacagcaa tggagccgt ccacgcaagc 420
 aggaacgcac tgacaggggc cccctgaac ctgacccgg accaagtggg ggctatcgcc 480
 agcaacaatg gcggaagca agcgtctgaa acggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 540
 caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagcaaca tggcggcaag 600
 caagcgtcgc aaacggtgca gcggtgttg ccggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 660
 ccggaccaag tgggtggctat cgccagcaac ggtggcggca agcaagcgt cgaaacggtg 720
 cagcggctgt tgccggtgct gtgccaggac catggcctga ccccgacca agtggtggct 780
 atgccagcc acgatggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccggtg 840
 ctgtgccagg accatggcct gactccggac caagtgtgg ctatgccag ccacgatggc 900
 ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 960

ctgacccccg accaagtggg ggctatcgcc agcaacgggtg gcggcaagca agcgctcgaa 1020
acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgactcc ggaccaagtg 1080
gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag caagcgctcg aaacggtgca gcggctgttg 1140
ccgggtgctgt gccaggacca tggcctgacc ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac 1200
gatggcggca agcaagcgct cgaaacgggtg cagcggctgt tgccgggtgct gtgccaggac 1260
catggcctga ccccgaccac agtgggtggct atcgccagcc acgatggcgg caagcaagcg 1320
ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccgggtg ctgtgccagg accatggcct gactccggac 1380
caagtgggtg ctatcgccag caacgggtggc ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg 1440
ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc ctgacccccg accaagtggg ggctatcgcc 1500
agcaacaatg gcggcaagca agcgctcgaa acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc 1560
caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg gtggctatcg ccagccacga tggcggcaag 1620
caagcgctcg aaacggtgca gcggctgttg ccgggtgctgt gccaggacca tggcctgacc 1680
ccggaccaag tgggtggctat cgccagccac gatggcggca agcaagcgct cgaaacgggtg 1740
cagcggctgt tgccgggtgct gtgccaggac catggcctga ccccgaccac agtgggtggct 1800
atcgccagca acgggtggcgg caagcaagcg ctcgaaacgg tgcagcggct gttgccgggtg 1860
ctgtgccagg accatggcct gacccccgac caagtgggtg ctatcgccag ccacgatggc 1920
ggcaagcaag cgctcgaaac ggtgcagcgg ctgttgccgg tgctgtgcca ggaccatggc 1980
ctgactccgg accaagtggg ggctatcgcc agcaacattg gcggcaagca agcgctcgaa 2040
acgggtgcagc ggctgttgcc ggtgctgtgc caggaccatg gcctgacccc ggaccaagtg 2100
gtggctatcg ccagcaacgg tggcggcaag caagcgctcg aaagcattgt ggcccagctg 2160
agccggcctg atccggcgtt ggccgcgttg accaacgacc acctggtgc tctggccttg 2220
ctgggaggac gccctgctat ggacgctgtg aagaaaggac tgccccacgc acccgaactg 2280
attagacggg tgaaccggag aatcggcgag agaacatccc atagggtggc aatctctaga 2340
actcagctgg tcaagagtga actggaggaa aagaaatcag agctgcgcca caagctgaaa 2400
tacgtgcctc atgagtatat cgaactgatc gagattgctc gcaattcaac ccaggaccgg 2460
atcctggaaa tgaagtgat ggagttcttt atgaaagtct acggatatcg ggggaaacac 2520
ctgggagggg gcagaaagcc agatggggcc atctacacag tgggatcccc catcgactat 2580
ggcgtgattg tcgatactaa agcctacagc ggaggctata acctgcctat cgccagcgt 2640
gacgagatgc agagatacgt ggaggaaaac cagaccgca ataagcatat taacccaat 2700
gaatgggtgga aagtgtatcc tagctccgtc acagagttca agtttctgtt cgtgagcggg 2760
cactttaagg gcaactacaa agcacagctg actaggctga atcatatcac caactgcaat 2820
ggagccgtgc tgtctgtcga ggaactgctg atcgggggag agatgattaa ggctggcaca 2880
ctgactctgg aggaagtgag gcgcaagttc aacaatgggg aatcaactt ctaa 2934
<210> 26
<211> 7084
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> #1380 AAV.WASATGcoWAS.WPRE3.pA

<400> 26

cagctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
actaggggtt cctttagtatt aatgattaac ccgcatgct acttatctac gtagccatgc 180
tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
taggctcgtc ttgaactcct gacctcaagt gatccactcg tctcggcctc ccaaagtgtc 300
gggattacag gtgtgagcta ttgtccccag ccaaaaggaa aagttttact gtagtaacc 360
ttccggacta gggacctcgg gcctcagcct caggctacct aggtgcttta gaaaggaggc 420
caccagggcc catgactact ccttgccaca gggagccctg cacacagatg tgctaagctc 480
tcgctgccag ccagagggag gagggctctga gccagtcaga aggagatggg cccagagag 540
taagaaaagg ggaggaggac ccaagctgat ccaaaagggt ggtctaagca gtcaagtgga 600
ggagggttcc aatctgatgg cggagggccc aagctcagcc taacgaggag gccaggccca 660
ccaaggggcc cctggaggac ttgtttccct tgctccttgt ggttttttgc atttctgtt 720
cccttgctgc tcattgcgga agttcctctt cttaccctgc acccagagcc tcgccagaga 780
agacaagggc agaaagcacc atgggaggaa gaccggcgcg ccgaggagcg ccagcagtgc 840
aacaaaacat tccgtcaacc ctgctgcagg accacgaaaa ccagaggctg tttgaaatgt 900
tgggacggaa gtgtctcact ctcgccacag ccgtcgtcca gctttatctt gcgcttctc 960
ccggtgctga gcattggact aaagagcatt gcggcgcggt ctgttttgtc aaggataatc 1020
cccaaaaatc atatttcatt aggttgtacg gactccaagc tggacgcctt ctgtgggaac 1080
aagaactcta tagccagctc gtatatagca caccgacccc tttcttccat actttcgcgg 1140
gagacgactg tcaggcgggc ttgaactttg cggacgagga tgaagctcag gctttccgag 1200
cattggttca agaaaaaatc cagaaaagaa atcagcgaca gtccggagat cgccggcagc 1260
tgccgccgcc acctacaccg gccaatgagg aacggagggg aggccttccg ccacttccat 1320
tgcatccagg cggcgatcag ggtgggccac cagtagggcc cttgagttt ggtctcgcta 1380
ctgtggatat acagaaccgg gacataacat ctagccgcta ccgcgactg ccggtccag 1440
gtccgtcccc cgctgataaa aagcgtccg gcaaaaagaa gatatctaaa gcagatatcg 1500
gtgcgccctc cggtttcaag catgtctccc atgtaggatg ggaccgcaa aatggattcg 1560
acgttaataa cctcgatccg gacctgagga gtctcttctc tcgcgcgggt atcagcgagg 1620
cacagcttac tgatgccgaa acaagtaagt tgatatacga ctttatcgag gatcaaggag 1680
ggctggaagc ggtcaggcaa gaaatgcggc gacaagaacc tttgccccg ccccccccc 1740
cgtccagagg cgggaaccag cttccacgcc cacctatcgt tggagggaat aaaggcaggt 1800
ctgggccact ccctccggtg ccgttgggga tcgctccacc gcctcctacg cctaggggac 1860
ccccgcctcc tggtcggggg ggaccgcccc ctccgccgcc tccagccact ggtcgaagtg 1920
gaccctccc gcctctcca cccggcgccg ggggccacc gatgccacct cctcctccgc 1980
ccccaccgcc tcccccttct tccggcaacg gtcccgcacc tccgcccctc cctccggcat 2040
tggtccccgc ggggggctc gcgctggtg gtggccgggg tgcacttctg gatcaaatcc 2100
gacagggcat acagttgaat aagacgccc gcgcccctga aagctcagct ctgcaaccgc 2160
cgctcagtc ctctgaaggg ttggtaggcg cgctcatgca tgtaatgcag aagcgcagtc 2220
gcgctatcca ctcatcagat gaaggtgaag accagggcgg tgacaggagc gaagacgatg 2280

aatgggacga ttgactgaac tgaactagtg tcgacgataa tcaacctctg gattacaaaa 2340
tttgtgaaag attgactggg attcttaact atgttgctcc ttttacgcta tgtggatacg 2400
ctgctttaat gcctttgtat catgctattg cttcccgtat ggctttcatt ttctcctcct 2460
tgtataaatc ctggtagt ttggccacgg cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgtc 2520
gctggacagg ggctcggctg ttgggactg acaattccgt gggtcgactg ctttatttgt 2580
gaaatttgtg atgctattgc tttatttga accattataa gctgcaataa acaagttaac 2640
aacaacaatt gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga ggttttttaa 2700
acagcggttc agcagaacat accctccacc ctctccagg accacgagaa ccagcgactc 2760
tttgagatgc ttggacgaaa atgcttggg agctggggat ctctgcccc cgccccgtcc 2820
ccaccgtttc ttctctctc tctctctctt ctctctctc cctctctccc gctctctctt 2880
tccctctcca tcatctctc tcttagaatt tcccgata atccaccctt cccaggaaga 2940
tctcaatgct tacttgctt cctctggct gcagctctc ctttgggcc atgactgtca 3000
tgaggcagga aggaccagg ctggtccaa gaccttggg ctaccctga ccagactcca 3060
ctgaccctg cttctctc ccagacgtg gccactgcag ttgttcagct gtacctggcg 3120
ctgccccctg gagctgagca ctggaccaag gagcattgtg gggctgtgtg cttcgtgaag 3180
gataaccccc agaagtcta cttcatccg ctttacggc ttcaggtgac cccccacc 3240
ccgactggac ttgcaagcca gttctcaacc cgcaaacca gatctgtgtc catatgtgtc 3300
catagcttca agtctagagc atggctacgt agataagtag catggcgggt taatcattaa 3360
ctacaaggaa cccctagtga tggagtggc cactcctct ctgcgcctc gctcgtcac 3420
tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccagc cccgggctt gccgggagg cctcagtgag 3480
cgagcgagcg cgccagctg cgtaatagc aagaggccc caccgatgc cttcccaac 3540
agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgt tccgttgca ttgctggcgg taatattgtt 3600
ctggatatta ccagcaaggc cgatagttg agttcttcta ctcaggcaag tgatgttatt 3660
actaatcaaa gaagtattg gacaacggt aatttgcgt atggacagac tcttttactc 3720
gggtggcctca ctgattataa aaacacttct caggattctg gcgtaccgtt cctgtctaaa 3780
atccccttaa tcggcctcct gtttagctc cgctctgatt ctaacgagga aagcacgtta 3840
tacgtgctcg tcaaagcaac catagtagc gccctgtagc ggcgattaa gcgcgggg 3900
tgtgtgggtt acgcgagcg tgaccgtac acttgccagc gccctagcgc ccgctcctt 3960
cgctttctc cttccttc tcgccagtt cgccggctt cccgtcaag ctctaaatcg 4020
ggggctccct ttaggttcc gatttagtgc tttacggcac ctgaccca aaaaacttga 4080
ttagggatgat ggttcacgta gtgggcatc gccctgatag acggttttcc gcccttgac 4140
gttgagatcc acgttctta atagtggact cttgttcaa actggaacaa cactcaacc 4200
tatctcggtc tattctttt atttataagg gattttgcc atttcggcct attggttaa 4260
aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat 4320
ttaaatattt gctatacaa tcttctgtt tttgggctt ttctgattat caaccgggt 4380
acatatgatt gacatgctag ttttacgatt accgttcac gattctctg tttgctccag 4440
actctcaggc aatgacctga tagcctttgt agagacctc caaaaatagc taccctctcc 4500
ggcatgaatt tatcagctag aacggttga tatcatattg atggtgattt gactgtctcc 4560
ggcctttctc accgcttga atctttacct acacattact caggcattgc atttaaaata 4620

tatgagggtt ctaaaaatth ttatccttgc gttgaaataa aggcttctcc cgcaaaagta 4680
 ttacagggtc ataatgtttt tggtagaacc gatttagctt tatgctctga ggctttattg 4740
 cttaatthttg ctaattctth gccttgcctg tatgatttat tggatgttgg aatcgcctga 4800
 tgcggatatt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca ccgcatatgg tgcactctca 4860
 gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg acaccgcca acaccgctg 4920
 acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct 4980
 ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg agacgaaagg 5040
 gcctcgtgat acgcctatth ttataggtha atgtcatgat aataatggth tcttagacgt 5100
 cagggtggcac thttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtthattt thctaaatac 5160
 attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgctthca taatattgaa 5220
 aaaggaagag tatgagtatt caacattthc gtgtcgcctt tattccctth thtgcggcat 5280
 thtgcctthc thttthtget caccagaaa cgctggthga agthaaagat gctgaagatc 5340
 agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctca cagcggtaag atccttgaga 5400
 gthttcgcct cgaagaacgt thtccaatga tgagactth taaagthctg ctatgtggcg 5460
 cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgata cactattctc 5520
 agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 5580
 taagagaatt atgcagtget gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttactth 5640
 tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctthttt gcacaacatg ggggatcatg 5700
 taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg 5760
 acaccacgat gcctgtagca atggcaaaa cgthtgcgca actattaact ggcgaactac 5820
 thactctagc thcccggca caattaatag actggatgga ggcggataaa gthtgcaggac 5880
 cacttctgcg ctccggcctt ccggctggct gthttattgc tgataaatct ggagccggth 5940
 agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaaagccc tcccgtatc 6000
 tagttatcta cacgacgggg agtcaggca ctatggatga acgaaataga cagatcgcctg 6060
 agataggthc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagththc tcatatatac 6120
 thtagattga ththaaacth cattththaat thaaaaggat ctaggthgaag atcctthttg 6180
 ataatctcat gacaaaaatc cththaacgtg agththcgtt cactgagcg tcagacccc 6240
 tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cthththct gcgcgthaat tgctgctthc 6300
 aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggthg thtgtthgcc ghatcaagag ctaccaactc 6360
 thththccgaa gththactggc thcagcagag cgcagatacc aaactctgth cthctagthg 6420
 agccgtagth agccaccac thcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgcctctgc 6480
 thatcctgth accagthgct gctgccagth gcgataagth gthtctthacc gggthtgact 6540
 caagacgata gththaccgat aaggcgcagc gthcgggctg aacgggggth tcgtgcacac 6600
 agcccagctth ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 6660
 aaagcgcac gctthcccga gggagaaagg cggacagth tccgthaac ggcaggthc 6720
 gaacaggaga gcgcacgagg gagctthcag ggggaaacgc ctgthtatct thtagthctg 6780
 tcgggththc ccacctctga cthgagcgtc gathththgtg atgctcgtca gggggcgga 6840
 gcctatggaa aaacgccagc aacgcgctt ththacgth cthgctthth thctgctth 6900
 thgctcacat gthctthct gcgththct ctgathctgth gththaacgt aththcct 6960

ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga ggcagcgag tcagtgagcg 7020
aggaagcggga agagcgccca atacgcaaac cgctctccc cgcgcttgg ccgattcatt 7080
aatg 7084

<210> 27

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> WAS TALEN#1正向RVD序列

<400> 27

ctcctagaat ttcccgt 17

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> WAS TALEN#1反向RVD序列

<400> 28

agacattgag atcttct 18

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> WAS TALEN#2正向RVD序列

<400> 29

ctggctgcag ctcttct 18

<210> 30

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> WAS TALEN#2反向RVD序列

<400> 30

ggtccttct gcctcat 17

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> WAS向导#1序列
<400> 31
ggtatgttct gctgaaccgc 20
<210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> WAS向导#2序列
<400> 32
caaagagtcg ctggttctcg 20
<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> WAS向导#3序列
<400> 33
caagcatctc aaagagtcgc 20
<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> WAS向导#4序列
<400> 34
accatgagtg ggggcccaat 20
<210> 35
<211> 7265
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> pAAV.DT (#1201)
<400> 35
cagctgcgcg ctcgctcget cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
actaggggtt cctttagtatt aatgattaac ccgcatgct acttatctac gtagccatgc 180
tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240

tgtatgacaa gcagaaagta atttgggagc tgcggggagg caagggtaag ggatggggaa 300
 gtggaccaga ggcatatgcg tcattggcag tgtctaagca ctcacgatag gcgtggatca 360
 caggggctcg ctctgtaatt aaaaggaaaa gggtttttgt tgtgttgttg ttgttctgt 420
 ttttgagaca agggctctgc tctgtcatca tccaggctgg agtgcagtgg tgcagtctca 480
 gctcactgca acctccgcct cctgggttca agcgattctc ctgcctcagc ctcctgagca 540
 gctaggacta cagggtgtgt ccacatgcc tggctaattt ttgtattttt tagtggaaat 600
 ggggttttgc catgttggcc aggctcgtct tgaactcctg acctcaagtg atccactcgt 660
 ctcggcctcc caaagtgtct ggattacagg tgtgagctat tgtccccagc caaaaggaaa 720
 agttttactg tagtaaccct tccggactag ggacctcggg cctcagcctc aggctaccta 780
 ggtgcttttag aaaggaggcc acccaggccc atgactactc cttgccacag ggagccctgc 840
 acacagatgt gctaagctct cgtgccagc cagagggagg agggctctgag ccagtcagaa 900
 ggagatgggc cccagagagt aagaaagggg gaggaggacc caagctgac caaaaggtgg 960
 gtctaagcag tcaagtggag gagggttcca atctgatggc ggagggccca agctcagcct 1020
 aacgaggagg ccaggcccc caaggggccc ctggaggact tgtttccctt gtcccttgtg 1080
 gttttttgca tttcctgttc cettgctgct cattgcggaa gttcctcttc ttaccctgca 1140
 cccagagcct cgccagagaa gacaagggca gaaagcacca tgagtggggg cccaatggga 1200
 ggaaggcccc ggggccgagg agcacgaaca gagaacagg agaatatggg ccaaacagga 1260
 tatctgtggt aagcagttcc tgccccgct cagggccaag aacagttgga acagcagaat 1320
 atgggcaaaa caggatatct gtgtaagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag 1380
 atggtcccca gatgcggtcc cgccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag 1440
 ggtgccccaa ggacctgaaa tgaccctgtg cttatttga actaaccaat cagtctgctt 1500
 ctcgcttctg ttcgcgcgct tctgtcccc gagctctata taagcagagc tcgtttagtg 1560
 aaccgtcaga tcgcctggag acgccatcca cgtgttttg acttccatag aaggatctcg 1620
 aggccacat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg 1680
 agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg 1740
 ccacctacgg caagctgacc ctgaagtca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgcctt 1800
 ggccccacct cgtgaccacc ctgacctag gcgtgcagt cttcagccgc taccgacc 1860
 acatgaagca gcacgacttc ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca 1920
 ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgccc cgaggtgaag ttcgaggcg 1980
 acaccctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgaact caaggaggac ggcaacatcc 2040
 tggggcacia gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 2100
 agaagaacgg catcaaggtg aacttcaaga tccgccaaa catcaggac ggcagcgtgc 2160
 agctcggcga ccaactaccag cagaacacc ccatcggcga cggccccgtg ctgctgcccc 2220
 acaaccacta cctgagcacc cagtccgccc tgagcaaaga cccaacgag aagcgcgatc 2280
 acatggtcct gctggagtcc gtgaccgccc ccgggatcac tctcggcatg gacgagctgt 2340
 acaagtaaac tagtgtcgac tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg 2400
 taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaaca ttgcattcat tttatgtttc 2460
 aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaacagcgtt tcagcagaac atacctcca 2520
 ccctcctcca ggaccacgag aaccagcgac tctttgagat gcttgacga aatgcttgg 2580

tgagctgggg	atctcctgcc	cccgccccgt	ccccaccgtt	tcttctcttt	cctctctctc	2640
ttctctctct	tcccctctc	ccgctctctc	tttccctctc	catcatctcc	tctcctagaa	2700
tttcccgtca	taatccacc	ttcccaggaa	gatctcaatg	tctacttgcc	ttccctctgg	2760
ctgcagctct	tcctttgggc	ccatgactgt	catgaggcag	gaaggaccag	gtctggctcc	2820
aagaccttgt	ggctaccctt	gaccagactc	cactgacccc	tgctttctct	tcccagacgc	2880
tggccactgc	agttgttcag	ctgtacctgg	cgctgcccc	tggagctgag	cactggacca	2940
aggagcattg	tggggctgtg	tgcttcgtga	aggataacc	ccagaagtcc	tacttcatcc	3000
gcctttacgg	ccttcaggtg	acccccccac	ccccgactgg	acttgcaagc	cagttctcaa	3060
cccgcaaacc	cagatctgtg	tccatatgtg	tccatagctt	caagacctca	gacctgatca	3120
gtgaatccct	gagccccaga	accaaagact	catccagatg	gcaaactctg	acttgccttt	3180
ctaagtctgc	aatgactggc	cccagtctcc	gtatcaagat	ctctaaagcc	cccagtatta	3240
gtctgctgcc	taagcetaat	cttttccaca	aattccaata	aatgagcact	gtatttgtac	3300
ctgaacctca	aatctattct	aaactcaaca	ttttgcatcc	caggaatctc	tcatcaaaac	3360
tctgaaccc	cagatgtttg	ccaagctcct	aagtcataaa	tctgttcaac	aaaccccaaa	3420
gttgaatatt	ccattgatcc	ttgaactcca	aatctgtctt	tctaaatcca	cagcacagac	3480
cccagagttc	ccatctagag	catggctacg	tagataagta	gcatggcggg	ttaatcatta	3540
actacaagga	acccttagtg	atggagttgg	ccactcctct	tctgcgcgct	cgctcgtctc	3600
ctgaggccgg	gcgaccaaag	gtcgccccgac	gcccgggctt	tgcccgggcg	gcctcagtga	3660
gcgagcgagc	gcgccagctg	gcgtaatagc	gaagaggccc	gcaccgatcg	cccttcccaa	3720
cagttgcgca	gcctgaatgg	cgaatggcga	ttccgttgca	atggctggcg	gtaatattgt	3780
tctggatatt	accagcaagg	ccgatagttt	gagttctctt	actcaggcaa	gtgatgttat	3840
tactaatcaa	agaagtattg	cgacaacggt	taatttgcgt	gatggacaga	ctcttttact	3900
cggtggcctc	actgattata	aaaacacttc	tcaggattct	ggcgtaccgt	tcctgtctaa	3960
aatcccttta	atcggcctcc	tgtttagctc	ccgctctgat	tctaacgagg	aaagcacggt	4020
atacgtgctc	gtcaaagcaa	ccatagtagc	cgccctgtag	cggcgcatta	agcgcggcgg	4080
gtgtgggtgt	tacgcgagc	gtgaccgcta	cacttgccag	cgccctagcg	cccgtcctt	4140
tcgctttctt	cccttccttt	ctcgccacgt	tcgcccgtt	tccccgtcaa	gctctaaatc	4200
gggggctccc	tttaggttc	cgatttagtg	ctttacggca	cctcgacccc	aaaaaacttg	4260
attaggtgga	tggttcacgt	agtgggcat	cgccctgata	gacggttttt	cgccctttga	4320
cgttggagtc	cacgttcttt	aatagtggac	tcttgttcca	aactggaaca	acactcaacc	4380
ctatctcggg	ctattctttt	gatttataag	ggattttgcc	gatttcggcc	tattggttaa	4440
aaaatgagct	gatttaacaa	aaatttaacg	cgaattttta	caaaatatta	acgttttaca	4500
tttaaatatt	tgcttataca	atcttctgt	ttttggggct	tttctgatta	tcaaccgggg	4560
tacatatgat	tgacatgcta	gttttacgat	taccgttcat	cgattctctt	gtttgctcca	4620
gactctcagg	caatgacctg	atagcctttg	tagagacctc	tcaaaaatag	ctaccctctc	4680
cggcgatgaat	ttatcagcta	gaacggttga	atatcatatt	gatggtgatt	tgactgtctc	4740
cggcctttct	caccctttg	aatctttacc	tacacattac	tcaggcattg	cattttaaata	4800
atatgagggt	tctaaaaatt	tttatccttg	cgttgaaata	aaggcttctc	ccgcaaaagt	4860
attacagggt	cataatgttt	ttggtacaac	cgatttagct	ttatgctctg	aggctttatt	4920

gcttaat ttt gctaattcct tgccttgcc gtagattta ttgatgttg gaatcgcctg 4980
atgcggattt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgactctc 5040
agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacaccgcc aacaccgcct 5100
gacgcgccct gacgggcttg tctgctccc gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc 5160
tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag 5220
ggcctcgtga tacgcctatt tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg 5280
tcaggtagca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaaccctta tttgtttatt tttctaaata 5340
cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taacctgat aatgcttca ataatttga 5400
aaaaggaaga gtagagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca 5460
ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat 5520
cagttgggtg cacgagtggt ttacatcga ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 5580
agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc 5640
gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgcccat acactattct 5700
cagaatgact tggttgagta ctaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 5760
gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtata aactgcggc caacttactt 5820
ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat ggggatcat 5880
gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaa cgacgagcgt 5940
gacaccacga tgctgtagc aatggcaaca acgttgcga aactattaac tggcgaacta 6000
cttactctag ctcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 6060
ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 6120
gagcgtgggt ctgcggtat cattgcagca ctggggccag atggttaagc ctcccgtatc 6180
gtagttatct acacgacggg gtagcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgtc 6240
gagatagggt cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagtta ctatatata 6300
ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 6360
gataatctca tgaccaaaat ccctaacgt gagtttctgt tccactgagc gtcagacccc 6420
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 6480
caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggt gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 6540
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgagatac caaatactgt ctttctagt 6600
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac gcctacata cctcgtctg 6660
ctaactctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac 6720
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacggggg ttcgtgcaca 6780
cagcccagct tggagcgaac gacctacac gaactgagat acctacagc tgagctatga 6840
gaaagccca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 6900
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtct 6960
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctctc agggggcg 7020
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcttgccctt ttgctggcct 7080
tttctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 7140
tttgagttag ctgataccgc tcgccgagc cgaacgacc agcgcagcga gtcagtgagc 7200
gaggaagcgg aagagcgcgc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 7260

taatg 7265
 <210> 36
 <211> 7265
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> pAAV.DT-M (#1244)
 <400> 36
 cagctgcgcg ctcgctcgcct cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgcgaga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cctttagatt aatgattaac ccgccatgct acttatctac gtagccatgc 180
 tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
 tgtatgacaa gcagaaagta atttgggagc tgcggggagg caagggtgag ggatggggaa 300
 gtggaccaga ggcatatgcg tcattggcag tgtctaagca ctcacgatag gcgtggatca 360
 caggggctcg ctctgtaatt aaaagggaaa gggtttttgt tgtgtttgtt ttgtttgctgt 420
 ttttgagaca agggctctgc tctgtcatca tccaggctgg agtgcagtgg tgcagtctca 480
 gctcactgca acctccgcct cctgggttca agcattctc ctgcctcagc ctctgagca 540
 gctaggacta caggtgtgtg ccacatgcc tggctaattt ttgtattttt tagtggaat 600
 ggggttttgc catgttgccc aggctcgtct tgaactcctg acctcaagtg atccactcgt 660
 ctcggcctcc caaagtgtg ggattacagg tgtgagctat tgtccccagc caaaaggaaa 720
 agttttactg tagtaaccct tccgactag ggacctcggg cctcagcctc aggctaccta 780
 ggtgctttag aaaggaggcc acccaggccc atgactactc cttgccacag ggagccctgc 840
 acacagatgt gctaagctct cgctgccagc cagagggagg agggctctgag ccagtcagaa 900
 ggagatgggc cccagagagt aagaaagggg gaggaggacc caagctgatc caaaaggtgg 960
 gtctaagcag tcaagtggag gagggttcca atctgatggc ggagggccca agctcagcct 1020
 aacgaggagg ccaggcccac caaggggccc ctggaggact tgtttccctt gtcccttgtg 1080
 gttttttgca tttcctgttc cttgctgct cattgcggaa gttcctcttc ttaccctgca 1140
 cccagagcct cgccagagaa gacaagggca gaaagcacca tgagtggggg cccaatggga 1200
 ggaaggcccc ggggccgagg agcacgaaca gaaaacagg agaatatggg ccaaacagga 1260
 tatctgttgt aagcagttcc tgccccggtc cagggccaaag aacagttgga acagcagaat 1320
 atgggccaaa caggatatct gtggtgagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag 1380
 atggtcccca gatgcggtcc cgccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag 1440
 ggtgccccaa ggacctgaaa tgacctgtg cttatttga actaaccat cagttcgctt 1500
 ctcgcttctg ttcgcgctc tetgtctccc gagctctata taagcagagc tcgttttagtg 1560
 aaccgtcaga tcgcctggag acgcatcca cgctgttttg acttccatag aaggatctcg 1620
 aggccaccat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg 1680
 agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg 1740
 ccacctacgg caagctgacc ctgaagtcca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgcctt 1800
 ggcccaccct cgtgaccacc ctgacctacg gcgtgcagtg cttcagccgc taccgacc 1860

acatgaagca gcacgacttc ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca 1920
ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgcgc cgaggtgaag ttcgagggcg 1980
acaccctggg gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc 2040
tggggcacia gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 2100
agaagaacgg catcaaggtg aacttcaaga tccgccacia catcgaggac ggcagcgtgc 2160
agctcgccga ccactaccag cagaacaccc ccatcggcga cggccccgtg ctgctgcccg 2220
acaaccacta cctgagcacc cagtccgcc tgagcaaaga ccccaacgag aagcgcgatc 2280
acatggtcct gctggagtgc gtgaccgccg ccgggatcac tctcggcatg gacgagctgt 2340
acaagtaaac tagtgtcagc tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg 2400
taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacia ttgcattcat tttatgtttc 2460
aggttcaggg ggaggtgtgg gaggtttttt aaacagcggg tcagcagaac atacctcca 2520
ccctcctcca ggaccacgag aaccagcgc tctttgagat gcttggacga aatgcttgg 2580
tgagctgggg atctcctgcc ccgccccgt cccaccgtt tcttctctt cctctctcc 2640
ttctctctct tcccctctc ccgctctcc tttcctctc catcatctc actcctagaa 2700
tttccgtca taatccacc ttcccaggaa gatctcaatg tcttcttggc ttcctctgg 2760
ctgcagctct tcctttgggc ccatgactgt catgaggcag gaaggaccag gtctggctcc 2820
aagacctgt ggctaccct gaccagactc cactgacccc tgctttctc tcccagacgc 2880
tggccactgc agttgttcag ctgtacctgg cgctgcccc tggagctgag cactggacca 2940
aggagcattg tggggctgtg tgcttcgtga aggataacc ccagaagtcc tacttcatcc 3000
gcctttacgg ccttcaggtg accccccac ccccgactgg acttgcaagc cagttctcaa 3060
cccgaacc cagatctgtg tccatatgtg tccatagctt caagacctca gacctgatca 3120
gtgaatccct gagccccaga accaaagact catccagatg gcaaactctg acttgcttt 3180
ctaagtctgc aatgactggc ccagctctc gtatcaagat ctctaaagcc ccagtatta 3240
gtctgctgcc taagcctaatt cttttcaca aattccaata aatgagcact gtatttgtac 3300
ctgaacctca aatctattct aaactcaica ttttgcctc caggaatctc tcatcaaaac 3360
tctgaacc cagatgtttg ccaagctcct aagtataaa tctgttcaac aaacccaaa 3420
gttgaatatt ccattgatcc ttgaactcca aatctgtcct tctaaatcca cagcacagac 3480
cccagagttc ccatctagag catggctacg tagataagta gcatggcggg ttaatcatta 3540
actacaagga acccctagtg atggagtgg ccaactcctc tctgcgcgct cgctcgtca 3600
ctgaggccgg gcgaccaaag gtcgcccgc gcccggtt tgcccggcg gcctcagtga 3660
gcgagcagc gcgccagctg gcgtaatagc gaagaggccc gcaccgatc cccttccaa 3720
cagttgcgca gcctgaatgg cgaatggcga ttccgttgc atggctggcg gtaatattgt 3780
tctggatatt accagcaagg ccgatagttt gagttctct actcaggcaa gtgatgttat 3840
tactaatcaa agaagtattg cgacaacggt taatttgcgt gatggacaga ctcttttact 3900
cgggtggcctc actgattata aaaacacttc tcaggattct ggcgtaccgt tctgtctaa 3960
aatcccttta atcgccctc tgtttagctc ccgctctgat tctaacgagg aaagcacgtt 4020
atacgtgctc gtcaaagcaa ccatagtagc cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcg 4080
gtgtgggtgg tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagc cccgctcctt 4140
tcgctttctt cccttcttt ctcgccacgt tcgcccgtt tccccgtaa gctctaaatc 4200

gggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg 4260
attaggggtga tgggtcacgt agtgggcat cgccctgata gacggttttt cgccctttga 4320
cgttggagtc cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaacc 4380
ctatctcggg ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa 4440
aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttta caaaatatta acgtttacaa 4500
tttaaataatt tgcttataca atcttctgt tttggggct tttctgatta tcaaccgggg 4560
tacatatgat tgacatgcta gttttacgat taccgttcat cgatttcttt gtttgctcca 4620
gactctcagg caatgacctg atagccttg tagagacctc tcaaaaatag ctaccctctc 4680
cggcatgaat ttatcagcta gaacggttga atatcatatt gatggtgatt tgactgtctc 4740
cggcctttct cacccgttg aatctttacc tacacattac tcaggcattg catttaaaat 4800
atatgagggt tctaaaaatt tttatccttg cgttgaaata aaggcttctc ccgcaaaagt 4860
attacagggt cataatgttt ttggtacaac cgatttagct ttatgctctg aggctttatt 4920
gcttaatttt gctaattctt tgcttgcct gtatgattta ttggatgttg gaatcgctctg 4980
atgcggtatt ttctccttac gcactgtgc ggtatttcc accgcatatg gtgcactctc 5040
agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacaccgcc aacaccgct 5100
gacgcgccct gacgggcttg tctgctccc gcactccgtt acagacaagc tgtgaccgtc 5160
tccgggagct gcactgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag 5220
ggcctcgtga tacgcctatt tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg 5280
tcagggtgca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta tttgtttatt tttctaaata 5340
cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aatgcttca ataataattga 5400
aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca 5460
ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctggtga aagtaaaga tgctgaagat 5520
cagttgggtg cacgagtggt ttacatgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 5580
agttttcgcc ccgaagaacg tttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc 5640
gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgcccat acactattct 5700
cagaatgact tgggtgagta ctaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 5760
gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata aactgcggc caacttactt 5820
ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcaacaat ggggatcat 5880
gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaa cgacgagcgt 5940
gacaccacga tgctgtagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta 6000
cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 6060
ccacttctgc gctcgccct tccggtggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 6120
gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc 6180
gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct 6240
gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagtta ctcatatata 6300
ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 6360
gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc 6420
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 6480
caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggt gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 6540

ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ctttctagtg 6600
 tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 6660
 ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac 6720
 tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacggggggg ttcgtgcaca 6780
 cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 6840
 gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 6900
 ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 6960
 gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatTTTTgt gatgctcgtc agggggcg 7020
 agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcttgccctt ttgctggcct 7080
 tttgctcaca tgttcttcc tgcgttatec cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 7140
 tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 7200
 gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 7260
 taatg 7265

<210> 37

<211> 7047

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> pAAV.DT-D (#1262)

<400> 37

cagctgcgcg ctcgctcgt cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt ccttgtagt aatgattaac ccgccatgct acttatctac gtagccatgc 180
 tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
 tgtatgacaa gcagaaagta atttgggagc tgcggggagg caagggttaag ggatggggaa 300
 gtggaccaga ggcatatgcg tcattggcag tgtctaagca ctcacgatag gcgtggatca 360
 caggggctcg ctctgtaatt aaaaggaaa gggTTTTgt tgtgttgtt ttgttctgt 420
 ttttgagaca aggtccttgc tctgtcatca tccaggctgg agtgcagtgg tgcagtctca 480
 gctcactgca acctccgct cctgggttca agcattctc ctgcctcagc ctctgagca 540
 gctaggacta cagggtgtgt ccaccatgcc tggctaattt ttgtatttt tagtggaat 600
 ggggttttgc catgttgcct aggtcgtct tgaactctg acctcaagt atccactcgt 660
 ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg tgtgagctat tgtccccagc caaaaggaaa 720
 agttttactg tagtaaccct tccggactag ggacctcggg cctcagctc aggctaccta 780
 ggtgctttag aaaggaggcc acccagccc atgactact cttgccacag ggagccctgc 840
 acacagatgt gctaagctct cgtgccagc cagaggagg aggtctgag ccagtcagaa 900
 ggagatgggc ccagagagt aagaaagggg gaggaggacc caagctgatc caaaaggtgg 960
 gtctaagcag tcaagtggag gaggttcca atctgatggc ggaggccca agctcagcct 1020
 aacgaggagg ccaggcccac caagggccc ctggaggact tgtttccctt gtcccttgtg 1080
 gttttttgca tttcctgttc ccttctgtct cattgcggaa gttctcttc ttaccctgca 1140

cccagagcct cgccagagaa gacaaggga gaaagcacca tgagtggggg cccaatggga 1200
ggaaggcccc ggggccgagg agcacgaaca gaaaacagg agaatatggg ccaaacagga 1260
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct caggccaag aacagttgga acagcagaat 1320
atgggcaaaa caggatatct gtgtaagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag 1380
atggtcccca gatgcggtcc cgccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag 1440
ggtgccccaa ggacctgaaa tgacctgtg cttatttga actaaccaat cagttcgctt 1500
ctcgttctg ttcgcgctt tctgctcccc gagctctata taagcagagc tcgtttagt 1560
aaccgtcaga tcgcttgag acgcatcca cgctgtttt acttccatag aaggatctcg 1620
aggccaccat ggtgagcaag ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg 1680
agctggacgg cgacgtaaac ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg 1740
ccacctacgg caagctgacc ctgaagtcca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgcctt 1800
ggccccacct cgtgaccacc ctgacctag gcgtgcagt cttcagccgc taccgacc 1860
acatgaagca gcacgactt ttcaagtccg ccatgccga aggctacgtc caggagcgca 1920
ccatcttctt caaggacgac ggcaactaca agaccgccc cgaggtgaag ttcgaggcg 1980
acaccctggt gaaccgcatc gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc 2040
tggggcacia gctggagtac aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc 2100
agaagaacgg catcaaggtg aacttcaaga tccgccaaa catcgaggac ggcagcgtgc 2160
agctcgccga cactaccag cagaacacc ccatcgccga cggccccgtg ctgctgccc 2220
acaaccacta cctgagcacc cagtcgccc tgagcaaaga cccaacgag aagcgcgatc 2280
acatggtcct gctggagttc gtgaccgccc ccgggatcac tctcgcatg gacgagctgt 2340
acaagtaaac tagtgtgac tgctttatt gtgaaattg tgatgtatt gctttattg 2400
taaccattat aagctgcaat aaacaagta acaacaaca ttgattcat tttatgtttc 2460
aggttcagg gagggtgtg gaggtttttt aaaatccac cttcccagg aagatctcaa 2520
tgtctacttg cttccctct ggctgcagct cttcctttg gccatgact gtcagaggc 2580
aggaaggacc aggtctggct ccaagacct gtggctacce ctgaccagac tccactgacc 2640
cctgctttcc tctcccagac gctggccact gcagttgttc agctgtacct ggcgctgccc 2700
cctggagctg agcactggac caaggagcat tgtggggctg tgtgcttct gaaggataac 2760
ccccagaagt cctacttcat ccgctttac gcccttcagg tgaccccc accccgact 2820
ggacttgcaa gccagttctc aaccgcaaa cccagatctg tgtccatag tgtccatagc 2880
ttcaagacct cagacctgat cagtgaatc ctgagccca gaaccaaaga ctcatccaga 2940
tggcaaaact tgacttgct ttctaagtct gcaatgact gccccagtct ccgtatcaag 3000
atctctaaag cccccagtat tagtctgtg ctaagccta atctttcca caaattcca 3060
taaagagca ctgtattgt acctgaacct caatctatt ctaaactca cattttgcat 3120
cccaggaatc tctcatcaaa actcctgaac cccagatgtt tgccaagctc ctaagtcata 3180
aatctgttca acaaaccca aagttgaata ttccattgat cttgaactc caaatctgtc 3240
cttctaaatc cacagcacag acccagagt tccatctag agcatggcta ctagataag 3300
tagcatggcg ggttaatcat taactacaag gaaccctag tgatggagt ggccactccc 3360
tctctgcgct ctcgctgct cactgaggcc ggcgacaa agtcgccc acgcccgggc 3420
tttggccggg cggcctcagt gagcagcga gcgcgccagc tggcgtaata gcgaagggc 3480

ccgcaccgat cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat ggcgatggc gattccgttg 3540
caatggctgg cggtaatat gttctggata ttaccagcaa ggccgatagt ttgagttctt 3600
ctactcaggc aagtgatgtt attactaatc aaagaagtat tgcgacaacg gttaatttgc 3660
gtgatggaca gactctttaa ctcggtggcc tctactgatta taaaacact tctcaggatt 3720
ctggcgtacc gttcctgtct aaaatccctt taatcggcct cctgttttagc tcccgtctg 3780
attctaacga ggaaagcacg ttatacgtgc tcgtcaaagc aaccatagta cgcgccctgt 3840
agcggcgcac taagcgcggc ggggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgc 3900
agcgccttag cccccgtcc tttcgcttc ttcccttctt ttctcgccac gttcgccggc 3960
tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc ctttagggt tccgatttag tgctttacgg 4020
cacctcgacc ccaaaaaact tgattagggt gatggttcac gtagtgggccc atcgccctga 4080
tagacggtt ttcgccctt gacgttggag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc 4140
caaaactggaa caaacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg 4200
ccgatttcgg cctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt 4260
aacaataat taacgtttac aatttaaata tttgcttata caatcttctt gtttttgggg 4320
cttttctgat tatcaaccgg ggtacatatg attgacatgc tagttttacg attaccgttc 4380
atcgattctc ttgtttgctc cagactctca ggcaatgacc tgatagcctt tgtagagacc 4440
tctcaaaaat agctaccctc tccggcatga atttatcagc tagaacggtt gaatatcata 4500
ttgatggatga tttgactgct tccggcctt ctcaccggtt tgaatcttta cctacacatt 4560
actcaggcat tgcattttaa atatatgagg gttctaaaaa tttttatcct tgcgttgaaa 4620
taaaggcttc tcccgcaaaa gtattacagg gtcataatgt ttttggta accgatttag 4680
ctttatgctc tgaggcttta ttgcttaatt ttgctaattc tttgccttgc ctgtatgatt 4740
tattggatgt tggaatcgcc tgatcggtta ttttctctt acgcatctgt gcggtatttc 4800
acaccgcata tgggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgatagt taagccagcc 4860
ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggt tgtctgctcc cggcatccgc 4920
ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc 4980
accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgcta tttttatagg ttaatgtcat 5040
gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 5100
tatttgttta ttttctaaa tacattcaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 5160
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 5220
ccttattccc ttttttgcgg cattttgct tctgttttt gctcaccag aaacgctggt 5280
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagt ggttacatcg aactggatct 5340
caacacgggt aagatcctg agagtttctg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 5400
ttttaaagt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc aagagcaact 5460
cggtcggcgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 5520
gcatcttac gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 5580
taaacctgcg gccaaactac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 5640
tttgcaaac atgggggatc atgtaactcg cttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 5700
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg 5760
caaaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 5820

ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 5880
 tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 5940
 agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 6000
 tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 6060
 agaccaagtt tactcatata tacttttagat tgatttaaaa cttcattttt aattttaaag 6120
 gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaa atccctaac gtgagttttc 6180
 gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atcctttttt 6240
 tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 6300
 gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 6360
 accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 6420
 accgcctaca tacctcgtc tgetaatcct gttaccagt gctgctgcca gtggcgataa 6480
 gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 6540
 ctgaacgggg gggtcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 6600
 atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaaggagaa aggcggacag 6660
 gtatccggtg agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 6720
 cgcttggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 6780
 gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cttttttacg 6840
 gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgtttttt cctgcgttat cccctgattc 6900
 tgtggataac cgtattaccg cttttgagtg agctgatacc gctcgcgcga gccgaacgac 6960
 cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 7020
 cccgcgcgct tggccgattc attaatg 7047

<210> 38

<211> 3451

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> pscAAV.G (#1189)

<400> 38

aagcttcccg gggggatctg ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgtc cactgaggcc 60
 gggcgaccaa aggtcgcgcc acgcccgggc tttgccggg cggcctcagt gagcgagcga 120
 gcgcgcagag agggagtggc caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtctgt 180
 acctaggcga tttaaattca tgtacaaaaa agcaggcttt aaaggaacca attcagtcga 240
 ctggatccgg taccaaggtc gggcaggaag agggcctatt tccatgatt cttcatatt 300
 tgcatatacg atacaagget gttagagaga taattagaat taatttgact gtaaacacaa 360
 agatattagt acaaaaatag tgacgtagaa agtaataatt tcttggttag tttgcagttt 420
 taaaattatg ttttaaaatg gactatcata tgcttaccgt aacttgaaag tatttcgatt 480
 tcttggtttt atatatcttg tggaaaggac gaaacaccgg tatgttctgc tgaaccgcgt 540
 tttagagcta gaaaatagcaa gttaaaataa ggctagtccg ttatcaactt gaaaaagtgg 600
 caccgagtcg gtgctttttt tctagacca gctttcttgt acaaagttgg cattaactag 660

tccactccct ctctgcgcgc tcgctcgtc actgaggccg ggcgaccaa ggtcgcccga 720
cgccccgggct ttgccccggc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggacagatc 780
cgggccccgca tgcgtcgaca attcactggc cgtcgtttta caacgtcgtg actgggaaaa 840
ccctggcggtt acccaactta atcgccttgc agcacatccc cttttcgcca gctggcgtaa 900
tagcgaagag gcccgcaccg atcgcccttc ccaacagttg cgcagcctga atggcgaatg 960
gcgccctgatg cggatatttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcatatgggtg 1020
cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagccccgac acccgccaac 1080
acccgctgac gcgccctgac gggcttgtct gctcccggca tccgcttaca gacaagctgt 1140
gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag gttttaccg tcataccga aacgcgcgag 1200
acgaaaagggc ctctgatac gcctatTTTT ataggTTaat gtcatgataa taatggTTTT 1260
ttagacgtca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt 1320
ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa cctgataaa tgcttcaata 1380
atattgaaaa aggaagagta tgagtattca acatttccgt gtcgccctta ttccctTTTT 1440
tgcggcattt tgccctcctg tttttgctca cccagaaacg ctggtgaaag taaaagatgc 1500
tgaagatcag ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg gatctcaaca gcggtaatg 1560
ccttgagagt tttcgccccg aagaacgttt tccaatgatg agcactttta aagttctgct 1620
atgtggcgcg gtattatccc gtattgacgc cgggcaagag caactcggtc gcccataca 1680
ctattctcag aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca gaaaagcatc ttacggatgg 1740
catgacagta agagaattat gcagtgtctc cataacctg agtgataaca ctgcggccaa 1800
cttacttctg acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg 1860
ggatcatgta actcgccttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga 1920
cgagcgtgac accacgatgc ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg 1980
cgaactactt actctagctt cccggcaaca attaatagac tggatggagg cggataaagt 2040
tgcaggacca ctctcgcgtc cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg ataaatctgg 2100
agccgggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc 2160
ccgtatcgta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca 2220
gatcgtgag ataggtgcct cactgattaa gcattggtta ctgtcagacc aagtttactc 2280
atatatactt tagattgatt taaaacttca ttttaattt aaaaggatct aggtgaagat 2340
cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc 2400
agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg 2460
ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct 2520
accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct 2580
tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct 2640
cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtctg gtcttaccgg 2700
gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cggggggttc 2760
gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga 2820
gctatgagaa agcgcacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaacgg 2880
cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttcaggg ggaacgcct ggtatcttta 2940
tagtctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg 3000

ggggCGGagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg 3060
 ctggcctttt gtcacatgt tctttcctgc gttatccctt gattctgtgg ataaccgtat 3120
 taccgccttt gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcgagtc 3180
 agtgagcgag gaagcggaag agcgcccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc 3240
 gattcattaa tgcagctggc acgacagggt tcccactggg aaagcgggca gtgagcgcaa 3300
 cgcaattaat gtgagttagc tcaactatta ggcaccccag gctttacact ttatgcttcc 3360
 ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga 3420
 ccatgattac gccaaagtct cgagatctag a 3451

<210> 39

<211> 7691

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> pAAV.DTG (#1215)

<400> 39

cagctgcgcg ctcgctcget cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggCGacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actagggggt ccttgtagtt aatgattaac ccgccatget acttatctac gtagccatgc 180
 tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
 ttgtacaaaa aagcaggctt taaaggaacc aattcagtcg actggatccg gtaccaaggt 300
 cgggcaggaa gagggcctat ttcccatgat tccttcatat ttgcatatac gatacaaggc 360
 tgttagagag ataattagaa ttaatttgac tgtaaacaca aagatattag taaaaatac 420
 gtgacgtaga aagtaataat ttcttgggta gtttgagttt ttaaattat gttttaaat 480
 ggactatcat atgcttaccg taacttgaaa gtatttcgat ttcttggctt tatatatctt 540
 gtggaaagga cgaaacaccg gtatgttctg ctgaaccgcg ttttagagct agaaatagca 600
 agttaaataa aggctagtcc gttatcaact tgaaaaagtg gcaccgagtc ggtgcttttt 660
 tacgcgtgta tgacaagcag aaagtaattt gggagctgcg gggaggcaag ggtaagggat 720
 ggggaagtgg accagaggca tatgcgtcat tggcagtgtc taagcactca cgataggcgt 780
 ggatcacagg ggctcgtctt gtaattaaaa ggaaaagggt tttgtttgtg ttgtttgtgt 840
 tgctgttttt gagacaaggg tcttgcctctg tcatcatcca ggctggagtg cagtgggtgca 900
 gtctcagctc actgcaacct ccgctcctcg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc 960
 tgagcagcta ggactacagg tgtgtgccac catgcctggc taatttttgt attttttagt 1020
 ggaaatgggg ttttgccatg ttgccaggc tcgtcttgaa ctctgacct caagtgatcc 1080
 actcgtctcg gcctcccaaa gtgctgggat tacaggtgtg agctattgtc cccagccaaa 1140
 aggaaaagt ttactgtagt aacccttccg gactagggac ctcgggctc agcctcaggc 1200
 tacctaggtg ctttagaaaag gaggccacc aggcccata ctactccttg ccacagggag 1260
 ccctgcacac agatgtgcta agctctcgtc gccagccaga gggaggaggg tctgagccag 1320
 tcagaaggag atgggcccc gagagtaaga aagggggagg aggaccaag ctgatccaaa 1380
 aggtgggtct aagcagtcaa gtggaggagg gttccaatct gatggcggag ggcccaagct 1440

cagcctaacg aggaggccag gccaccaag gggcccctgg aggacttggt tcccttgtec 1500
cttgtggttt tttgcatttc ctgttccett gctgctcatt gcggaagttc ctcttcttac 1560
cctgcaccca gagcctcgcc agagaagaca agggcagaaa gcacatgag tgggggcccc 1620
atgggaggaa ggcccggggg ccgaggagca cgaacagaga aacaggagaa tatgggcccc 1680
acaggatatac tgtggttaagc agttcctgcc ccggctcagg gccagaaca gttggaacag 1740
cagaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc tcagggcccc 1800
gaacagatgg tccccagatg cgttccccgc ctacagcatt tctagagaac catcagatgt 1860
ttccagggtg ccccaaggac ctgaaatgac cctgtgcett atttgaacta accaatcagt 1920
tcgcttctcg cttctgttcg cgcgcttctg ctccccgagc tctatataag cagagctcgt 1980
ttagtgaacc gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgactt ccatagaagg 2040
atctcgaggc caccatggtg agcaagggcg aggagctggt caccgggggtg gtgccccatc 2100
tggtcgagct ggacggcgac gtaaaccggc acaagttagc cgtgtccggc gagggcgagg 2160
gcgatgccac ctacggcaag ctgacctga agttcatctg caccaccggc aagctgcccc 2220
tgccctggcc caccctcgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgttc agccgctacc 2280
ccgaccacat gaagcagcac gacttcttca agtccgcat gcccaaggc tacgtccagg 2340
agcgcacat ctcttcaag gacgacggca actacaagac ccgcgccgag gtgaagttcg 2400
agggcgacac cctggtgaac cgcctcgagc tgaagggcat cgacttcaag gaggacggca 2460
acatcctggg gcacaagctg gactacaact acaacagcca caacgtctat atcatggccg 2520
acaagcagaa gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg ccacaacatc gaggacggca 2580
gcgtgcagct cgccgaccac taccagcaga acacccccat ccggcgacggc cccgtgctgc 2640
tgcccgacaa cactacctg agcaccctg ccgcccctgag caaagacccc aacgagaagc 2700
gcgatcacat ggtcctgctg gagttcgtga ccgcccggg gatcactctc ggcatggacg 2760
agctgtacaa gtaaactagt gtcgactgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt 2820
tatttgtaac cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta 2880
tgtttcagggt tcagggggag gttgtgggagg ttttttaaac agcggttcag cagaacatac 2940
cctccaccct cctccaggac cacgagaacc agcactctt tgagatgctt ggacgaaaat 3000
gcttgggtgag ctggggatct cctgccccg ccccgctccc accgtttctt cctcttctc 3060
tcctccttct ctctcttccc ctctcccgc tctctcttc cctctccatc atctctctc 3120
ctagaatttc ccgtcataat ccacccttc caggaagatc tcaatgtcta cttgccttc 3180
ctctggctgc agctcttctt ttgggcccc gactgtcatg aggcaggaag gaccaggtct 3240
ggctccaaga ccttgtggct accctgacc agactccact gaccctgct ttctctccc 3300
agacgctggc cactgcagtt gttcagctgt acctggcgt gccccctgga gctgagcact 3360
ggaccaagga gcattgtggg gctgtgtgct tcgtgaagga taacccccag aagtctact 3420
tcatccgctt ttacggcctt caggtgacct cccaccccc gactggactt gcaagccagt 3480
tctcaacccg caaacccaga tctgtgtcca tatgtgtcca tagcttcaag acctcagacc 3540
tgatcagtgat atccctgagc cccagaacca aagactcctc cagatggcaa actctgactt 3600
gcctttctaa gtctgcaatg actggcccc gtctccgtat caagatctct aaagccccca 3660
gtattagtct gctgcctaag cctaattctt tccacaaatt ccaataaatg agcactgtat 3720
ttgtacctga acctcaaatc tattctaac tcaacatttt gcatcccagg aatctctcat 3780

caaaactcct gaaccccaga tgtttgcaa gtcctaagt cataaatctg ttcaacaac 3840
cccaaagttg aatattccat tgatccttga actccaaatc tgtccttcta aatccacagc 3900
acagacccca gagttcccat ctagagcatg gctacgtaga taagtagcat ggcgggttaa 3960
tcattaacta caaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgtc 4020
cgctcactga ggccgggcca ccaaaggtcg cccgacgcc gggctttgcc cggcgccct 4080
cagtgagcga gcgagcgcgc cagctggcgt aatagcgaag aggcccgcac cgatcgcct 4140
tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa tggcgattcc gttgcaatgg ctggcggtaa 4200
tattgttctg gatattacca gcaaggcca tagtttgagt tcttctactc aggcaagtga 4260
tgttattact aatcaaagaa gtattgcgac aacggttaat ttgctgatg gacagactct 4320
tttactcggg ggccctcactg attataaaaa cacttctcag gattctggcg taccgttctc 4380
gtctaaaaatc cctttaatcg gctcctggt tagctcccgc tctgattcta acgaggaaag 4440
cacgttatac gtgctcgta aagcaacat agtacgcgc ctgtagcggc gcattaagcg 4500
cggcggtgt ggtggttacg cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgc ctagcgcgcg 4560
ctcctttcgc tttcttcct tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc 4620
taaactcgggg gctcccctta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa 4680
aacttgatta gggatgatgt tcacgtagtg ggccatcgc ctgatagacg gtttttcgcc 4740
ctttgacgtt ggagtcacg ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac 4800
tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt tataaggat tttgccgatt tcggcctatt 4860
ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt 4920
ttacaattta aatatttgc tatacaatct tctgttttt ggggcttttc tgattatcaa 4980
ccgggttaca tatgattgac atgctagttt tacgattacc gttcatgat tctcttgttt 5040
gctccagact ctcaggcaat gacctgatag cttttgtaga gacctctca aatagctac 5100
cctctccggc atgaatttat cagctagaac gttgaatat catattgatg gtgatttgac 5160
tgtctccggc cttctcacc cgtttgaatc tttacctaca cattactcag gcattgcatt 5220
taaaatataat gagggttcta aaaattttta tccttgctt gaaataaagg cttctcccgc 5280
aaaagtatta cagggtcata atgtttttgg tacaaccgat ttagctttat gctctgaggc 5340
tttattgctt aattttgcta attctttgcc ttgctgtat gatttattgg atgttggat 5400
cgctgatgc ggtattttct ccttacgcat ctgtcggta tttcacaccg catatggtgc 5460
actctcagta caatctgctc tgatgccga tagttaagcc agccccgaca cccccaaca 5520
cccgtgacg gccctgacg ggcttgctc ctcccgcac ccgcttacag acaagctgtg 5580
accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg tttcacctg catcaccgaa acgcgcgaga 5640
cgaaaaggcc tcgtgatac cctattttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct 5700
tagacgtcag gtggcacttt tcggggaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc 5760
taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa 5820
tattgaaaaa ggaagagtat gattattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt 5880
gcggcatttt gccttctgt ttttctcacc ccagaaacgc tgggtgaaagt aaaagatgct 5940
gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggttaagatc 6000
cttgagagtt ttcgccccga agaactttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta 6060
tgtggcgcgg tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggctc ccgcatacac 6120

tattctcaga atgacttggg tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc 6180
atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac 6240
ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg 6300
gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac 6360
gagcgtgaca ccacgatgcc tntagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc 6420
gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt 6480
gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggg ttattgctga taaatctgga 6540
gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc 6600
cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag 6660
atcgctgaga taggtgctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca 6720
tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc 6780
ctttttgata atctcatgac caaaatcct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca 6840
gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc 6900
tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggtt gtttgccgga tcaagagcta 6960
ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agatacaaaa tactgtcctt 7020
ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatactc 7080
gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg 7140
ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttcg 7200
tgcacacagc ccagcttga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag 7260
ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc 7320
agggtcggaa caggagagcg cacgaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat 7380
agtctgtcgc ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg 7440
gggcgagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggctttttgc 7500
tggccttttg ctacatggt ctttctgcg ttatccctg attctgtgga taaccgtatt 7560
accgcctttg agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca 7620
gtgagcgagg aagcggaaga gcgccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg 7680
attcattaat g 7691

<210> 40

<211> 6289

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> pAAV.ATG.GFP (#1374)

<400> 40

cagctgcgcg ctgctcgt cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc 60
tttggtcgcc cgccctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
actaggggtt ccttgtagtt aatgattaac ccgcatgct acttatctac gtagccatgc 180
tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
taggctcgtc ttgaactcct gacctcaagt gatccactcg tctcggcctc ccaaagtgtc 300

gggattacag gtgtgagcta ttgtccccag ccaaaaggaa aagttttact gtagtaaccc 360
 ttccggacta gggacctcgg gcctcagcct caggctacct aggtgcttta gaaaggaggc 420
 caccagggcc catgactact ccttgccaca gggagccctg cacacagatg tgctaagctc 480
 tcgctgccag ccagagggag gagggtctga gccagtcaga aggagatggg ccccagagag 540
 taagaaaggg ggaggaggac ccaagctgat ccaaaagggtg ggtctaagca gtcaagtgga 600
 ggagggttcc aatctgatgg cggagggccc aagctcagcc taacgaggag gccaggccca 660
 ccaaggggcc cctggaggac ttgtttccct tgtcccttgt ggttttttgc atttcctgtt 720
 cccttgctgc tcattgcgga agttcctctt cttaccctgc acccagagcc tcgccagaga 780
 agacaagggc agaaagcacc atggtgagca agggcgagga gctgttcacc ggggtggtgc 840
 ccatcctggc cgagctggac ggcgacgtaa acggccaca gttcagcgtg tccggcgagg 900
 gcgagggcga tgccacctac ggcaagctga cctgaagtt catctgcacc accggcaagc 960
 tgcccgtgcc ctggcccacc ctctgacca cctgaccta cggcgtgcag tgcttcagcc 1020
 gtaccccgga ccacatgaag cagcagcact tcttcaagtc cgccatgcc gaaggctacg 1080
 tccaggagcg caccatcttc ttcaaggacg acggcaacta caagaccgc gccgaggtga 1140
 agttcgaggg cgacaccctg gtgaaccgca tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg 1200
 acggcaacat cctggggcac aagctggagt acaactaaa cagccacaac gtctatatca 1260
 tggccgacaa gcagaagaac ggcatcaagg tgaacttcaa gatccgccac aacatcgagg 1320
 acggcagcgt gcagctgcc gaccactacc agcagaacac ccccatcggc gacggccccg 1380
 tgctgctgcc cgacaaccac tacctgagca cccagtcgc cctgagcaaa gaccccaacg 1440
 agaagcgcga tcacatggc ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggatc actctcggca 1500
 tggacgagct gtacaagtaa gataatcaac ctctggatta caaaatttgt gaaagattga 1560
 ctggtattct taactatgtt gtcctttta cgctatgtgg atacgctgct ttaatgcctt 1620
 tgtatcatgc tattgcttcc cgtatggctt tcattttctc ctcttctgat aaatcctggc 1680
 tagttcttgc cacggcggaa ctcatcgccg cctgccttgc ccgctgctgg acaggggctc 1740
 ggctgttggg cactgacaat tccgtgggtc gactgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct 1800
 attgctttat ttgtaacct tataagctgc aataaacaag ttaacaaca caattgcatt 1860
 cattttatgt ttcaggttca gggggagggtg tgggaggttt tttaaacagc gtttcagcag 1920
 aacataccct ccaccctcct ccaggaccac gagaaccagc gactcttga gatgcttggc 1980
 cgaaaatgct tggtagctg gggatctct gccccgcc cgtccccacc gtttcttct 2040
 ctctctctcc tcttctctc tcttccctc ctcccctc tcttttccct ctccatcatc 2100
 tctctccta gaatttccg tcataatcca ccttcccag gaagatctca atgtctactt 2160
 gccttccctc tggtgcagc tcttctttg ggccatgac tgtcatgagg caggaaggac 2220
 caggctctggc tccaagacct tgttgctacc cctgaccaga ctccactgac ccctgcttct 2280
 ctctcccaga cgctggccac tgcagttgtt cagctgtacc tggcgtgcc ccctggagct 2340
 gagcaactgga ccaaggagca ttgtggggct gtgtgcttcg tgaaggataa cccccagaag 2400
 tctacttca tccgcttta cgcccttccag gtgaccccc ccccccgac tggacttga 2460
 agccagttct caaccgcaa acccagatct gtgtccatat gtgtccatag cttcaagtct 2520
 agagcatggc tacgtagata agtagcatgg cgggttaatc attaactaca aggaaccct 2580
 agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcg ctactgagg ccgggcgacc 2640

aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccc ggcgccctca gtgagcgagc gagcgcgcca 2700
gctggcgtaa tagcgaagag gcccgaccg atcgcccttc ccaacagttg cgcagcctga 2760
atggcgaatg gcgattccgt tgcaatggct ggcgtaata ttgttctgga tattaccagc 2820
aaggccgata gtttgagttc ttctactcag gcaagtgatg ttattactaa tcaaagaagt 2880
attgcgacaa cggttaatth gctgatgga cagactcttt tactcggtgg cctcactgat 2940
tataaaaaca ctctcagga ttctggcgta ccgttctgt ctaaaatccc ttaaatcggc 3000
ctcctgttta gctcccgtc tgattctaac gagaaagca cgttatacgt gctcgtcaaa 3060
gcaaccatag tacgcgcctt gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 3120
cagcgtgacc gctacacttg ccagcgcctt agcgccttct ctttctgctt tcttcccttc 3180
ctttctcgcc acgttcgccc gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg 3240
gttccgattt agtctttac ggcacctga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc 3300
acgtagtggg ccatcgccct gatagacggg ttttgcctt ttgacgttg agtccacgtt 3360
ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggctctattc 3420
ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta 3480
acaaaaatth aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttaa tatttgctta 3540
tacaatcttc ctgtttttg ggcttttctg attatcaacc ggggtacata tgattgacat 3600
gctagtthta cgattaccgt tcatcgattc tctgtttgc tccagactct caggcaatga 3660
cctgatagcc tttgtagaga cctctcaaaa atagctacc tctccggcat gaatttatca 3720
gctagaacgg ttgaatatca tattgatggt gatttgactg tctccggcct ttctcaccgg 3780
tttgaatctt tacctacaca ttactcaggc attgcattta aatatatga gggttctaaa 3840
aatttttatc ctgctgtga aataaaggct tctcccgcaa aagtattaca gggtcataat 3900
gtttttggta caaccgattt agctttatgc tctgaggctt tattgcttaa ttttgctaat 3960
tctttgcctt gcctgtatga tttattggat gttggaatcg cctgatgcgg tattttctcc 4020
ttacgcatct gtgcggtatt tcacaccgca tatggtgcac tctcagtaca atctgctctg 4080
atcccgcata gtaagccag ccccgacc cgccaacacc cgctgacgcg ccctgacggg 4140
cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg agctgcatgt 4200
gtcagaggth taccctca tcaccgaaac gcgcgagac aaaggcctc gtgatacgc 4260
tatttttata ggtaaatgc atgataataa tggtttctta gacgtcagggt ggcacttttc 4320
ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc 4380
cgctcatgag acaataaacc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga 4440
gtattcaaca tttccgtgtc gcccttattc cttttttgc ggcattttgc ctctctgttt 4500
ttgctcacc agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag 4560
tgggttacat cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgcgccgaag 4620
aacgttttcc aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg tggcgcggtta ttatcccgtta 4680
ttgacgccgg gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg 4740
agtactcacc agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca 4800
gtgctgcat aacctgagt gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag 4860
gaccgaagga gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc 4920
gttgggaacc ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg 4980

tagcaatggc aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc 5040
 ggcaacaatt aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgctcgcg 5100
 cccttccggc tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtagcgt gggctcgcg 5160
 gtatcattgc agcactgggg ccagatggta agccctccc tatcgtagtt atctacacga 5220
 cggggagtca ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac 5280
 tgattaagca ttggtaactg tcagaccaag ttactcata tatactttag attgatttaa 5340
 aacttcattt ttaatttaa aggatctagg tgaagatcct tttgataat ctcatgacca 5400
 aatccctta acgtgagttt tcgttccact gacgctcaga ccccgtagaa aagatcaaag 5460
 gatcttcttg agatcctttt tttctgcgag taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac 5520
 cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactctttt ccgaaggtaa 5580
 ctggcttcag cagagcgcag ataccaaata ctgtccttct agttagaccg tagttaggcc 5640
 accacttcaa gaactctgta gcaccgcta catacctcgc tctgctaate ctgttaccag 5700
 tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac 5760
 cggataaggc gcagcggctg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc 5820
 gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc 5880
 ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaaca ggagagcgca 5940
 cgagggagct tccaggggga aacgcctggt atctttatag tctgtcggg tttcgccacc 6000
 tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcagggg gcggagccta tggaaaaacg 6060
 ccagcaacgc ggcttttta cggttcctgg ctttttctg gccttttct cacatgttct 6120
 ttctgcggt atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata 6180
 ccgctcggc cagccgaac accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc 6240
 gcccaatacg caaacgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatg 6289

<210> 41

<211> 7084

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> pAAV.ATG.coWAS (#1380)

<400> 41

cagctcgcg ctgcctcgt cactgaggcc gcccgggcaa agcccgggcg tcgggagacc 60
 tttggtcgcc cggcctcagt gagcagcga gcgcgcagag agggagtggc caactccatc 120
 actaggggtt cctttagatt aatgattaac ccgcatgct acttatctac gtagccatgc 180
 tctagcggcc tcggcctctg cataaataaa aaaaattagt cagccatgag cttggacgcg 240
 taggctcgtc ttgaaactct gacctcaagt gatccactcg tctcggcctc ccaaagtgtc 300
 gggattacag gtgtgagcta ttgtccccag caaaaggaa aagttttact gtagtaacc 360
 ttccggacta gggacctcgg gcctcagcct caggctacct aggtgcttta gaaaggaggc 420
 caccagggc catgactact cettgccaca gggagcctg cacacagatg tgctaagctc 480
 tcgctgccag ccagagggag gaggtctga gccagtcaga aggagatggg cccagagag 540
 taagaaaggg ggaggaggac ccaagctgat caaaagggtg ggtctaagca gtcaagtga 600

ggagggttcc aatctgatgg cggagggccc aagctcagcc taacgaggag gccaggccca 660
 ccaaggggcc cctggaggac ttgtttccct tgteccettgt ggttttttgc atttcctggt 720
 cccttgctgc tcattgcgga agttcctctt cttaccctgc acccagagcc tcgccagaga 780
 agacaagggc agaaagcacc atgggaggaa gaccggcgcg ccgaggagcg ccagcagtgc 840
 aacaaaacat tccgtcaacc ctgctgcagg accacgaaaa ccagaggctg tttgaaatgt 900
 tgggacggaa gtgtctcact ctgccacag ccgtcgtcca gctttatctt gcgcttcctc 960
 ccggtgctga gcattggact aaagagcatt gcggcgcggt ctgttttgtc aaggataatc 1020
 cccaaaaatc atatttcatt aggttgtacg gactccaagc tggacgcctt ctgtgggaac 1080
 aagaactcta tagccagctc gtatatagca caccgacccc tttcttccat actttcgcgg 1140
 gagacgactg tcaggcgggc ttgaactttg cggacgagga tgaagctcag gctttccgag 1200
 cattggttca agaaaaaatc cagaaaagaa atcagcgaca gtccggagat cgccggcagc 1260
 tgccgccgcc acctacaccg gccaatgagg aacggagggg aggcttccg ccacttccat 1320
 tgcattccagg cggcgatcag ggtgggccac cagtagggcc cttgagtttg ggtctcgtca 1380
 ctgtggatat acagaacccg gacataacat ctagecgcta ccgcgactg ccggtccag 1440
 gtccgtcccc cgctgataaa aagcgtccg gcaaaaagaa gatattctaa gcagatatcg 1500
 gtgcgccctc cggtttcaag catgtctccc atgtaggatg ggaccgcaa aatggattcg 1560
 acgttaataa cctcgatccg gacctgagga gtctcttctc tcgcgcggtt atcagcgagg 1620
 cacagcttac tgatgccgaa acaagtaagt tgatatacga ctttatcgag gatcaaggag 1680
 ggctggaagc ggtcaggcaa gaaatgcggc gacaagaacc tttgccccg ccccccccc 1740
 cgtccagagg cgggaaccag cttccacgcc cacctatcgt tggagggaat aaaggcaggt 1800
 ctggggcact ccctccgta ccgttgggga tcgctccacc gctctctacg cctaggggac 1860
 ccccgctcc tggtcggggg ggaccgcccc ctccgccgcc tccagccact ggtcgaagtg 1920
 gaccctccc gcctctcca cccggcgccg ggggccacc gatgccacct cctcctccgc 1980
 ccccaccgcc tccccctct tccggcaacg gtcccgacc tccgccccct cctccggcat 2040
 tggttccccgc ggggggctc gcgctggtg gtggccgggg tgcacttctg gatcaaatcc 2100
 gacagggcat acagttgaat aagacgccc gcgcccctga aagctcagct ctgcaaccgc 2160
 cgctcagtc ctctgaaggg ttggtaggcg cgctcatgca tgtaatgcag aagcgcagtc 2220
 gcgctatcca ctcatcagat gaaggtgaag accaggccgg tgacaggac gaagacgatg 2280
 aatgggacga ttgactgaac tgaactagt tcgacgataa tcaacctctg gattacaaaa 2340
 tttgtgaaag attgactggt attcttaact atgttctcc ttttacgcta tgtggatacg 2400
 ctgctttaat gcctttgtat catgctattg ctcccgtat ggctttcatt ttctcctcct 2460
 tgtataaatc ctggttagtt cttgccacgg cggaaactat cgccgctgc cttgcccgct 2520
 gctggacagg ggctcggtg ttgggcaactg acaattccgt gggtcgactg ctttatttgt 2580
 gaaatttgtg atgctattgc tttatttcta accattataa gctgcaataa acaagttaac 2640
 aacaacaatt gcattcattt tatgtttcag gttcaggggg aggtgtggga ggttttttaa 2700
 acagcggttc agcagaacat accctccacc ctctccagg accacgagaa ccagcgactc 2760
 tttgagatgc ttggacgaaa atgcttgggt agctggggat ctctgcccc cgccccgtcc 2820
 ccaccgttcc ttctctctcc tctctctctt ctctctcttc cctctctccc gctctctctt 2880
 tccctctcca tcatctctc tcctagaatt tcccgtcata atccaccctt cccaggaaga 2940

tctcaatgtc tacttgcctt ccctctggct gcagctcttc ctttgggccc atgactgtca 3000
tgaggcagga aggaccaggt ctggctccaa gaccttgtgg ctaccctga ccagactcca 3060
ctgacccttg ctttcctctc ccagacgctg gccactgcag ttgttcagct gtacctggcg 3120
ctgccccctg gagctgagca ctggaccaag gagcattgtg gggctgtgtg cttcgtgaag 3180
gataaccccc agaagtccta cttcatccgc ctttacggcc ttcaggtgac cccccaccc 3240
ccgactggac ttgcaagcca gttctcaacc cgcaaaccga gatctgtgtc catatgtgtc 3300
catagcttca agtctagagc atggctacgt agataagtag catggcgggt taatcattaa 3360
ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactcctct ctgcgcgctc gctcgtcac 3420
tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccagc cccgggcttt gccgggagg cctcagtgag 3480
cgagcgagcg cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccc caccgatgc ctttcccaac 3540
agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgat tccgttgea tggctggcgg taatattgtt 3600
ctggatatta ccagcaaggc cgatagttt agttcttcta ctcaggcaag tgatgttatt 3660
actaatcaaa gaagtattgc gacaacggtt aatttgcgtg atggacagac tcttttactc 3720
gggtggcctca ctgattataa aaacacttct caggattctg gcgtaccgtt cctgtctaaa 3780
atccccttaa tcggcctcct gtttagctcc cgctctgatt ctaacgagga aagcacgtta 3840
tacgtgctcg tcaaagcaac catagtagc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 3900
tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgtac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 3960
cgctttcttc ccttccttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtaag ctctaaatcg 4020
ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgaccca aaaaacttga 4080
ttagggtgat ggttcacgta gtggccatc gccctgatag acggttttt gccctttgac 4140
gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaacc 4200
tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa 4260
aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgtttacaat 4320
ttaaataatt gcttatacaa tcttctgtt tttggggctt ttctgattat caaccgggt 4380
acatatgatt gacatgctag ttttagcatt accgttcac gattctctt tttgctccag 4440
actctcaggc aatgacctga tagcctttgt agagacctc caaaaatagc taccctctcc 4500
ggcatgaatt tatcagctag aacggttga tatcatatt atggtgatt gactgtctcc 4560
ggcctttctc acccgtttga atctttacct acacattact caggcattgc atttaaaata 4620
tatgagggtt ctaaaaattt ttatccttgc gttgaataa aggcttctcc cgcaaaagta 4680
ttacagggtc ataagtttt tggtaacc gatttagctt tatgctctga ggctttattg 4740
cttaattttg ctaattctt gccttgctg tatgattat tggatgttgg aatcgctga 4800
tgcggtattt tctccttac catctgtgc gtatttca cgcataatg tgcactctca 4860
gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagcccc acaccgcca acaccgctg 4920
acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct 4980
ccgggagctg catgtgtcag aggttttcc cgctcacc gaaacgcgc agacgaaagg 5040
gcctcgtgat acgcctattt ttatagttt atgtcatgat aataatggtt tcttagacct 5100
cagggtggcac ttttcgggga aatgtgcgc gaaccctat ttgtttatt ttctaaatac 5160
attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 5220
aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcct tattccctt tttgcggcat 5280

tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 5340
agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 5400
gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 5460
cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 5520
agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 5580
taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttacttc 5640
tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 5700
taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc catacctaac gacgagcgtg 5760
acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggccaactac 5820
ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac 5880
cacttctgcg ctccggcctt ccggtctggt ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 5940
agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 6000
tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 6060
agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 6120
tttagattga tttaaaactt ctttttaaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg 6180
ataatctcat gacaaaaatc ccttaacgtg agttttcggt cactgagcg tcagaccccg 6240
tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cttttttctt gcgcgtaatc tgctgcttgc 6300
aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 6360
tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 6420
agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgctctgctc 6480
taatcctggt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 6540
caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 6600
agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 6660
aaagcggcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggtg tccggtaagc ggcagggtcg 6720
gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctctg 6780
tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca gggggcgga 6840
gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 6900
ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt 6960
ttgagtgagc tgataccgct cgcgcagcc gaacgaccga gcgcagcagc tcagtgagcg 7020
aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgctctctcc cgcgcgttgg ccgattcatt 7080
aatg 7084

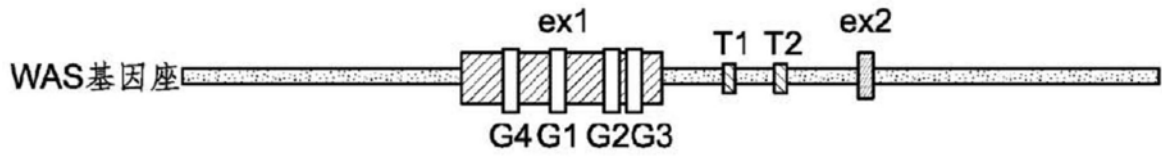


图1A

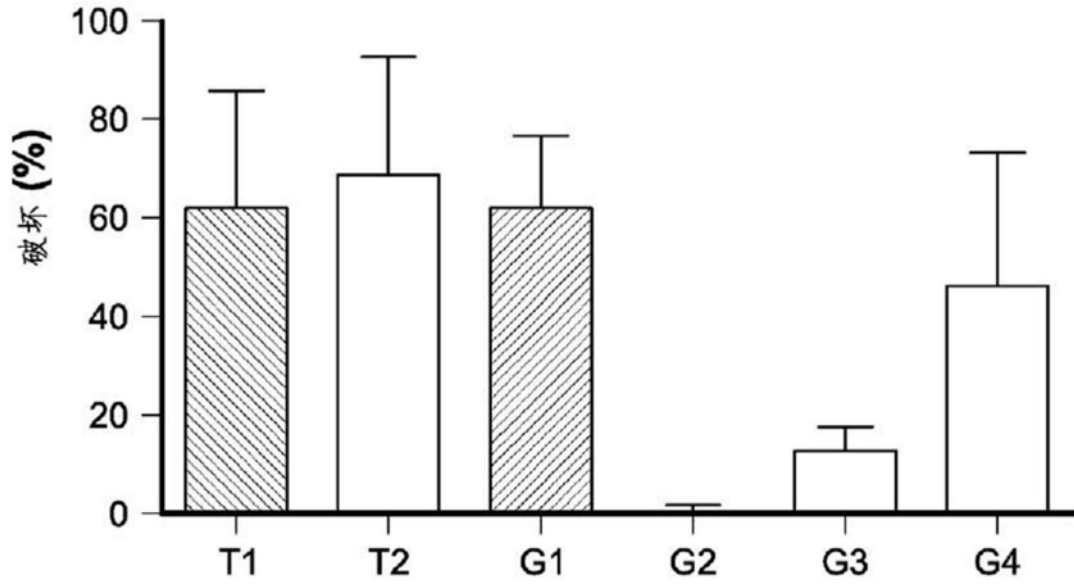


图1B

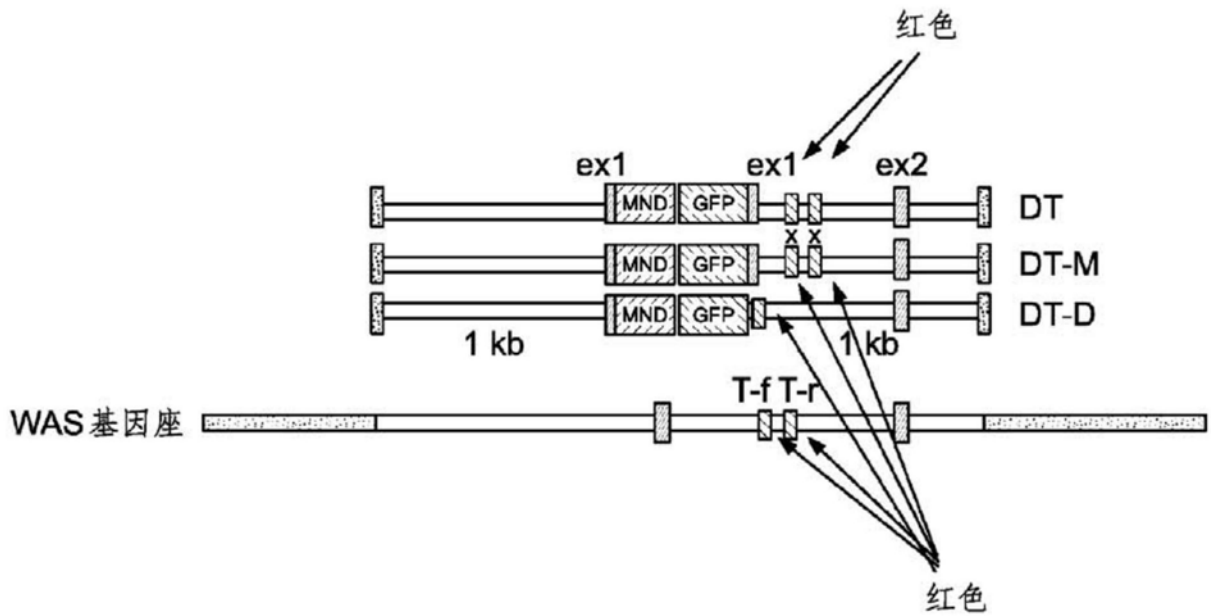


图2A

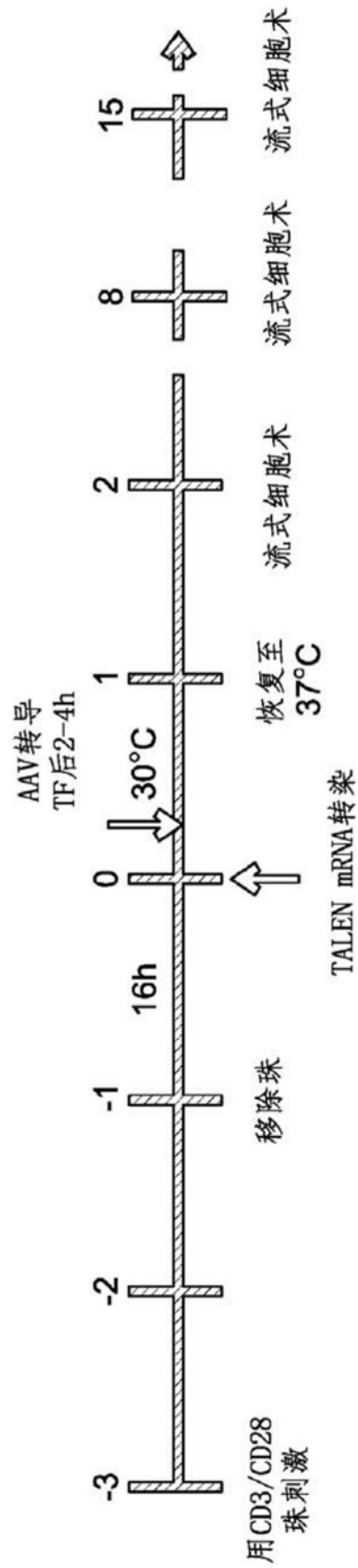


图2B

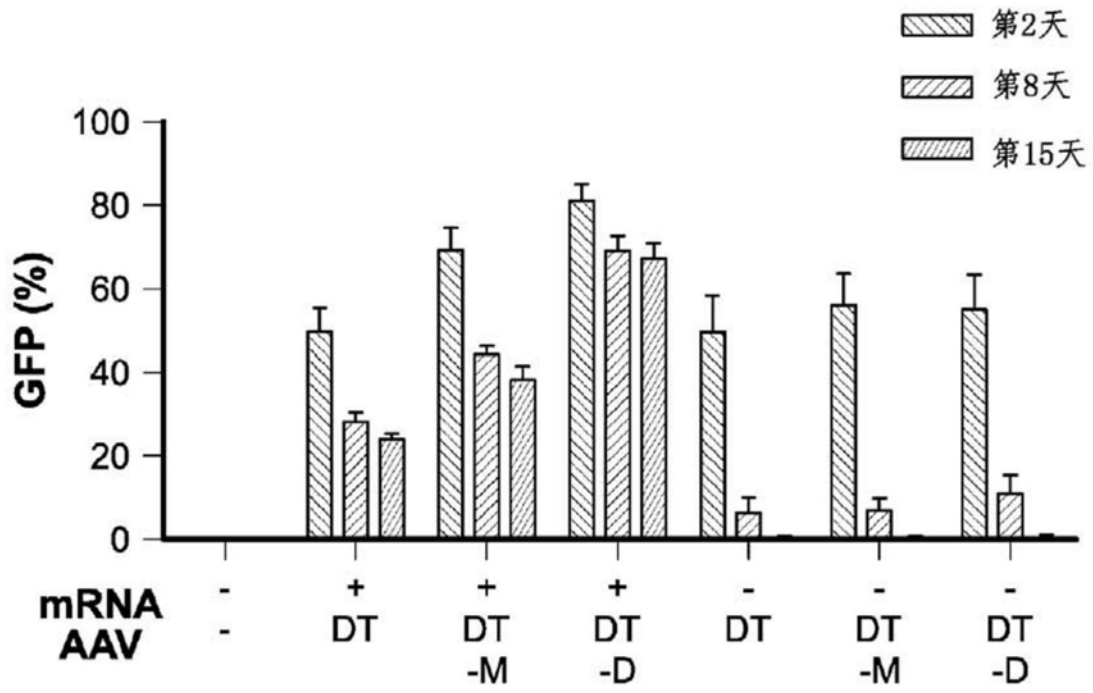


图2C

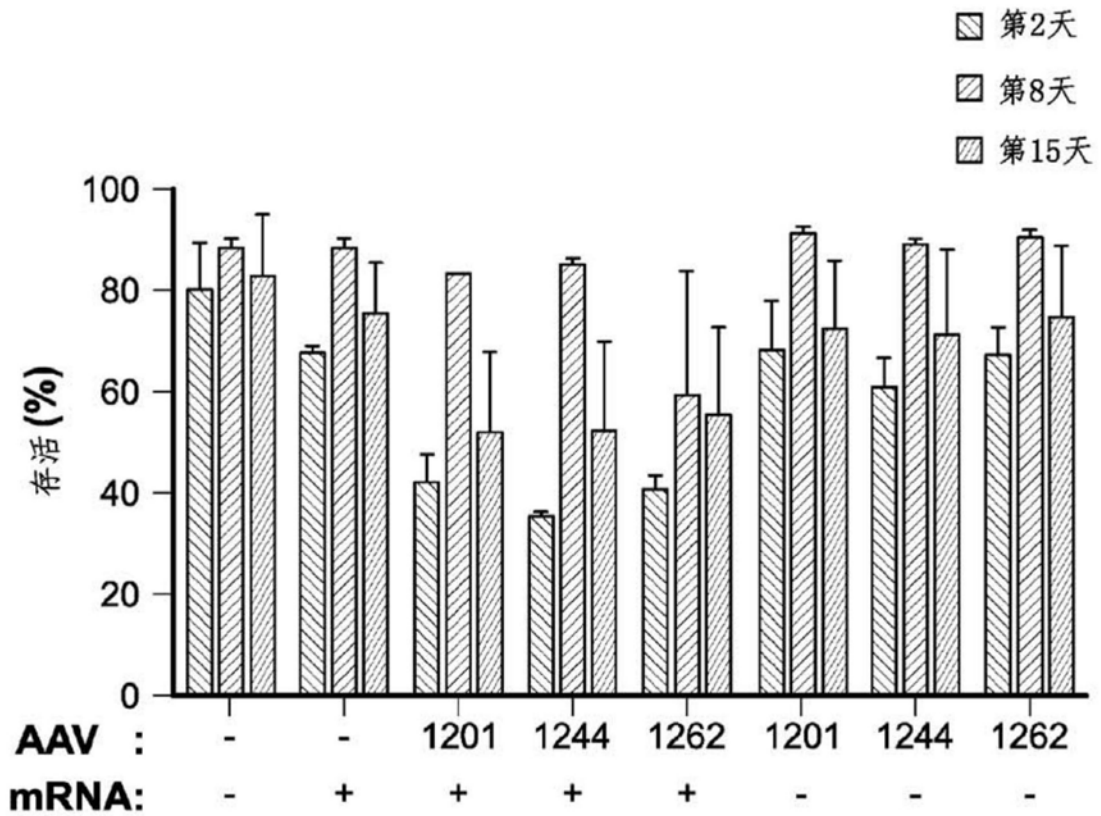


图2D

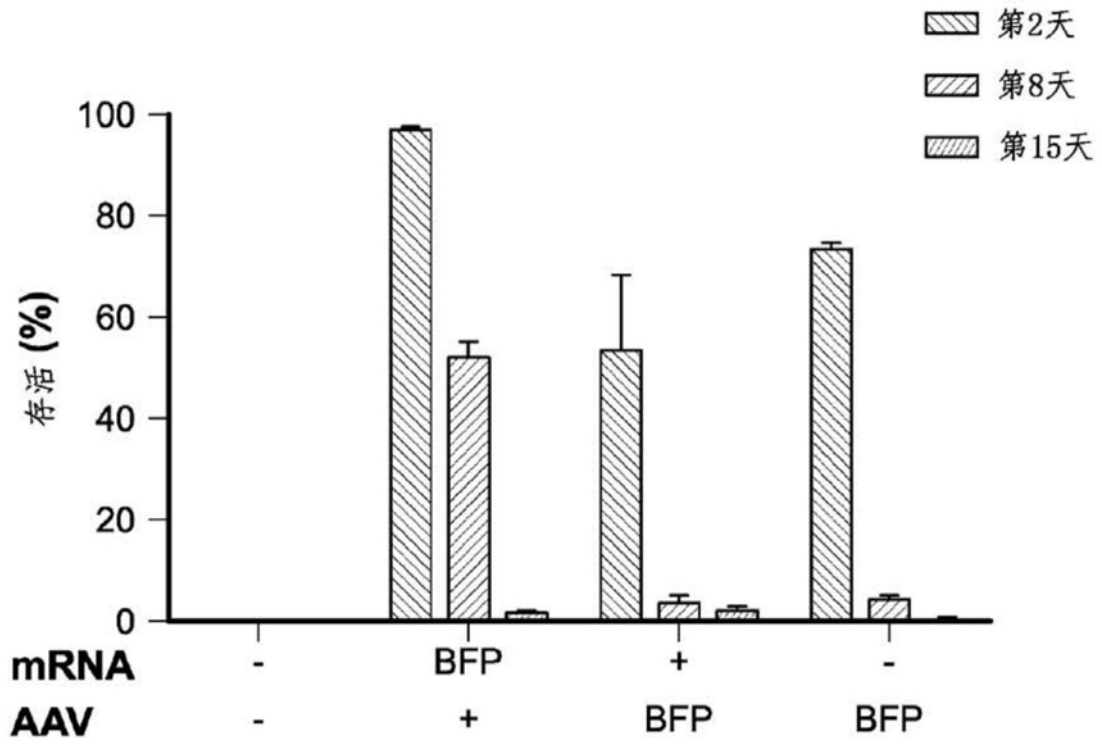


图2E

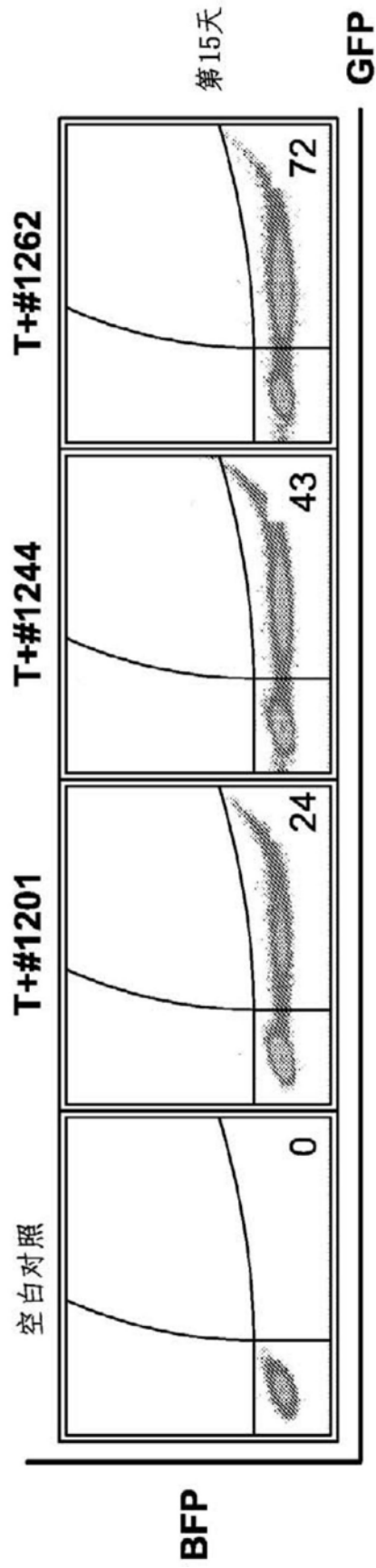


图2F

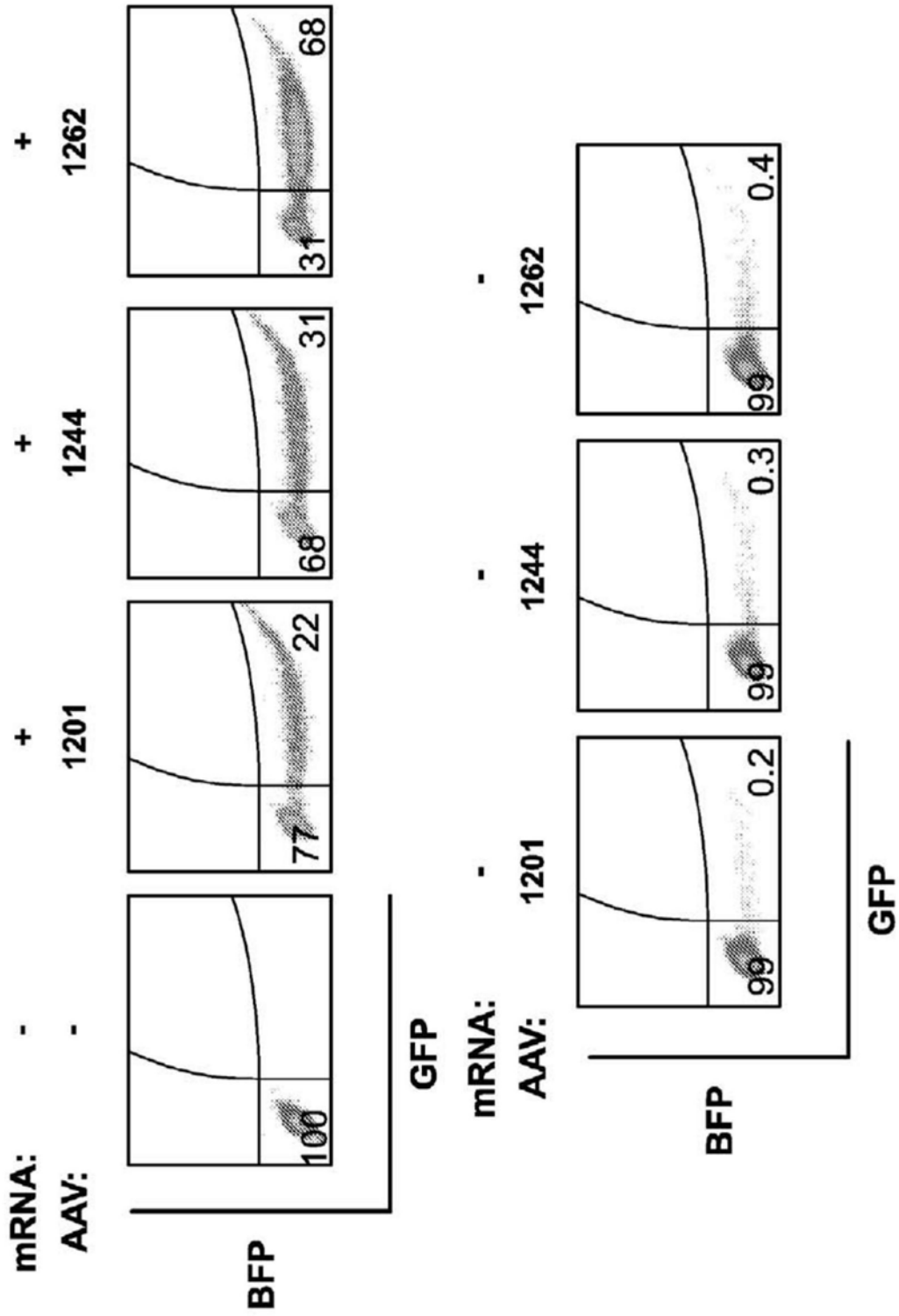


图2G

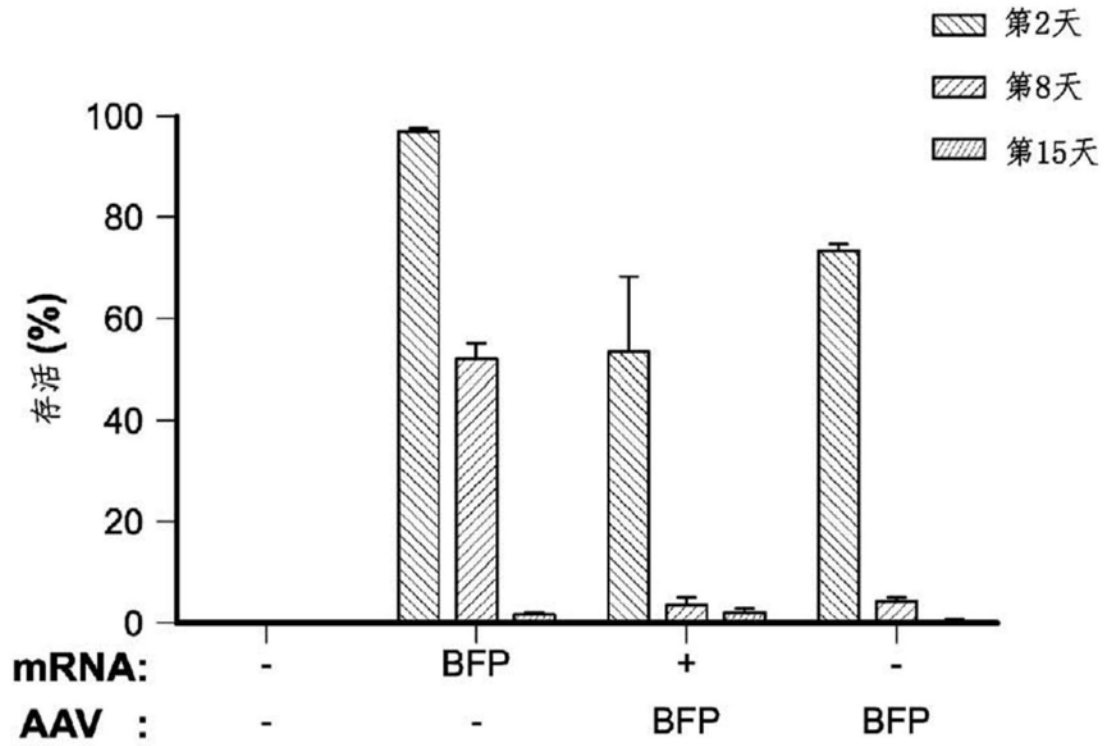


图2H

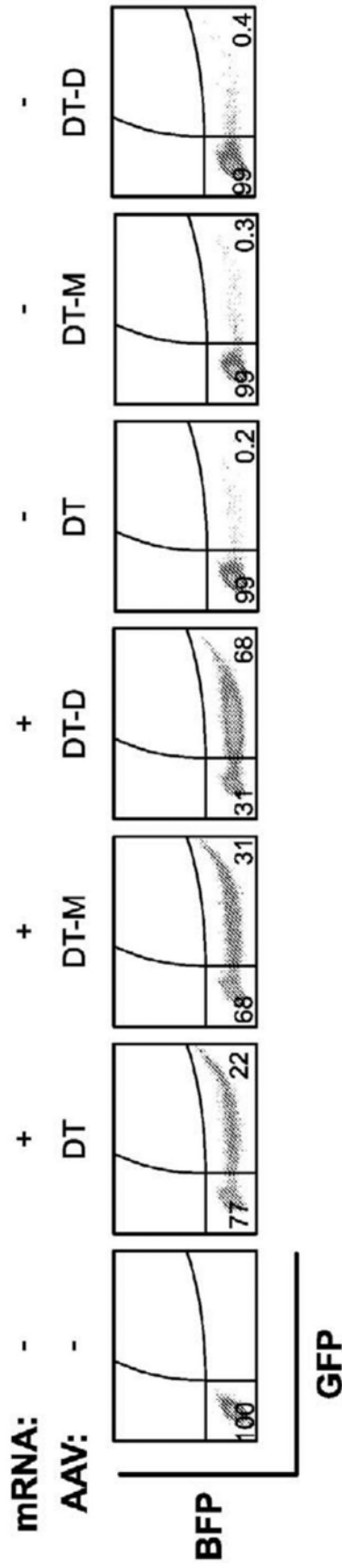


图2I

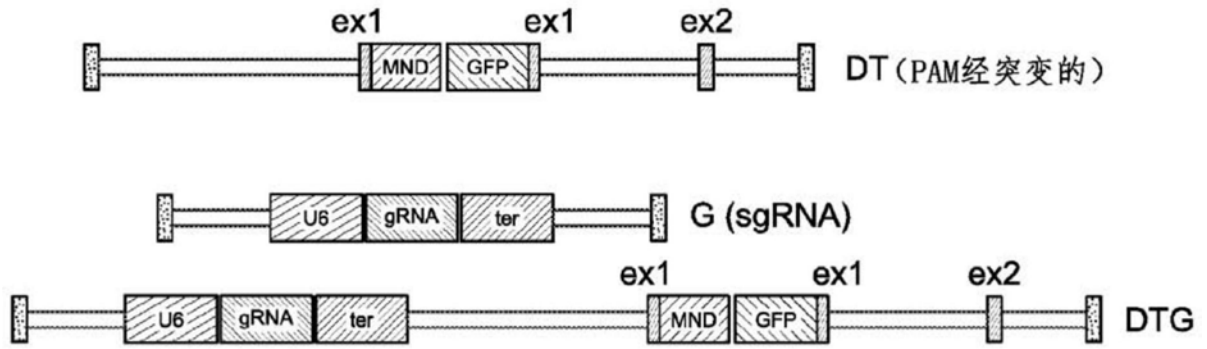


图3A

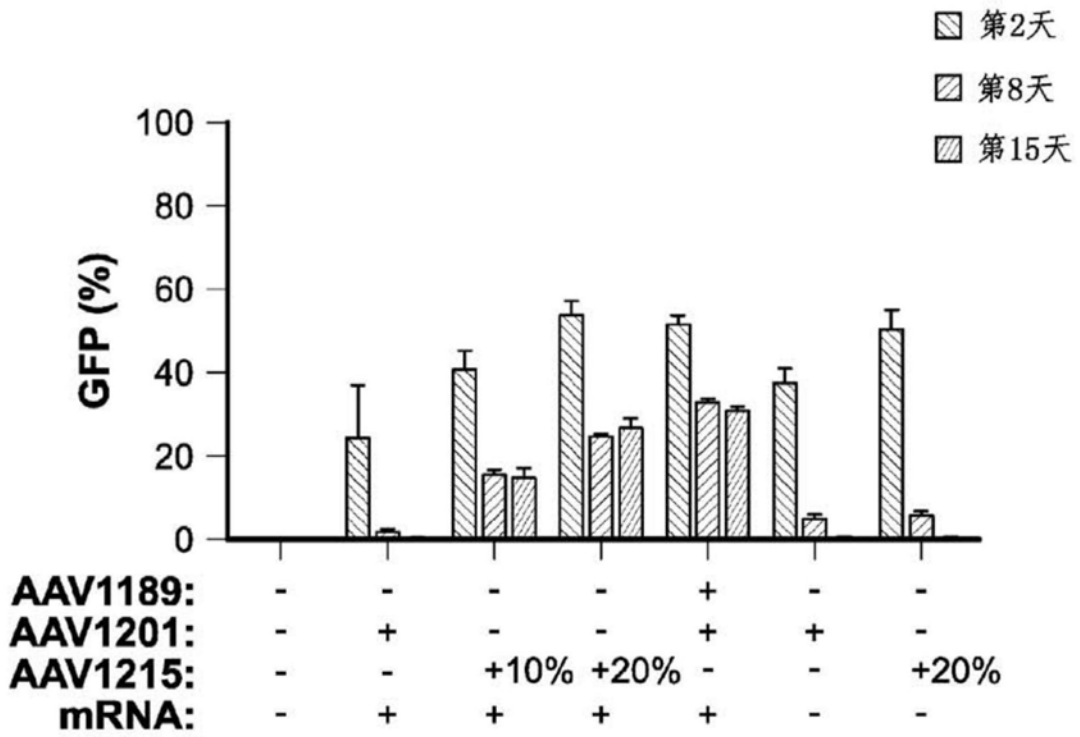


图3B

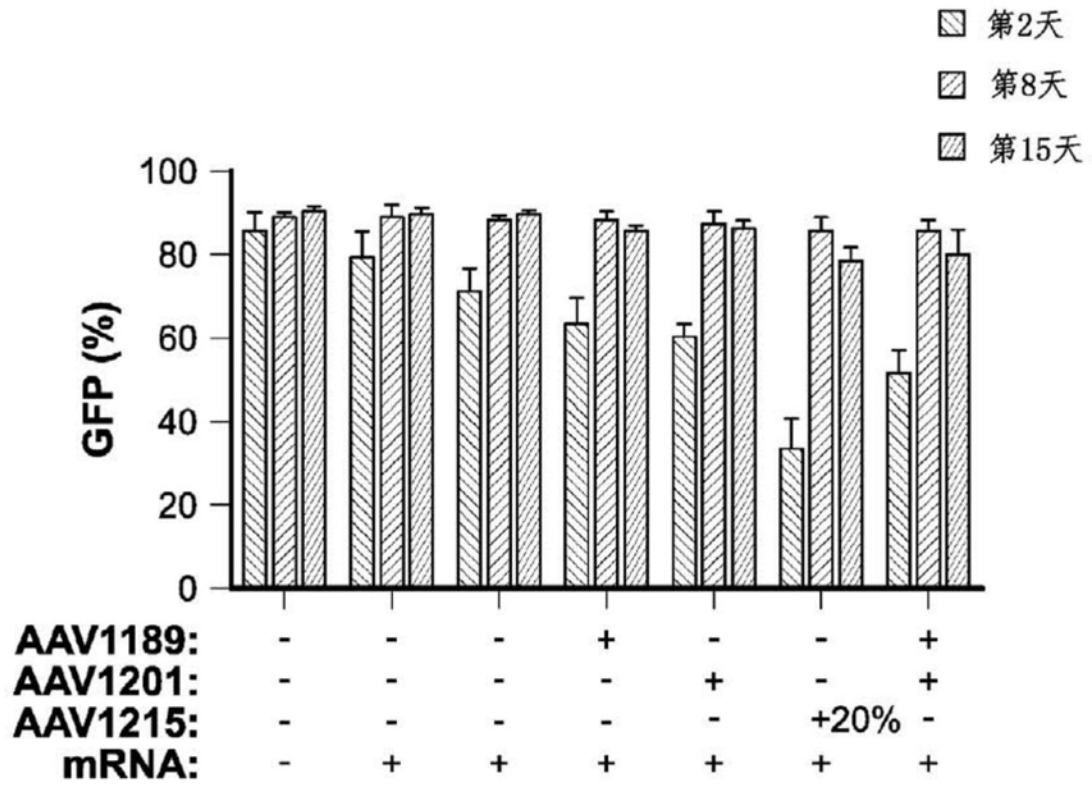


图3C

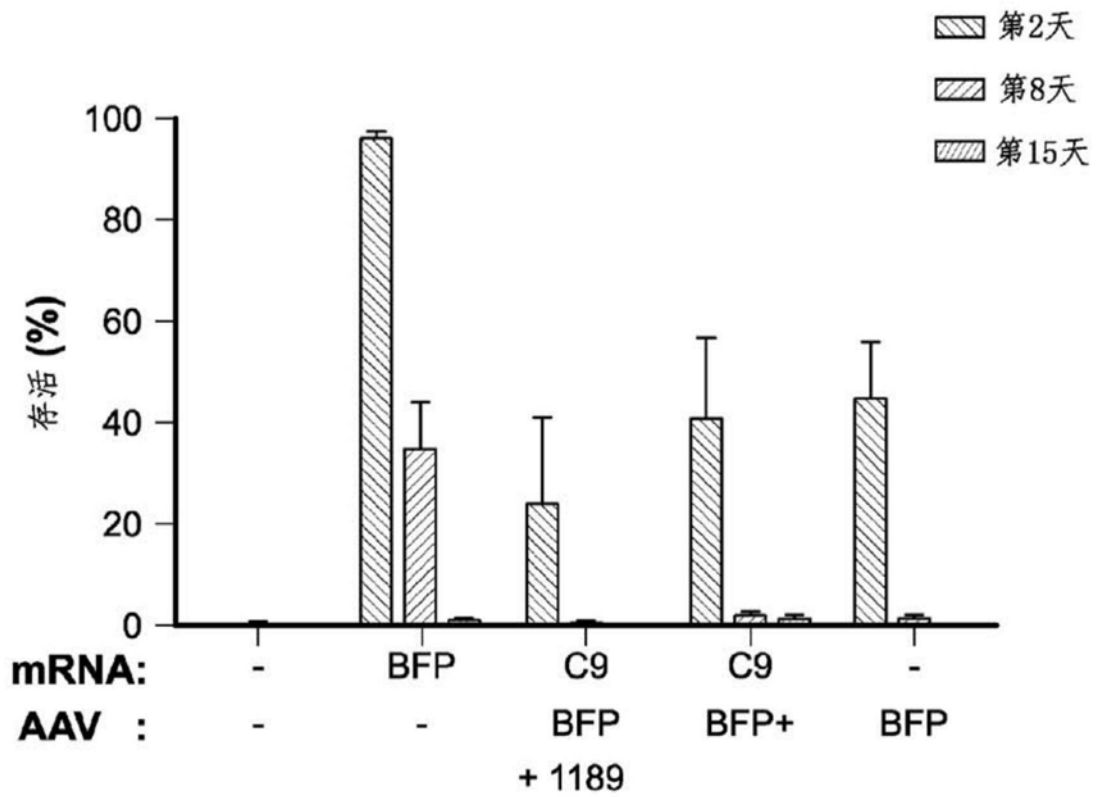


图3D

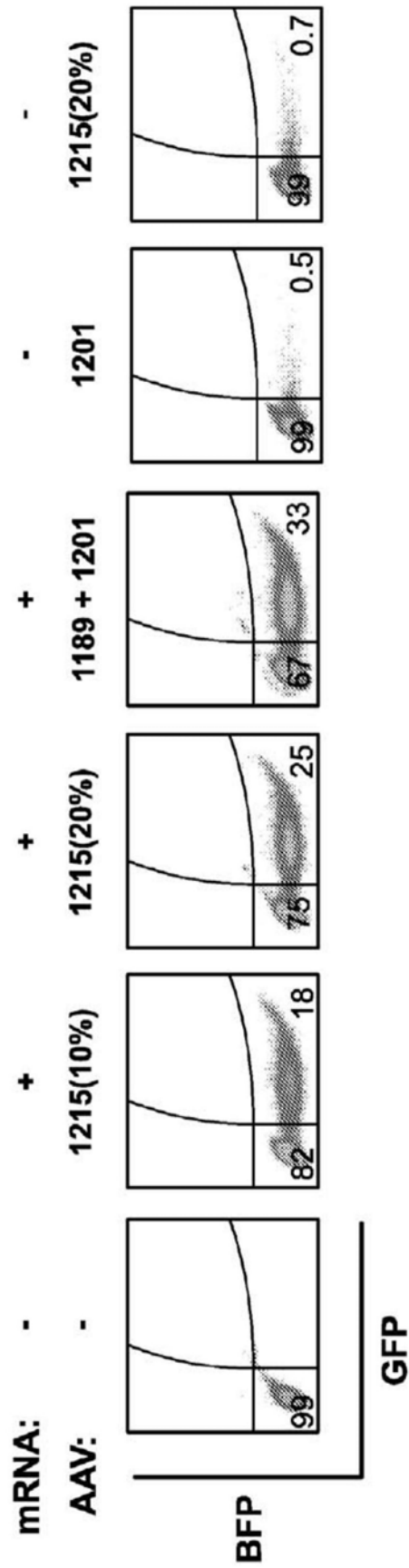


图3E

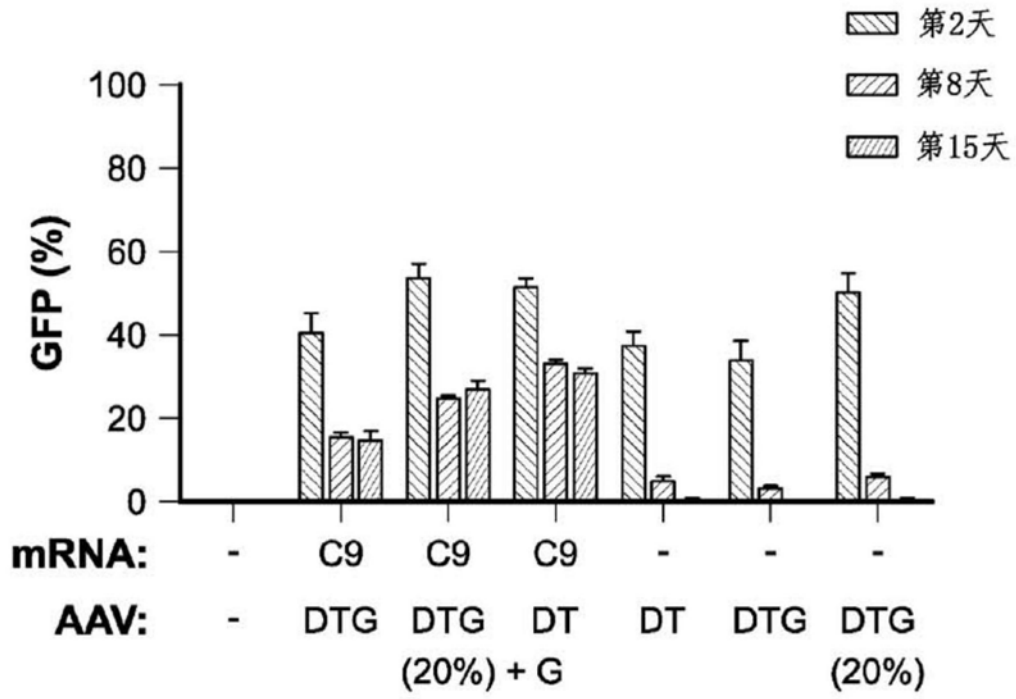


图3F

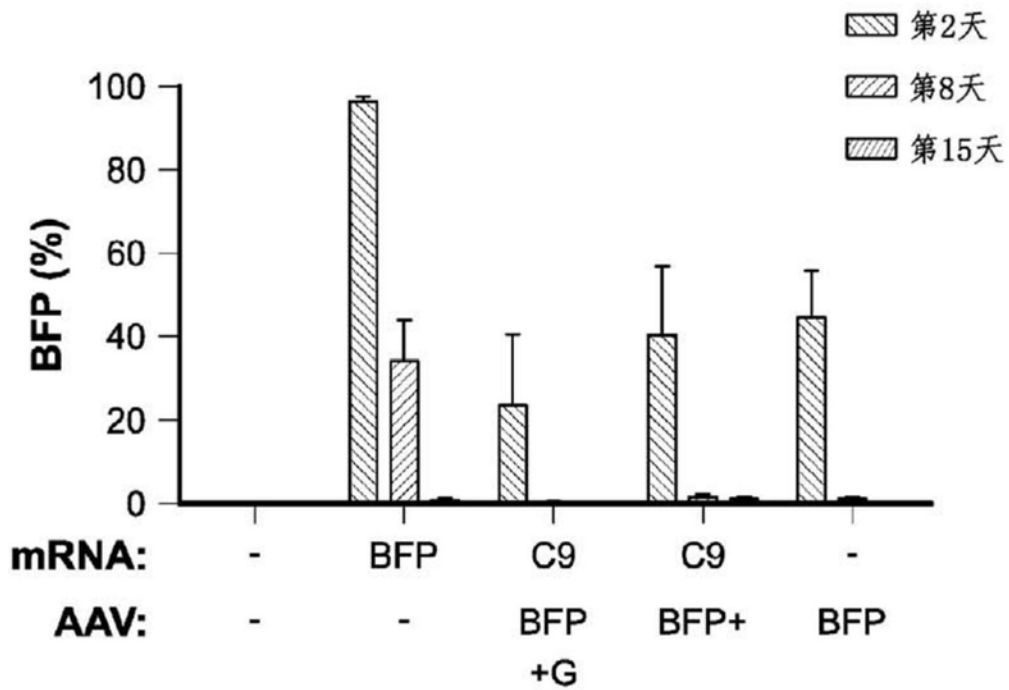


图3G

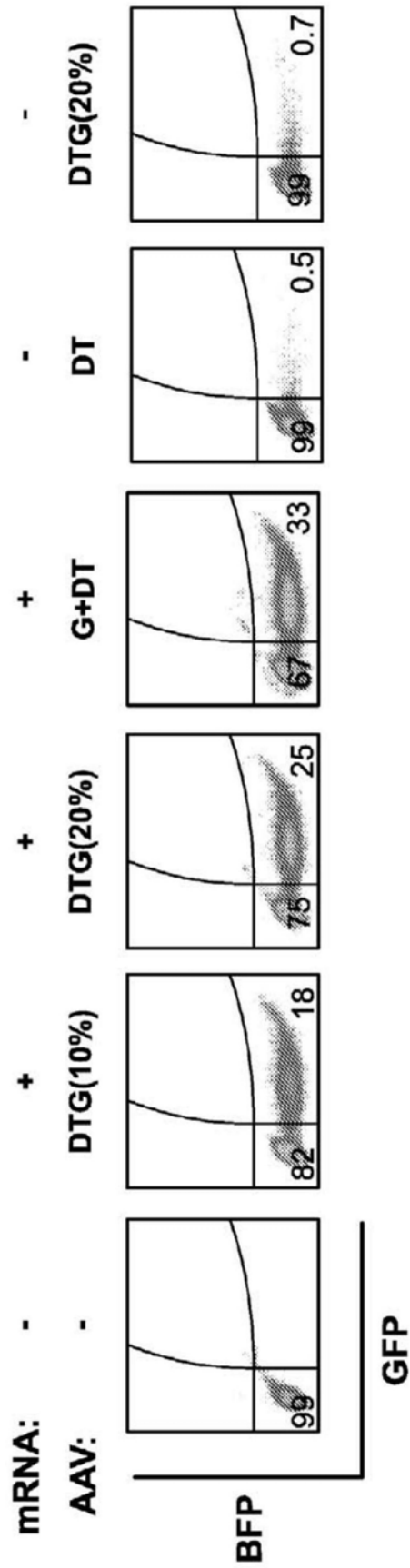


图3H

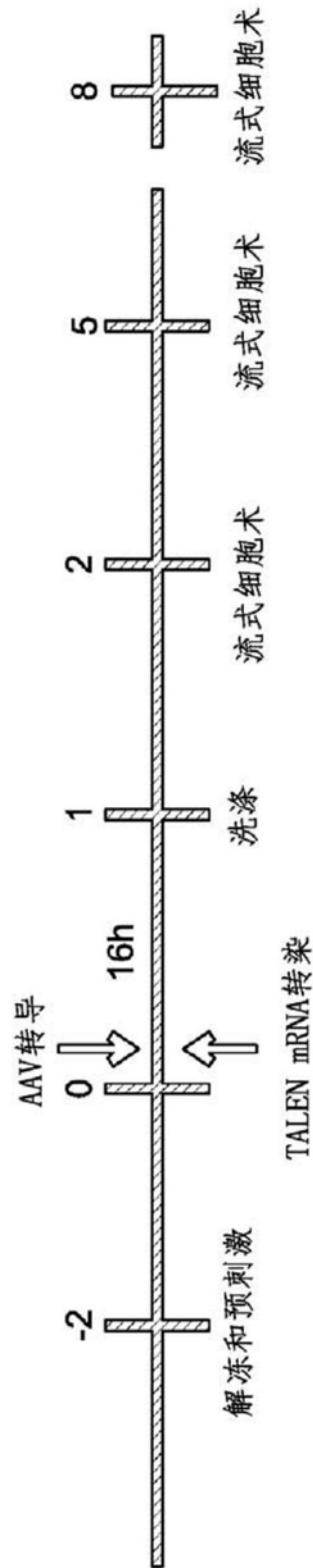


图4A

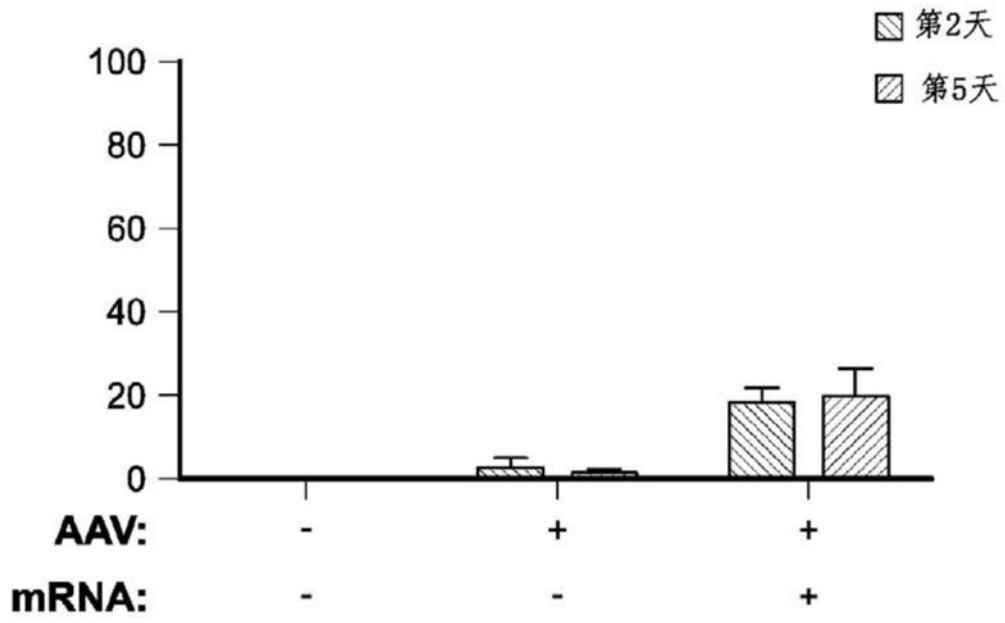


图4B

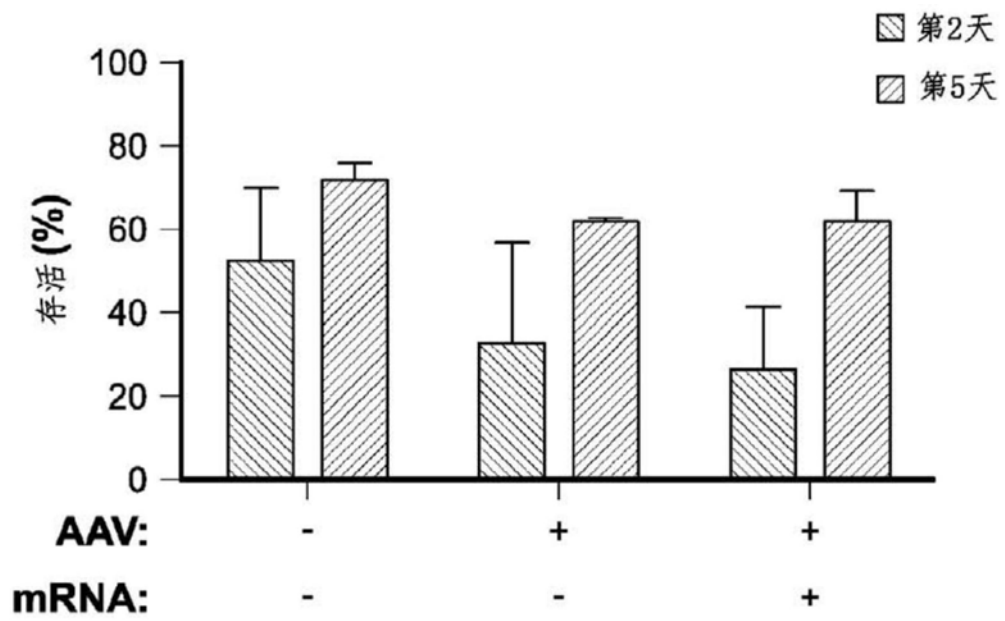


图4C

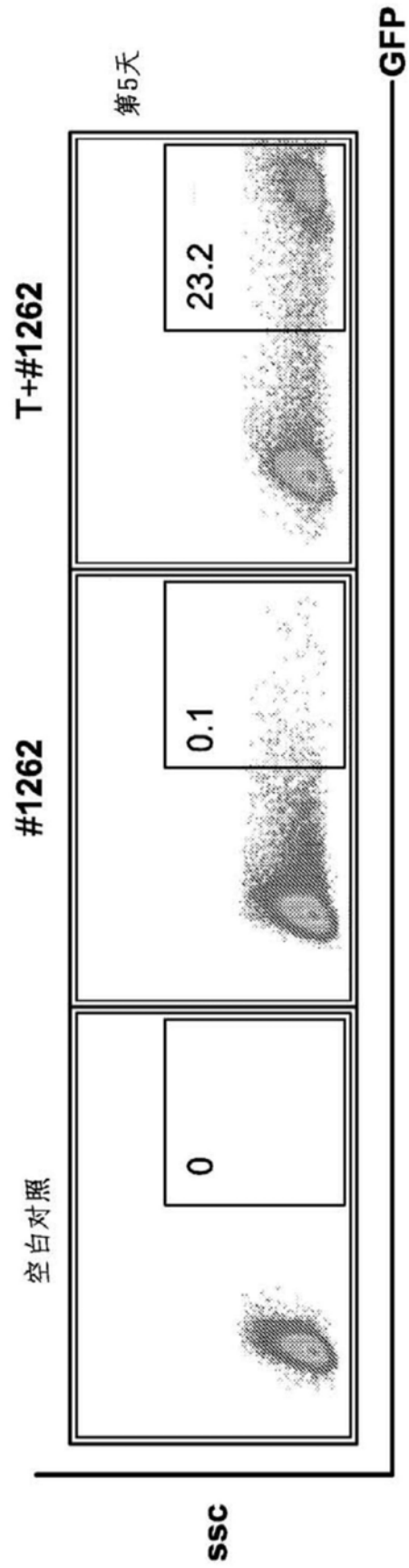


图4D

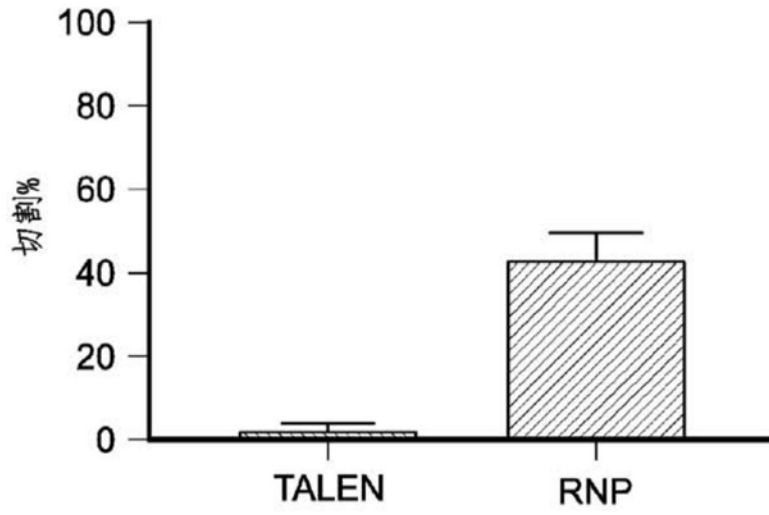


图5A

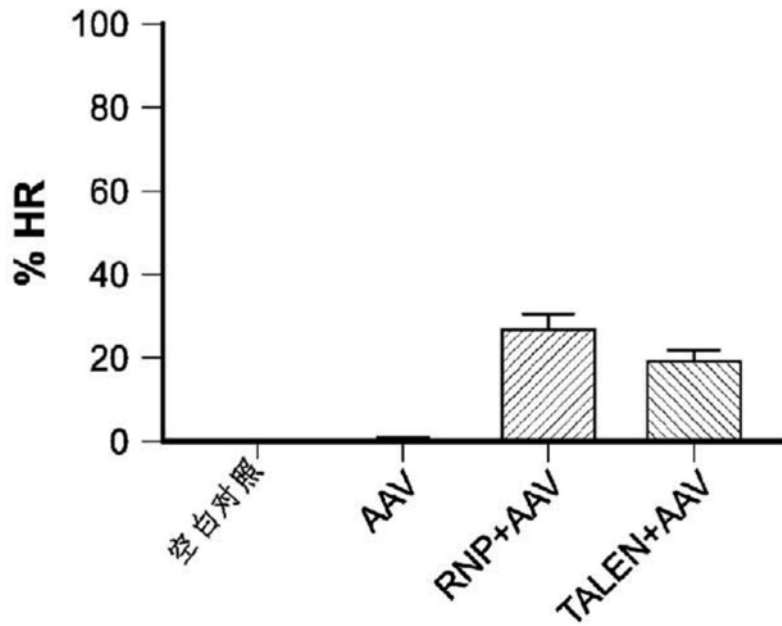


图5B

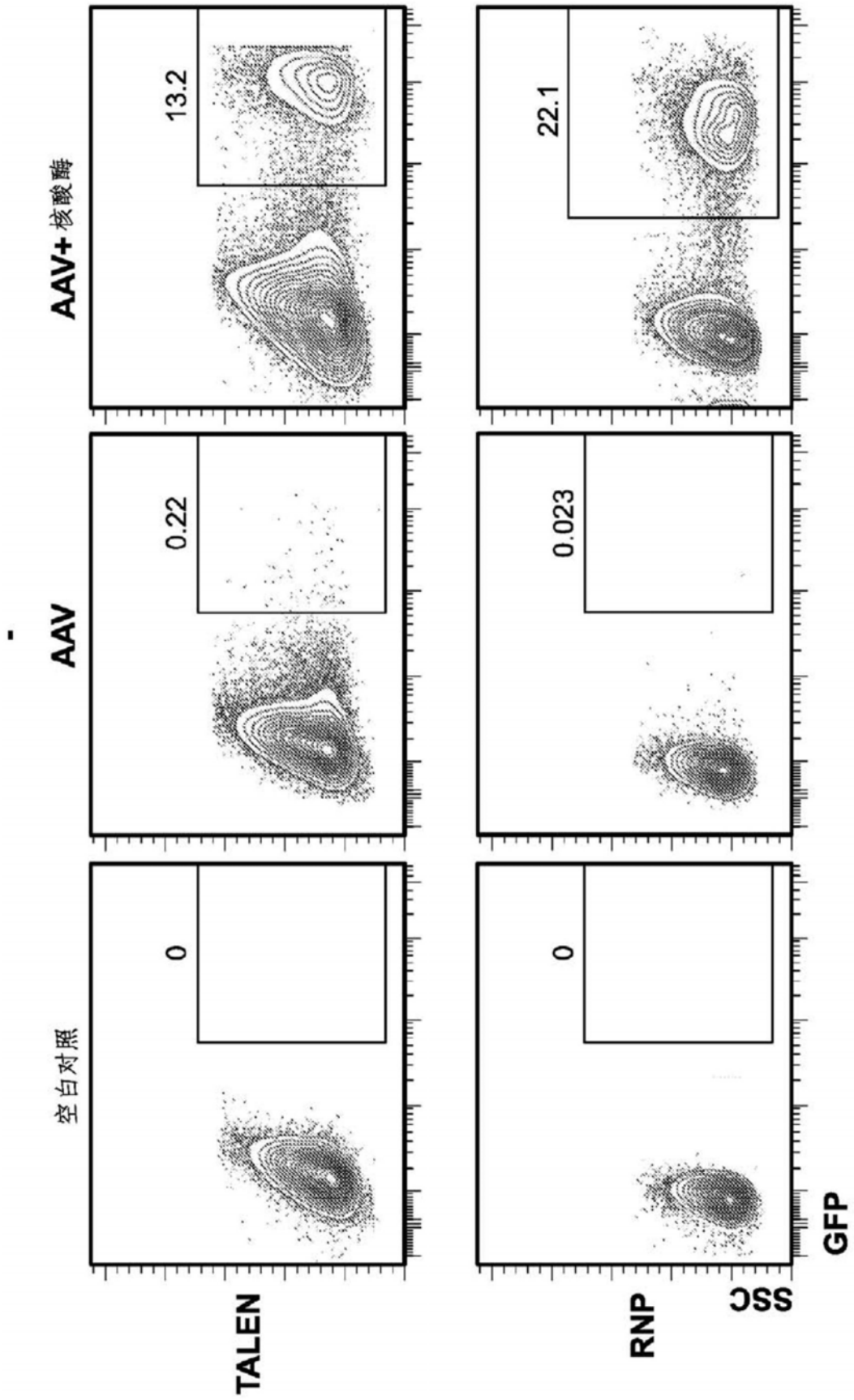


图5C

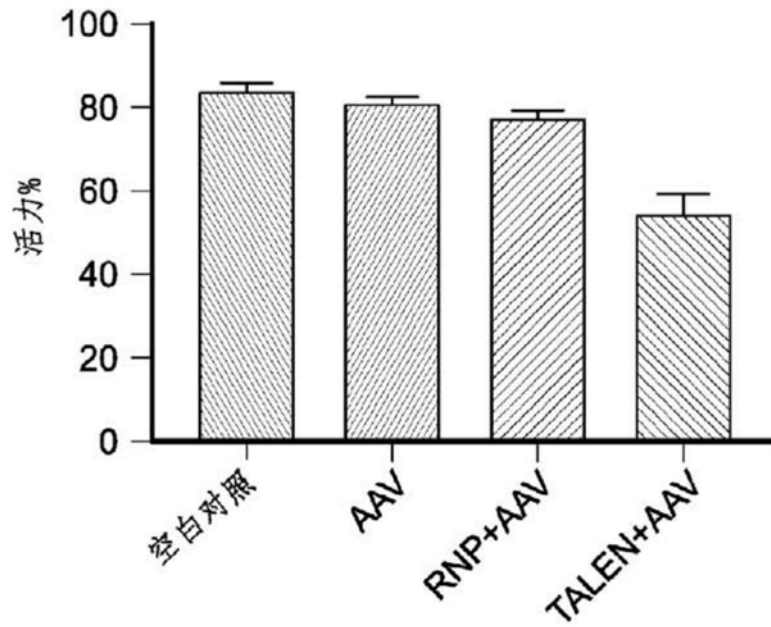


图5D

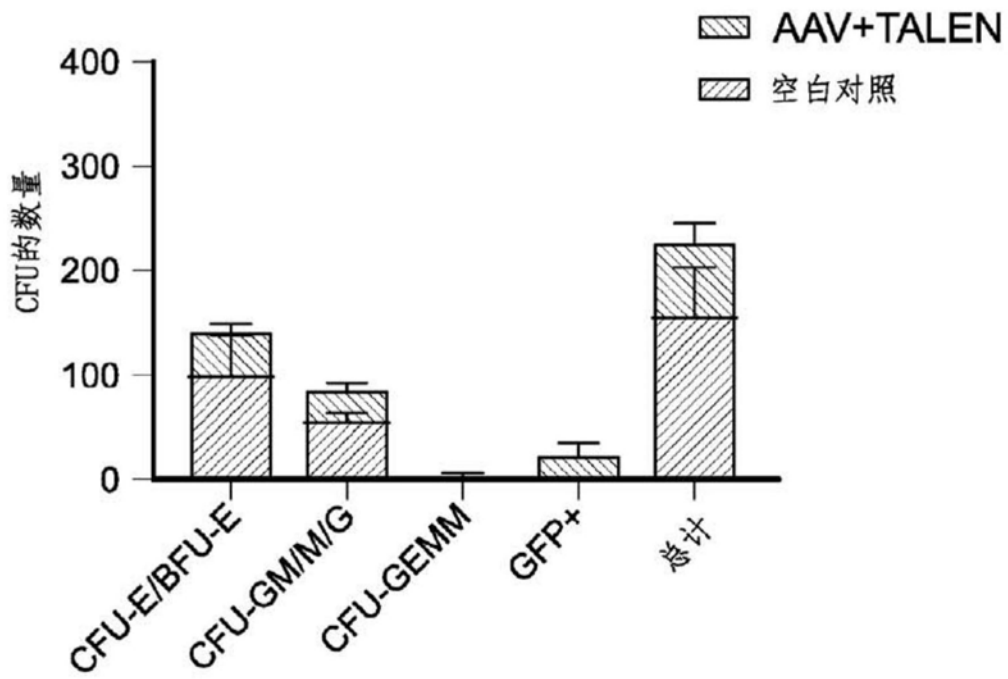


图5E

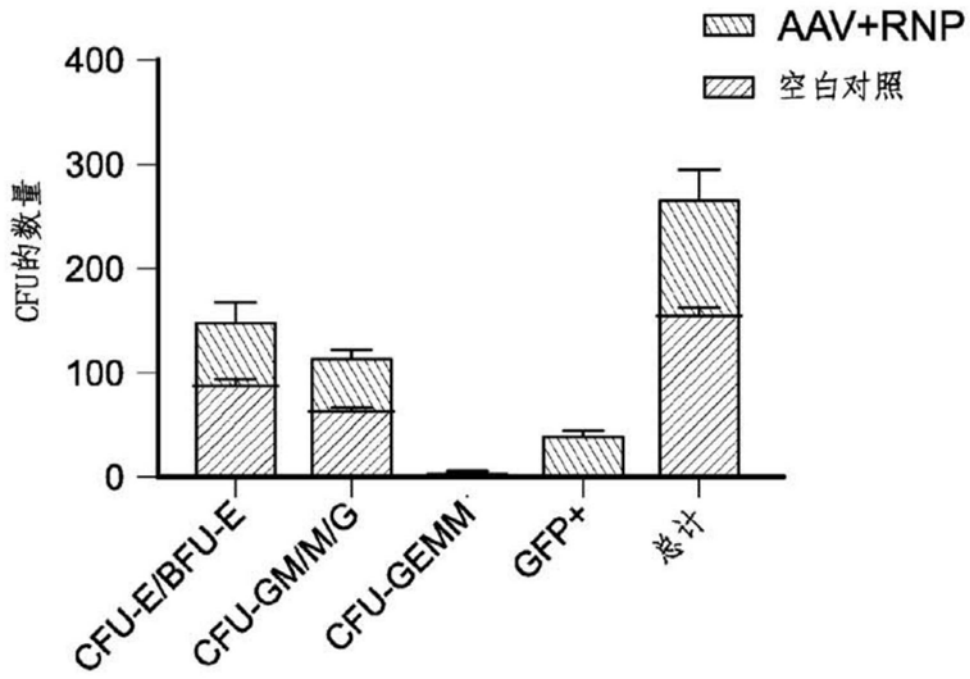


图5F

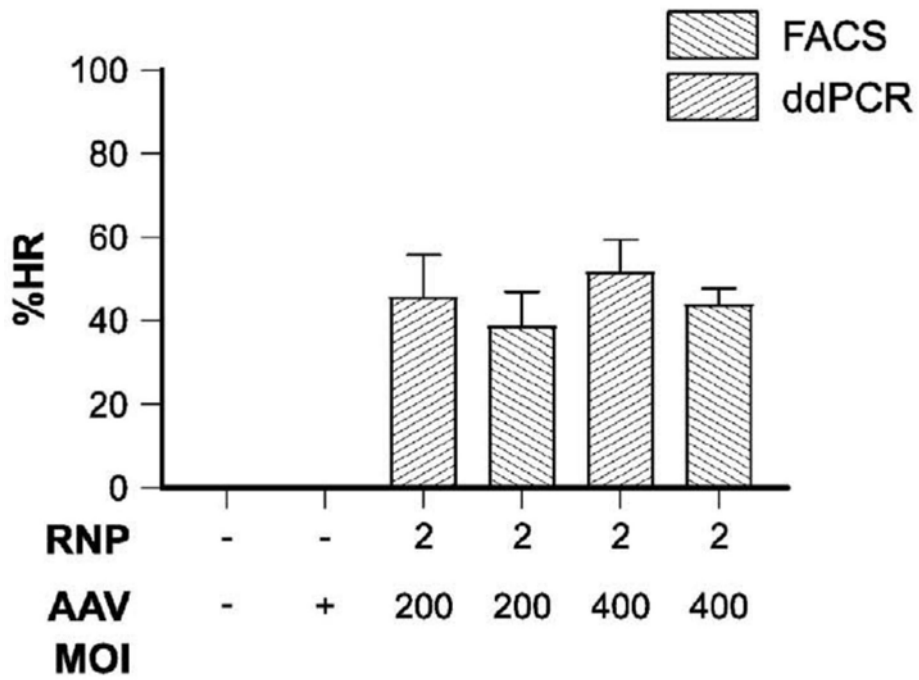


图5G

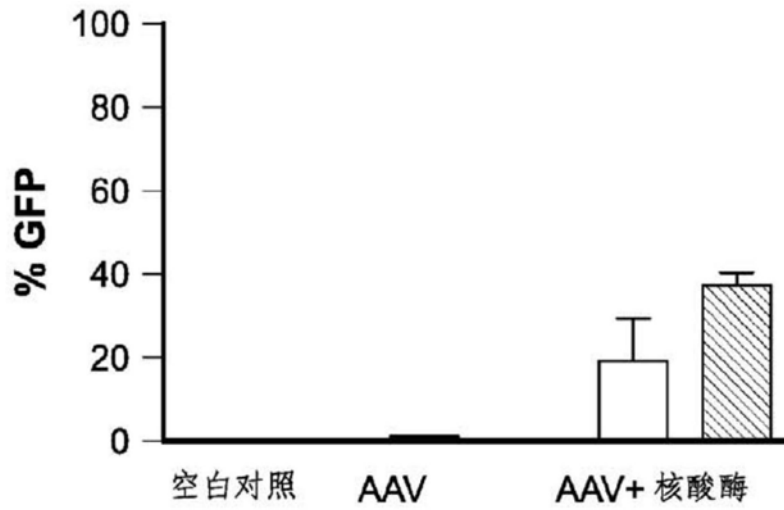


图6A

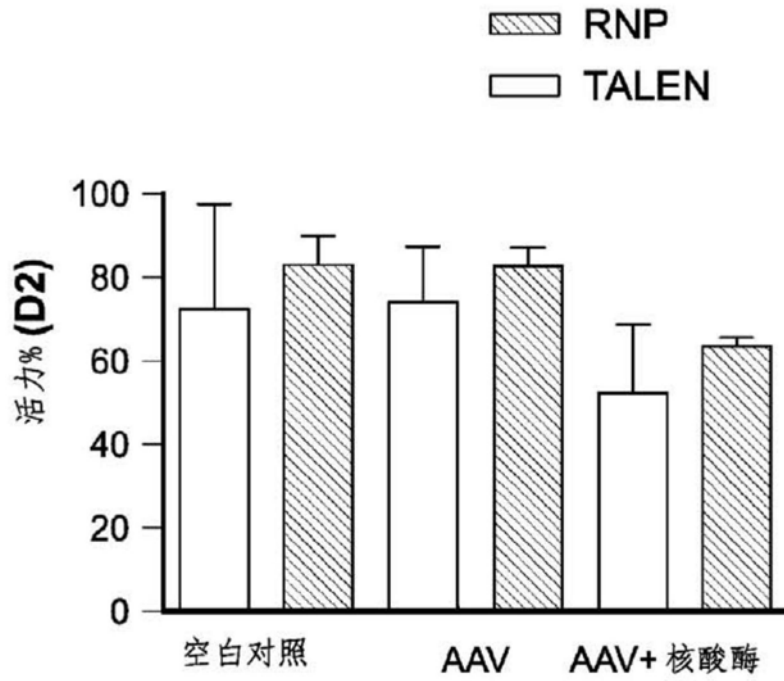


图6B

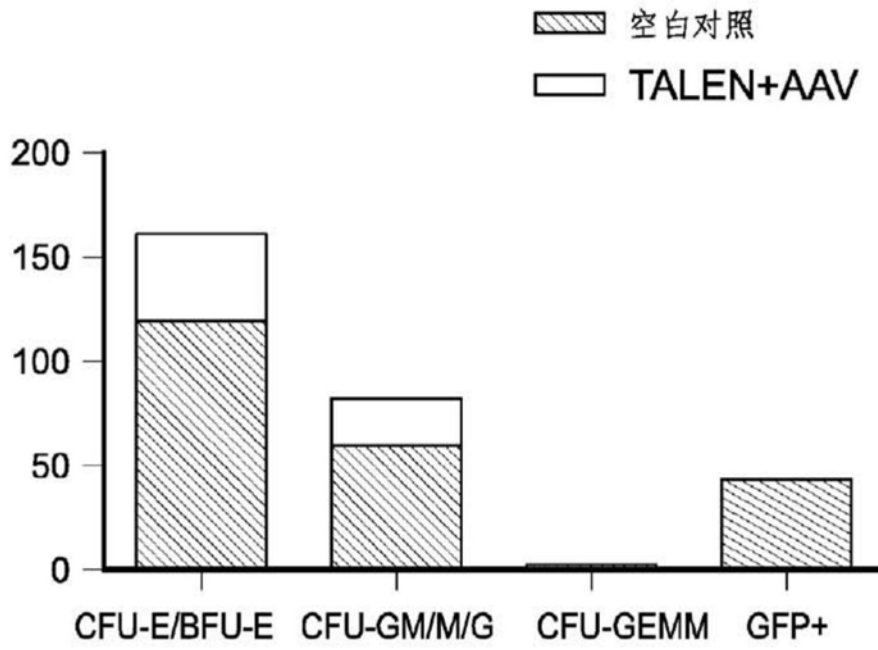


图6C

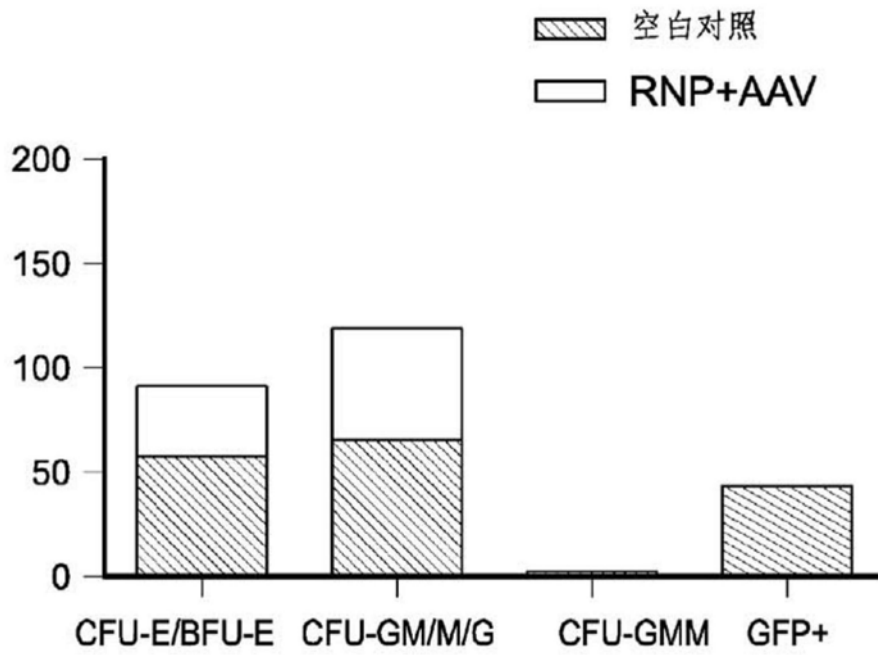


图6D

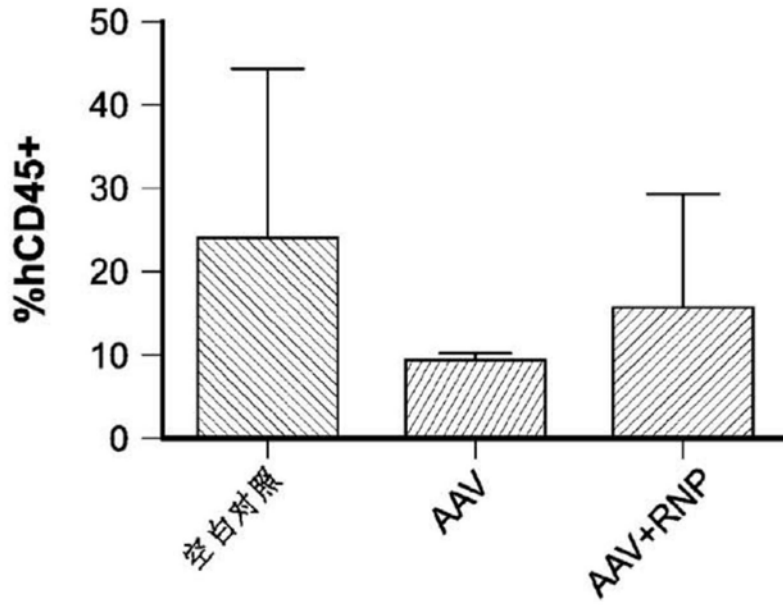


图7A

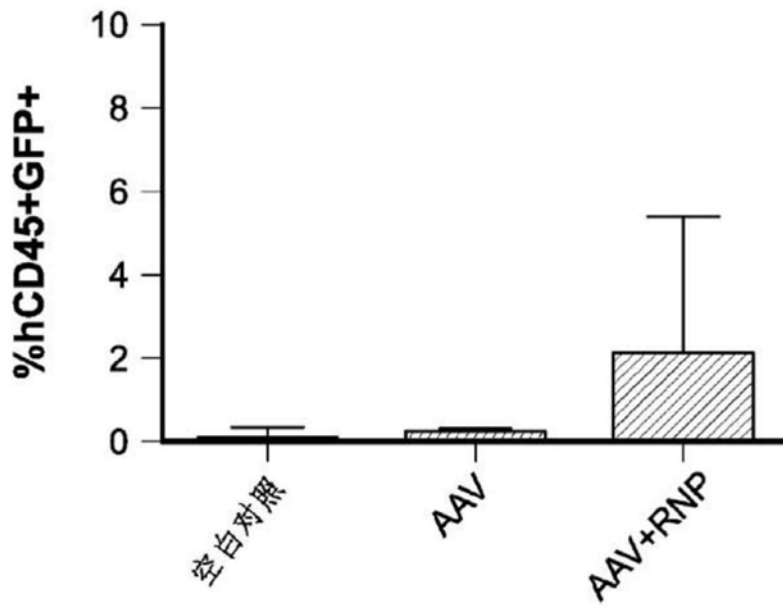


图7B

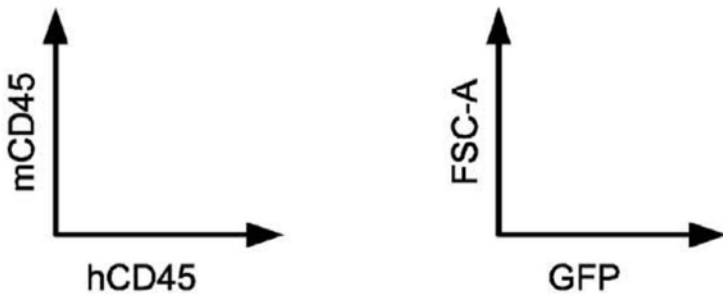
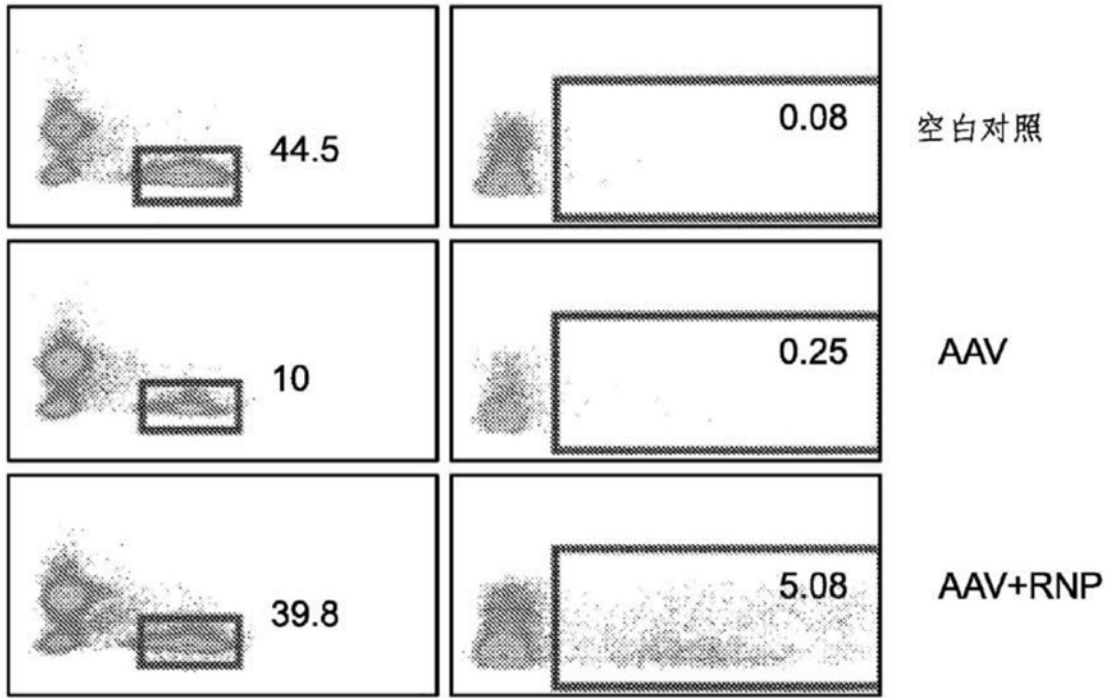


图7C

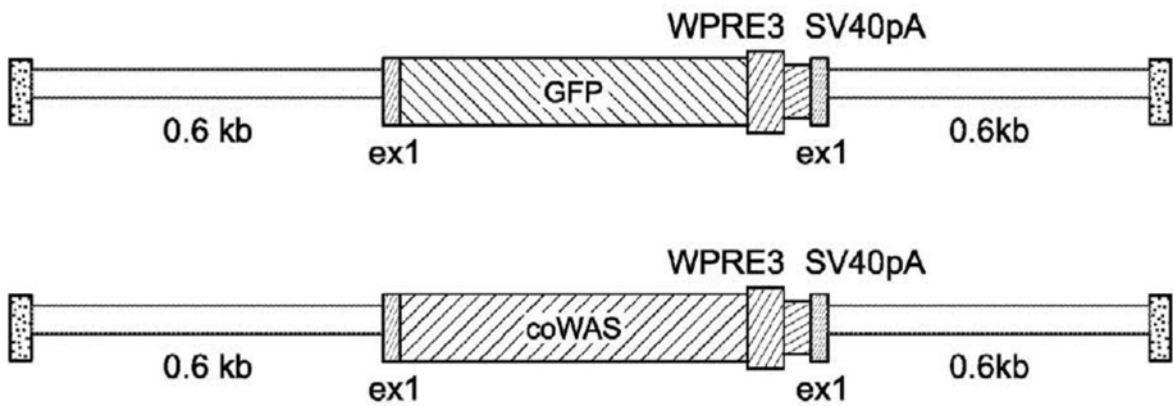


图8

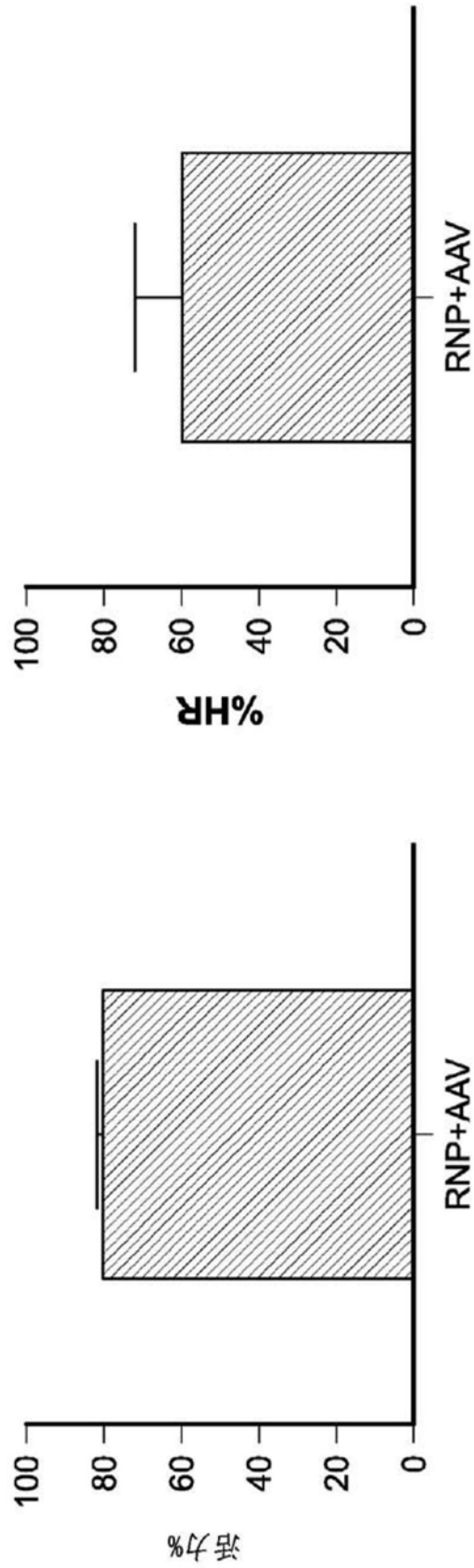


图9A

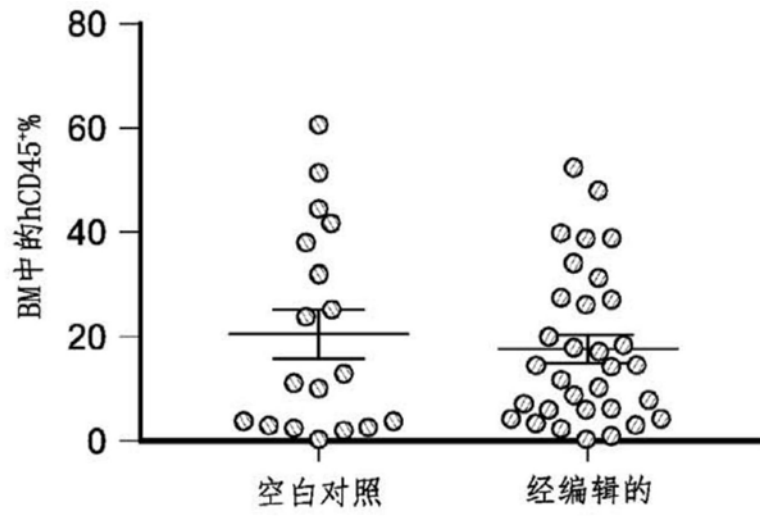


图9B

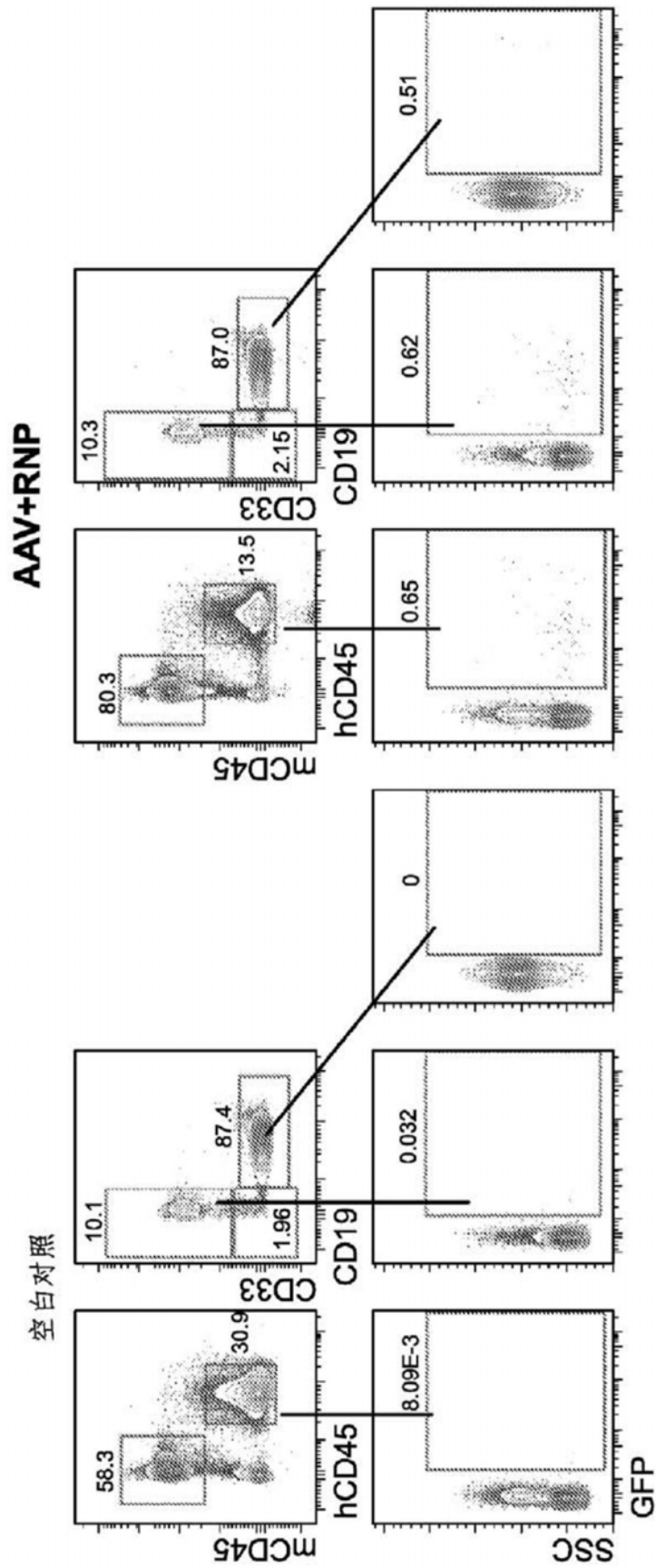


图9C

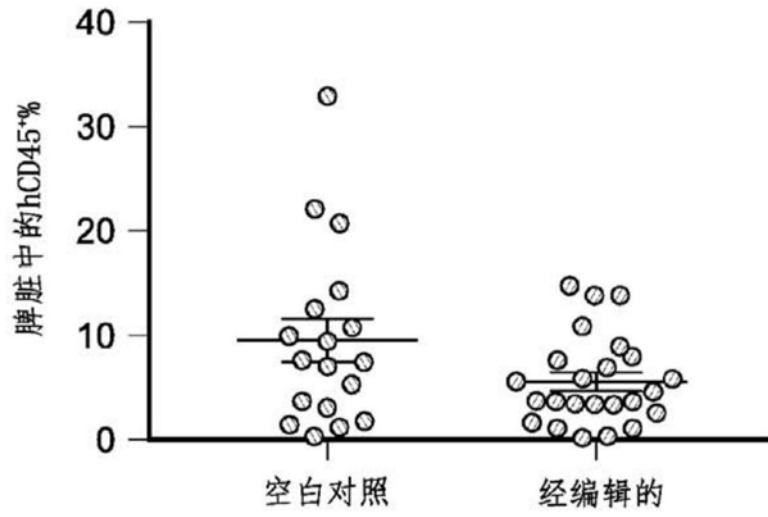


图9D

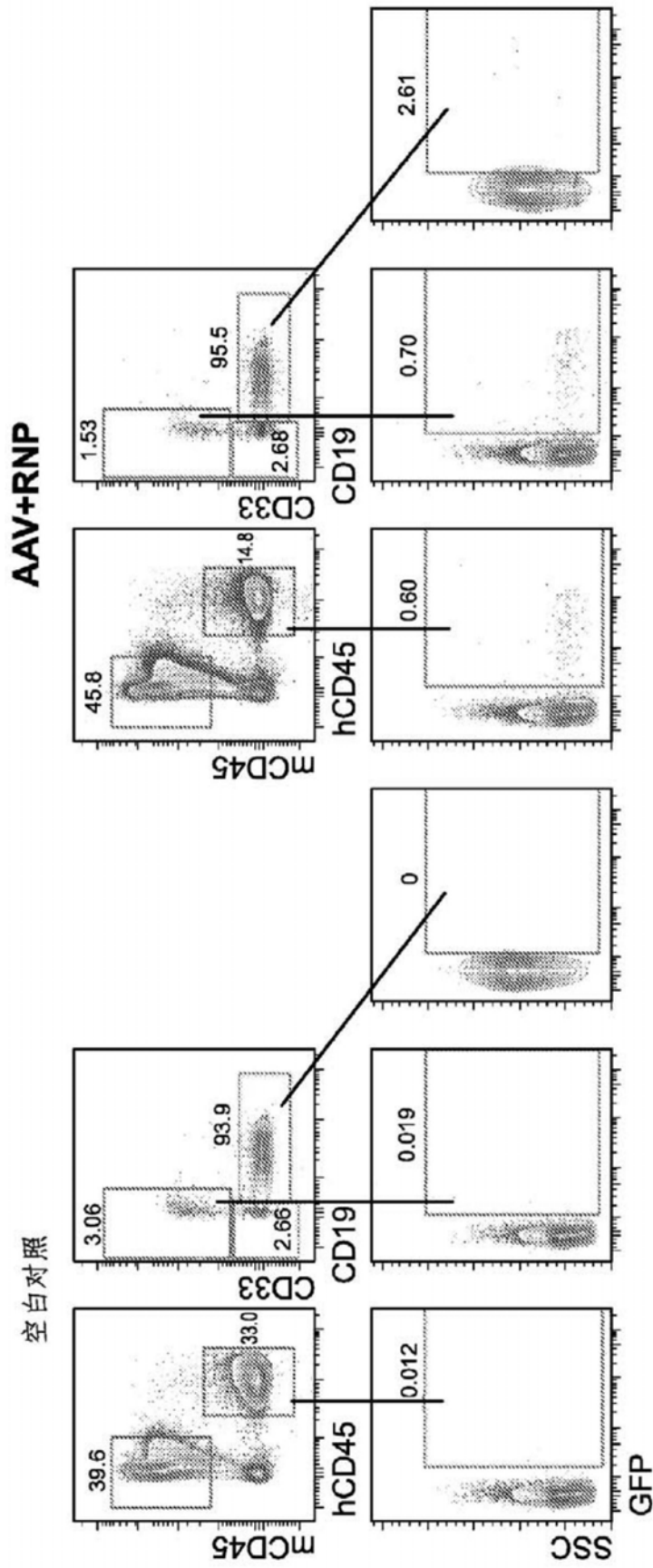


图9E

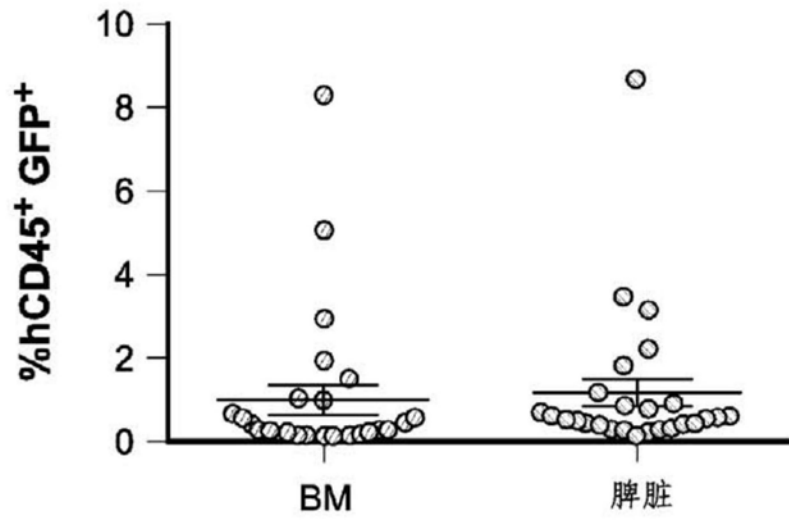


图9F

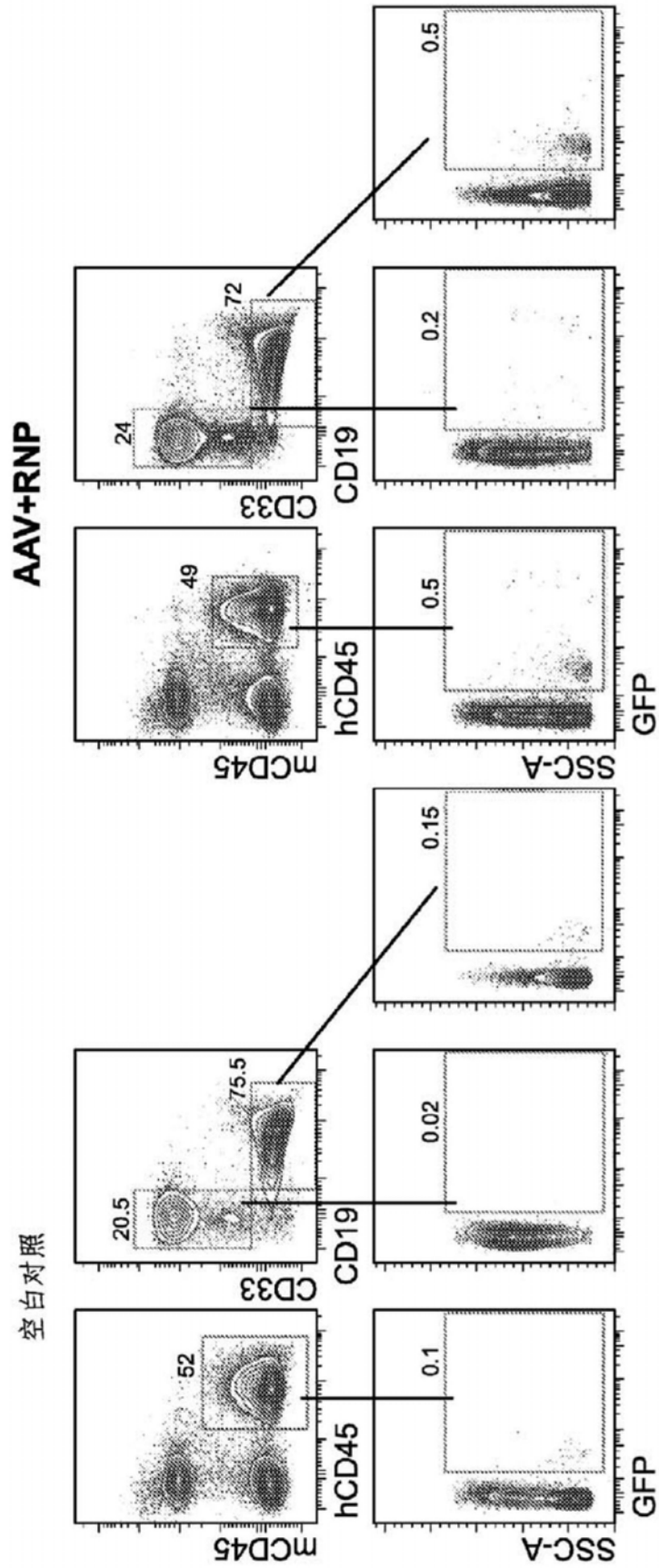


图10A

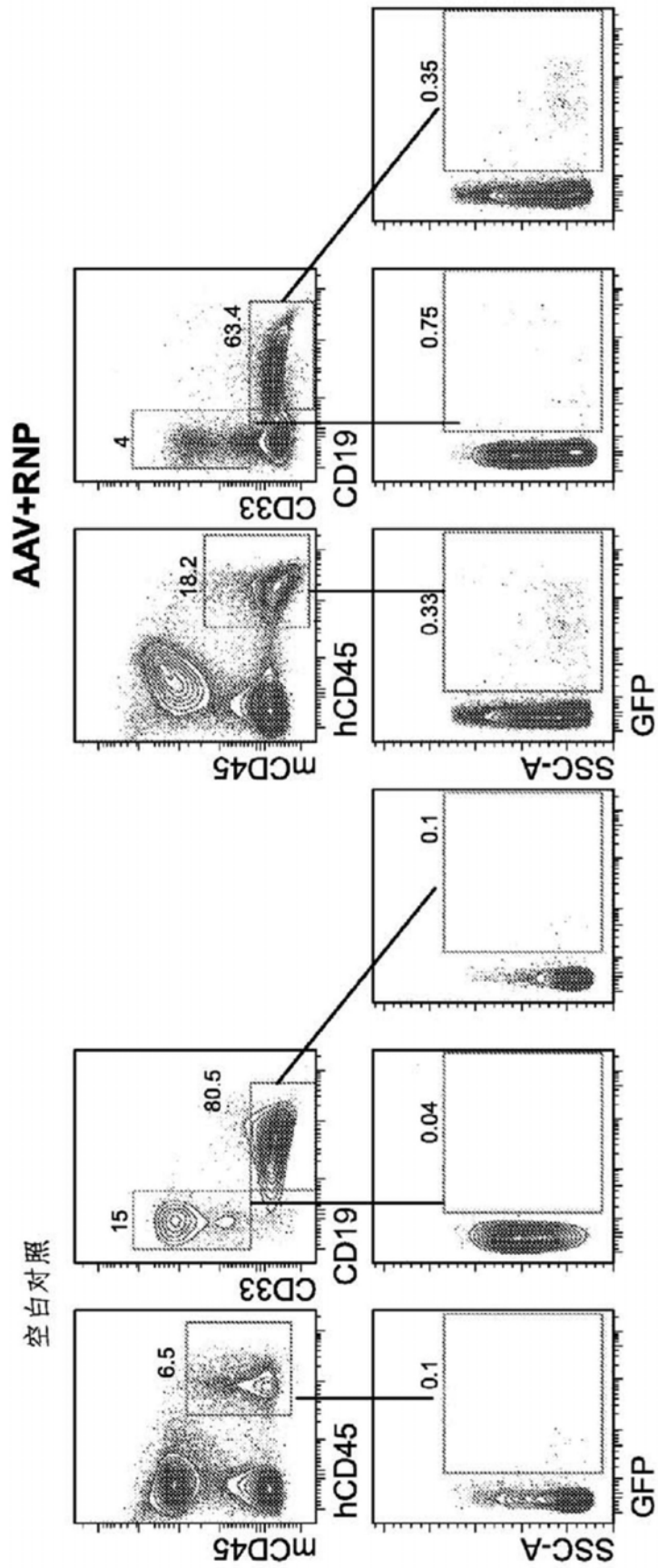


图10B

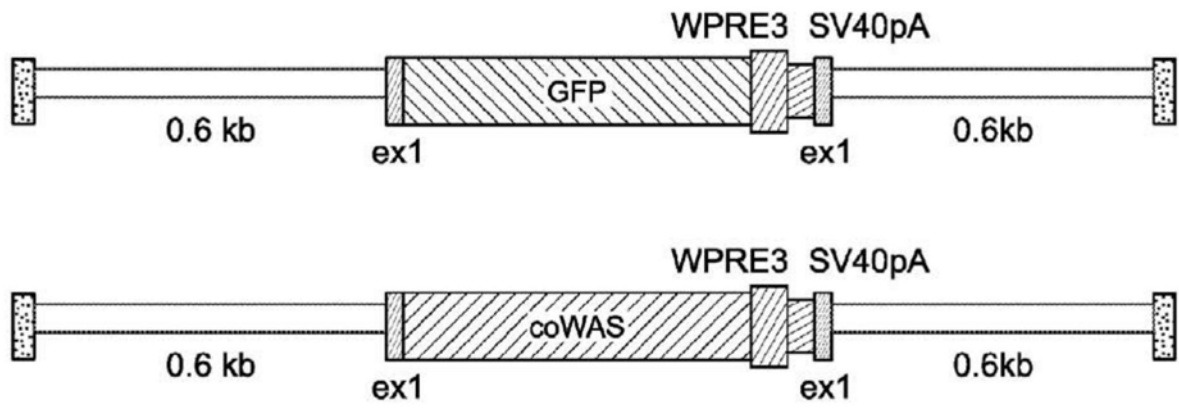


图11A

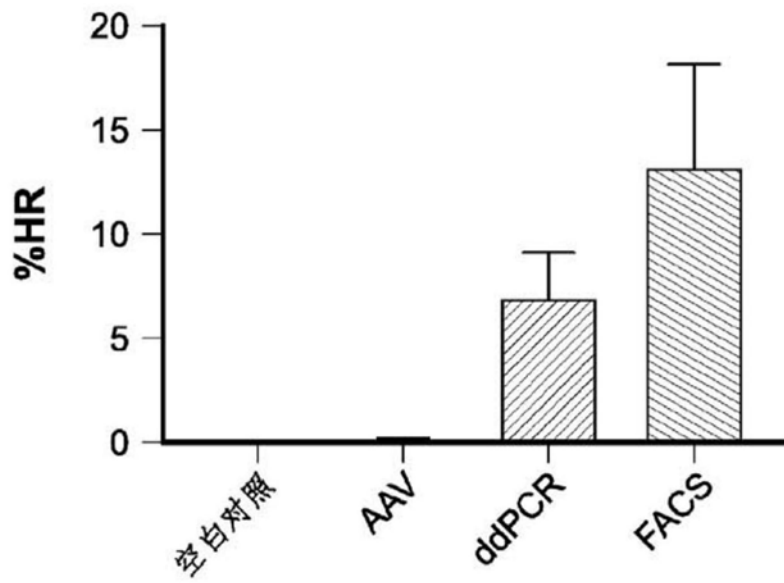


图11B

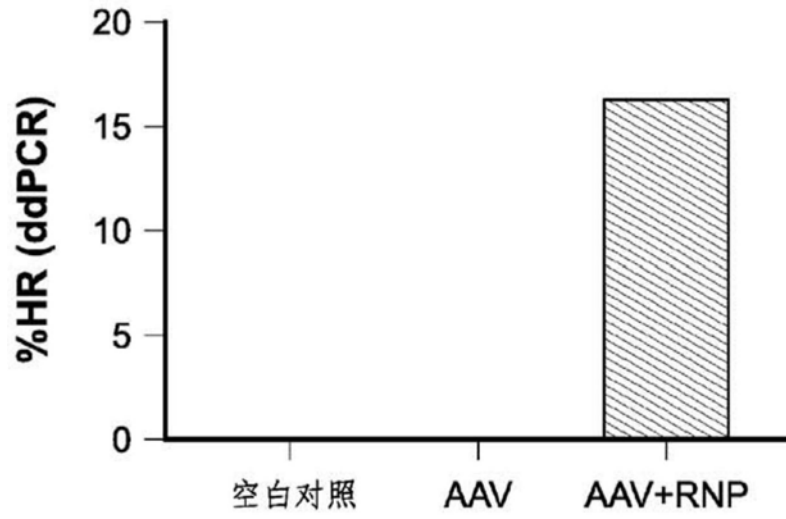


图11C